Kronik Hepatit B’de Lamivudin ve Telbivudin

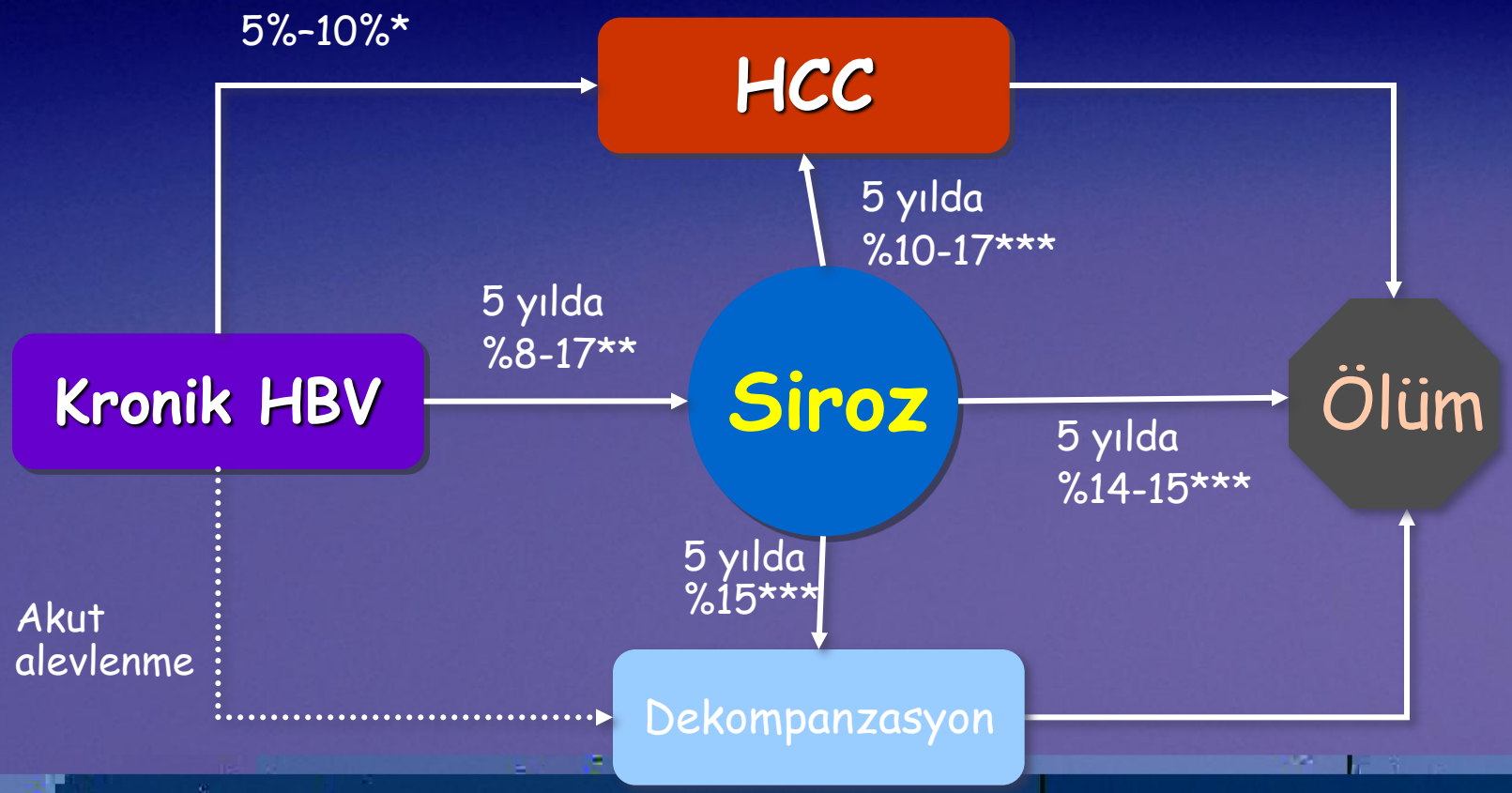
Dr. Şükran Köse

Mart 2013

Kronik Hepatit B

- Kronik hepatit B (KHB) karaciğer ilişkili morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir halk sağlığı sorunu
- Dünyada >2 milyar kişi etkilenmiş ve > 400 milyon kişi kronik taşıyıcı
- Tedavi edilmezse siroz, hepatik dekompansasyon ve HCC'ye ilerler
- Her yıl >1 milyon kişi bu komplikasyonlardan kaybedilir

KHB'nin Doğal Seyri



*Torresi J, et al. Gastroenterology 2000

**Fattovich G. J Hepatol 2003

***Fattovich G, et al. J Hepatology 2008

KHB Tedavisinde Hedefler

HBeAg (-)
antiHBe +

HBV DNA (-)

HBsAg (-)
antiHBs(+)

Siroz gelişiminin önlenmesi
Parankim hasarının döndürülmesi
HCC 'nin önlenmesi
Sağ kalımın uzatılması

cccDNA
eradikasyonu

Normal ALT

Tedavi için endikasyonlar-1

- HBeAg (+) ve (-)'ler için 3 parametre önemli

  -serum HBV DNA düzeyi

  -aminotransferaz düzeyi

  -histolojik grade ve stage

Tedavi için endikasyonlar-2

- HBV DNA >2000IU/ml (10.000 kopya/ml)
- ALT normalin üstünde (2 kat)
- KC biyopsisi orta/şiddetli nekroinflamasyon ve /veya fibrozis (METAVİR grade A2, stageF2).
- Tedavi için yaş, sağlık durumu göz önüne alınmalı

Tedavi Seçenekleri-1

- İmmün modülatörler

  – Standart interferonlar ve pegile interferonlar

- Viral polimeraz inhibitörleri

  – Nükleozit ve nükleotit analogları

Tedavi Seçenekleri-2

	İNTERFERON	ANTİVİRAL
AVANTAJ	•Sabit tedavi süresi •Direnç yok •Tedavi sonrası yanıt daha kalıcı	•Kuvvetli viral baskılanma •Yan etkiler az •İyi tolere edilir •Oral •Daha ucuz
DEZAVANTAJ	•Yan etki sık •Pahalı •Enjeksiyon •Düşük viral baskılanma •Dekompanse hastalar için kontrendike •Genotipe göre farklı yanıt	•Uzun / sınırsız tedavi •Direnç potansiyeli •Eğer uzun vadeli ise pahalı

Kronik B Hepatitinde Tedavi Seçenekleri-3

ALT > x2 NUS

PEG IFN / HBeAg -

PEG IFN / HBeAg +

2.000 | 2.000.000 | 200.000.000

HBV DNA (IU/ml)

Lamivudin
Telbivudin

Entekavir
Tenofovir

HBeAg + / -

HAİ ≥ 6 veya Fibroz ≥ 2

Siroz : Oral Antiviraller

Lamivudin (LAM)-1

- 3TC (2'3'dideoksitiyasitidin)
- Nükleozid analoğu
- Doğrudan HBV DNA polimerazı inhibe eder (DNA zincir oluşumu bozulur)
- Ters transkriptaz etkisi nedeni ile ilk önce HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanıldı

Lamivudin-2

- ALT ne kadar yüksekse HBeAg serokonversiyonu o kadar fazla olur
- Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlanmalı
- Doz: 100 mg/gün
- Yanıt % 25-65
- Tedavinin kesilmesi sonrası ALT alevlenmesi (~%17)

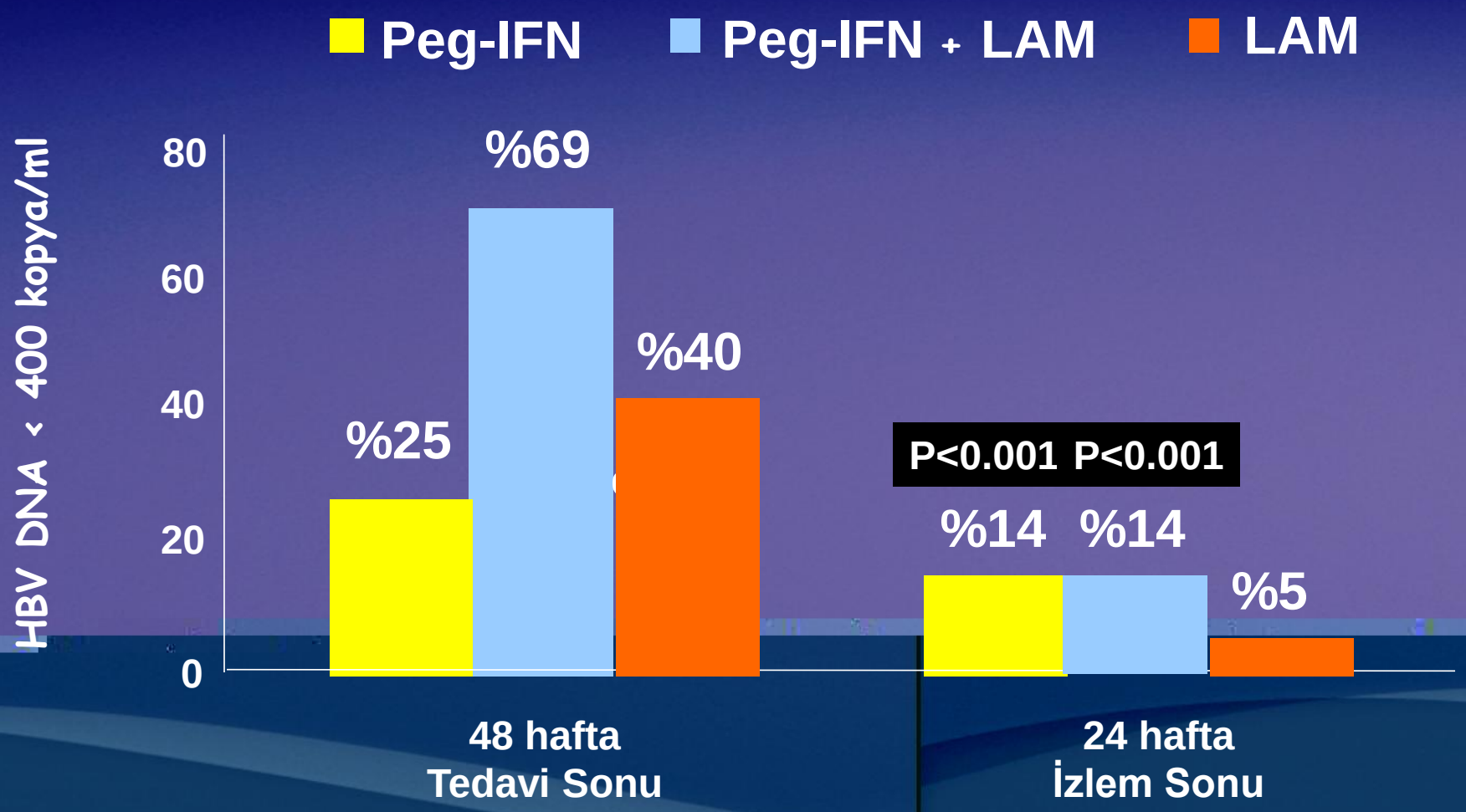
(Genellikle HBV DNA yükselmesi ile birlikte)

