

POTENT ANTİVİRALLERE

YANITSIZ

KRONİK HBV OLGULARI

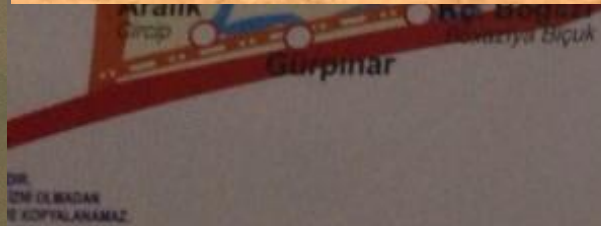
UZM DR BERİVAN TUNCA
KIZILTEPE DEVLET HASTANESİ
23.05.2015





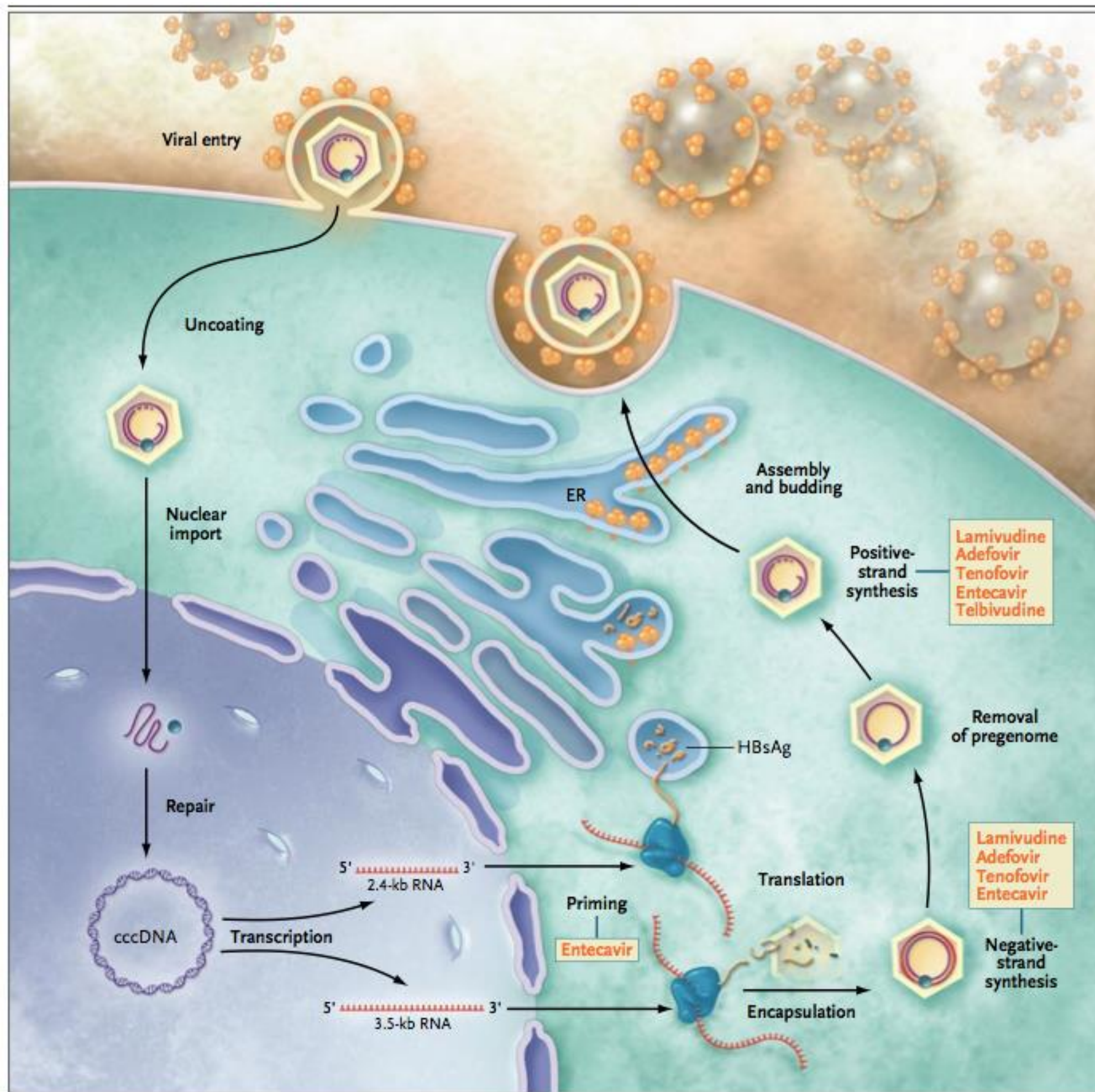








- Kronik Hepatit B tedavisi birçok yönüyle ele alınması gereken bir konu
 - Hasta uyumu
 - İlaç yan etkileri
 - İlaç etkinliği vs
- Genetik bariyeri yüksek potent antiviraller
 - Birçok hastada istenilen sonuçları elde etmemizi sağlıyorlar
 - Zaman zaman yanıtsızlıklarla karşılaşabiliyoruz



PRİMER YANITSIZLIK

SEKONDER YANITSIZLIK

EASL

(Journal of Hepatology 2012 vol. 57 167–185)

- Primary non-response is defined as less than 1 log₁₀ IU/ml decrease in HBV DNA level from baseline at 3 months of therapy.

EASL

(Journal of Hepatology 2012 vol. 57 167–185)

