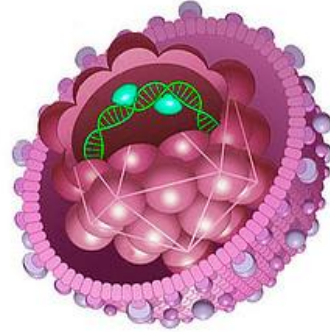


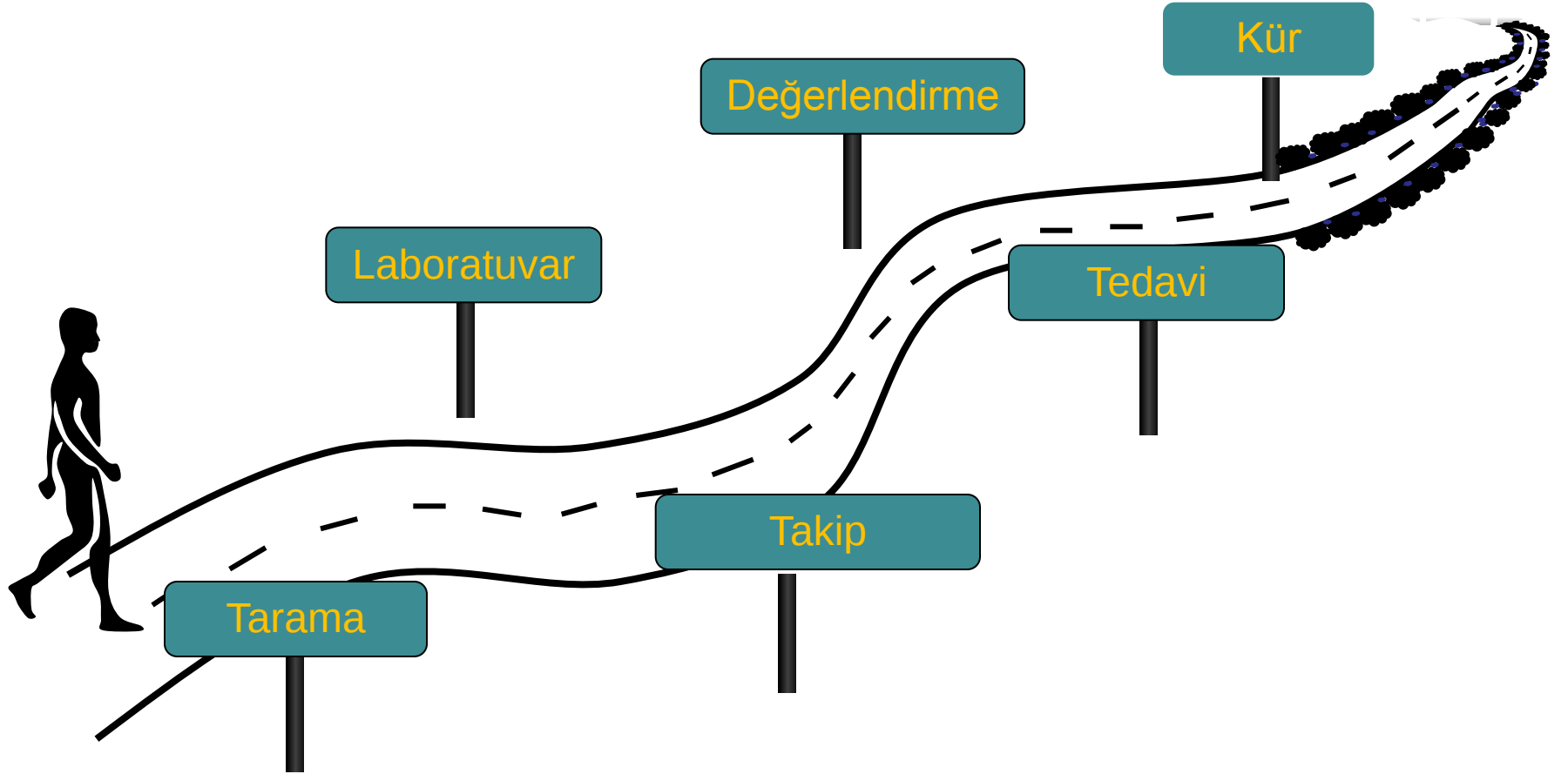


KHB OLGU SUNUMLARI

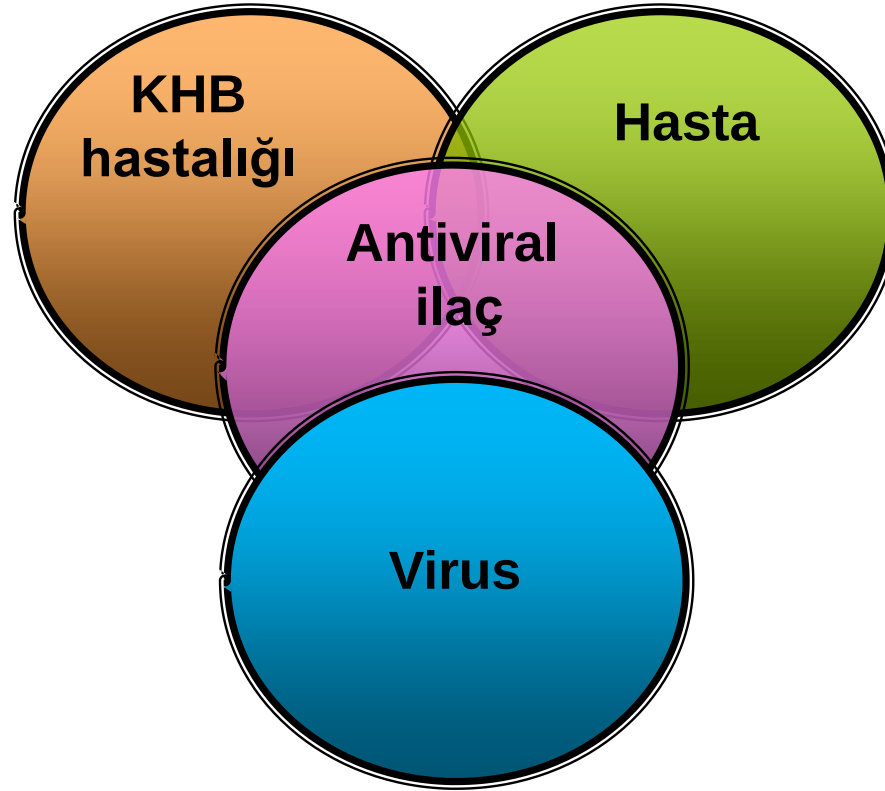
Dr. Bilgehan Aygen

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

KHB infeksiyonu



KHB infeksiyonunda tedavi



OLGU 1

- ▶ A.Ö., 48 yaşında, erkek hasta, çiftçi, Nevşehir
- ▶ Başvuru tarihi: 13.07.2010
- ▶ Yakınmalar: Halsizlik, iş yapma kapasitesinde azalma ve çabuk yorulma

Öykü:

- ▶ On dört yıl önce HBV enfeksiyonu tanısı almış, zaman zaman Konya ve Nevşehir’de rutin kontrolleri yapılmış
- ▶ Bir ay önce karaciğer fonksiyon testlerinin bozuk olduğu söylenmiş
- ▶ Hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı başvurdu

OLGU 1

Özgeçmiş ve soygeçmiş:

- ▶ Özellik yok

Sistemik muayene:

- ▶ Patolojik bulgu yok

Laboratuvar bulguları:

- ▶ Hb: 15.6 g/dL, BK: 4.680 /mm³, trombosit: 320.000/mm³
- ▶ Sedimentasyon hızı: 18 mm/saat
- ▶ ALT: 89 IU/L, AST: 49 IU/L, protein: 7.9 g/dL, albümin: 3.9 g/dL

OLGU 1

Laboratuvar bulguları:

- ▶ Otoantikorlar negatif, tiroid fonksiyon testleri normal
- ▶ Anti-HAV, HBsAg, anti-HBc ve anti-HBe pozitif, HBeAg, anti-HBc IgM, anti-HBs, anti-HDV ve anti-HCV testleri negatif
- ▶ HBV DNA 3.4×10^5 IU/mL
- ▶ Batın USG: Karaciğer ekosunda minimal artış

Bu aşamadaki yaklaşım nasıl olmalıdır?

- a. Karaciğer biyopsisi
- b. Tedavisiz izlem
- c. Biyopsi yapmadan tedavi

Karaciğer biyopsisi

AASLD ve VHSD

Kronik karaciğer hastalığı kriterlerini karşılayan hastalarda düşünülebilir (III)

Yaş, ALT düzeyi, HBeAg durumu, HBV DNA düzeyi dikkate alınmalıdır!

