

# Kronik Hepatit Tedavisinde Oral Antiviraller



Dr.Yunus GÜRBÜZ

# HBeAg (+) KHB'nin Doğal Süreci



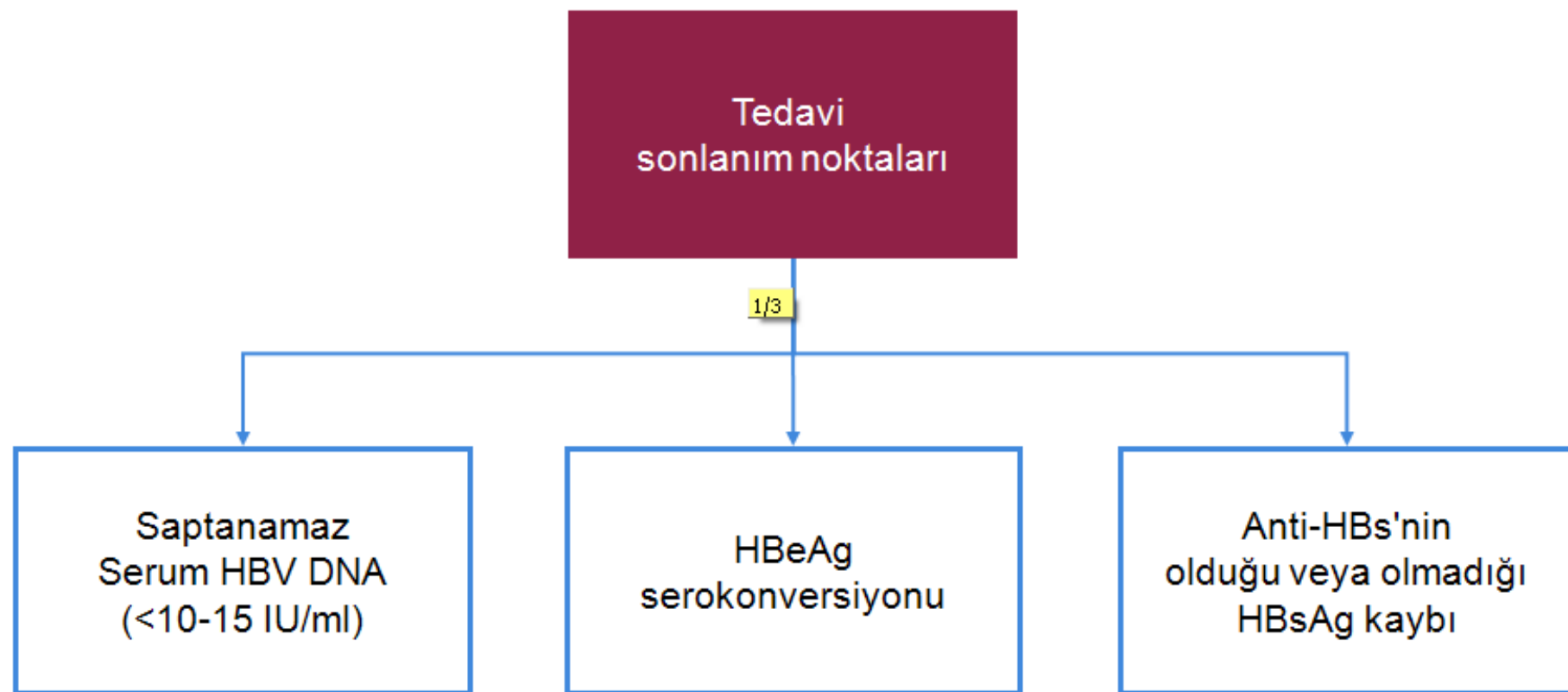
EASL Jury, J Hepatol 2003;38:533-40  
Hsu YS et al. Hepatology 2002;35:1522-7

# Hepatit B Tedavisinin Amacı

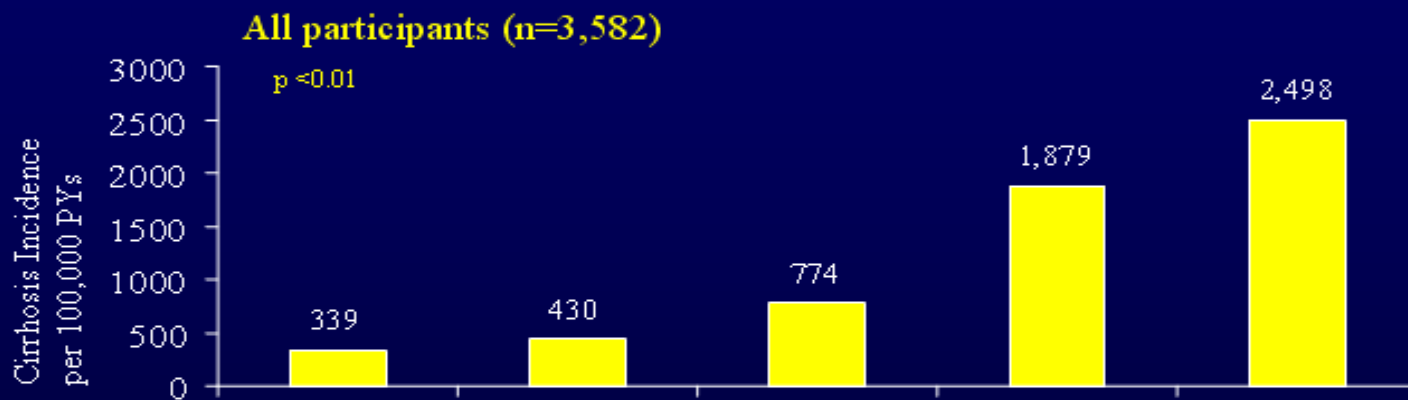
- ◆ HBV replikasyonunu kalıcı halde baskılamak ve karaciğer hastalığının remisyonunun sağlanmasıdır

\*AASLD 2009

# KHB'de mevcut tedavi sonlanım noktaları



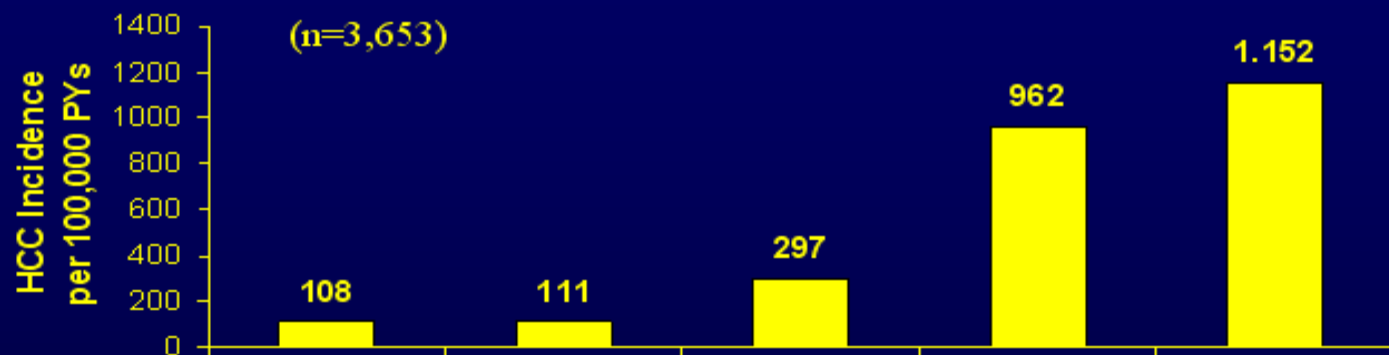
## HBV viral yükü siroz için bağımsız bir risk faktörüdür



| HBV DNA (copies/mL)                | <300      | 300—<10 <sup>4</sup> | 10 <sup>4</sup> —<10 <sup>5</sup> | 10 <sup>5</sup> —<10 <sup>6</sup> | ≥10 <sup>6</sup> |
|------------------------------------|-----------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| Multivariate adjusted RR* (95% CI) | 1.0 (ref) | 1.4 (0.9–2.2)        | 2.5 (1.8–3.8)                     | 5.9 (3.9–9.0)                     | 9.8 (6.7–14.4)   |
| p value                            | —         | NS                   | <0.001                            | <0.001                            | <0.001           |

\*Cox proportional hazards models were used to estimate relative risk  
 Relative risk adjusted for age, gender, cigarette smoking, alcohol consumption  
 Iloeje UH, et al. Gastroenterology 2006; 130:678–686

## HBV viral yükü HSK için bağımsız bir risk faktörüdür



| HBV DNA (copies/mL) | <300      | 300-<10 <sup>4</sup> | 10 <sup>4</sup> -<10 <sup>5</sup> | 10 <sup>5</sup> -<10 <sup>6</sup> | ≥10 <sup>6</sup> |
|---------------------|-----------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| Crude HR (95% CI)*  | 1.0 (ref) | 1.0 (0.5-2.2)        | 2.7 (1.3-5.6)                     | 8.9 (4.6-17.5)                    | 10.7 (5.7-20.1)  |
| p value             | -         | NS                   | 0.006                             | <0.001                            | <0.001           |