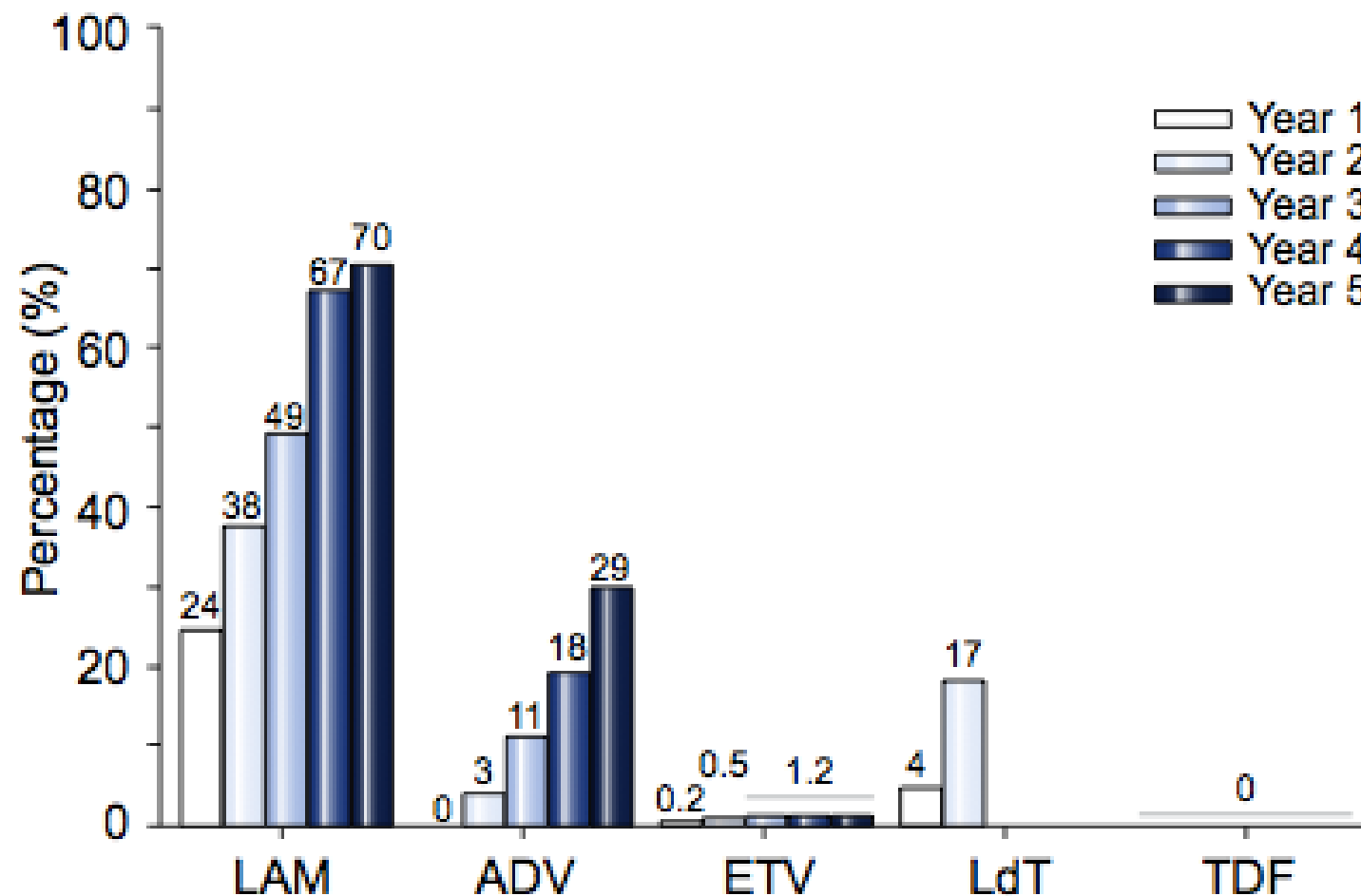


Fig. 1. Cumulative incidence of HBV resistance to lamivudine (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (LdT) and tenofovir (TDF) in pivotal trials in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. For method of calculation, see Ref. [41]. These trials included different populations, used different inclusion and exclusion criteria and different follow-up end points.

EASL

(Journal of Hepatology 2012 vol. 57 167–185)

- **Primary non-response**. Entekavir ve Tenofovir'de nadir görülmektedir. Saptandığı zaman öncelikle uyum değerlendirilmelidir. Direnç durumu değerlendirilerek vakit kaybetmeden kurtarma tedavisi amacıyla daha potent bir antivirale değiştirilmelidir (B1).

EASL

(Journal of Hepatology 2012 vol. 57 167–185)

- **Entecavir resistance:** Tenofovir ekle veya Tenofovir'e değiştir (C1).
- **Tenofovir resistance:** Direnç saptanmadığı için deneyim yoktur. Eğer saptanırsa entekavir, telbivudin, lamivudin veya emtricitabine eklenebilir (C2). Eğer hasta daha önce lamivudin kullanmadıysa Entekavir'e değiştirilebilir, daha önce Lamivudin direnci varsa değiştirmek yerine Entekavir eklenmesi gündeme gelebilir (C2).

AASLD PRACTICE GUIDELINES

Evaluation and Management of Patients with Chronic HBV Infection

Lok ASF, McMahon BJ. Chronic
hepatitis B: update 2009.
HEPATOLOGY 2009;50:661-
662.

**Table 6. Definition of Response to Antiviral Therapy of
Chronic Hepatitis B**