APASL

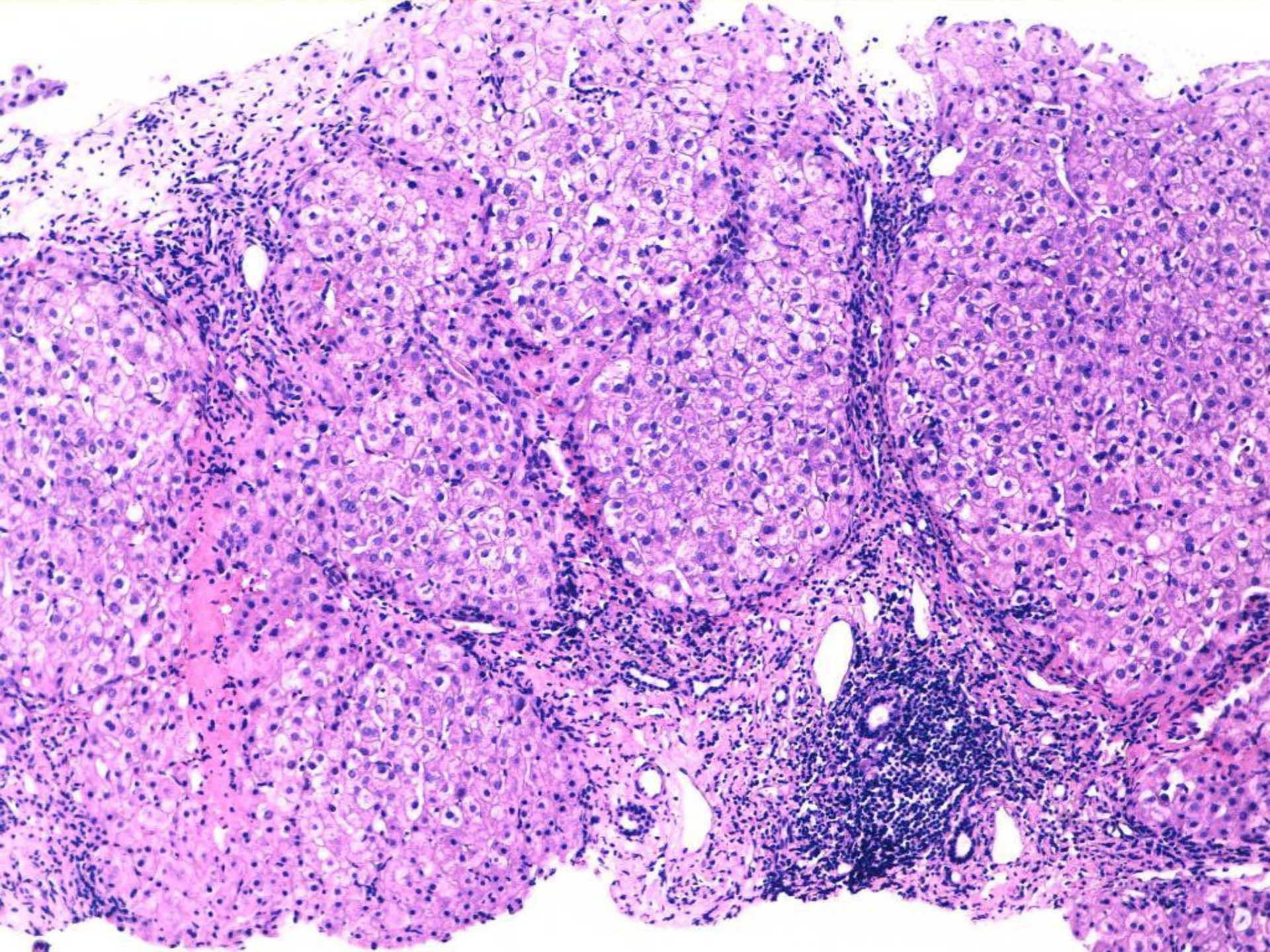
HBV replikasyonu olan, ALT düzeyi yüksek veya yüksek ama normal sınırlar içinde bulunan, 40 yaş üstündeki hastalarda önerilmektedir (II)

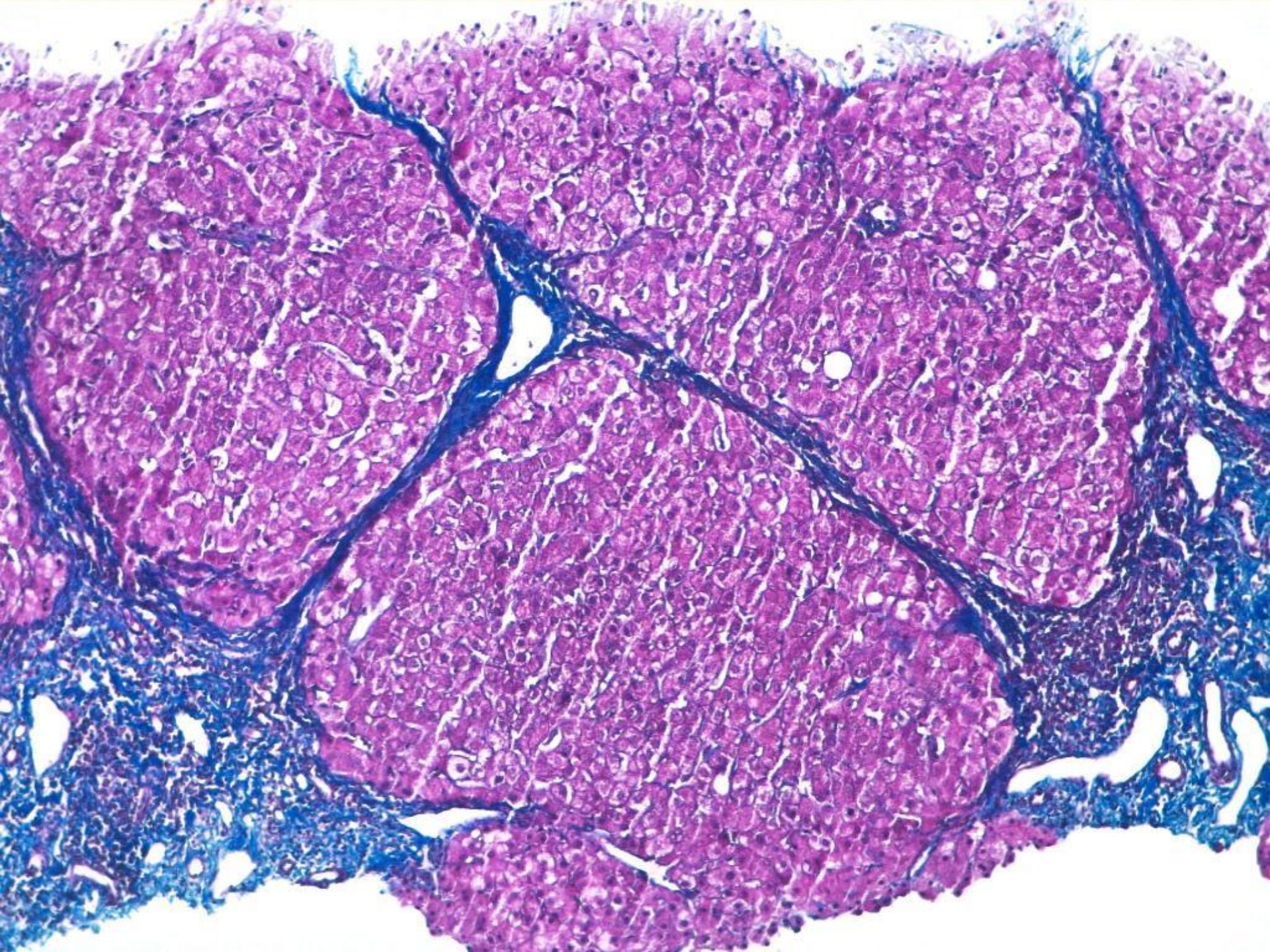
EASL

HBeAg negatif veya pozitif olgularda yüksek HBV DNA ($>10^4$ kop/mL) ve/veya yüksek ALT düzeyi varsa önerilmektedir (A1)

Rehberlerdeki tedavi kriterleri

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
Rehberler	HBV DNA IU/mL	ALT	HBV DNA IU/mL	ALT
AASLD	> 20.000	> 2xNÜL veya anlamalı biyopsi	≥ 20.000	> 2xNÜL veya anlamalı biyopsi
APASL	≥ 20.000	> 2xNÜL	≥ 2.000	> 2xNÜL
EASL	> 2.000	> NÜL	> 2.000	> NÜL
VHSD	≥20.000	> 2xNÜL ve anlamalı biyopsi	≥ 2.000	Normal veya yüksek ve anlamalı biyopsi





OLGU 1

- Histopatolojik tanı: Aktif siroz

Modifiye Knodell skorlaması:

Piece meal nekroz: 3	}	9/18
Geniş nekroz: 0		
Fokal nekroz: 3		
Portal iltihap: 3		
Fibrosis: 6/6		

OLGU 1

Laboratuvar bulguları:

- ▶ Alfa-fetoprotein: Normal
- ▶ Protein elektroforezi: Gamma globülinde hafif artma, albüminde hafif düşüklük
- ▶ Üst endoskopi: Normal

Tedaviden en gerçekçi beklenti?