\*Cox proportional hazards models

Chen CJ, et al. JAMA 2006; 295:65-73

# Siroz riskini artıran faktörler

- ◆ İleri yaş(enfeksiyon yaşı)
- ◆ HBV genotip C
- ◆ Aşırı alkol tüketimi
- ◆ Koinfeksiyon(HCV,delta, HIV)
- ◆ Karsinojen maddeler
  - Aflatoksin,
  - Sigara

Jim HJ.Hepatology 2006.43:S173-181  
Farrowich G. Semin Liver Dis 2003;23:47-58  
McMahon BJ.Ann Intern Med 2001;759-768

# HSK riskini artıran faktörler

- ◆ Erkek cinsiyet
- ◆ Ailede HSK bulunma öyküsü
- ◆ İleri yaş
- ◆ Anti-HBe gelişmiş hastalarda yeniden HBeAg gelişimi
- ◆ Sirozun mevcudiyeti(%50-70 hastada)
- ◆ Aşırı alkol tüketimi
- ◆ Karsinojen maddeler
  - Aflatoksin,
  - Sigara

Jim HJ.Hepatology 2006;43:S173-181  
Farrowich G. Semin Liver Dis 2003;23:47-58  
McMahon BJ. Ann Intern Med 2001;759-768



# HBV infeksiyonunda kullanılan tanımlar ve tanı kriterleri

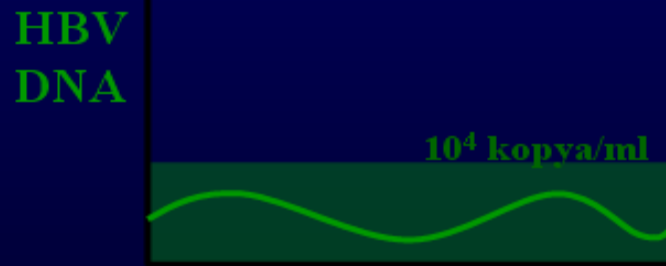
## İnaktif Hepatit B Taşıyıcılığı

- ◆ HBsAg-pozitif > 6 ay
- ◆ HBeAg-negatif, AntiHBe-pozitif
- ◆ Serum HBV DNA < 2 000 IU/ml
- ◆ Kalıcı normal ALT ve AST düzeyleri

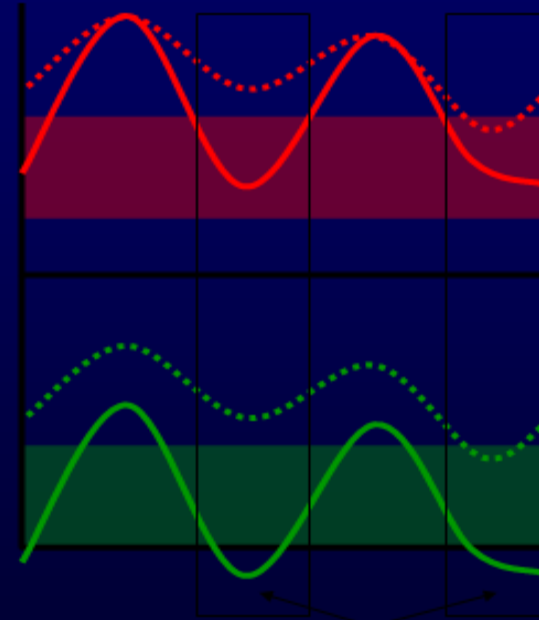
## Kronik Hepatit B

- ◆ HBsAg-pozitif > 6 ay
- ◆ Serum HBV DNA > 20 000 IU/ml(HBeAg negatif hastalar için >2 000 IU/ml
- ◆ ALT ve AST düzeyleri sürekli veya aralıklı yüksek

# İnaktif taşıyıcı ve HBeAg(-) KBH



## HBeAg(-) kronik B hepatiti



İnaktif taşıyıcıyla karıştırılabilir

# Hepatit B'nin Akut Alevlenmesi

Kronik hepatit B seyrinde ALT değerinin zaman zaman normalin üst sınırını 10 kat aşması

ve

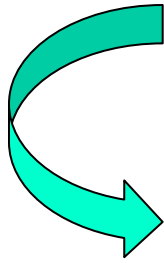
En az baz değerinin iki katına ulaşması

# Hepatit B'nin Reaktivasyonu

İyileşmiş veya inaktif taşıyıcılık durumundaki bir kişide kronik hepatit bulgularının yeniden ortaya çıkması

# TEDAVİYE CEVAP TANIMLARI

Biyokimyasal yanıt



Serum ALT'sinin normal sınırlara düşmesi



# Oral antiviral ilaç tedavisinde virolojik yanıt tanımları



**Virolojik Yanıt** duyarlı PCR testleri ile HBV DNA'nın tespit edilemeyen düzeylere inmesi olarak tanımlanmaktadır.

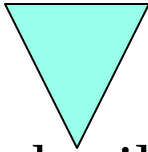


**Kısmi virolojik yanıt** Tedaviye uyum gösteren hastalarda tedavinin 6. Ayından sonra en azından 1 log<sub>10</sub> IU/mL den fazla düşme olması fakat hala HBV DNA düzeylerinin tedavinin 6.ayında tespit edilmesidir.



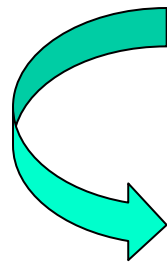
**Primer yanıtsızlık** tedavinin 3.ayında HBV DNA'nın baz değerinden 1 log<sub>10</sub> IU/ml den daha az düşme olması olarak tanımlanır

## Virolojik rölaps



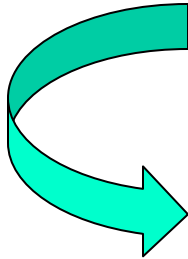
Tedavinin kesilmesinden sonra en az 1 ay ara ile iki kez ölçülen serum HBV DNA düzeyinde 1 log10 IU/ml artış.

# Serolojik Yanıt



HBeAg Serokonversiyonu

HBeAg kaybı, antiHBe gelişimi



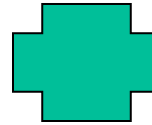
HBsAg Serokonversiyonu

HBsAg kaybı, antiHBs gelişimi

# Histolojik yanıt

Tedavi öncesi karaciğer biyopsisiyle kıyaslandığında ;

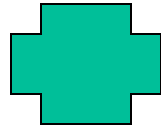
- ◆ Histolojik aktivite indeksinde en az iki puan azalma



- ◆ Fibrozis skorunda kötüleşme olmaması

Tam cevap

Biyokimyasal yanıt



Virolojik yanıt bulunması



HBsAg kaybı

# Değerlendirme zamanı;

Tedavi süresince(On-therapy)

Tedavi sonunda(End-of-therapy)

Tedavinin kesilmesinden sonra(Off-therapy)

Kalıcı yanıt(KY-6): tedavi sonu 6.ayda

Kalıcı Yanıt(KY-12):tedavi sonu 12.ayda

# Nükleoz(t)id analoglarına antiviral direnç tanımları

Virolojik breakthrough;

Tedavi esnasında virolojik yanıt alındıktan sonra  
serum HBV DNA düzeyinde 1 log<sub>10</sub> artış(10 kat)

# Viral rebound

Tedavi sürerken virolojik yanıt alındıktan sonra serum HBV DNA'nın 20,000 IU/ml'nin veya tedavi öncesi değerlerin üzerine çıkması



# Biyokimyasal breakthrough

Tedavi sürerken elde edilen ALT  
normalleşmesinden sonra yeniden ALT'nin  
normalin üst sınırını aşması

# Genotipik Direnç

Kullanılan nükleozid analoguna karşı in vitro testlerle dirençli mutasyonların tespiti

# Fenotipik Direnç

Verilen NA'ya karşı duyarlılığın azaldığının in vitro testlerle gösterilmesi (inhibitör konsantrasyonlarla artışın gösterilmesiyle)

# HEPATİT B'DE TEDAVİ ENDİKASYONLARI

# Hangi hastalara tedavi uygulanmalı

- ◆ HBV DNA > 2000 IU/ml,
- ◆ ALT > UNL
- ◆ Karaciğer biyopsisi veya noninvazif yöntemlerle karaciğerde orta veya şiddetli nekroinflamasyon olan veya en azından orta derecede fibrozis olan hastalarda tedavi düşünülmelidir

# Hangi hastalara tedavi uygulanmalı

- ◆ ALT düzeyleri normal olsa bile diğer iki kriteri karşılayan hastalarda tedavi başlanabilir.
- ◆ Tedavi kararı alırken yaş, sağlık durumu, ailede HSK veya siroz hikayesi ve ekstra hepatik bulgular dikkate alınmalıdır

# İmmunotolerant hastalar

- HBeAg (+),
- <30 yaş
- ALT < UNL
- HBV DNA yüksek
- Ailesinde HSK veya siroz öyküsü bulunmayan ve karaciğer hastalığı bulgusu yok

Bu hastalarda hemen karaciğer biyopsisi ve tedavi endikasyonu yoktur, 3-6 ay arayla takibi zorunludur.

- ◆ Otuz yaşın üzerinde ve/veya ailesinde HSK veya siroz öyküsü olan kişilerde karaciğer biyopsisi ve tedavi düşünülmelidir.