<i>Category of response</i>	
Biochemical (BR)	Decrease in serum ALT to within the normal range
Virologic (VR)	Decrease in serum HBV DNA to undetectable levels by PCR assays, and loss of HBeAg in patients who were initially HBeAg positive
Primary non-response (not applicable to interferon therapy)	
	Decrease in serum HBV DNA by $<2 \log_{10}$ IU/ml after at least 24 weeks of therapy
Virologic relapse	
	Increase in serum HBV DNA of 1 $\log_{10}$ IU/ml after discontinuation of treatment in at least two determinations more than 4 weeks apart
Histologic (HR)	Decrease in histology activity index by at least 2 points and no worsening of fibrosis score compared to pre-treatment liver biopsy
Complete (CR)	Fulfill criteria of biochemical and virological response and loss of HBsAg
<i>Time of assessment</i>	
On-therapy	During therapy
Maintained	Persist throughout the course of treatment
End-of-treatment	At the end of a defined course of therapy
Off-therapy	After discontinuation of therapy
Sustained (SR-6)	6 months after discontinuation of therapy
Sustained (SR-12)	12 months after discontinuation of therapy

Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu

Tablo 4. Kronik Hepatit B'de Tedavi Türlerine Göre Virolojik Yanıt Tanımları (89)

İnterferon ve Pegile İnterferon Tedavisi

Virolojik yanıt: Tedavinin 6. ayında, tedavi bitiminde, tedavi bitiminden 6 ay ve 12 ay sonra HBV DNA<2000 IU/ml olması.