- a. Virolojik yanıt
- b. Virolojik ve biyokimyasal yanıt
- c. Virolojik, biyokimyasal ve histolojik yanıt
- d. Tam kür

KHB infeksiyonunda tedavi amaçları (1)

İDEAL

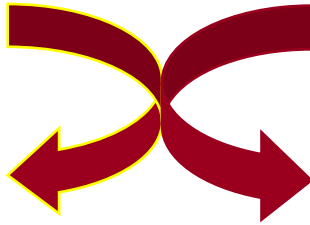


HBV'nin eradikasyonu

- ✓ HBsAg kaybı ± anti-HBs oluşması
- ✓ Serumdan HBV DNA'nın temizlenmesi
- ✓ Karaciğerden HBV DNA'nın temizlenmesi

KHB infeksiyonunda tedavi amaçları (2)

HBV replikasyonunun baskılanması



HBeAg pozitif olgular

- ✓ Kalıcı HBeAg serokonversiyonu
- ✓ HBV DNA baskılanması
- ✓ ALT'nin normalleşmesi

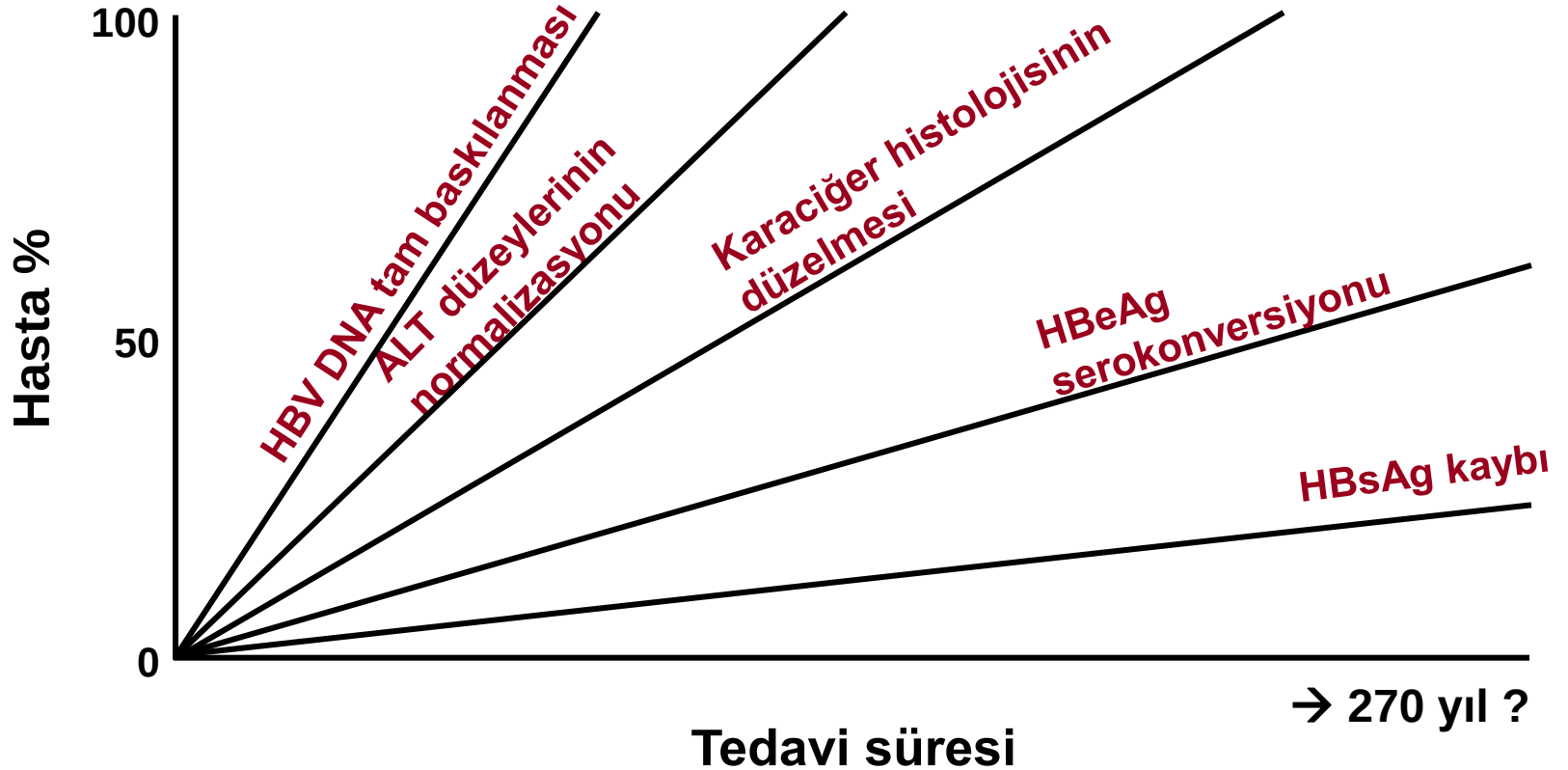
HBeAg negatif olgular

- ✓ Kalıcı HBV DNA baskılanması
- ✓ ALT'nin normalleşmesi

KHB infeksiyonunda tedavi amaçları (3)

- ✓ Hepatik inflamasyonu azaltmak
- ✓ Kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek
- ✓ HSK gelişme riskini azaltmak
- ✓ Karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak
- ✓ Sağkalımı uzatmak
- ✓ Bulaşı engellemek

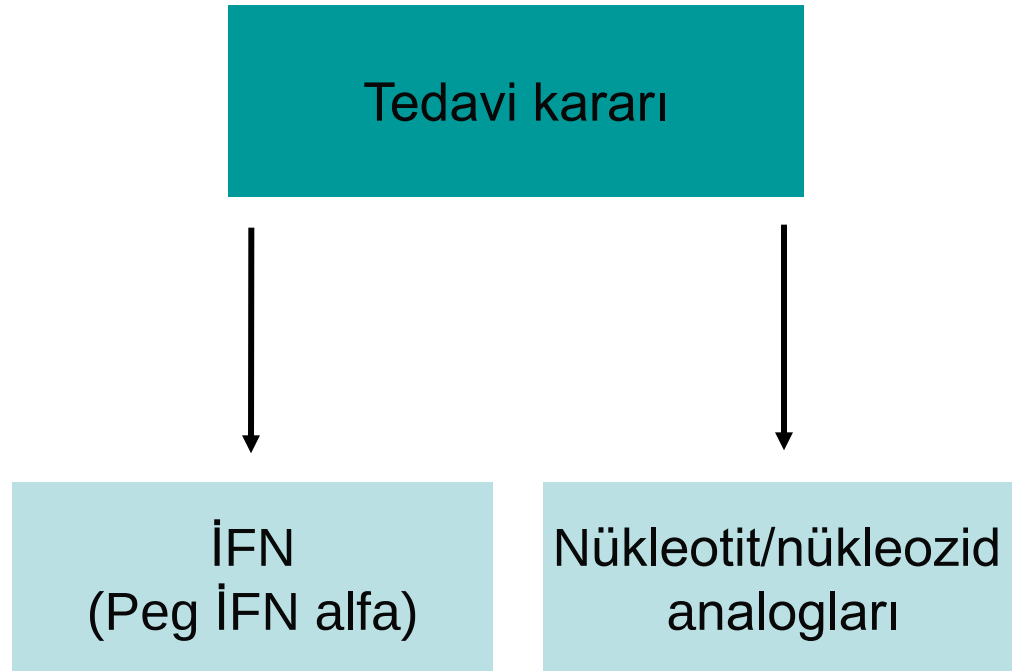
Uzun süreli tedaviler Etkinlik?



Tedavide hangi ilaç tercih edilmeli?

- a. İnterferon (İFN)
- b. Lamivudin (LAM)
- c. Adefovir (ADV)
- d. Entekavir (ETV)
- e. Tenofovir (TDF)
- f. Telbivudin (LdT)

Hangi ilaç?