HBeAg (-) Kronik HBV Enfeksiyonunda Lamivudine Virolojik Yanıt

- Retrospektif çok merkezli çalışma
- 656 hasta (ortalama 49 yaş)
- Ortalama 22 ay (1-66) Lamivudin ile tedavi
- 1 yıl sonra 616 hastada virolojik yanıt %93.9
- 4 yıl sonra % 39

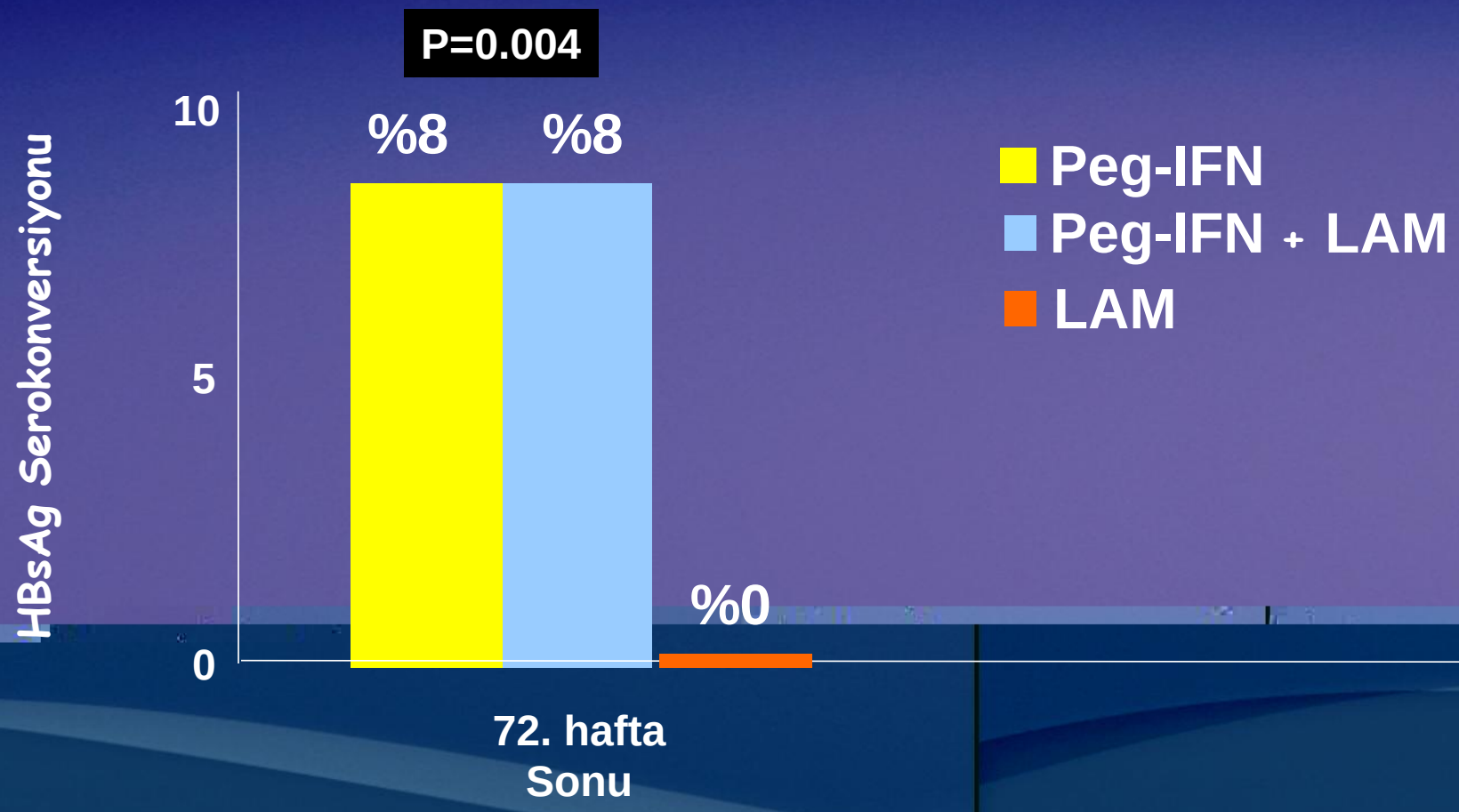
Hepatology. 2004 Oct;40(4):883-91

Lamivudin ve PEG-IFN ile ilgili yapılan çalışmanın sonuçları-1 (HBV DNA supresyonu)



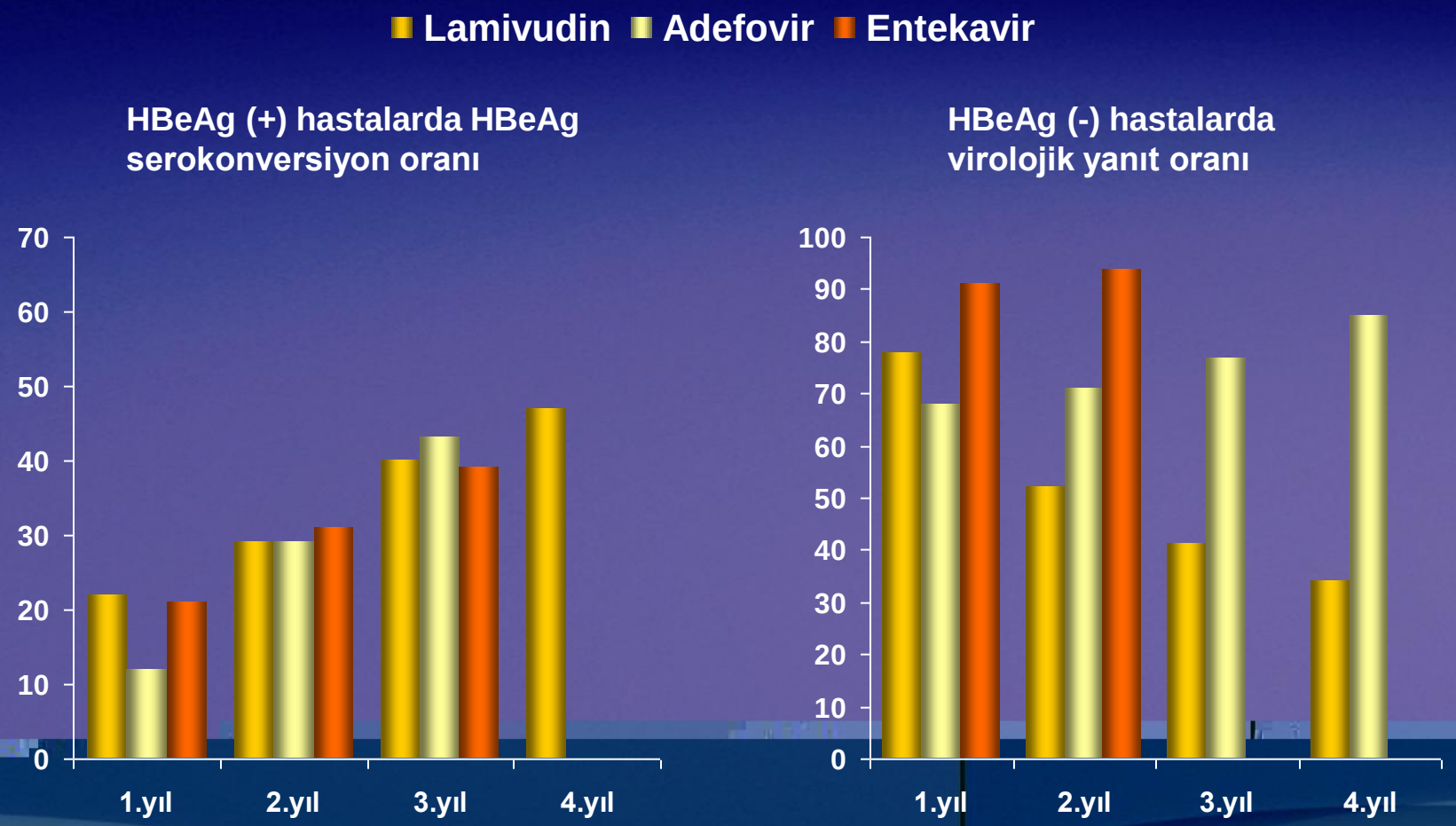
Lau et al. N Engl J Med 2005

Lamivudin ve PEG-IFN ile ilgili yapılan çalışmanın sonuçları-2 (HBsAg serokonversiyonu)



Lau et al. N Engl J Med 2005

Nükleos(t)id Analoglarının Uzun Süreli Sonuçları



Keefe EB, et al. Clin Gastroenterol and Hepatol 2004
Marcellin P, et al. J Hepatol 2005
Chang TT, et al. NEJM 2006
Gish R, et al. Hepatology 2005

Lamivudin Direnci

- 9-10. aylarda YMDD (tirozin-methionineaspartat - aspartat) mutasyonları oluşur ve ilaca dirençten sorumludur
- Tedavi süresinin uzaması ile YMDD mütasyonu artışı olur
  - 1. yıl % 15
  - 2. yıl % 35
  - 3. yıl % 50
  - 4. yıl % 75

Lamivudin direncini önceden gösteren faktörler

- Başlangıç HBV-DNA'nın yüksek olması
- Tedavi başladıktan 6 ay sonra HBV DNA'nın 3-6 log'dan fazla olması
- Tedavinin süresi
- Erkek cinsiyet
- Obesite

Takipteki HBV-DNA miktarları, direnç oluşumunu önceden gösterebilir

Tedavi 6. Ay	Lamivudin direnci
• HBV DNA >4 log	%63
• HBV DNA <4 log	%14

HBV Genotiplerine göre Lamivudin Direnci

- rtM204I: genotip D>A [67% vs 19%]
- rtM204V: genotip A>D [81% vs 33%]
- rtL80V/I±rtL180M+rtM204I

  non-A genotipler

  Genotip C'de Virolojik breakthrough geliştiğinde

  karaciğer hasarı daha ciddi seyrediyor

Zollner et al. 2004. Hepatology;39:42
Ogata et al. 1999. J. Med. Virol;59:270

Turk J Gastroenterol. 2008 Jun;19(2):99-103.