Kalıcı virolojik yanıt: Tedavi bitiminden en az 12 ay sonra HBV DNA<2000 IU/ml olması.

Nükleoz(t)id Tedavisi

Primer yanıtızsızlık: Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olması.

Virolojik yanıt: HBV DNA'nın PCR ile saptanamayacak düzeye inmesi.

Kısmi virolojik yanıt: Tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml azalma olması, fakat RT-PCR ile saptanabilir düzeyde olması.

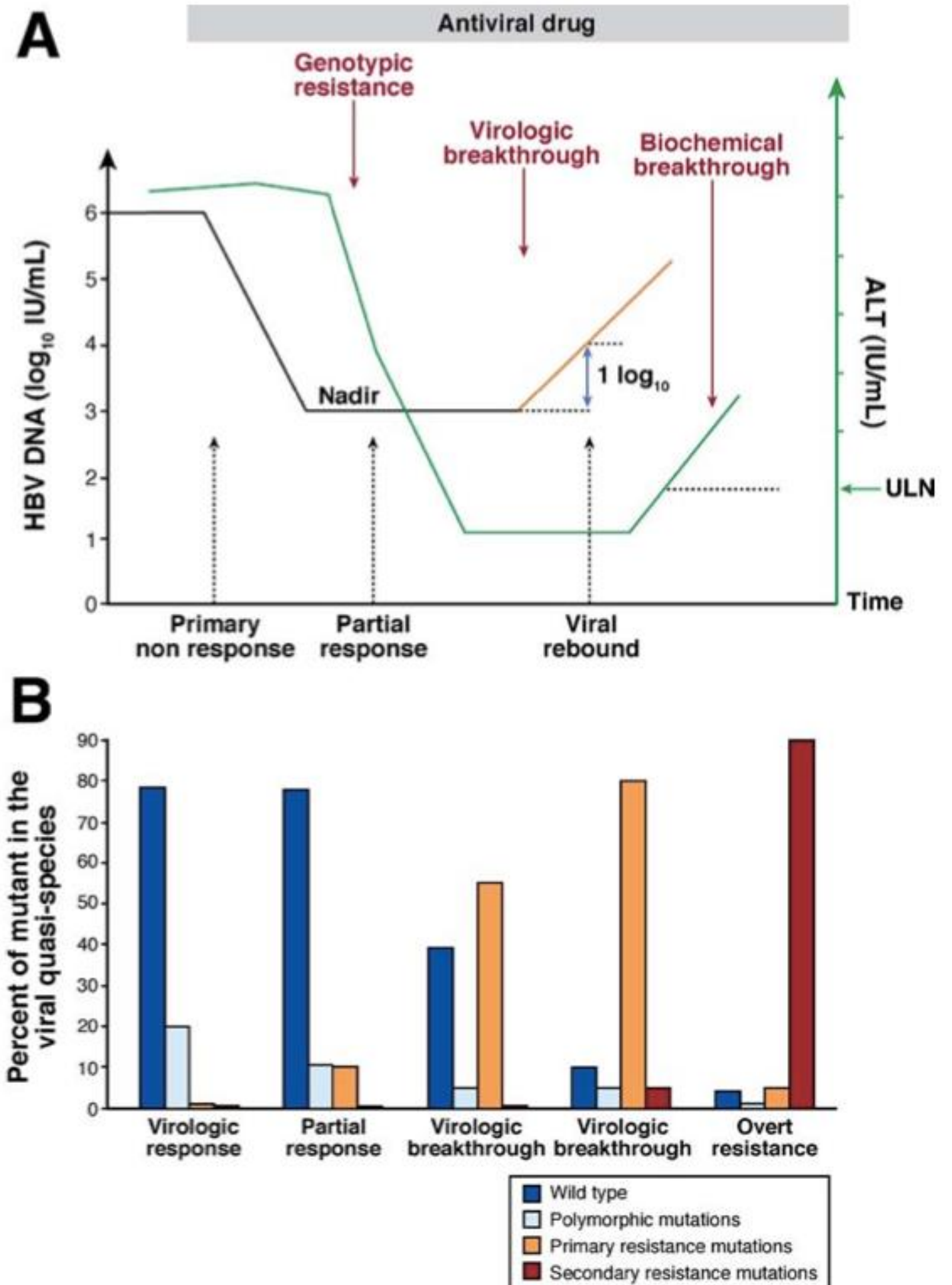
Histolojik yanıt: Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olması.