HBeAg(+), HBV DNA >20,000 IU/ml  
ALT>2xUNL

- ◆ 3-6 ay tedavisiz takip, spontan HBeAg kaybı yoksa tedavi
- ◆ Biyopsi şart değil. Kompanse karaciğer ise takip için tedavi öncesi biyopsi yapılabilir
- ◆ İkter veya klinik dekompanse varsa hemen tedaviye başla
- ◆ HBeAg serokonversiyonu varsa 12 ay sonra tedaviyi sonlandır



HBeAg(+), HBV DNA >2000 IU/ml  
ALT>UNL

- ◆ Biyopside orta veya şiddetli enflamasyon veya fibrozis varsa tedavi

HBeAg(+), HBV DNA >2000 IU/ml  
ALT Normal

- ◆ 3-6 ay arayla takip
- ◆ 30 yaş üzeri, ailede siroz veya HCC olanlarda biyopsi düşün
- ◆ Biyopside orta veya şiddetli enflamasyon veya fibrozis varsa tedavi

# HBeAg pozitif kronik hepatit B tedavi endikasyonları

| HBV DNA          | ALT          | Tedavi önerisi                                                                                                     |
|------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>KASL 2007</b> |              |                                                                                                                    |
| >20000 IU/mL     | $\geq 2xUNL$ | 3-6 hafta gözle, spontan HBeAg kaybı yoksa tedavi et<br>ALT ve AST yüksekliği yanı sıra sarılık varsa hemen tedavi |
| >20000 IU/mL     | $< 2xUNL$    | Biyopside orta/şiddetli fibrozis varsa tedavi et                                                                   |

# HBeAg pozitif kronik hepatit B tedavi endikasyonları

| HBV DNA           | ALT     | Tedavi önerisi                                                                                                                                         |
|-------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>APASL 2008</b> |         |                                                                                                                                                        |
| >20000 IU/mL      | >5xUNL  | - Tedavi endikedir<br>- Eğer HBV DNA < $2 \times 10^6$ IU/mL ve hepatik dekompanseasyon riski yoksa, 3 ay süreyle serokonversiyon yönünden izlenebilir |
| >20000 IU/mL      | 2-5xUNL | Kalıcı ise(3-6 ay) veya hepatik dekompanseasyon riski varsa tedavi                                                                                     |
| >20000 IU/mL      | <2xUNL  | Biyopside orta/şiddetli fibrozis varsa tedavi et                                                                                                       |

## HBeAg pozitif kronik hepatit B tedavi endikasyonları

| HBV DNA | ALT | Tedavi önerisi |
|---------|-----|----------------|
|---------|-----|----------------|

### ABD ALGORİTM 2008

|                    |        |                                                                     |
|--------------------|--------|---------------------------------------------------------------------|
| $\geq 20000$ IU/mL | Yüksek | Tedavi düşün                                                        |
| $\geq 20000$ IU/mL | Normal | Biyopside orta veya şiddetli enflamasyon veya fibrozis varsa tedavi |
| $< 20000$ IU/mL    | Normal | Tedavi yok.<br>Histolojik aktivitesi yüksekse tedavi düşünülebilir  |

## HBeAg pozitif kronik hepatit B tedavi endikasyonları

| HBV DNA           | ALT          | Tedavi önerisi                                                                                                                                                   |
|-------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AASLD 2009</b> |              |                                                                                                                                                                  |
| >20000 IU/mL      | $\geq 2xUNL$ | 3-6 hafta gözle, spontan HBeAg kaybı yoksa tedavi et<br>Kompanse ise tedavi öncesi biyopsi düşün<br>İkterik veya klinik dekompanseasyon varsa hemen tedavi düşün |
| >20000 IU/mL      | $< 2xUNL$    | Karaciğer biyopsisinde orta veya şiddetli enflamasyon veya aşıkâr fibrozis varsa tedavi                                                                          |

## VHSD KLAVUZU(10 Aralık 2011)

HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml veya üstünde olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, kontrendikasyon olmadıkça karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir:

1. ALT normalin üstünde olan hastalar
2. ALT sürekli normal olan hastalardan
  - a. 35 yaş veya üzerinde olanlar
  - b. İleri karaciğer hastalığı kuşkusu uyandıracak belirtileri olan hastalar (trombosit düşüklüğü, AST>ALT olması, globulin yüksekliği, albumin düşüklüğü, protrombin zamanında uzama gibi)

Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite indeksi (HAI;Grade)  $\geq 6$  veya Fibrozu (stage)  $\geq 2$  olan hastalara tedavi verilmelidir . ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır

HBeAg(-),  
HBV DNA >2000<20000 IU/ml  
ALT Normal

- ◆ Takip önerilir
- ◆ HBV DNA veya ALT yükselirse tedavi düşünülür



HBeAg(-),  
HBV DNA >2000 IU/ml  
ALT > UNL

- ◆ Biyopside orta veya şiddetli enflamasyon veya fibrozis varsa tedavi

HBeAg(-), HBV DNA >20000 IU/ml  
ALT > 2xUNL

- ◆ Tedavi.
- ◆ Biyopsi şart değil

HBeAg(-), HBV DNA <2000 IU/ml  
ALT ≤UNL

- ◆ Takip önerilir
- ◆ HBV DNA veya ALT yükselirse tedavi düşünülür

| Tablo 2. Mevcut rehberlerle HBeAg negatif kronik hepatit B tedavi endikasyonları |         |                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| HBV DNA                                                                          | ALT     | Tedavi önerisi                                                                          |
| <b>KASL 2007</b>                                                                 |         |                                                                                         |
| >2000 IU/mL                                                                      | ≥ 2xUNL | Tedavi endikedir                                                                        |
|                                                                                  |         | ALT ve AST yüksekliği yanı sıra sarılık varsa tedavi                                    |
| >2000 IU/mL                                                                      | < 2xUNL | Biyopside orta/şiddetli fibrozis varsa tedavi et                                        |
| <b>APASL 2008</b>                                                                |         |                                                                                         |
| >2000 IU/mL                                                                      | >2xUNL  | Kalıcı ise(3-6 ay) veya hepatik dekompensasyon riski varsa tedavi                       |
| >2000 IU/mL                                                                      | <2xUNL  | Biyopside orta/şiddetli fibrozis varsa tedavi et                                        |
| <b>ABD ALGORİTM 2008</b>                                                         |         |                                                                                         |
| ≥2000 IU/mL                                                                      | Yüksek  | Tedavi Düşün                                                                            |
| ≥2000 IU/mL                                                                      | Normal  | Biyopside hastalık varsa tedavi                                                         |
| <2000 IU/mL                                                                      | Normal  | Bilinen aşikar karaciğer hastalığı varsa tedavi                                         |
| <b>EASL 2012</b>                                                                 |         |                                                                                         |
| >2000 -<20000 IU/mL                                                              | Normal  | Takip                                                                                   |
| >2000 IU/mL                                                                      | > UNL   | Biyopside orta veya şiddetli enflamasyon veya fibrozis varsa tedavi                     |
| >20000 IU/mL                                                                     | > 2xUNL | Tedavi. Biyopsi şart değil                                                              |
| <b>AASLD 2009</b>                                                                |         |                                                                                         |
| >2000 IU/mL                                                                      | > 2xUNL | Tedavi düşün                                                                            |
| >2000 IU/mL                                                                      | 1-2xUNL | Karaciğer biyopsisinde orta veya şiddetli enflamasyon veya aşikar fibrozis varsa tedavi |

# Yanıtı etkileyen faktörler

- ◆ HBeAg pozitif hastalarda tedavi öncesi anti-HBe serokonversiyon oranını artıran faktörler ;
  - Düşük viral yük (HBV DNA  $< 2 \times 10^8$ ),
  - Yüksek ALT,
  - Yüksek HAI.

HBV genotipinin oral antiviral ilaç tedavisinde virolojik yanıtı etkisi yoktur.