Lamivudine resistance in untreated chronic hepatitis B patients in Turkey.

Tunçbilek S, Köse S, Elaldi A, Akman S.

Department of Clinical Bacteriology and Infectious Diseases, Ufuk University, Medical School, Ankara, Turkey. semrakuli@yahoo.com

Abstract

BACKGROUND/AIMS: Hepatitis B virus infection is an epidemiological problem throughout the world, including in Turkey. Lamivudine is one of the hepatitis B virus reverse-transcriptase inhibitors used for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. Lamivudine resistance can develop not only following treatment; it can also be seen in untreated patients. This resistance is related with structural changes in the tyrosine-methionine-aspartate-aspartate motif of the polymerase enzyme gene. Our objective was to evaluate the prevalence of lamivudine resistance in Turkish chronic hepatitis B virus-infected patients with D genotype before antiviral treatment.

METHODS: Seventyseven patients with chronic hepatitis B virus infection were evaluated for viral loads, HBeAg, anti-HBe antibody, ALT levels, histological activity index, and tyrosine-methionine-aspartateaspartate mutations.

RESULTS: Tyrosine-methionine-aspartateaspartate motif mutations were determined in 3 of 24 HBeAg positive and 3 of 53 anti-HBe positive patients with a rate of 7.8%. Two of the mutations were YIDD and 4 were YVDD. Median ALT value in patients with mutations was 88 IU/L (range 55-276) and histological activity index was 9 (range 6-10); these values in patients without mutations were 58 (range 19- 176) and 10 (range 2-18), respectively. Knodell fibrosis scores of patients were as follows: 0: 13.2%, 1: 28.9%, 2: 21.1%, 3: 34.2%, and 4: 2.6%. There were no significant differences between the patients regarding Knodell fibrosis scores. One patient was diagnosed as cirrhosis.

CONCLUSIONS: Evaluation of chronic hepatitis B virus patients for lamivudine resistance and planning the treatment accordingly may prevent complications and can increase the effectiveness of the treatment.

- Tedavi naif hastalarda yaptığımız çalışmada %7.8 oranında lamivudin direnci saptadık

International Journal of Infectious Diseases 14 (2010) e236–e239

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid

Lamivudine and adefovir resistance in children and young adults with chronic hepatitis B

Sezin Asik Akman [a,*], Sukran Kose [b], Oya Halicioglu [c]

- 24 kronik hepatit B hastası
- 14 (%58.4) hastada lamivudin ve adefovir direnci

İlaç direncinde ne yapabiliriz?

- YENİ BİR İLACA GEÇİŞ
  - Geçiş esnasında ALT alevlenmesi riski var
  - Çapraz direnç gelişimi daha fazla
- YENİ İLAÇ EKLEME
  - Mutantlara wild-tipden daha etkili olabilir
  - Çapraz direnç gelişimi daha az

Gish *et al. J Hepatol* 2004;40(suppl 1):127
Peters *et al. Gastroenterology* 2004;126:91–101
Zoulim . *Antivir Res* 2004;64:1–15
Chin *et al. AAC* 2001;45: 2495–501

Lamivudine direnç gelişenlerde yaklaşım-1

- HBV-DNA artışına rağmen ALT normal ise lamivudin monoterapisine devam
- LAM tedavisine kesmek
  - Wild-type geri döner
  - Evresi ileri olmayanlarda güvenlidir
  - Hasta takibe alınır

Angus & Locarnini (2004) Antiviral Ther 9:145
Bock et al (2002) Gastroenterology 122:264
Ayres et al (2003) JCV 27:111
Liaw et al (2004) Antiviral Ther 9:257

Lamivudine direnç gelişenlerde yaklaşım-2

- Diğer bir antivirale geçiş veya
- Dirençli suşlara etkili diğer bir ilacı ilave etmek
  - Çapraz direnç bilinmeli
  - Pegile İnterferon
  - Kombinasyon tedavisi daha etkili

Zoulim (2005) J. Antimicrob. Chemother. 55:608
Locarnini (2005) Seminars Liver Disease. 25(Suppl.1):9

Dirençli HBV suşlarındaki antiviral duyarlılıklar

	Lamivudin	Adefovir	Clevudine	Telbivudine	Entekavir
HBV POL Mutasyonu	Direnç Artışı	Direnç Artışı	Direnç Artışı	Direnç Artışı	Direnç Artışı
Wild-type	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
L180M	1.7	0.5	>120	12	1
M204I	>100	0.7	>120	236	30
L180M+M204V	>100	0.2	>120	133	30
A181T/V	2–6	1–5	NA	NA	NA
N236T	3–8	7–10	4.7	2.4	0.67
I169T/M250V	>1000	1.0	NA	>100	>1000
T184G/S202I	>1000	2.0	NA	>1,000	>1000
V214A/Q214S	10-20	7-10	NA	NA	NA

Locarnini. J Hepatol 2006;44:422-431

TELBİVUDİN-1

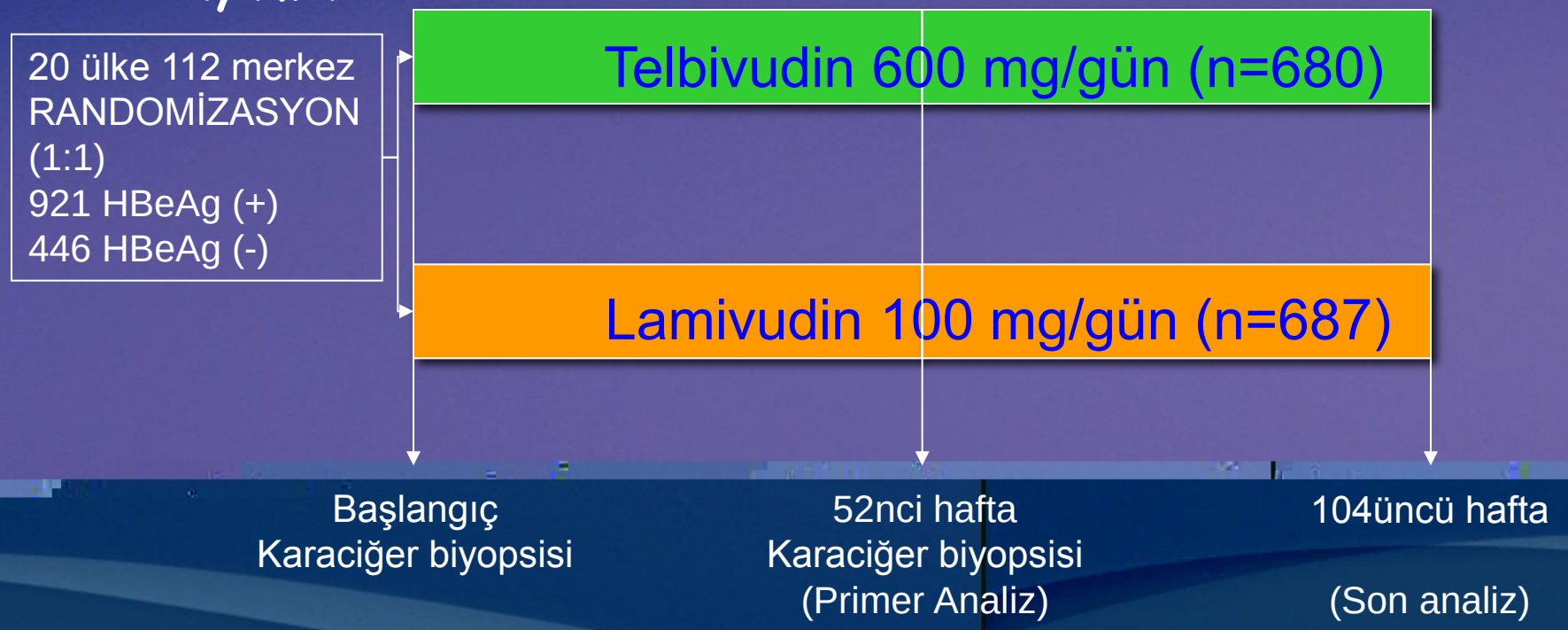
- Hücresel kinazlar tarafından aktive edilir
- Timidinin 1-nükleozid analoğu
- Aktif trifosfat formu, kendi doğal substratı timidin 5'-trifosfat ile rekabet ederek HBV DNA polimeraz aktivitesini inhibe eder

TELBİVUDİN-2

- İmmünmodülatör etkili
- Etkili bir HBV replikasyonu
- 24. haftada HBV DNA negatifliği sağlanan hastalarda daha iyi sonuç

GLOBE Çalışması

- Kompanse karaciğer hastalığı, HBeAg(+) veya HBeAg(-)
- HBV DNA ≥10^6 kopya/mL
- ALT ≥ 1.3 x ULN ve ≤10 x ULN
- Tedavi öncesi karaciğer biyopsisi kronik hepatit B ile uyumlu