Tam yanıt: Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolması.

Tedavi sonu yanıt: Tedavi bitiminde elde edilen yanıt.

Hepatitis B Virus Resistance to Nucleos(t)ide Analogues

GASTROENTEROLOGY 2009;137:1593–1608



Tedavi Yanıtını Olumlu Etkileyen Faktörler

- Yüksek ALT seviyeleri
- Düşük HBV-DNA seviyeleri
- Düşük-orta Histolojik aktivite ve stage

OLGU 1

- A.I.
- 59 yaşında kadın
- Evli, 11 çocuğu var,
 - Çocuklarının çoğu Kronik Hepatit B hastası, ancak tamamının bilgilerine ulaşamadı
- Tip 2 DM için oral antidiyabetik kullanıyor
- 2011 yılından bu yana Kronik Hepatit B açısından takipli
- HBeAg neg, AntiHBe poz
- Aralık 2011'de yapılan karaciğer biyopsisinde
 - **HAI:6/18, F:2/6**
- Entekavir 0,5mg 1*1 po tedavisi başlanmış —> naif hasta

HBeAg Negatif Hastada

Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve Uzun Dönem Sonuçları

Entekavir:

- Tedavinin birinci yılında HBeAg-negatif hastaların %90'ında HBV DNA saptanamayacak düzeylere inmiştir.
- Beş yıl kullanımdan sonra HBeAg-negatif naif hastaların %95'ten fazlasında HBV DNA düzeyleri saptanamayacak düzeye inmektedir.
- Ülkemizde 2210 hasta verisinin değerlendirildiği bir meta-analizde 48. ayda hastaların %99.6'sında viral yük saptanamaz düzeyde bulunmuştur.
- Ayrıca uzun süre ETV tedavisi sonrası başlangıçta fibroz skoru >2 olan hastaların %72'sinde fibroz skorunun 0-1'e gerilediği gösterilmiştir.
- ETV direnci naif hastalarda nadir olup, 5 yıllık tedavi sonunda %1.2 dolaylarında iken LAM direnci olanlarda ikinci yılda %9'lara ulaşmaktadır.

Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi:

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşi Raporu

Olgu 1 tetkik ve tedavileri

Tarih	HBVDNA	ALT/AST	Tedavi durumu
12.12.2011	1,17*10 ⁸ IU/ml	80/35	25.12.2011: Entekavir 0,5mg 1*1
15.03.2012 3. ay	3,01*10 ⁷ IU/ml	75/40	“
27.06.2012 6. ay	9,48*10 ⁴ IU/ml	84/43	“
08.10.2012 9. ay	5,59*10 ⁵ IU/ml	65/44	“
20.08.2013 45. ay	2,54*10 ² IU/ml	41/26	“
19.02.2014 52. ay	2,45*10 ³ IU/ml	51/27	29.05.2014: Tenofovir'e geçiř
19.09.2014 59. ay	negatif	57/23	“
17.03.2015 65. ay	negatif	45/20	“

HBeAg neg, Anti HBe poz

- Olgu EASL kılavuzuna göre primer yanıtızsız
- Neler yapılabilirdi?
 - Entekavir 1 mg'a çıkılabilir
 - Entekavir + Tenofovir olabilir
 - Entekavir stoplanıp Tenofovir'e geçilebilir

- Direnç Testi ?????