Tedavide ilk seçenekler

	AASLD 2009	APASL 2008	VHSD 2008	EASL 2012
Peg-İFN	✓	✓	✓	
Lamivudin		✓		
Adefovir		✓		
Entekavir	✓	✓	✓	✓
Telbivudin		✓		
Tenofovir	✓		✓	✓

OLGU 1

Klinik seyir:

- ▶ Hastaya LAM tedavisi başlandı
- ▶ Tedaviden 4 ay sonra karaciğer enzimleri normal, HBV DNA'sı negatif
- ▶ Düzenli kontrollere gelmeyen hastanın tedaviden 11 ve 17 ay sonra bakılan HBV DNA düzeyleri sırasıyla 1.1×10^4 IU/mL ve 1.3×10^3 IU/mL bulundu

Bu bulgulardan sonra nasıl bir yol izlemeli?

- a. Karaciğer biyopsisi tekrarı
- b. Tedaviye bir başka antiviral ekleme
- c. Tedaviyi kesip pegile interferon tedavisine geçme
- d. Tedaviyi kesip başka antiviral tedaviye geçme
- e. Tedavisiz izlem

OLGU 1

- Histopatolojik tanı: Aktif siroz

Modifiye Knodell skorlaması:

Piece meal nekroz: 4

Geniş nekroz: 5

Fokal nekroz: 4

Portal iltihap: 4



17/18

Fibrozis: 6/6

Sorun ne olabilir?

- a. Primer yanıtsızlık
- b. Antiviral direnç
- c. Kısmi virolojik yanıt



Antivirallere yanıt tanımları

Primer yanıtsızlık	Tedavinin 12. haftasında HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/mL azalma olması (EASL), tedaviden en az 24 hafta sonra < 2 log azalma (AASLD)
Kısmi virolojik yanıt	Tedaviye uyumlu bir hastada HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/mL azalma olması, fakat tedaviden en az 6 ay sonra HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde olması (EASL)
Virolojik “breakthrough”	HBV DNA'nın tedavi sırasında saptanan en düşük düzeyine göre > 1 log (10 kat) IU/ml artış olması (EASL), HBV DNA düzeyinde > 1 log (10 kat) IU/ml artış olması (AASLD)
HBV direnci	Nükleoz(t)id analoglarına karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması

OLGU 1

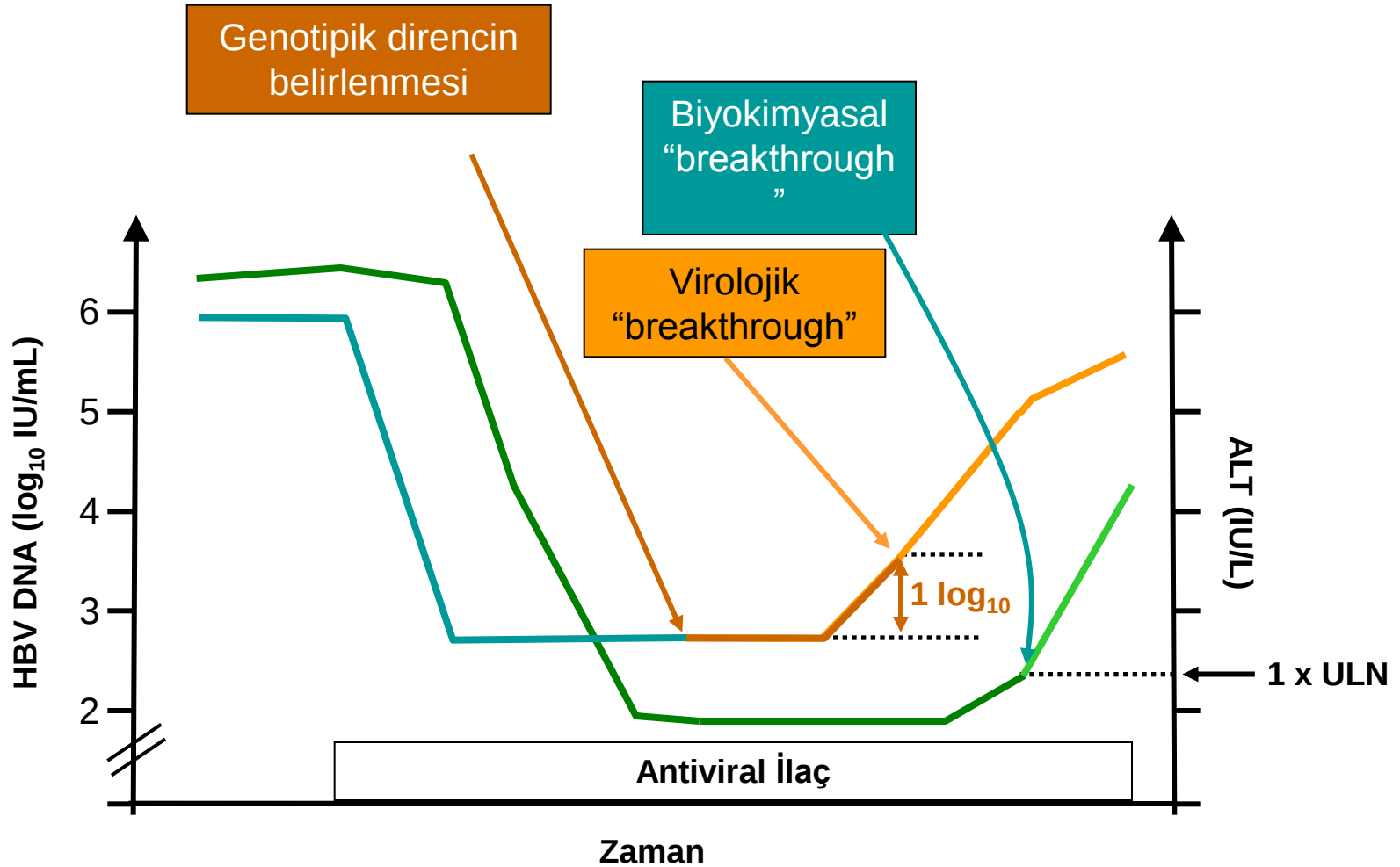
Klinik seyir:

- ▶ HBV *pol* geni sekansının analizi sonucu:
 - ✓ HBV genotip D, subgenotip D4
 - ✓ Primer LAM (rtL180M + rtM204V) ve potansiyel LdT direnci (rtM204V)
 - ✓ LAM ve LdT ile ilişkili ADAPVEM (sI195M) ve tipik HBsAg kaçış mutasyonları tanımlandı (sY100H, sQ101E)

Antiviral direnç ve sonuçları

- ▶ Viral yük artışı
- ▶ Hepatit alevlenmeleri
- ▶ Hepatik dekompanseasyon
- ▶ HBeAg serokonversiyonunda azalma
- ▶ Histolojik iyileşmede durma veya eski duruma dönme....

Genotipik direnç-virolojik ve biyokimyasal “breakthrough”