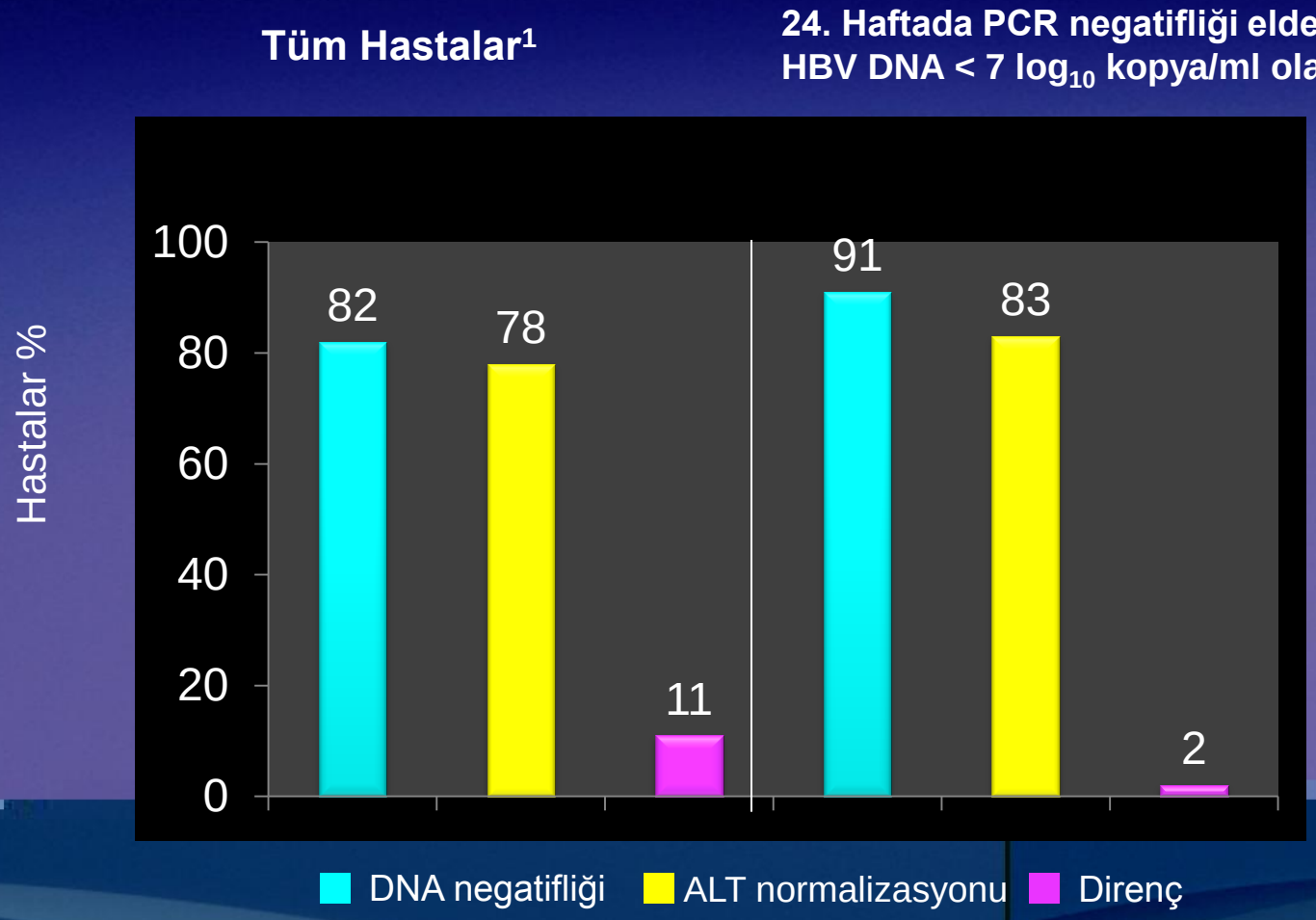
Lai CL et al. N Engl J Med 2007
Liaw YF et. al Gastroenterology 2009

Demografik Özellikler

	HBeAg (+) (n=921)		HBeAg (-)(n=446)	
	Telbivudin	Lamivudin	Telbivudin	Lamivudin
n	458	463	222	224
Yaş: Ortalama yaş(aralık)	32 (16-63)	33 (16-67)	43 (17-68)	43 (18-68)
Cinsiyet: % Erkek	73	76	78	80
Ağırlık:Ortalama kg (aralık)	66 (38-126)	68 (38-150)	72 (42-123)	71 (45-148)
Irk (%)				
Asyalı (Çin)	83 (58)	80 (57)	65 (52)	64 (46)
Beyaz	11	12	21	25
Afrikalı / Afrikalı Amer.	1	2	1	1
Latin	<1	1	1	2
Orta Doğu / Hintli	2	2	3	2
Diğer	3	4	9	6
HBV DNA				
Ortalama log_{10} (aralık)	9.5 (4-16)	9.5 (4-16)	7.7 (3-13)	7.4 (4-12)
Medyan log_{10}	9.6	9.6	7.2	7.1
ALT				
Ortalama IU/L (aralık)	146 (19-1137)	159 (19-1137)	137 (31-569)	144 (12-982)
Medyan IU/L	111	111	99	99

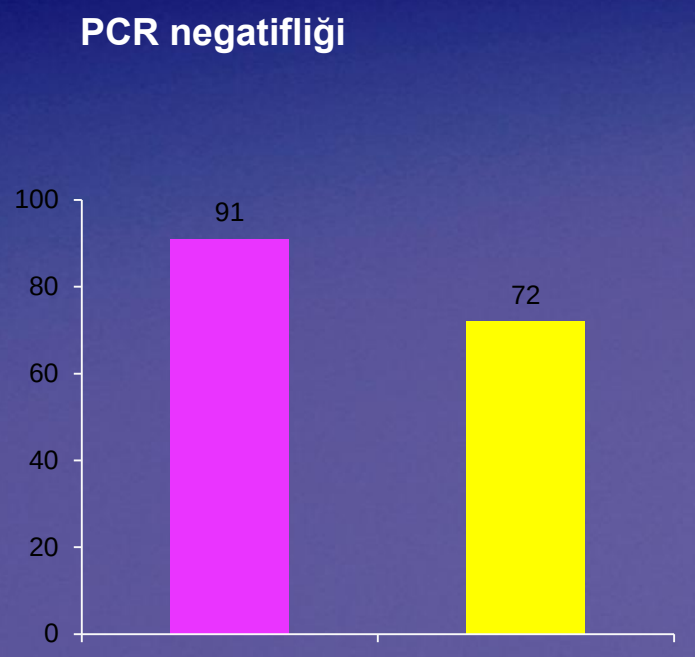
Liaw YF et. al Gastroenterology 2009

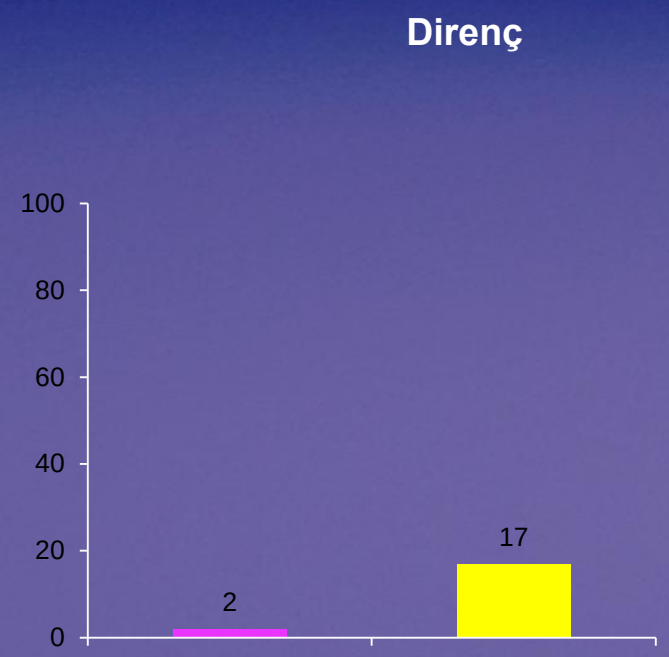
Telbivudin; HBeAg (-) Hastalarda 2. Yıl Sonuçlar



Liaw YF et. al Gastroenterology 2009
Zeuzem S. et. al J Hepatol. 2009

HBeAg (-) 24. Haftada DNA (-) Hastalarda 2. Yıl Sonuçlar



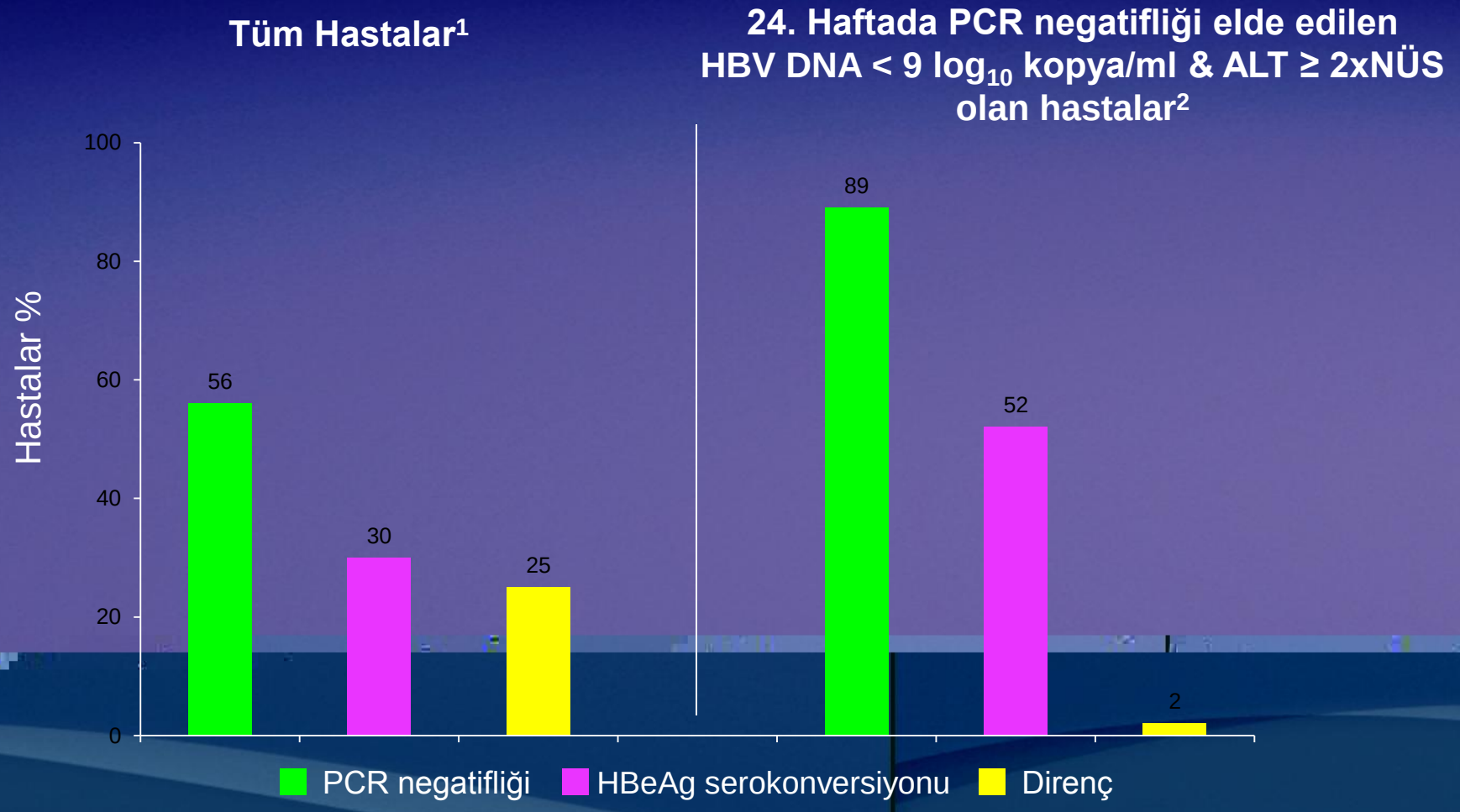


Telbivudin (n=86)