OLGU 2

- A.T.
- 59 yaşında kadın
- Evli, 7 çocuğu var
 - 1 tanesi Kronik Hepatit B hastası
- Tip 2 DM için oral antidiyabetik kullanıyor
- 2011 yılında yapılan karaciğer biyopsisinde
 - **HAİ 8/18, F 3/6**
- 05.12.2011 tarihinde **Tenofovir** başlanmış

HBeAg Pozitif Hastada

Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve Uzun Dönem Sonuçları

Tenofovir:

- KHB tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve direnç gelişimi açısından genetik bariyeri yüksek iki antiviralden diğeri olan TDF'nin son olarak yedinci yıl verileri açıklanmıştır.
- Altıncı yılda virolojik baskılanma hızı %99 iken, bu hız yedinci yılın sonunda da %99 olarak bildirilmiştir.
- HBeAg kaybı %50'den %55'e, HBeAg serokonversiyonu ise yedinci yılın sonunda %40'a yükselmiştir.
- HBsAg serokonversiyonu ise altıncı yılda %11 iken, yedinci yılın sonunda %12'ye yükselmiştir.

Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi:

**Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş
Raporu**

Olgu 2 tetkik ve tedavileri

Tarih	HBVDNA (IU/ml)	ALT/AST	HBeAg / AntiHBe	Tedavi durumu
17.05.2011	$1,7 \cdot 10^8$		Poz / Neg	05.12.2011: TNF
05.12.2011 6. ay	$6,35 \cdot 10^6$		Poz / Neg	TNF
28.05.2012 12. ay	$7,34 \cdot 10^3$	26/31	Poz / Neg	TNF
25.09.2012 16. ay	$4,16 \cdot 10^4$	33/24	Poz / Poz	TNF
15.08.2013 27. ay	$7,85 \cdot 10^3$	210/32	Poz / Poz	TNF
24.01.2014 32. ay	$1,85 \cdot 10^4$	50/23	Poz / Poz	TNF
02.05.2014 36. ay	$5,81 \cdot 10^3$	49/27	Poz / Poz	TNF
19.12.2014 43. ay	$2,02 \cdot 10^2$	40/28	Poz / Neg	TNF
03.03.2015 46. ay	$1,45 \cdot 10^2$	44/30	Poz / Neg	TNF

- 3. ay verimiz yok, 6. ay verisine göre AASLD kılavuzuna göre primer yanıtız
- Ne yapmalı???

- Tedavi kesilmeli mi
- Entekavir eklenmeli mi
- Bazı çalışmalar IFN eklenebileceğini söylüyor
- Direnç testi gerekir mi

Assessment of Current Criteria for Primary Nonresponse in Chronic Hepatitis B Patients Receiving Entecavir Therapy

Young-Joo Yang,¹ Ju Hyun Shim,² Kang Mo Kim,² Young-Suk Lim,² and Han Chu Lee²

A primary nonresponse to oral drugs against hepatitis B virus (HBV) is a generally accepted criterion for interrupting treatment. We investigated whether the concept of primary nonresponse suggested by current American (AASLD) and European (EASL) guidelines is appropriate for treatment with entecavir (ETV). The study included 1,254 treatment-naïve patients who had pretreatment HBV DNA levels of >2,000 IU/mL and received ETV 0.5 mg/day for over 6 months. “Primary nonresponse” was defined as a <2 log drop in HBV DNA after 6 months of therapy by AASLD and as a <1 log drop after 3 months by EASL. The cumulative probability of virological response (VR; HBV DNA of <15 IU/mL) was compared in patients with and without primary nonresponse. Median time to achieve VR was significantly shorter in primary responders by AASLD than nonresponders (12 versus 24 months; $P = 0.004$), but the cumulative probability of achieving a VR at 54 months was similar in the two groups (95.8% versus 100%). Time to achieve a VR and cumulative probability of VR over time did not differ between primary responders and nonresponders by EASL. On-treatment virological breakthrough occurred in 18 patients with a cumulative rate of 5.6% at 72 months. ETV resistance was detected in 13 of these 18 patients (72.2%), who were all classified as primary responder according to both guidelines. **Conclusion:** Long-term ETV therapy generally leads to a VR in treatment-naïve patients, although the time to achieve it is delayed in primary nonresponders. The current recommendation to change therapy in primary nonresponders needs to be modified to reflect drug differences in antiviral potency and resistance risk. (HEPATOLOGY 2014;59:1303-1310)