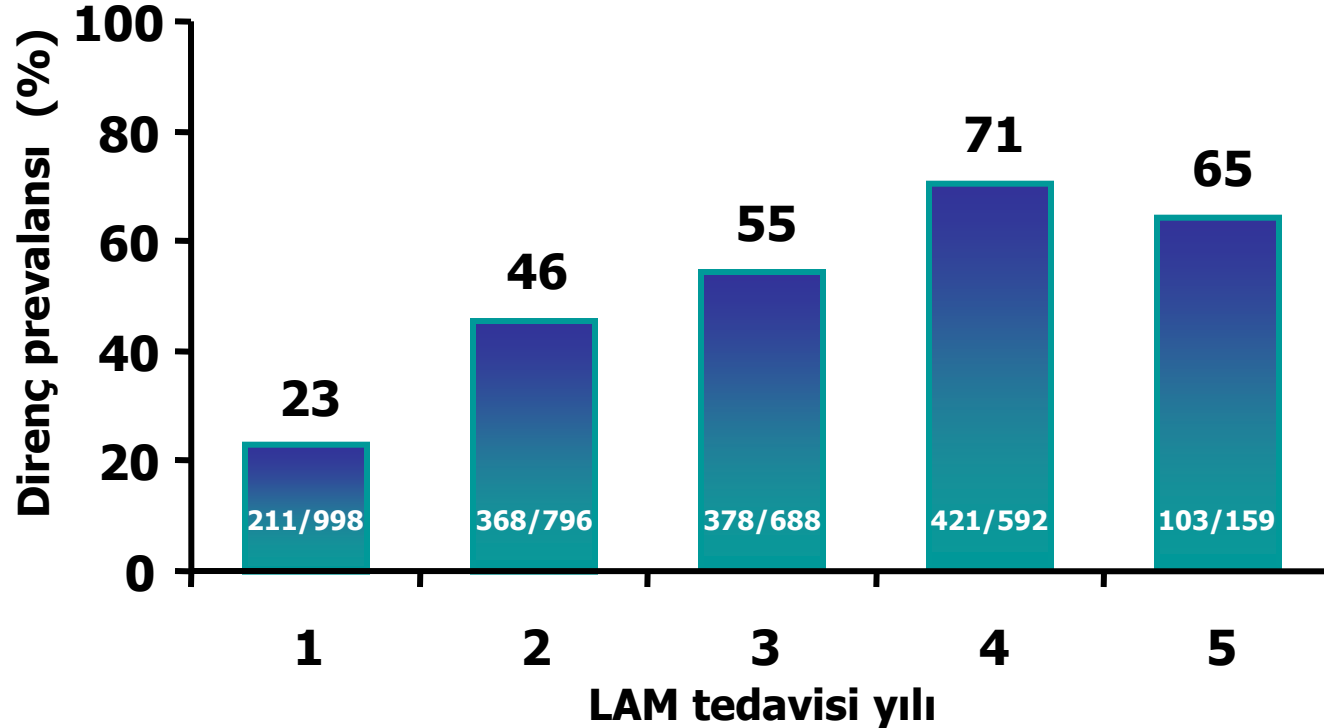
Oral antiviraller

	1998	2002	2005	2006	2008
	LAM	ADV	ETV	LdT	TDF
Antiviral potens	+	++	++++	+++	++++
Genetik bariyer*	1	1	3	1	?

*Primer antiviral ilaç direnci için gerekli mutasyon sayısı

Daha önce nükleozid anoloğu kullanmamış hastalarda LAM direnç oranları

Uzun-dönem LAM tedavisi alan HBeAg pozitif hastalarda
M204V/I mutasyonlarının prevalansı





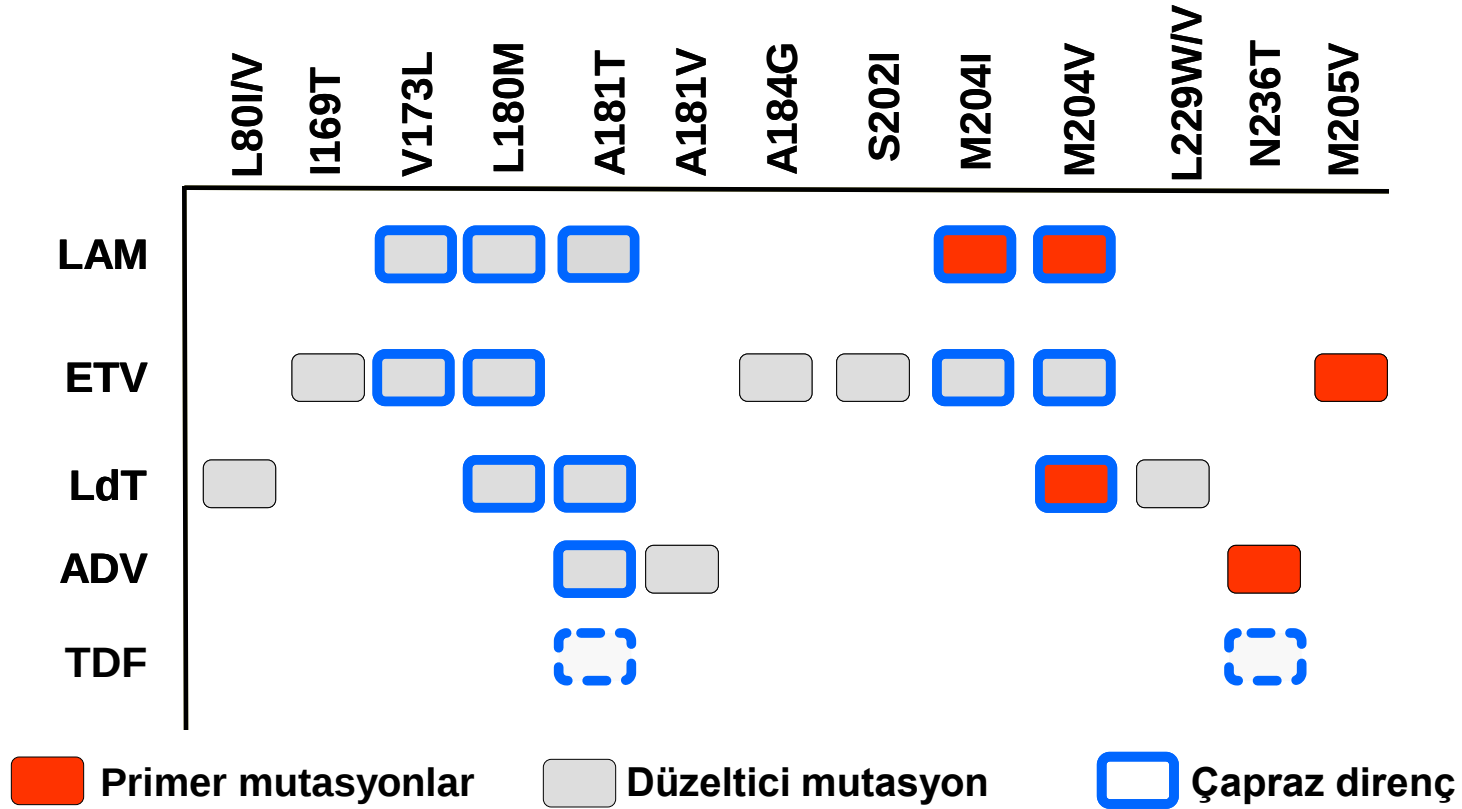
Lamivudine resistance mutations in patients infected with hepatitis B virus genotype D

Orhan Yıldız, Bilgehan Aygen, Nese Demirtürk, Tuna Demirdal, Dilara Inan, Taner Yıldırım, Arzu Kantürk, Ediz Tütüncü, Hepatitis B Study Group

RESULTS: Lamivudine resistance was determined in a total of 25 (10.7%) chronic hepatitis B patients. Eight subjects (4%) had primary resistance to lamivudine, and 17 (53.1%) had secondary resistance to lamivudine. Genotype D, which was isolated from 267 of the patients with chronic HBV infection, was the dominant genotype in Turkey.

CONCLUSION: Identification of YMDD motif mutations should have a positive impact on the selection of proper antiviral medication for patients, even for those who are nucleoside naïve.

Nükleoz(t)idler ve çapraz direnç



Yeni tedavi protokolü nasıl düzenlenmelidir?

- a. LAM'a ADV eklenir
- b. LAM'a TDF eklenir
- c. LAM kesilir ETV'ye geçilir
- d. LAM kesilir TDF'ye geçilir

OLGU 1

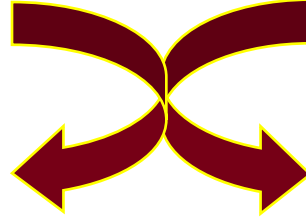
Klinik seyir:

- ▶ Hastada LAM kesilerek TDF tedavisine geçildi
- ▶ Üç, 6 ve 9 ay sonra HBV DNA negatif, kreatinin klerensi normal (Ağustos 2012, Aralık 2012)
- ▶ Takiplere devam edilmektedir

Lamivudin direnci

AASLD	ADV veya TDF eklenir HIV ile infekte olanlarda LAM kesilir, TDF/FTC kombinasyonuna geçilir
APASL	ADV eklenebilir veya ETV'ye geçilir
EASL	TDF'ye geçilir, TDF yoksa ADV eklenir (B1)
VHSD	TDF eklenir veya ETV'ye geçilir

Direnç



Daha önce tedavi alanlarda

Bazal DNA'sı yüksek olan naiv hastalarda

- Direnç gelişen hastalarda viral yük artışı saptanır saptanmaz tedaviyi yeniden organize etmek çok yararlıdır (B1)



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

International Journal of Infectious Diseases

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



Review

Comparative meta-analysis of adefovir dipivoxil monotherapy and combination therapy of adefovir dipivoxil and lamivudine for lamivudine-resistant chronic hepatitis B

YongFa Chen^{*}, Ting Ju

School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 211198, China

- ▶ 11 yayın değerlendirilmiş
- ▶ Kısa süreli tedavilerde kombinasyon monoterapiden üstün değil
- ▶ Tedavi süresi > 12 ay ⇨ hem biyokimyasal hem de virolojik yanıtlar açısından kombinasyon tedavisi daha üstündür

Biyokimyasal yanıt sonuçları

Takip (ay)	Monoterapi n/N	Kombine n/N	p değeri
1	48/132	72/147	0.06
6	120/218	176/274	0.18
12	142/217	200/257	0.008
> 12 (median 52)	96/147	185/216	< 0.00001