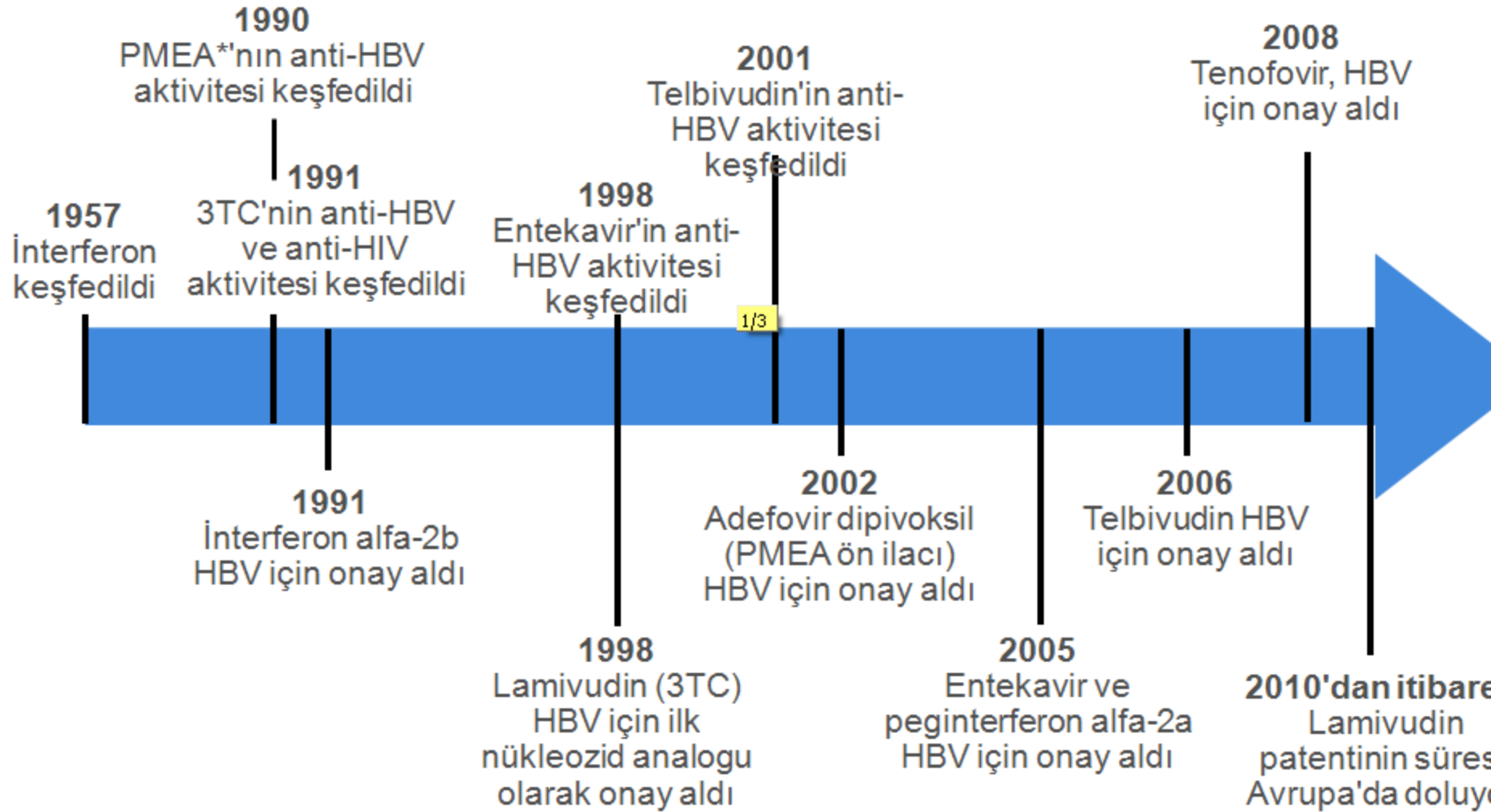
# Yanıtı etkileyen faktörler

- ◆ Tedavi esnasında lamivudin ve telbivudinle 24 haftada, adefovir ile 48 haftada HBV DNA kaybı ;
  - Düşük direnç,
  - HBeAg pozitif hastalarda yüksek HBeAg serokonversiyonu,
  - HBeAg pozitif ve negatif hastalarda kalıcı virolojik yanıt oranında artış ile birlikte.
- ◆ Tedavi esnasında HBeAg pozitif hastalarda HBsAg titresinde düşme HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg kaybı şansını artırır.

# Tedavi sonuçları

Ülkemizde KHB tedavisinde lisans almış 5 oral antiviral ilaç vardır. Bunlardan üçü nükleozid analogu(lamivudin, telbivudin ve entekavir), ikisi nükleotid analogudur(adefovir ve tenofovir).

# HBV tedavisindeki ilerlemeler



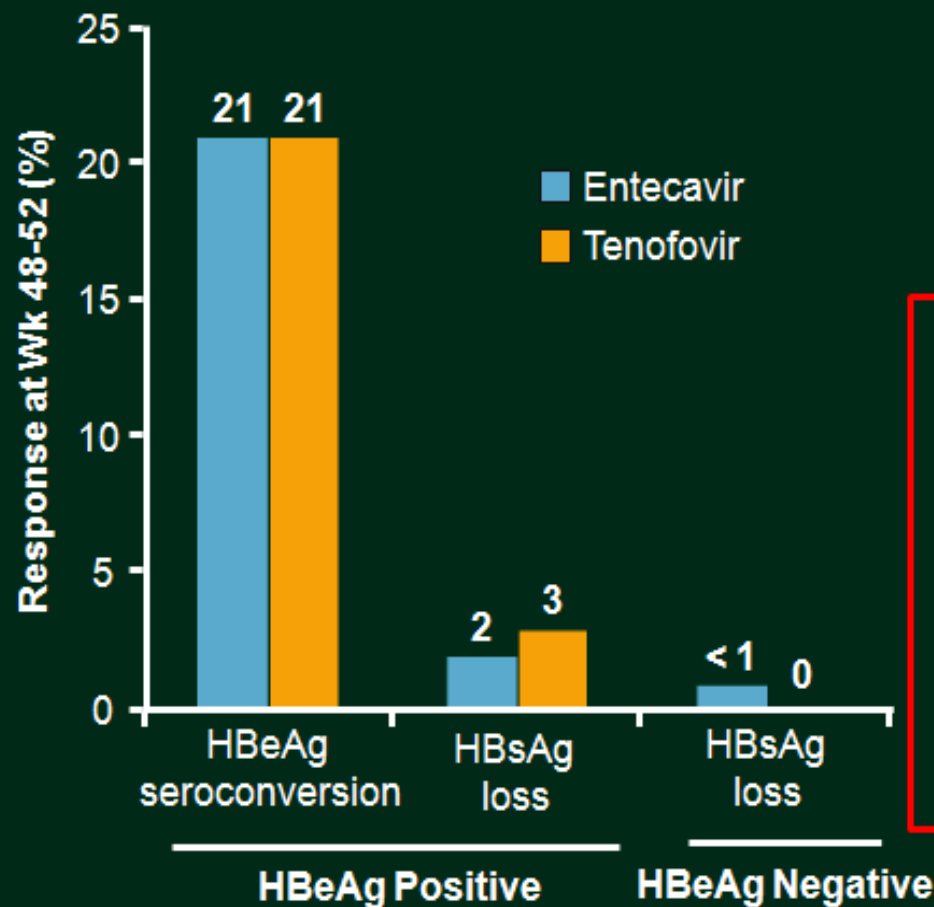
\*PMEA: Phosphonylmethoxyethyl adenine



# Tedavi stratejileri

- ◆ Entekavir ve tenofovir yüksek direnç bariyerine sahip ilaçlardır. İlk seçenek olarak KHB tedavisinde güvenle kullanılabilirler
- ◆ Diğer oral antiviral ilaçlar sadece bu ilaçların temin edilemediği veya kontrendike olduğu durumlarda kullanılmalıdır
- ◆ *SUT'a göre (5 Kasım 2011) HBV DNA  $\leq 10^7$  kopya/ml (2.000.000 IU/ml) ise günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin ile başlanması zorunludur. Tedavinin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde olan hastalarda diğer oral antiviraller kullanılabilir. HBV DNA  $>10^7$  olan hastalarda ise kısıtlama olmaksızın istenilen oral antiviral ilaç başlanılabilmektedir*

# Selection of Entecavir vs Tenofovir: Either Is an Excellent Choice for Most Patients



| Parameter                 | Entecavir  | Tenofovir             |
|---------------------------|------------|-----------------------|
| Log HBV DNA ↓ at Wk 48-52 |            |                       |
| ▪ HBeAg positive          | 6.9        | 6.2                   |
| ▪ HBeAg negative          | 5.0        | 4.6                   |
| Genotypic resistance, %   |            |                       |
| ▪ NANAive                 | 1.2 (Yr 5) | 0 (Yr 3)              |
| ▪ Lamivudine experienced  | 51 (Yr 5)  | NR                    |
| Pregnancy rating          | Class C    | Class B               |
| AEs                       | None       | Renal toxicity; ↓ BMD |

## Tedavi stratejileri;

- ◆ Lamivudin ucuz bir ilaçtır, fakat monoterapide çok yüksek direnç gelişir
- ◆ Adefovir ise tenofovirden daha az etkili ve daha pahalı bir ilaçtır, yüksek oranda direnç görülür
- ◆ Telbivudin potent bir ilaçtır, düşük direnç bariyeri nedeniyle özellikle bazal yüksek viral yükü olan hastalarda ve tedavinin 6. ayında hala tespit edilebilen HBV DNA'sı olan hastalarda direnç gelişme riski yüksektir.
- ◆ Tedavinin 6. ayında HBV DNA saptanmayan bazal viral yükü düşük olan hastalarda (HBeAg-pozitif hastalarda  $<2 \times 10^8$  IU/ml ve HBeAg-negatif hastalarda  $<2 \times 10^6$  IU/ml) direnç gelişme riski nispeten düşüktür.