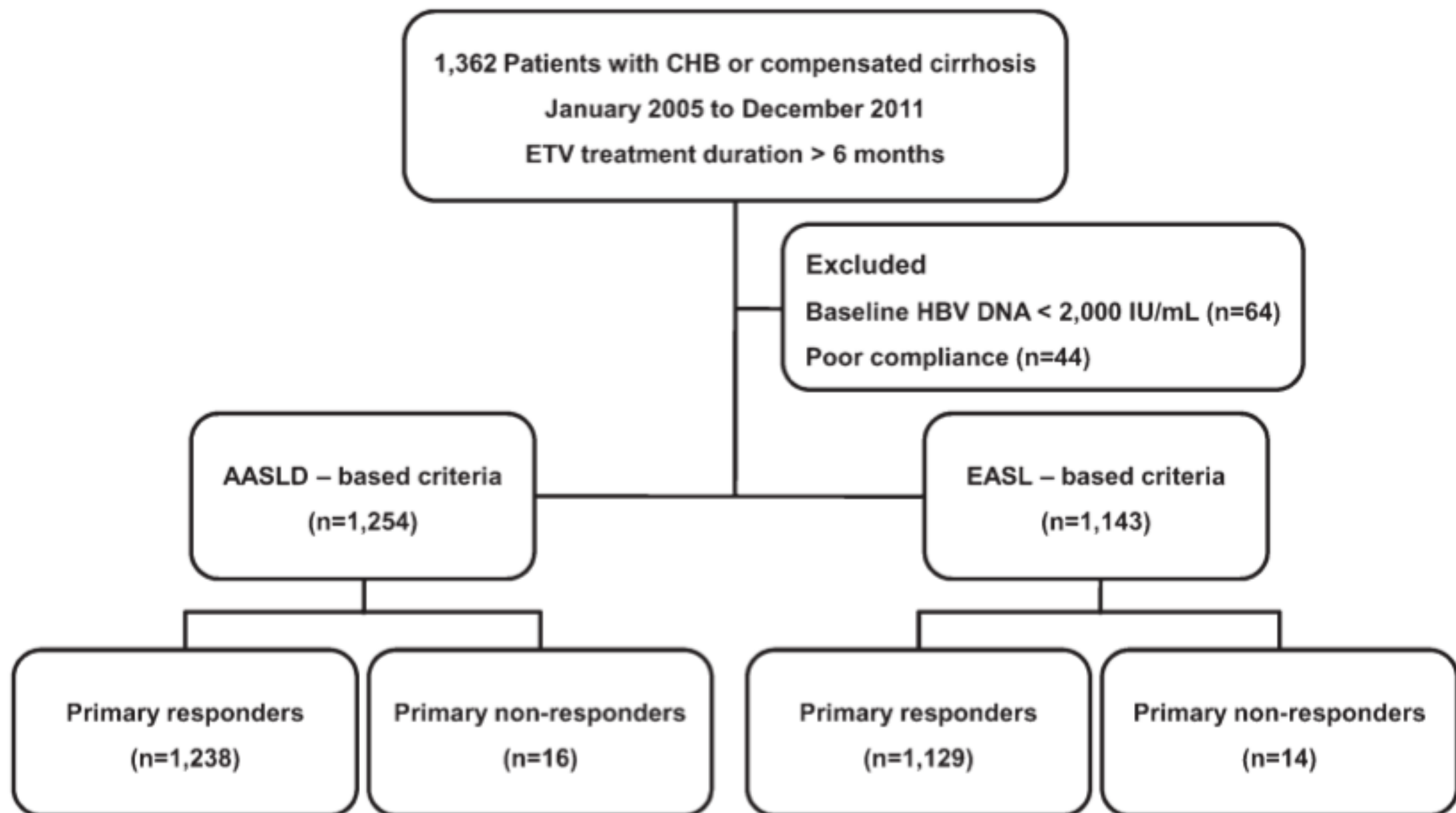


Table 1. Baseline Characteristics and On-Treatment Characteristics of the Study Population