Virolojik yanıt sonuçları

Takip (ay)	Monoterapi n/N	Kombine n/N	p değeri
1	27/86	45/113	0.21
6	57/117	102/170	0.04
12	75/146	113/193	0.54
> 12 (median 48)	104/175	177/236	0.01

Long-Term Efficacy of Tenofovir Monotherapy for Hepatitis B Virus-Monoinfected Patients After Failure of Nucleoside/Nucleotide Analogues

Florian van Bömmel,¹ Robert A. de Man,² Heiner Wedemeyer,³ Katja Deterding,³ Jörg Petersen,⁴ Peter Buggisch,⁴ Andreas Erhardt,⁵ Dietrich Hüppe,⁶ Kerstin Stein,⁷ Jörg Trojan,⁸ Christoph Sarrazin,⁸ Wulf O. Böcher,⁹ Ulrich Spengler,¹⁰ Hermann E. Wasmuth,¹¹ Jurrien G.P. Reinders,² Bernd Möller,¹² Peter Rhode,¹³ Heinz-Hubert Feucht,¹⁴ Bertram Wiedenmann,¹ and Thomas Berg¹

- ▶ Çok merkezli, retrospektif çalışma, 131 hasta (%65 HBeAg pozitif)
 - ↪ LAM monoterapisi: 18 hasta
 - ↪ ADV monoterapisi: 8 hasta
 - ↪ LAM → ADV: 73 hasta
 - ↪ LAM + ADV: 29
 - ↪ ETV: 3 hasta (2 hasta ETV, 1 hasta LAM → ETV)



► Bulgular

- ↪ LAM direnci %62, ADV direnci % 19
- ↪ Ortalama 23 (6-60) ay TDF tedavisinden sonra hastaların %79'unda HBV DNA < 400 kop/ml
- ↪ LAM direncinde TDF etkinliğinde azalma yokken, ADV direncinde etkinlik azalmıştır
- ↪ HBeAg kaybı %24, HBsAg kaybı %3

- **SONUÇ:** Nükleoz(t)id deneyimli hastalarda TDF monoterapisi etkili ve uzun süreli antiviral yanıt sağlar, kombinasyon tedavisine gereksinim yoktur!

Dirençli olgularda tedavi yaklaşımı (1)



Dirençli olgularda tedavi yaklaşımı (2)

Tedaviye uyumlu olguda direnç



Çapraz direncin olmadığı en etkili ve çoğul direnç indüksiyonu minimal olan tedavi (A1)



LAM, ADV veya LDT gibi orta veya yüksek direnç riski olan ajanlar çoğul direnci tetikledikleri için verilmemelidir (C1)

OLGU 1

ÇIKARIMLAR...

- ▶ KBH'li hastalarda NA tedavisinde primer ilaç direnci çok hızlı gelişebilir.
- ▶ Hastamızda ilaç direnci tedavi yanıtını çok hızla olumsuz etkilemiştir.
- ▶ HAI'nin 9'dan 17'ye çıkması ilaç direncinin histopatolojik bulgulara etkisinin göstergesi olabilir.
- ▶ NA tedavilerinde çok hızlı gelişen ilaç direnci, çoklu ilaç direncinin gelişebileceğini düşündürmelidir ve bu tür olgular dikkatle izlenmelidir.

OLGU 1

ÇIKARIMLAR...

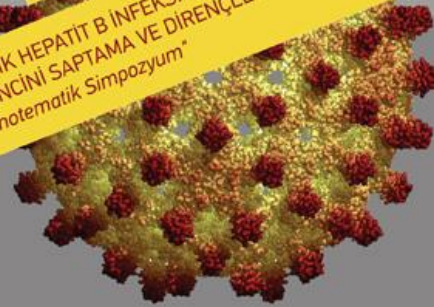
- ▶ Tedaviye potent bir NA ile devam etmek yararlı olabilir.
- ▶ KBH'li hastalarda ADAPVEM oluşumunun dikkatle izlenmesi halk sağlığı açısından önemli olabilir.
- ▶ HBV subgenotipleme çalışmaları HBV genotiplerinin predominant olduğu toplumlarda HBV ile enfekte hastaları epidemiyolojik olarak izlemede yararlı olabilir.
- ▶ KBH'li hastaların NA tedavilerinde *pol* geninin yanı sıra S geninin de analiz edilmesi yararlı ve gerekli olabilir.

ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

5-6 MAYIS 2012

JW MARRIOTT
SÖĞÜTÖZÜ-ANKARA

KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONUNDA ORAL ANTİVİRAL İLAÇ
DİRENCİNİ SAPTAMA VE DİRENÇLE BAŞ ETME YOLLARI
"Monotematik Simpozyum"



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ



ISSN: 0273-8559

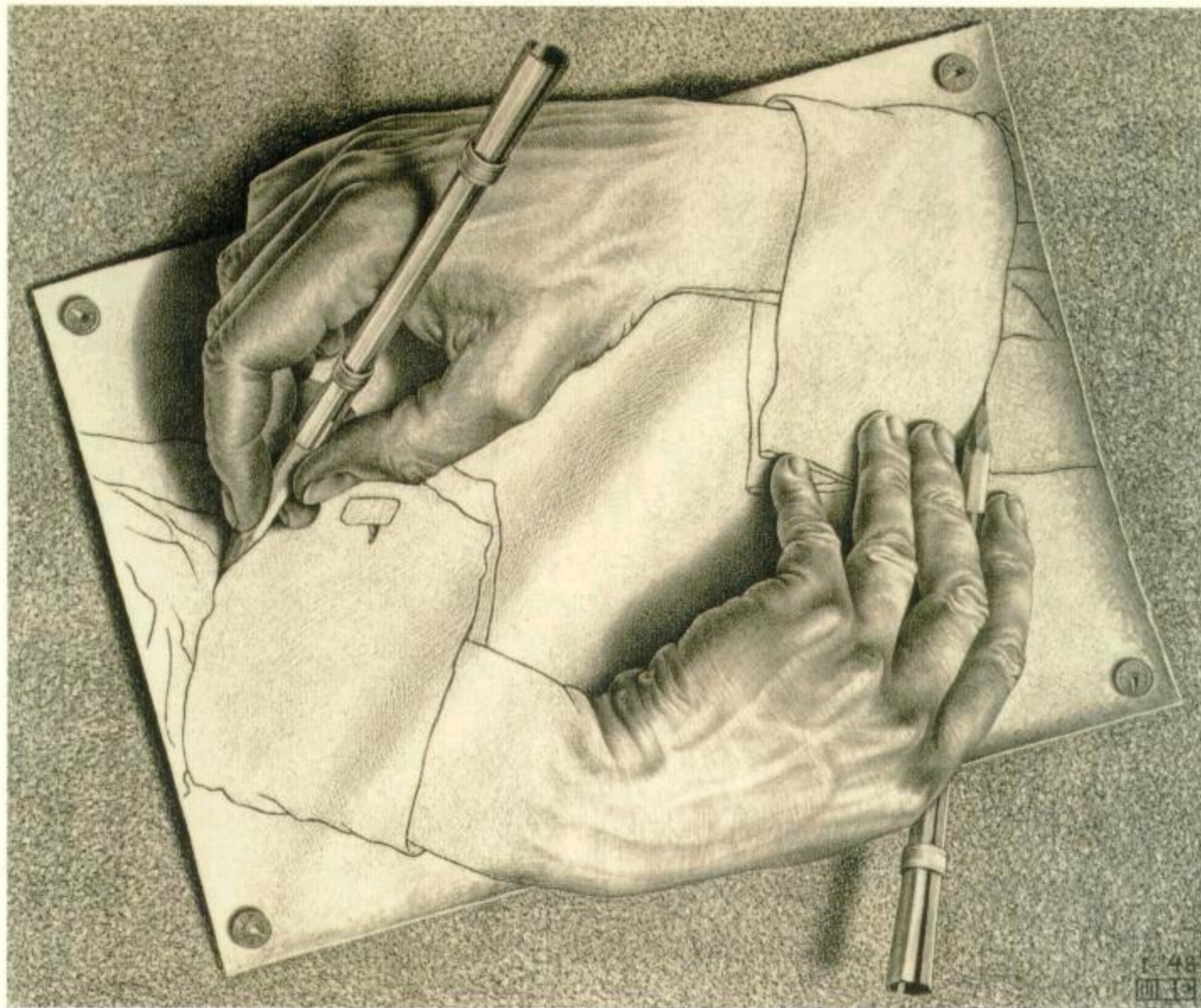
Indian Journal of Pathology & Microbiology