# Süresi belirli tedavi

- ◆ HBeAg pozitif hastalarda tedavi anti-HBe serokonversiyonu görüldüğünde sonlandırılabilir.
- ◆ Anti-HBe serokonversiyonu geliştikten sonra hastalar en az 1 yıl süreyle takip edilmelidir. Bu durumda hastalarda %40-80 oranında uzun süreli tedavisiz yanıt beklenebilir

# Süresi belirsiz tedavi

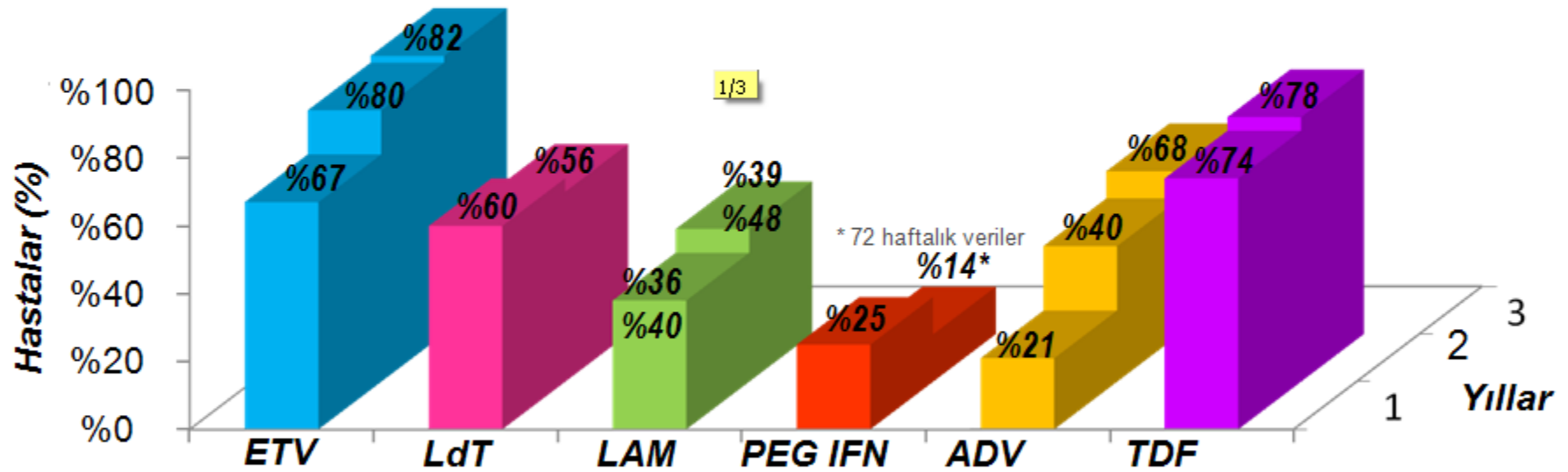
- ◆ Anti-HBe serokonversiyonu görülmeyen HBeAg pozitif hastalar ve anti-HBe pozitif hastalarda kullanılan tedavinin süresi belirli değildir
- ◆ Bu strateji HBeAg durumuna bakılmaksızın sirozlu hastalarda da kullanılır
- ◆

# Süresi belirsiz tedavi

- ◆ Direnç profili iyi ve potent olan tenofovir ve entekavir ilk seçenek olan ilaçlardır.
- ◆ Real-time PCR ile tespit edilemeyen HBV DNA elde edilmesi ve sürdürülmesi hedeflenmektedir.
- ◆ Tenofovir ve entekavirin uzun dönemli etkisi, yan etkisi ve tolarabilitesi hala bilinmemektedir.
- ◆ Üç yıl süreyle tenofovir ve entekavir monoterapisi tedavisi alan hastalarda virolojik remisyon hastaların çoğunda görülür.
- ◆ Entekavir ve tenofovir gibi ilaçlarla kombinasyon tedavisinin avantajlarını gösteren veri yoktur.

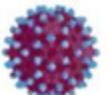
# HBeAg pozitif hastalarda zaman içinde saptanamaz HBV DNA oranları

Doğrudan karşılaştırmadan değil, ayrı ayrı çalışmalardan veriler



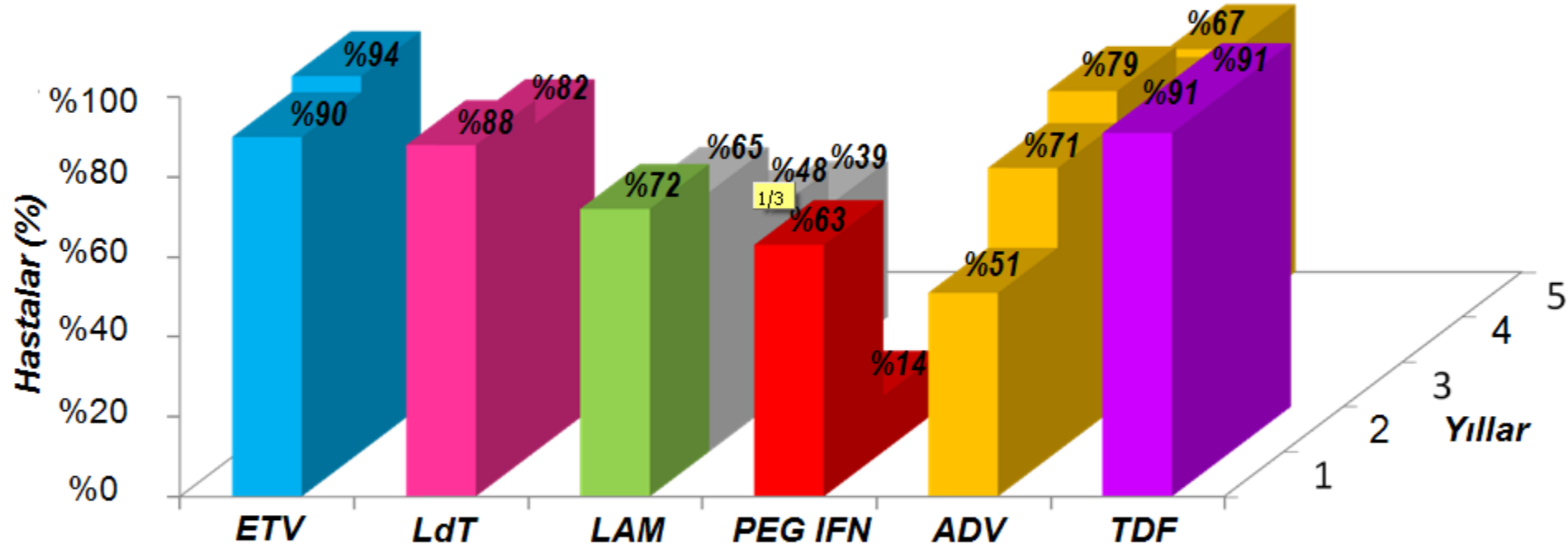
Chang TT ve ark. N Engl J Med. 2006; 354(10): 1001-10  
Heathcote J, ve ark Hepatology. 2007; 46( suppl 1): 861A  
Heathcote E Jenny, Çalışma 103, AASLD 2008, Sözlü sunum no. 158  
Scott LJ ve ark. Drugs 2009; 69 (8): 1003-1033

Lai CL ve ark. N Engl J Med. 2007; 357: 2576-88  
Lau GK ve ark. N Engl J Med. 2005; 352(26): 2682-95  
Marcellin P ve ark. N Engl J Med. 2003; 348(9): 808-16



# HBeAg negatif hastalarda zaman içinde saptanamaz HBV DNA oranları

Doğrudan karşılaştırmadan değil, ayrı ayrı çalışmalardan veriler



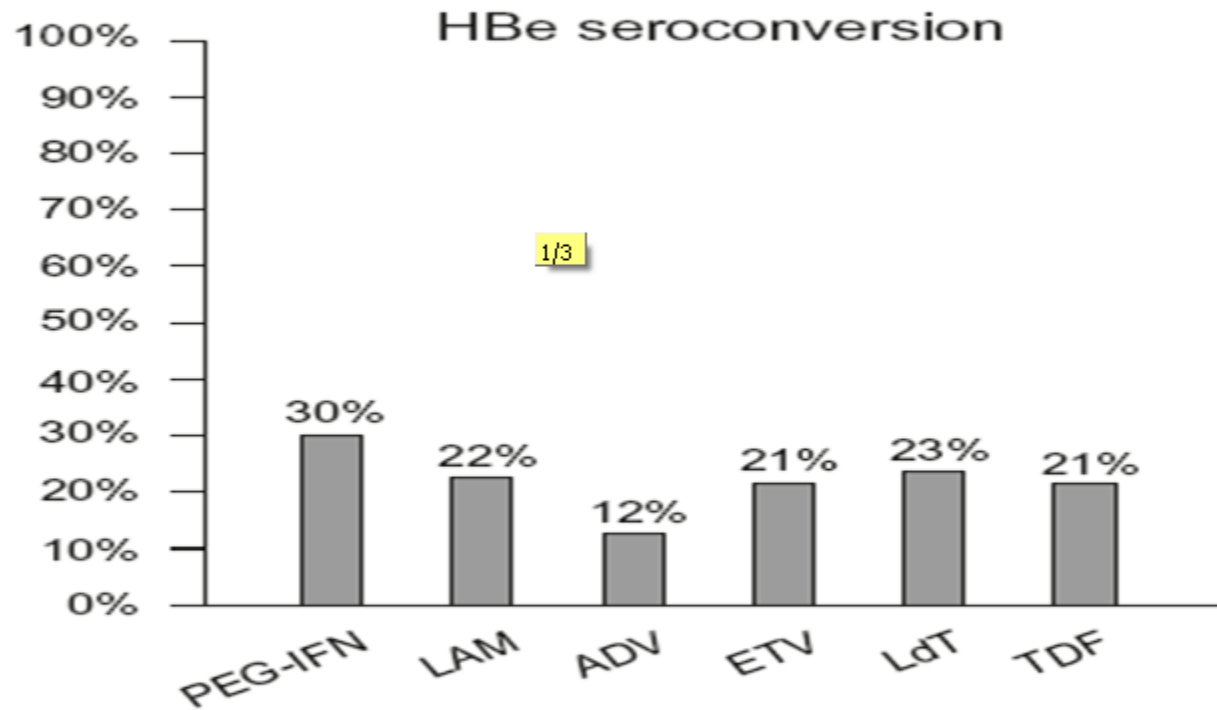
Hadziyannis S ve ark. Gastroenterology. 2006 ; 31: 1743-51  
Lai CL ve ark. N Engl J Med. 2006; 354: 1011-20.  
Lai CL ve ark. N Engl J Med. 2007; 357: 2576-88.  
Marcellin P ve ark. N Engl J Med. 2004; 351: 1206-17  
Marcellin P ve ark. Hepatology. 2007; 46 (suppl1): 290A.