	All Patients (n = 1,254)	AASLD-Based Criteria (n = 1,254)			EASL-Based Criteria (n = 1,143)		
		Primary Responders (n = 1,238)	Primary Nonresponders (n = 16)	P Value	Primary Responders (n = 1,129)	Primary non- Responders (n = 14)	P Value
Age	47.5 ± 10.2	47.4 ± 10.2	48.8 ± 11.4	0.61	47.1 ± 10.2	51.0 ± 7.5	0.16
Male	786 (62.7)	776 (62.7)	10 (62.5)	0.99	707 (62.6)	8 (57.1)	0.67
ALT (IU/L)	191.8 ± 274.3	191.8 ± 274.3	191.8 ± 283.5	0.13	197.7 ± 279.5	86.4 ± 78.8	0.006 [‡]
Baseline HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	6.9 ± 1.4	6.9 ± 1.4	5.7 ± 1.7	<0.001 [†]	6.9 ± 1.4	6.0 ± 1.4	0.01 [§]
Presence of cirrhosis	524 (41.8)	517 (41.8)	7 (43.8)	0.87	462 (40.9)	9 (64.3)	0.08
HBeAg-positive	693 (55.3)	683 (55.2)	10 (62.5)	0.56	633 (56.1)	8 (57.1)	0.94
HBeAg seroconver- sion or loss	200 (28.9)	198 (28.9)	2 (20.0)	0.73	185 (29.2)	1 (12.5)	0.50
Median duration of treatment, months (inter- quartile range)	24.0 (18.0-42.0)	24.0 (18.0-42.0)	27 (13.5-40.5)	0.78	30.0 (18.0-42.0)	21.0 (18.0-25.5)	0.08
Virological response*	1,084 (86.4)	1,073 (86.7)	11 (68.8)	0.05	983 (87.1)	12 (85.7)	0.70

Data are presented as mean ± SD or n (%) unless stated otherwise.

*Defined as achieving serum HBV DNA to undetectable level (<15 IU/mL by real-time PCR), irrespective of HBeAg clearance in HBeAg-positive patients, during the on-treatment follow-up period

[†]This difference was no longer significant after further adjustment for covariates using multivariate logistic regression analysis by the backward elimination method (odds ratio, 1.45; 95% confidence interval, 0.11-0.97; *P* = 0.73).

[‡]This disparity was no longer significant after further adjustment for covariates using multivariate logistic regression analysis by the backward elimination method (odds ratio, 1.01; 95% confidence interval, 0.99-1.01; *P* = 0.18).

[§]This disparity was no longer significant after further adjustment for covariates using multivariate logistic regression analysis by the backward elimination method (odds ratio, 3.19; 95% confidence interval, 0.99-2.26; *P* = 0.35).

Table 2. Host and Viral Factors Associated With VR* in ETV-Treated Patients

Variable	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
Age	1.01 (1.00-1.02)	<0.001	—	
Female	1.18 (1.04-1.34)	0.008	—	
Liver cirrhosis	1.64 (1.45-1.85)	<0.001	1.14 (1.01-1.30)	0.042
HBeAg positivity	0.40 (0.35-0.46)	<0.001	0.57 (0.49-0.65)	<0.001
Baseline HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	0.71 (0.68-0.74)	<0.001	0.76 (0.72-0.80)	<0.001
Baseline ALT (IU/L)	1.00 (1.00-1.00)	0.67	—	
Primary VR by AASLD	1.96 (1.08-3.55)	0.027	3.03 (1.66-5.53)	<0.001
Primary VR by EASL	1.24 (0.70-2.20)	0.46	—	

*Defined as reducing serum HBV DNA to an undetectable level (<15 IU/mL), irrespective of HBeAg clearance in HBeAg-positive patients.

7 patients (1.4%) who developed HCC during ongoing treatment were primary nonresponders, or

Sonuç olarak...

- Primer yanıtsızlık HCC riskinde artışa yol açmıyor
- Primer yanıtsızlık direnç gelişimini tetiklemiyor
- Kılavuzlarda ilaç değişimi ile ilgili daha ayrıntılı bilgi verilmeli



Mehmet eper 1974 Kızıltepe

AGUH TEMEL EĞİTİM PROGRAMI

6 HAZİRAN 2015, RAMADA OTEL ŞİŞLİ, İSTANBUL



 **KLİMİK**
TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

 **AGUH**
KLİMİK DERNEĞİ
AŞİSTAN VE GENÇ UZMAN HEKİMLER KOMİSYONU