Volume 55 • Issue 1 • Jan-Mar 2011

Official Journal of
Indian Association of Pathologists and Microbiologists

www.ijpandim.in

Printed by: PROSAR PUBLICATIONS



OLGU 2

- ▶ B.Y., 40 yaşında, bayan hasta, Nevşehir
- ▶ Başvuru tarihi: 11.10.2011
- ▶ Yakınmalar: Aşırı halsizlik ve yorgunluk

OLGU 2

Öykü:

- ▶ Yaklaşık birbuçuk yıl önce HBV enfeksiyonu tanısı konmuş
- ▶ Bu dönemde ALT: 228 U/l, AST: 143 IU/l, HBV DNA 9.3×10^6 IU/ml ve yapılan karaciğer biyopsisinde HAI: 14/18, fibrozis evresi: 5/6 bulunmuş
- ▶ ETV 0.5 mg/gün tedaviye başlanmış
- ▶ Tedaviden üç ay sonra ALT: 277 U/L, AST: 152 IU/L
- ▶ Tedaviden altı ay sonra ALT: 439 U/L, AST: 264 IU/L ve HBV DNA 3.6×10^6 IU/mL

OLGU 2

Öykü:

- ▶ Tedaviden dokuz ay sonra ALT: 694 U/L, AST: 362 IU/L ve HBV DNA 3.8×10^6 IU/mL
- ▶ Hastanın tedaviye yanıt vermediği düşünülerek TDF tedavisine geçilmiş
- ▶ Tedavinin altıncı ayında ALT: 455 U/L, AST: 265 IU/L ve HBV DNA 3.2×10^5 IU/mL
- ▶ Hasta tedavi protokolünün değerlendirilmesi üzerine hekimi tarafından gönderildi

OLGU 2

Özgeçmiş ve soygeçmiş:

- ▶ Özellik yok

Sistemik muayene:

- ▶ Patolojik bulgu yok

Laboratuvar bulguları:

- ▶ Hb: 14.3 g/dL, BK: 6800 /mm³, trombosit: 380.000/mm³
- ▶ Sedimentasyon hızı: 24 mm/saat
- ▶ ALT: 468 IU/L, AST: 240 IU/L, diğer biyokimyasal testler normal

OLGU 2

Laboratuvar bulguları:

- ▶ Otoantikorlar negatif, tiroid fonksiyon testleri normal
- ▶ Anti-HAV, HBsAg, anti-HBc ve anti-HBe pozitif, HBeAg, anti-HBc IgM, anti-HBs, anti-HDV ve anti-HCV testleri negatif
- ▶ HBV DNA 2.6×10^5 IU/mL
- ▶ Alfa-fetoprotein ve protein elektroforezi normal
- ▶ Batın USG: Karaciğer ekosunda minimal artış, sol overde 25 mm boyutlarında kist

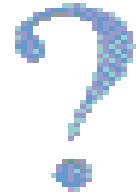


Sorun ne olabilir?

- a. Tedaviye uyumsuzluk
- b. Primer yanıtızsızlık
- c. Antiviral direnç
- d. Kısmi virolojik yanıt

OLGU 2

- ▶ Uyumsuzluk yok
- ▶ LAM, ADV ve ETV direnci saptanmadı
- ▶ Biyopsi preparatları bulunamadı



Tedavi başarısızlığı ?