Marcellin P ve ark. çalışma 102, AASLD 2008, Sözlü sunum no.146  
Shouval D ve ark. J Hepatology. 2006 ; 44(suppl) : S21  
Scott LJ ve ark. Drugs 2009; 69 (8): 1003-1033

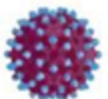




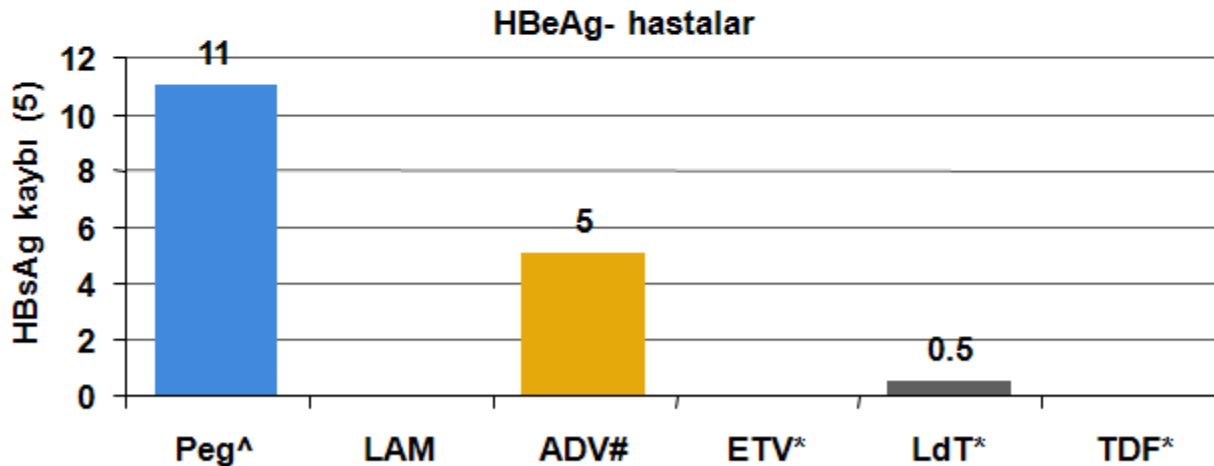
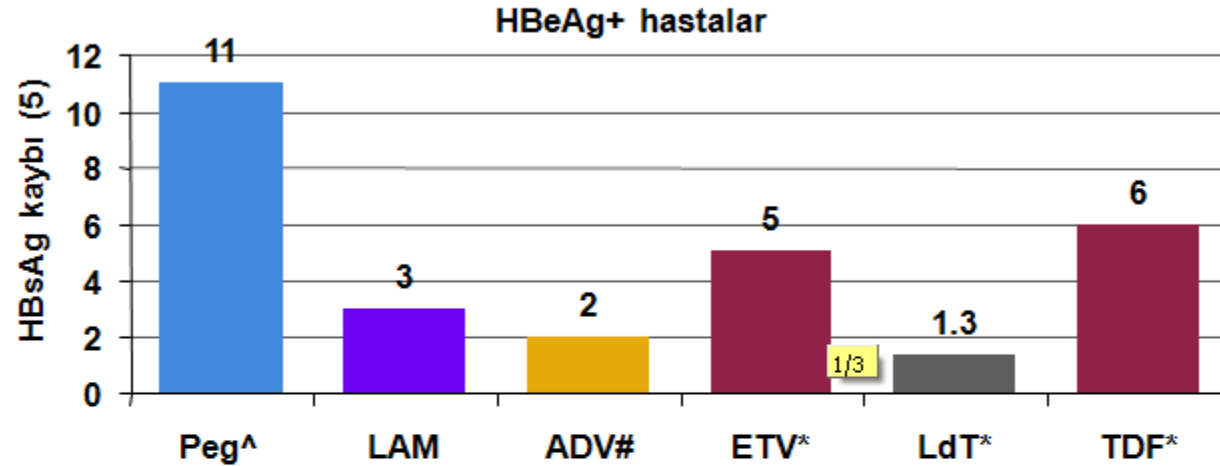
## Bir yıllık tedavi süreleri dikkate alındığında



EASL/ Journal of Hepatology 50 (2009) 227–242, 21.10.2009 tarihinde indirilmiştir.



# 2-5 yıllık tedaviden sonra HBsAg kaybı



Peg = peginterferon

LAM = lamivudin

ADV = adefovir

ETV = entekavir

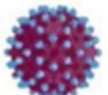
LdT = telbivudin

TDF = tenofovir

<sup>^</sup> 3-4 Yıl Rx dışı

<sup>#</sup> 4-5 Yıl Rx

<sup>\*</sup> 2 Yıl Rx



# Tedavi Başarısızlıkları

## **Primer yanıtıslık;**

- ◆ Entekavir, tenofovir, telbivudin veya lamivudin ile primer yanıtıslık nadiren görülür.
- ◆ Oral antiviral ilaçlar ile primer yanıtıslık görüldüğünde önce ilaç uyumuna bakılmalıdır.
- ◆ Uyum problemi olmayan durumlarda yanıtıslık tespit edilirse çapraz direnci olmayan daha potent bir ilaca geçilmelidir.
- ◆ Primer yanıtıslığa daha az potent bir ilaç olan adefovir ile daha çok rastlanır(%10-20). Bu durumda tenofovir ve entekavire geçmek önerilir.

# TEDAVİ BAŞARISIZLIKLARI

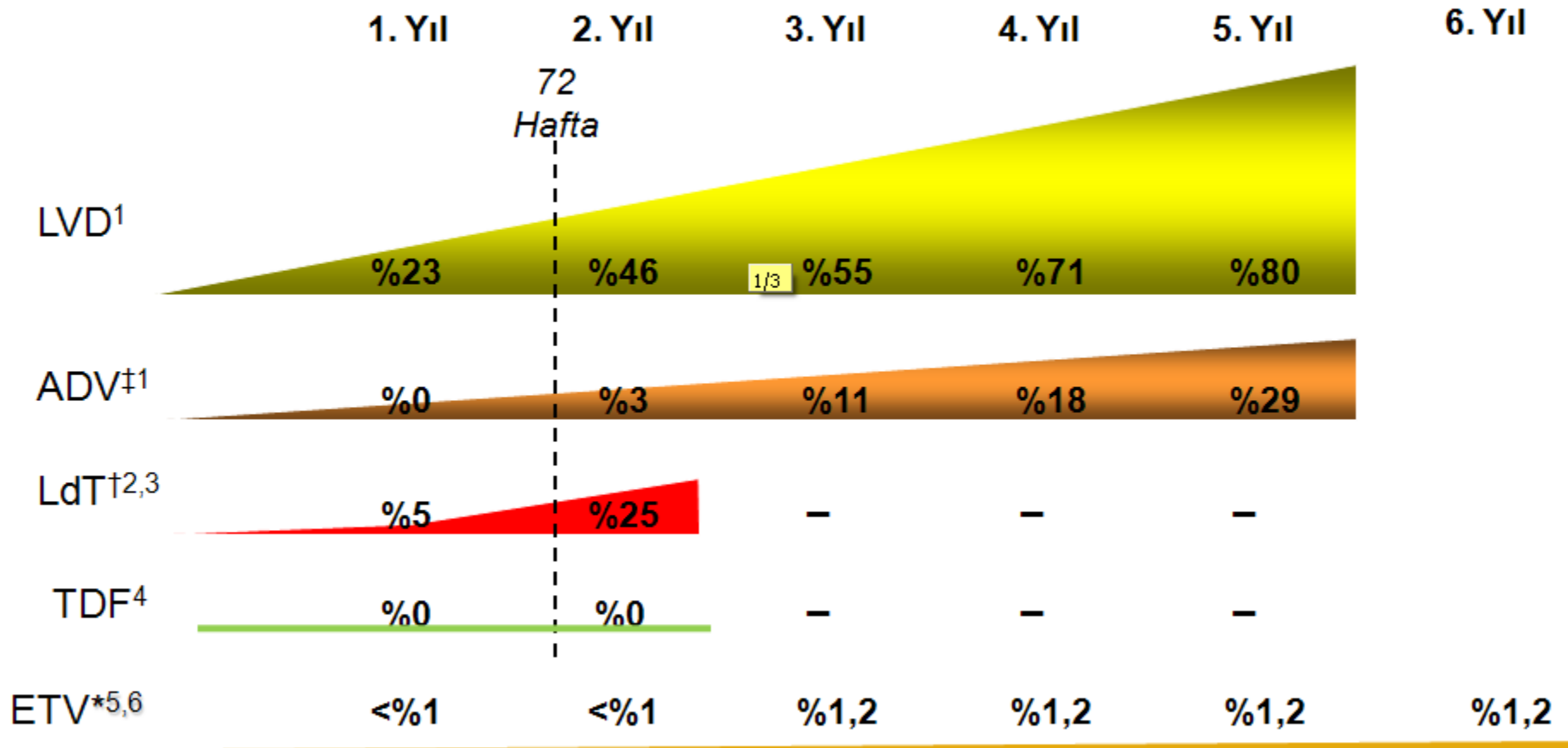
## Kısmi virolojik yanıt;