Lamivudin (n=83)

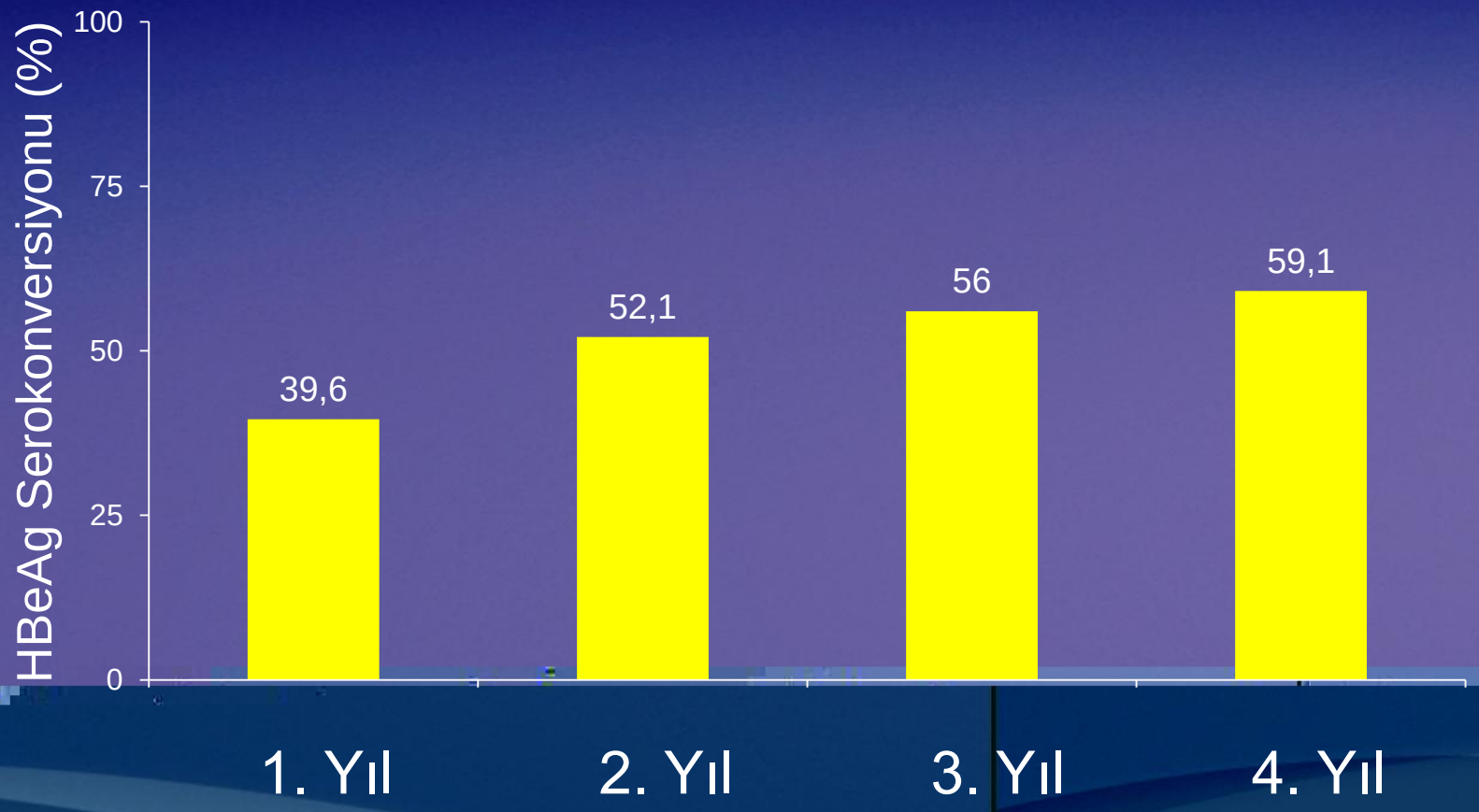
Zeuzem S. et. al J Hepatol. 2009 Jul;51(1):11-20 2. Data on file

Telbivudin;
HBeAg (+) Hastalarda 2. Yıl Sonuçlar



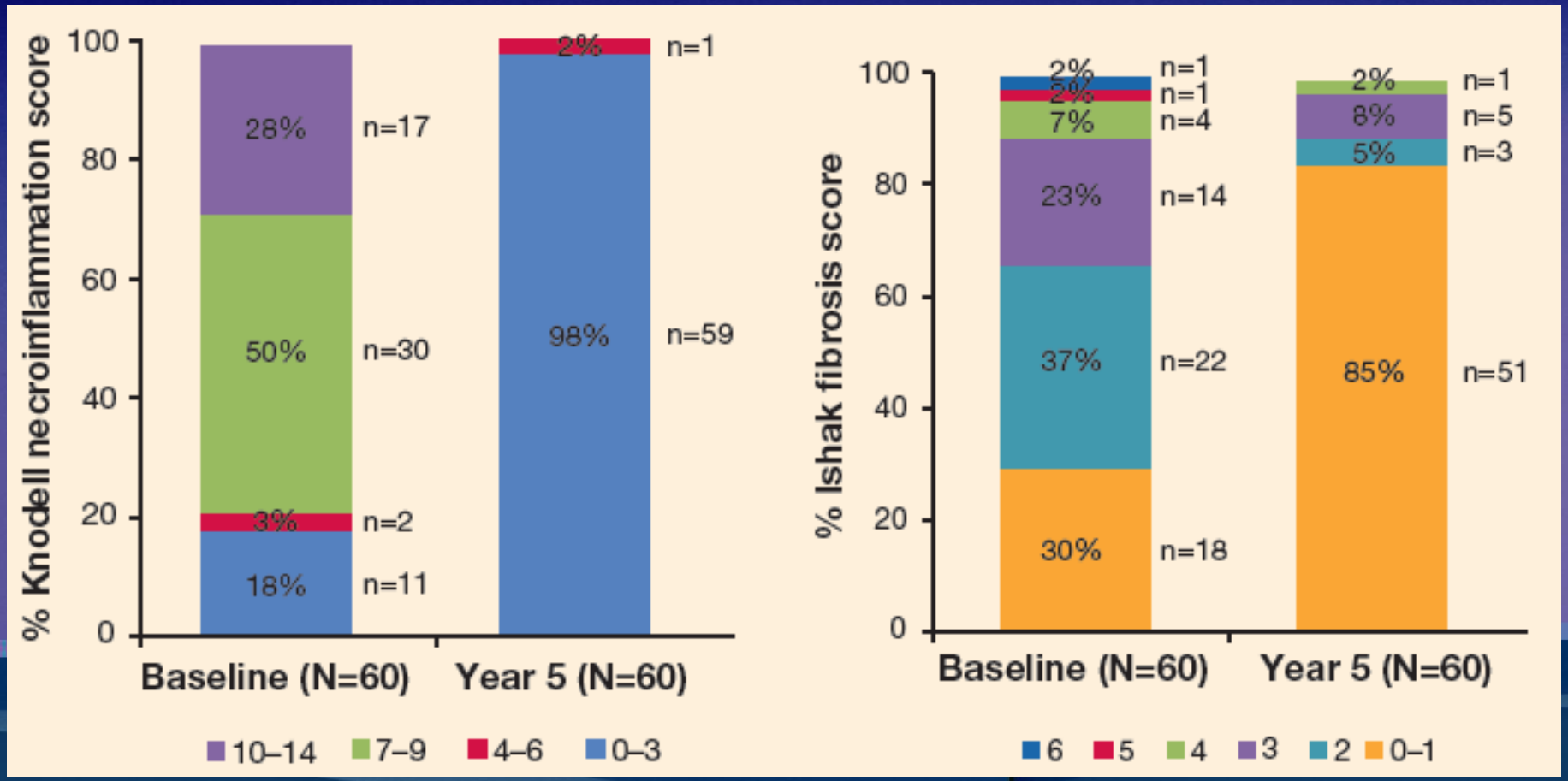
1. Liaw YF et. al Gastroenterology 2009 Feb;136(2):486-95 2. Zeuzem S. et. al J Hepatol. 2009 Jul;51(1):11-20