- ◆ Tüm oral antivirallerle görülebilir. İlaç kullanımına uyumsuzluk sorgulanmalıdır.
- ◆ Lamivudin ve telbivudin ile 24.haftada, adefovir ile 48.haftada kısmi virolojik yanıt saptandığında entekavir veya tenofovir gibi, çapraz direnci olmayan potent bir ilaca geçmek gerekir.
- ◆ Entekavir ve tenofovire kısmi yanıt elde edildiğinde yapılması gereken tartışmalıdır. Böyle hastalarda 48.haftada kısmi virolojik yanıt saptandığında 48.haftadaki HBV DNA düzeyi ve viral kinetik göz önüne alınmalıdır.
- ◆ Serum HBV DNA düzeyleri düşmeye devam eden hastalarda aynı ilaçla (entekavir ve tenofovir) tedaviye devam edildiğinde zamanla virolojik yanıt elde etme olasılığı yüksek, direnç gelişme riski düşüktür. Bazı uzmanlar uzun vadede direnç gelişimini engellemek için ikinci bir ilaç ilave etmeyi uygun görürler.

# Tedavi Başarısızlıkları

- ◆ **Virolojik breakthrough.** İlaç uyumu iyi olan hastalarda ortaya çıkan virolojik breakthrough ilaç direnciyle ilişkilidir. Bu hastalarda genotipik ilaç direncine bakılmalıdır, nitekim NA naif lamivudin veya telbivudin tedavisi alan hastalarda aşikar virolojik breakthrough bulguları olduğunda dirence bakılmayabilir

# Nükleos(t)id almamış hastalar arasında 6 yıl süresince direnç oranları



Bu çalışmalarda farklı popülasyonlar, farklı çalışma dışı bırakma kriterleri ve farklı takip sonlanım noktaları kullanılmıştır ve bunlar, tüm ilaçlar için bire bir karşılaştırmalar değildir. \* Kümülatif direnç olasılıkları alınmıştır; † HBeAg (+) almamış; ‡ HBeAg (-) almamış; N/A uygulanamaz

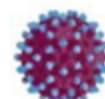
1. Locamini S. *Hepatol Int.* 2008;2:147-51. 2. Lai CL ve ark. *N Engl J Med*, 2007;357:2576-8; 3. Liaw YF ve ark. *Gastroenterology* 2009;136:486-95. 4. Snow-Lampart A ve ark. AASLD 31 Ekim-4 Kasım, 2008, San Francisco, ABD. Sözlü Sunum 977 *Hepatology* 2008;48:745A. 5. Baraclude EU SmPC, Şubat 2009. 6. Tenney ve ark. EASL 22-26 Nisan 2009, Kopenhag, Danimarka, Sözlü Sunum 1761.

- ◆ Direnç riski; yüksek HBV DNA düzeyi , HBV DNA da yavaş düşme ve bir önceki NA tedavisine suboptimal yanıt ile ilişkilidir.
- ◆ Biyokimyasal breakthrough gerçekleştikten hemen sonra HBV DNA bakılarak direnç saptanmalıdır. İdeali direnç mutasyonlarına bakmaktır.
- ◆ Erken ilaç değişiminin yararı klinik ve virolojik çalışmalarla gösterilmiştir.
- ◆ Direnç ortaya çıktığında, çapraz direnci olmayan uygun bir ilaç ile kurtarma tedavisi yapılmalıdır. Çapraz direnci olan ilaçlar kullanılmamalıdır.

# En sık varyantlar için çapraz direnç verileri

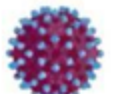
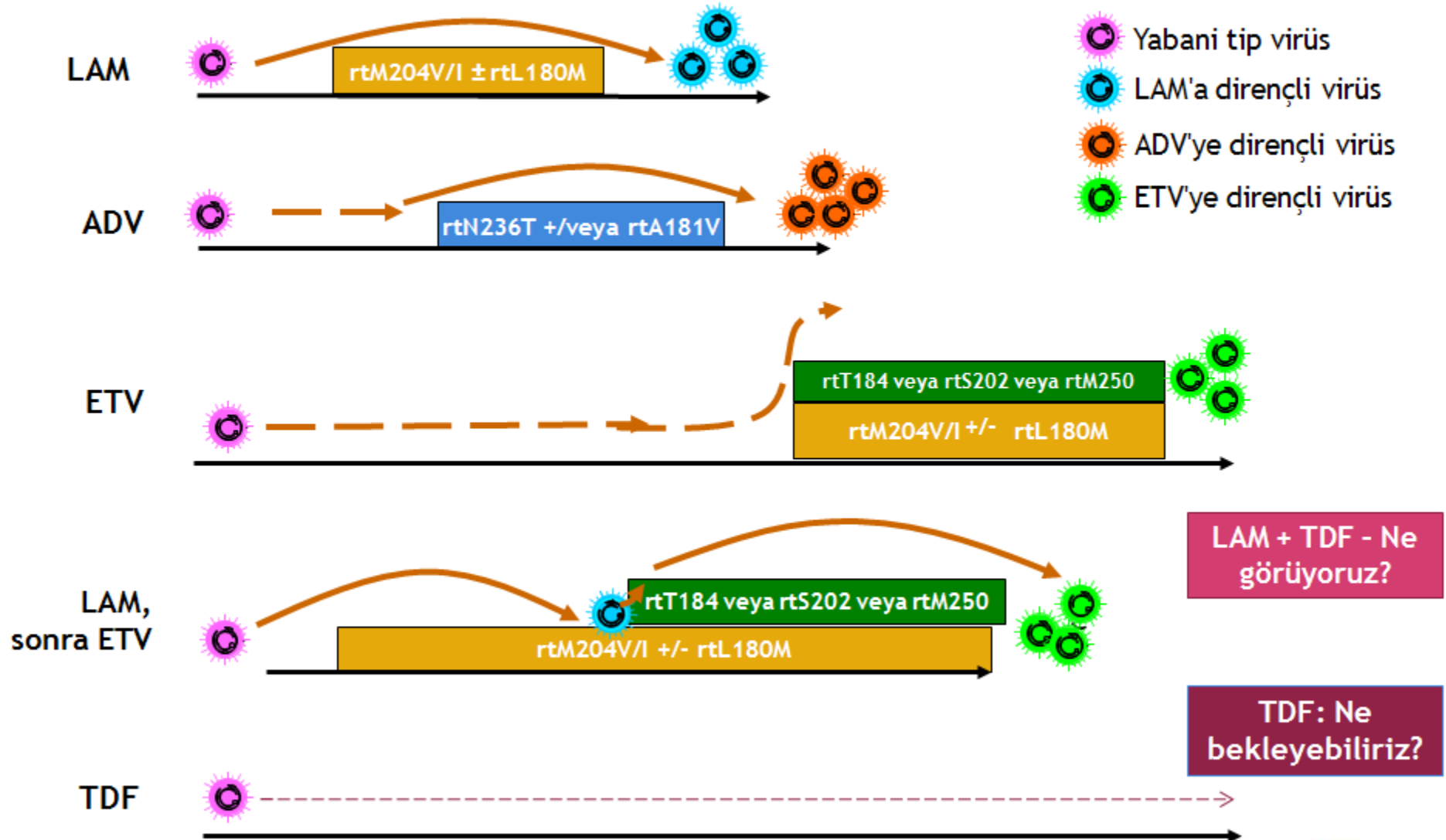
|                                            | Lamivudin | Telbivudin | Entekavir | Adefovir | Tenofovir |
|--------------------------------------------|-----------|------------|-----------|----------|-----------|
| Yabani tip                                 | S         | S          | S         | S        | S         |
| M204I                                      | R         | R          | I         | S        | S         |
| L180M + M204V                              | R         | R          | I         | S        | S         |
| A181T/V                                    | I         | I          | S         | R        | S         |
| N236T                                      | S         | S          | S         | R        | I         |
| L180M + M204V/I ± I169T<br>± V173L ± M250V | R         | R          | R         | S        | S         |
| L180M + M204V/I ±<br>T184G ± S202I/G       | R         | R          | R         | S        | S         |

**Yeşil = duyarlı**   **Mor = dirençli**   **Turuncu = düşük duyarlılık**



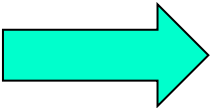


# Direnç bariyerinin maksimize edilmesi

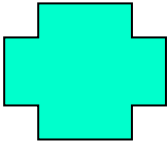


DİRENÇ YÖNETİMİ

Lamivudin veya telbivudin

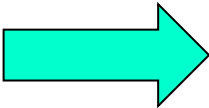


Tenofovir



Tenofovir

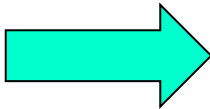
Adefovir



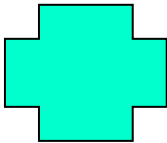
Entekavir veya Tenofovir veya

Tenofovir +  
Emtrisitabin

Entekavir



Tenofovir



Tenofovir

Tenofovir direnci ?????????

- ◆ Tedaviye başlamadan önce tüm hastalarda serum kreatininin düzeyine bakılmalı ve klirens hesaplanmalıdır kreatinin kliresi  $<50$  ml/dak olan hastalarda uygun doz ayarlaması yapılmalıdır
- ◆ İlaveten baz böbrek riski tayin edilmelidir  
Yüksek böbrek riski taşıyan hastalar;

- Dekompanse siroz,
- Kreatininin klirensinin  $<60$  ml/dak
- Kötü kontrol edilen hipertansiyon
- Proteinüri
- Kontrolsüz diyabet
- Aktif glomerülonefrit
- Nefrotoksik ilaç kullanımı
- Solid organ nakli

- ◆ Tüm oral antiviral ilaçlar böbrek fonksiyonlarını az da olsa bozar, sadece telbivudin bozmaz, hatta kreatinin klirensini düzeltir.
- ◆ Nükleozit analoglarının, özellikle adefovirin nefrotoksisite potansiyeli biraz daha fazladır. Bu nedenle ilk yıl her üç ayda bir, sonra 6 ayda bir renal fonksiyonlar takip edilmelidir.
- ◆ Kreatinin klirensi  $<60$  ml/dakikanın altında ve serum fosfat düzeyleri  $<2$  mg/dl olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının yakın takibi gerekir.

# ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TEDAVİ

Siroz, HBeAg (+)veya (-), HBV DNA tespit edilebilir düzeyde

Kompanse;

- ◆ HBV DNA tespit edilebilir düzeyde ise ALT normal olsa bile tedavi düşünülmeli
- ◆ Sirozlu hastalarda direnç potansiyeli düşük ve potent ilaçlar entekavir ve tenofovir tercih edilmektedir. Bu hasta grubunda lamivudin tercih edilmemelidir.

Siroz, HBeAg (+)veya (-), HBV DNA tespit edilebilir düzeyde

Dekompanse;

- ◆ Bu hastalar transplantasyon yapılabilen merkezlerde izlenmelidir
- ◆ Entekavir dozu bu hasta grubunda 0.5 mg yerine 1 mg olmalıdır.
- ◆ Özellikle entekavir alan bazı hastalarda ileri dekompanse siroz varsa (MELD skor > 20) laktik asidoz tespit edilmiştir

Siroz, HBeAg (+)veya (-), HBV DNA tespit edilebilir düzeyde değil

- ◆ Kompanse; Takip et
- ◆ Dekompanse:Transplantasyona gönder



# Karaciğer nakli sonrası hepatit B rekürrensının önlenmesi

Hepatit B ile ilişkili tüm karaciğer nakillerinde nüksü engellemek için nakil öncesi dirence karşı yüksek bariyerli ilaç ile HBV DNA düzeyi en alt seviyeye indirilmelidir

# HIV ile koinfekte hastalar

- ◆ KHB için tedavi endikasyonları HIV negatif hastalarda olduğu gibidir(HBV DNA düzeyi, ALT seviyesi, histolojik bulgular).
- ◆ Son HIV rehberlerinde HIV ve KHB'nin birlikte tedavi edilmesi önerilmektedir. Emtrisitabinle veya lamivudinle kombine tenofovir ve HIV'a etkili üçüncü bir ilaçla tedavi endikedir.
- ◆ CD<sub>4</sub> sayısı >500/ml olan az bir hasta grubunda anti-HIV tedavisi başlanmadan önce KHB tedavisi yapılabilir, bu durumda HIV virusuna etkisi olmayan adefovir, telbivudin veya PEG-INF tercih edilmelidir.
- ◆ HIV direncine yol açabileceğinden dolayı tenofovir, lamivudin ve entekavir gibi ilaçlar tek başına HIV pozitif hastalarda kullanılmamalıdır.

# HDV ile koinfekte hastalar

HDV ile koinfekte hastalarda tek seçenek interferonlardır, oral antiviral ilaçlar kullanılmaz. Nitekim sadece aktif KHB düşünülüyorsa oral antiviral ilaçlar kullanılabilir (HDV ile aktif koinfeksiyon bulguları olmayan hastalar; tespit edilemeyen HDV RNA, HDV antijen için immunohistokimyasal boyama veya IgM anti-HDV )

# HCV koinfekte hastalar

- ◆ HBV ve HCV aynı hepatosit içinde çoğalır ve interferens görülmez. Bu hastaların önemli bir bölümünde viral yük dalgalanma gösterdiğinden, tedavi kararı vermeden önce uzun süre izlenmelidir.
- ◆ Hastaların çoğunda HBV DNA düzeyleri düşük veya tespit edilemezdir, bu nedenle karaciğer hastalığı HCV ile ilişkilidir.
- ◆ Bundan dolayı bu hastalara sadece HCV tedavisi uygulanmalıdır.
- ◆ HCV için tedavi gören hastalarda HBV reaktivasyonu riski olduğundan yakın izlem yapılmalıdır.
- ◆ HBV reaktivasyonu görüldüğünde oral antiviral ilaçlarla tedavi edilmelidir.

# Akut Hepatit

- ◆ Erişkin yaşta geçirilen akut hepatit B enfeksiyonu %95-99 spontan düzelir ve anti-HBs gelişir.
- ◆ Fulminan veya ağır hepatit B olguları karaciğer nakli açısından izlenmelidir.
- ◆ Bu hastaların oral antiviral tedaviden fayda görebileceğine dair yazılar vardır.
- ◆ Bu az sayıda çalışmada daha ziyade lamivudin kullanılmıştır.
- ◆ KHB tedavisinde olduğu gibi entekavir veya tenofovir kullanılabilir.
- ◆ Tedavi süresi belirli değildir. Nitekim anti-HBs pozitifleşen olgularda tedaviye 3 ay devam edip kesmek, HBsAg kaybı görülmeyen anti-HBe serokonversiyonu olan hastalarda ise tedaviye 1 yıl devam etmek tavsiye edilmektedir.

# Çocuk yaş grubu

KHB tedavisinde sadece klasik interferonlar, lamivudin ve adefovir çocuk yaş grubunda onaylıdır.

# Gebelik

- ◆ Gebelikte interferonlar kontendikedir.
- ◆ Lamivudin, adefovir ve entekavir gebelik katogorisi C, tenofovir ve telbivudin katogori B olan ilaçlardır. Bu gebelik katogorileri preklinik değerlendirme sonucudur. Entekavir ile ilgili gebelerde deneyim yoktur.
- ◆ Tenofovir, lamivudin ve emtrisitabin ile ilgili antiretroviral tedaviden kaynaklanan birçok veri söz konusudur. Bunların içinde direnç görülmemesi ve potent etkisi nedeniyle tenofovir tercih edilmelidir.
- ◆ İleri derecede fibrozisi olmayan ve çocuk sahibi olmayı planlayan kadınlarda tedavi doğum sonrasına bekletilmelidir.

- ◆ Gelecekte çocuk sahibi olmayı planlayan ileri derecede fibrozisi olan hastalarda süresi belirli PEG İFN tedavisi uygulanabilir.
- ◆ Viral yükü yüksek (serum HBV DNA  $>10^{6-7}$  IU/ml) gebe kadınlarda perinatal bulaşı engel olmak için gebeliğin son trimestirinde telbivudin, tenofovir ve lamivudin verilebilir.
- ◆ Süt veren annelerde antiviral kullanımının kontendikasyonu yoktur.



## **İMMUNSUPRESİF TEDAVİ VEYA KEMOTERAPİ ÖNCESİ PREEMPTİF TEDAVİ**

HBsAg pozitif , HBV DNA (+)

HBsAg negatif, HBV DNA(+)

Tüm hastalar kemoterapi veya immunsupresif tedavi süresince ve ilaçlar kesildikten sonraki 12 ay boyunca oral antiviral ilaç kullanılmalıdır. En çok deneyim lamivudin ile dir. Uzun süre immunosupresif kalacaklarda entekavir veya tenofovir tercih edilmelidir.

İzole anti-HBc antikoru pozitif hastalar HBV reaktivasyonu yönünden yakın izlenmelidir.

# Diyaliz ve böbrek nakli hastaları

- ◆ KHB'si olanlara İFN ve NA'lar verilebilir.
- ◆ Kullanılan oral antiviralin dozu kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır.
- ◆ Böbrek nakli olan hastalarda red nedeniyle interferon tedavisi yerine oral antiviraller tercih edilir.
- ◆ Nakle gidecek HBsAg pozitif tüm hastalar oral antivirallerle tedaviye alınmalıdır.

Teşekkür ederim