Telbivudin ile 4 Yıllık HBeAg Serokonversiyonu*



*24. Haftada PCR negatifliği elde edilen düşük viral yüklü hastalar

5 Yıllık Histopatolojik Sonuçlar



J Hou et al EASL 2011

GLOBE Çalışması

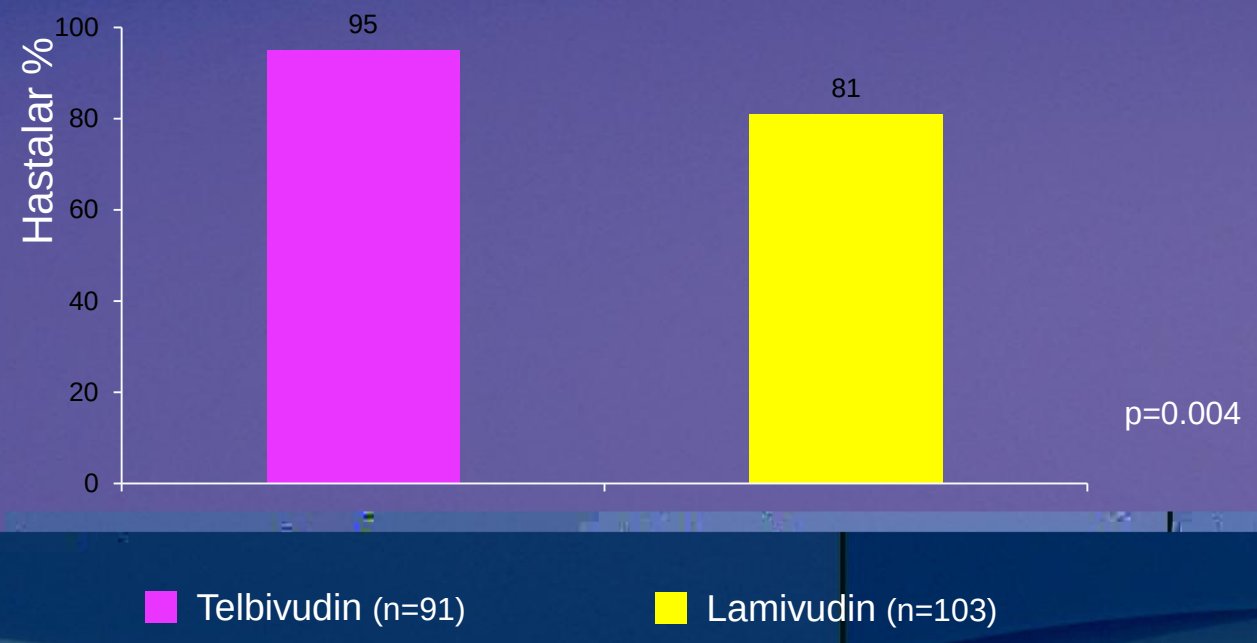
- Telbivudin tedavisi;
  - Serum HBV yükünü azaltmada,
  - Serum ALT normalleşmesinde,
  - HBeAg serokonversiyonunda

Lamivudine göre daha etkili

Lai CL et al. N Engl J Med 2007
Liaw YF et al Gastroenterology 2009

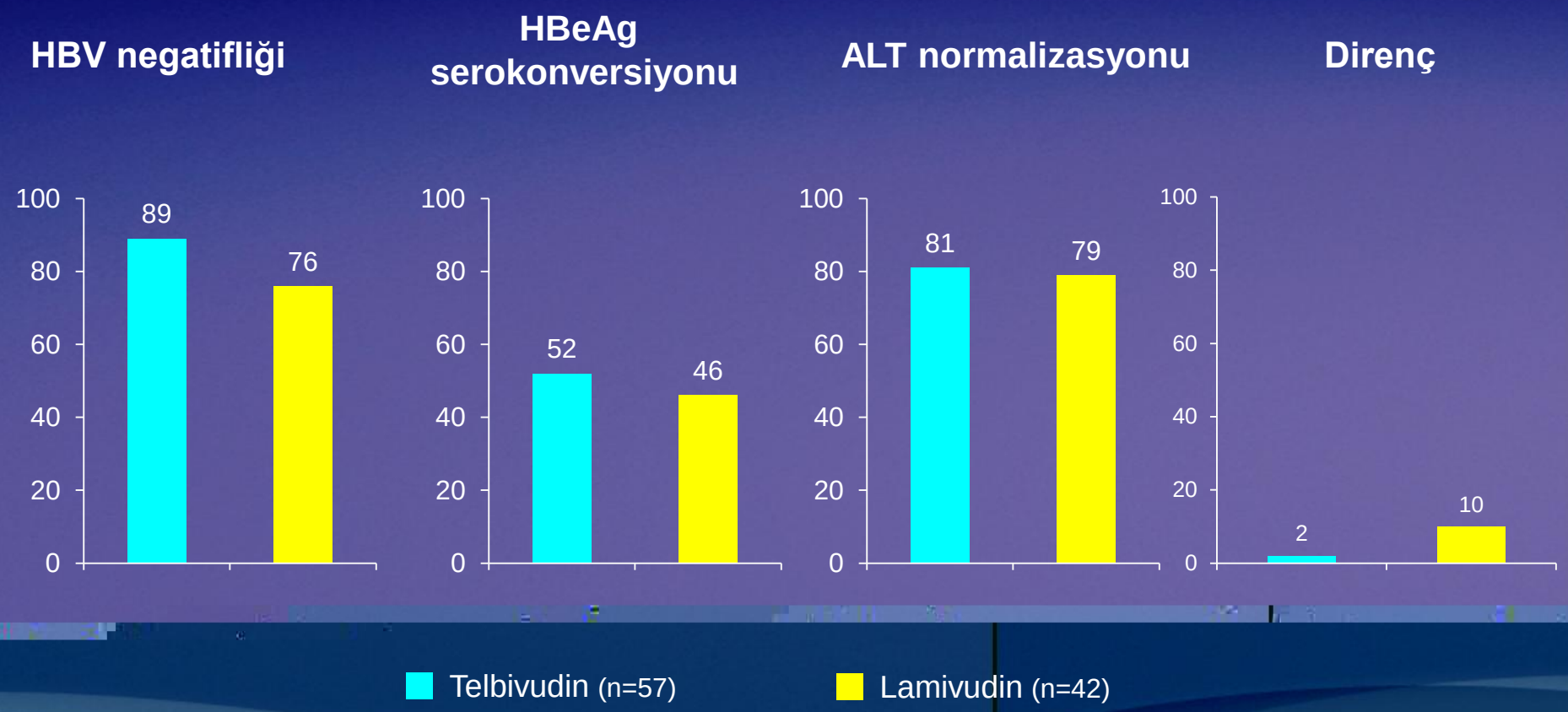
Düşük Viral Yüklü Hastalarda 24. Haftada PCR Negatifliği

HBV DNA < 7 log_{10} kopya/ml olan hastalar



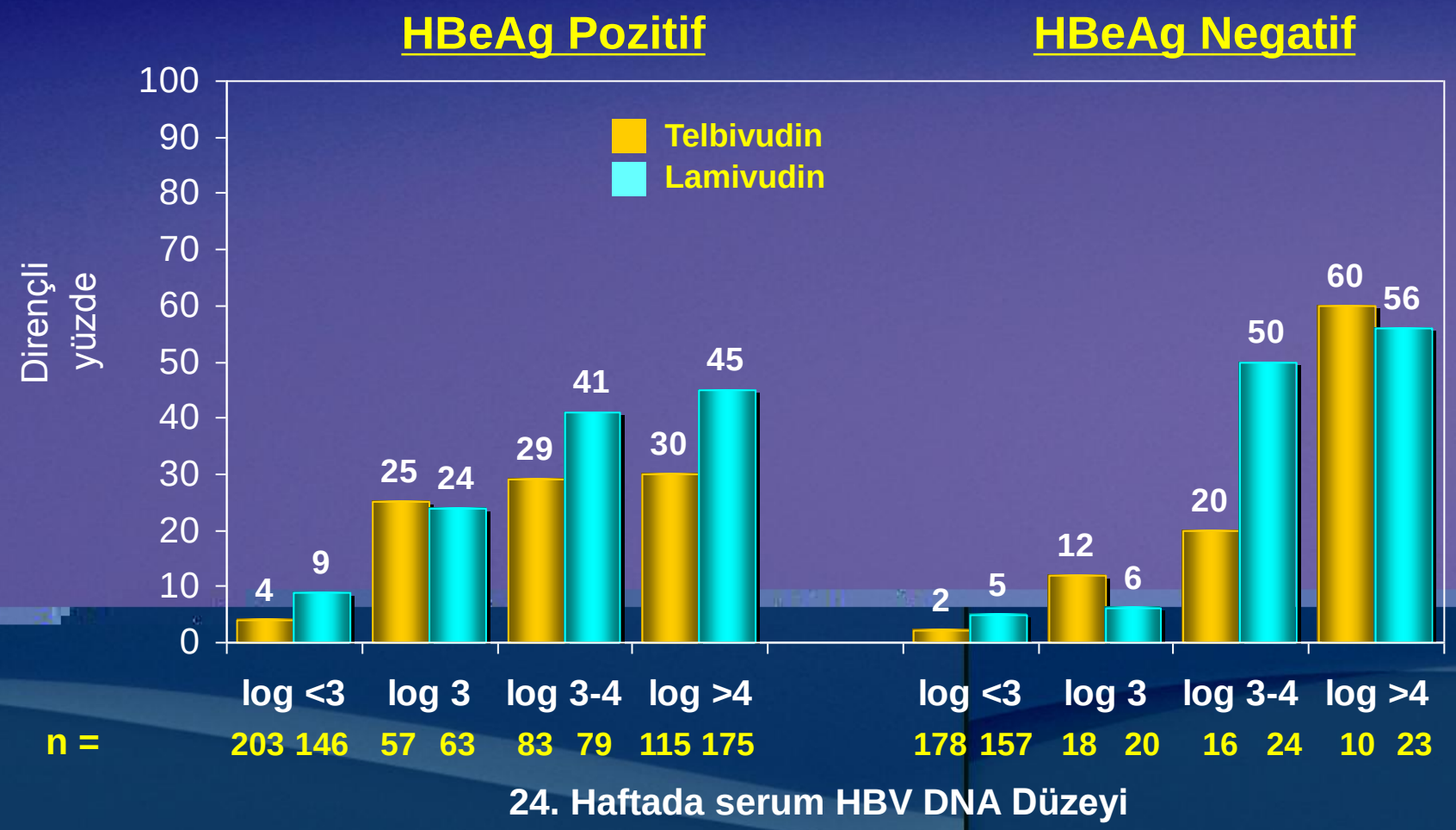
Zeuzem S et al J Hepatol. 2009 Jul;51(1):11-20 2

Düşük Viral Yüklü Hastalarda 2. Yıl Sonuçlar



Zeuzem S. et. al J Hepatol. 2009 Jul;51(1):11-20 2

24. Haftadaki HBV DNA Düzeyi ile 2 Yıl Sonundaki Direnç İlişkisi



Lai et al., AASLD 2006

Telbivudin direnci

- M204I mutasyonu
- L180M mutasyonu
- Tek başına ya da kombine şekilde olabilir
- Bu direnç lamivudini de etkilediğinden, telbivudin direnci gelişen hastalarda lamivudine geçilmez

Telbivudin dirençli hastaya yaklaşım

- Direnç gelişim hızını azaltmak çin tedaviye adefovir veya tenofovir eklenmeli
- Entekavir başlangıçta etkili olabilmekle beraber, direnç gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle ilk seçenek değil
- Entekavir başlanacaksa yüksek doz (1 mg/gün) ve lamivudinsiz başlanmalı

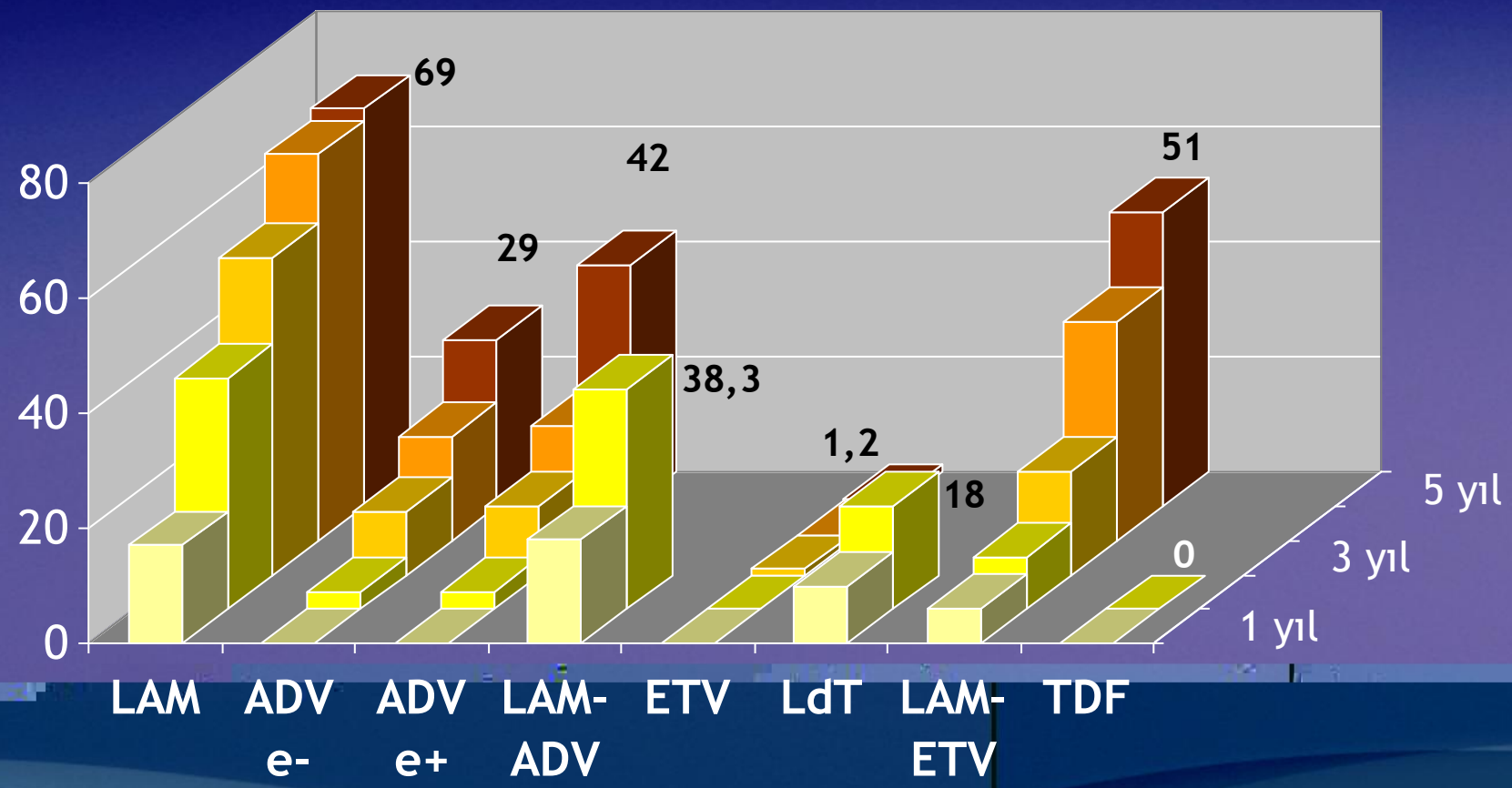
Sık rastlanan HBV varyantlarında çapraz direnç

HBV varyantları	Lamivudin	Telbivudin	Entekavir	Adefovir	Tenofovir
Wild tip virüs	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M +M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

R = dirençli; S = duyarlı; I = orta derecede duyarlı

EASL Guidelines. *Journal of Hepatology* 2009;50:227–242.

Nükleos(t)id analoglarının kümülatif direnç oranları

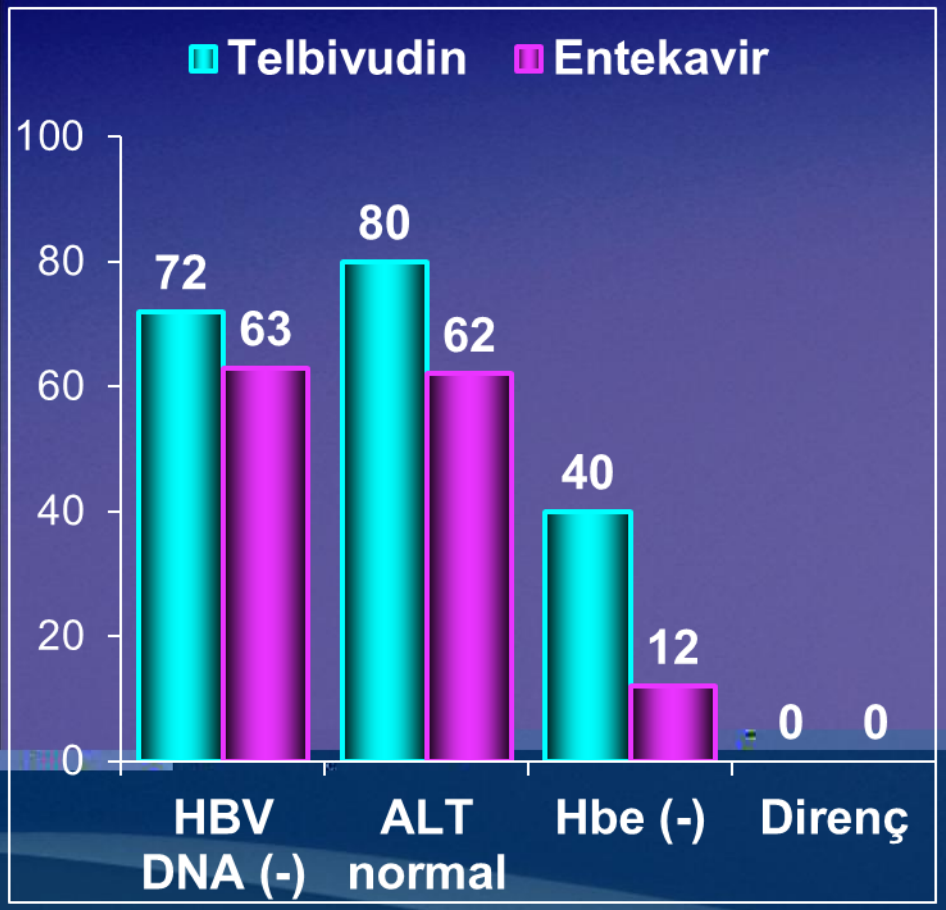


Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published December 15, 2011

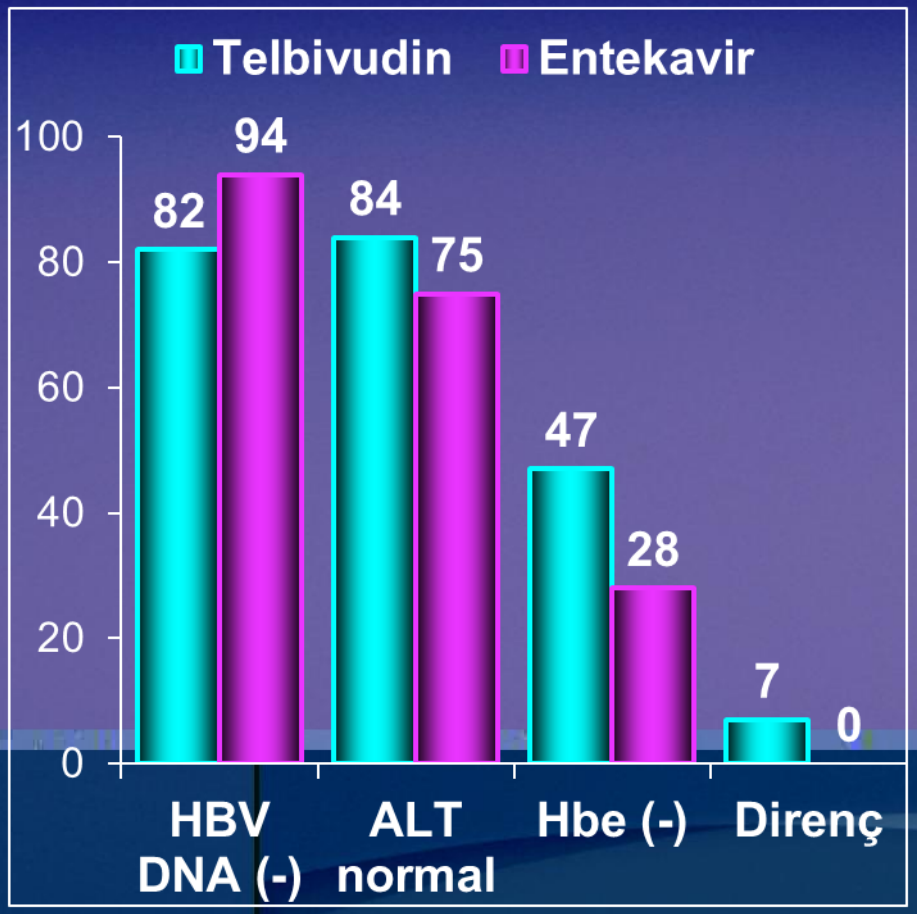
J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkr495

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

A comparison of telbivudine and entecavir for chronic hepatitis B in real-world clinical practice



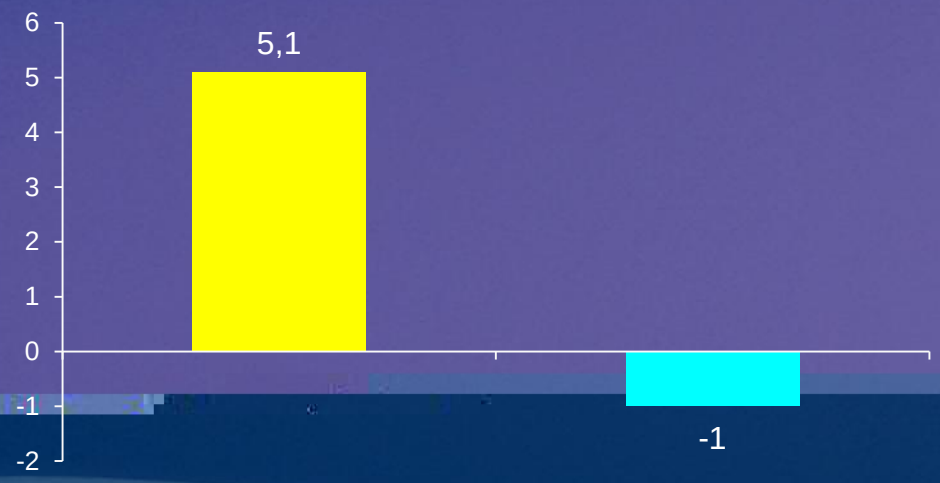
6. Ay



12. Ay

Böbrek Fonksiyonlarına Etki- Kompanse KHB

1.yıl
Başlangıca göre GFR değişimi



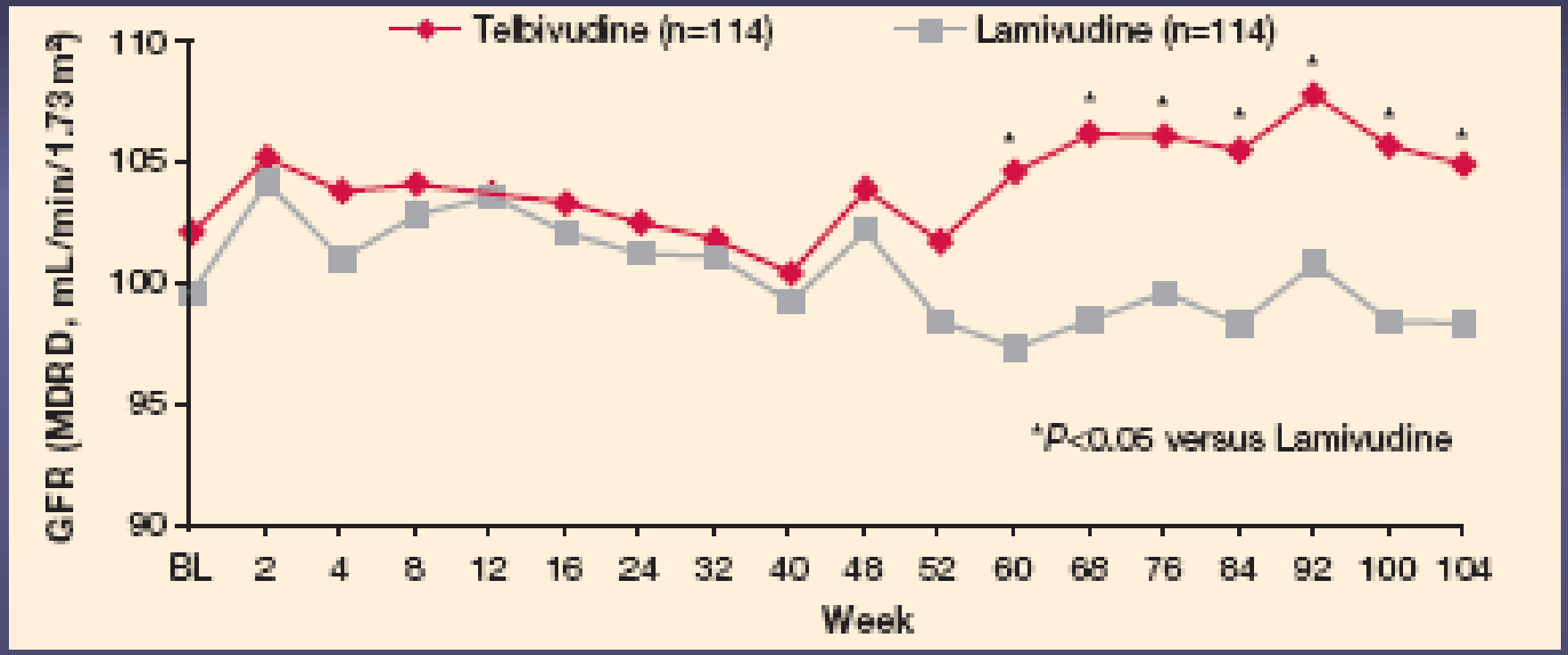
2.yıl
Başlangıca göre GFR değişimi

Telbivudin

Lamivudin

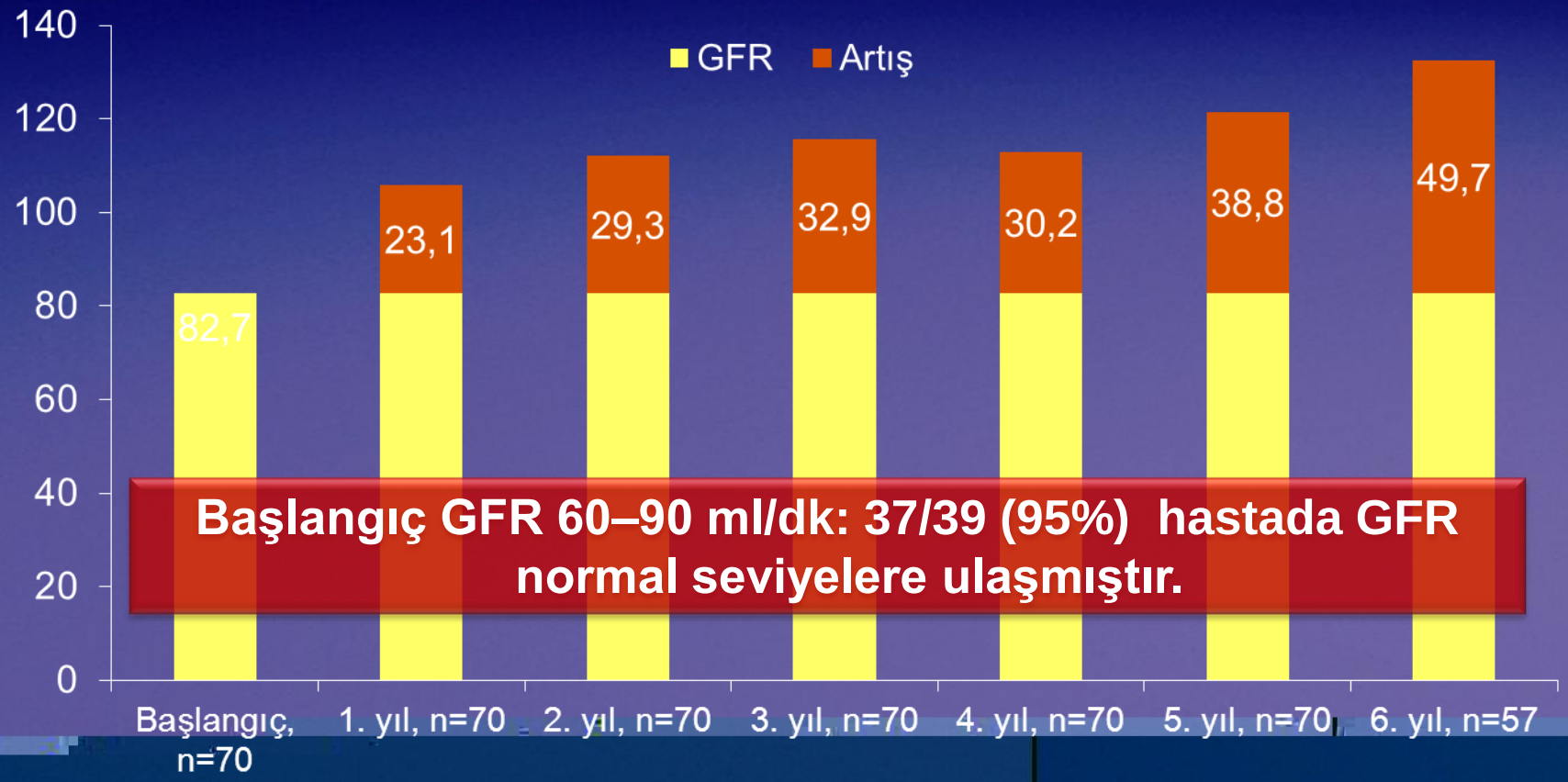
Gane et al. EASL 2011 P1439

Böbrek Fonksiyonlarına Etki- Dekompanse KHB



Gane et al. EASL 2011 P1439

GFR: 6 Yıllık Sonuçlar



Başlangıç GFR 60–90 ml/dk: 37/39 (95%) hastada GFR normal seviyelere ulaşmıştır.

Gane et al 2012 APASL Oral presentation.

Oral Antivirallerde Kreatinin Kinaz Artışı

- Kreatinin Kinaz (CK) artışı tüm oral antivirallerde ve tedavi edilmeyen KHB'nin doğal seyrinde de görülebilmektedir

	Çalışma süresi	İlaç kolunda evre 3/4 CK artışı	Plasebo kolunda evre 3/4 CK artışı
ADV	48 hft	%7	%7
TDF(HIV)	24 hft	%7	%14
TDF(HIV)	48 hft	%12	%12
LAM	104 hft	%4	NA
LDT	104 hft	%13	NA

SONUÇ

- Telbivudin düşük viral yüklü hastalarda yüksek etkili ve göreceli düşük direnç oranına sahip bir ilaçtır
- 24. haftada PCR negatifliği elde edilen hastalarda başarıyla kullanılabilir. Bu grupta 5 yılda yüksek histopatolojik iyileşme sağlanabilir
- Renal fonksiyonlarda iyileşme önemli bir avantajdır

TEŞEKKÜRLER...