~~Viral
nedenler~~

~~Konak kaynaklı~~

İlaç kaynaklı

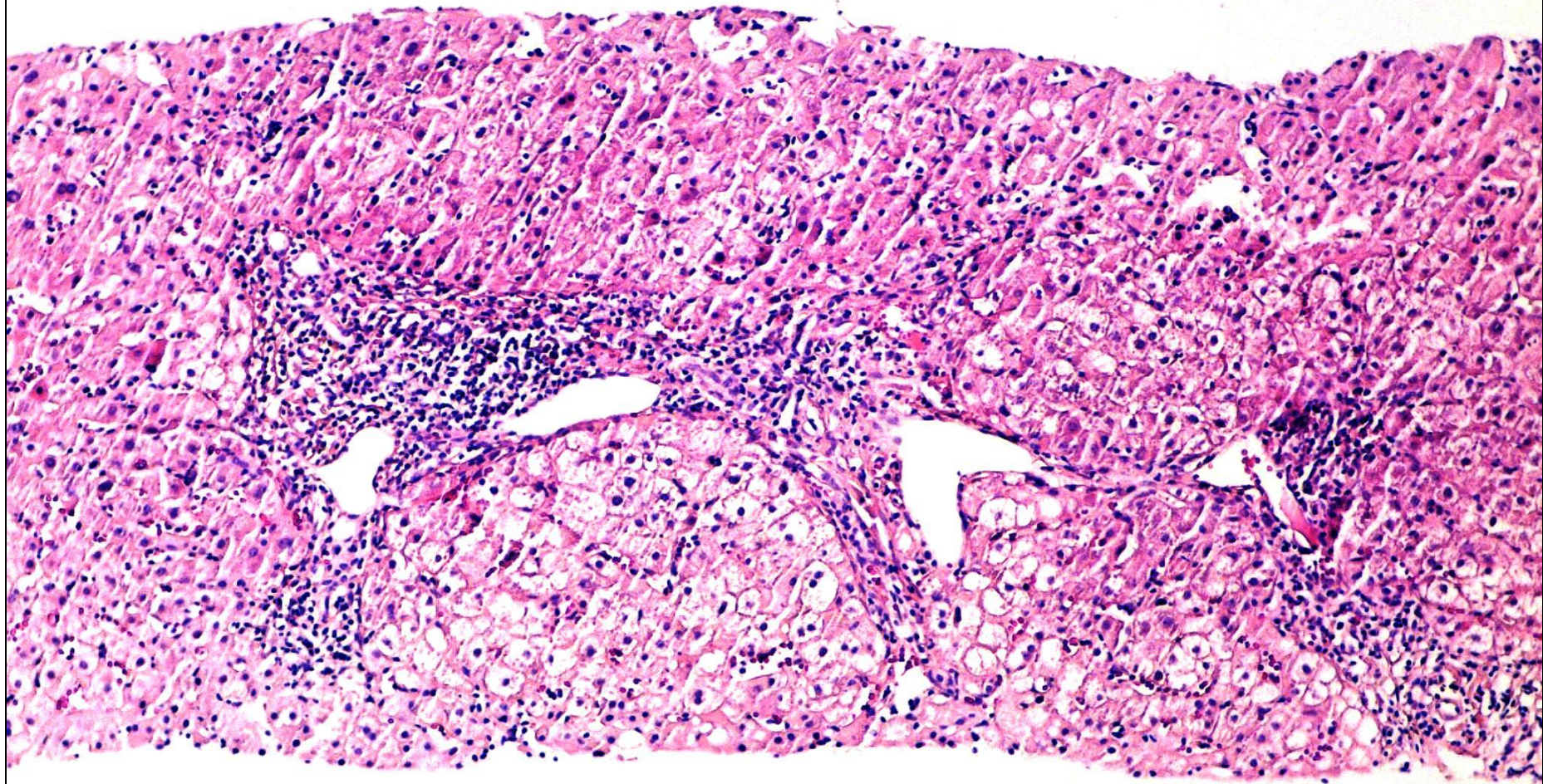


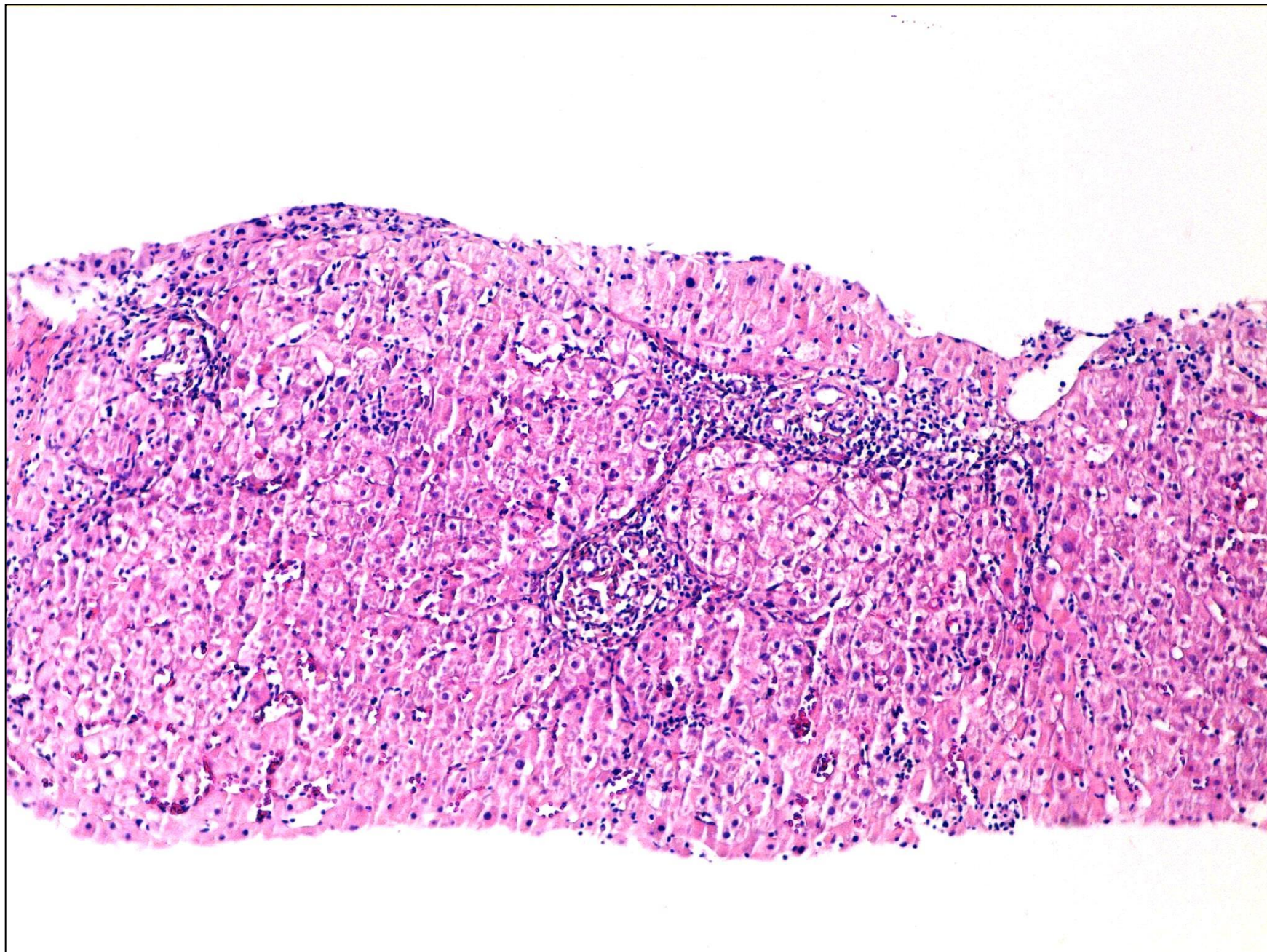
Antivirallere yanıt tanımları

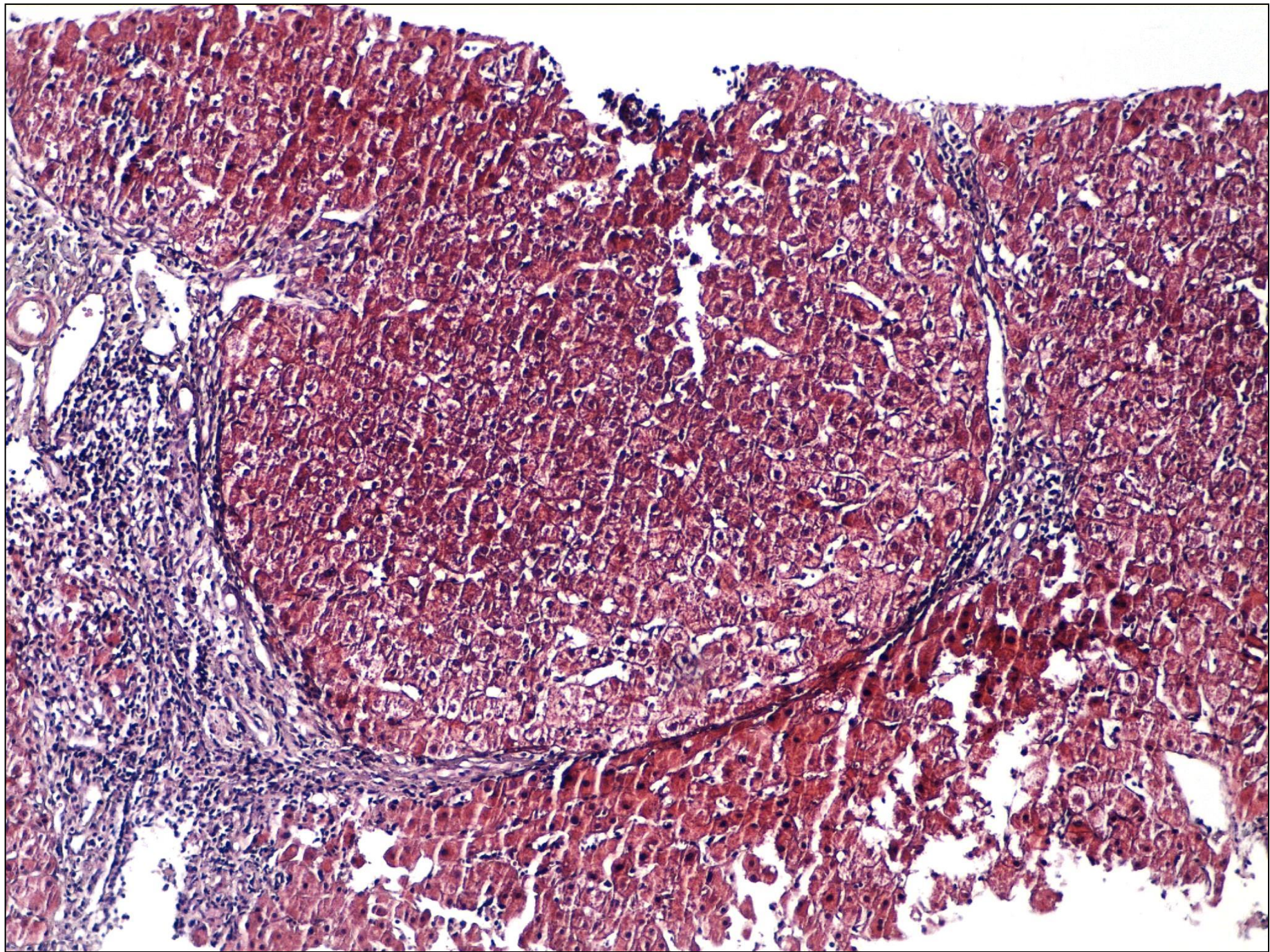
Primer yanıtsızlık	Tedavinin 12. haftasında HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/mL azalma olması (EASL), tedaviden en az 24 hafta sonra < 2 log azalma (AASLD)
Kısmi virolojik yanıt	Tedaviye uyumlu bir hastada HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/mL azalma olması, fakat tedaviden en az 6 ay sonra HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde olması (EASL)
Virolojik “breakthrough”	HBV DNA'nın tedavi sırasında saptanan en düşük düzeyine göre > 1 log (10 kat) IU/ml artış olması (EASL), HBV DNA düzeyinde > 1 log (10 kat) IU/ml artış olması (AASLD)
HBV direnci	Nükleoz(t)id analoglarına karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması

Bu aşamadaki yaklaşım nasıl olmalıdır?

- a. Karaciğer biyopsisi tekrarlanır
- b. Tedavisiz izlem
- c. Pegile interferon tedavisi verilir
- d. Aynı tedaviye devam edilir
- e. Kombine antiviral tedavi uygulanır







OLGU 2

- Histopatolojik tanı: Kronik aktif B hepatiti

Modifiye Knodell skorlaması:

Piece meal nekroz: 3

Geniş nekroz: 1

Fokal nekroz: 4

Portal iltihap: 3

Fibrozis: 4/6



11/18

OLGU 2

Klinik seyir:

- ▶ TDF tedavisine ETV eklendi
- ▶ Tedaviden üç ay sonra ALT: 49 U/L, AST: 31 IU/L ve HBV DNA 1.3×10^3 IU/mL
- ▶ Tedaviden altı ay sonra ALT: 44 U/L, AST: 30 IU/L ve **HBV DNA 3.3×10^2 IU/mL** (29.06.2012), tedaviden 9 ay sonra ALT: 27 U/L, AST: 24 IU/L ve **HBV DNA 9.8×10^4 IU/mL** (13.09.2012), tedaviden altı ay sonra ALT: 23 U/L, AST: 23 IU/L ve **HBV DNA 6.3×10^3 IU/mL** (14.12.2012)
- ▶ Önemli yan etki gözlenmedi ve kreatinin klerensi normal
- ▶ Tedaviye devam ediliyor ve düzenli kontroller yapılıyor

Monoterapi yaklaşımlarının kısıtlamaları

- ▶ HBeAg pozitif hastalarda yeterli HBV DNA baskılanmasına karşın serokonversiyon oranları yeterli değil
- ▶ Özellikle HBeAg negatif hastalarda tedavi kesilmesi ile ortaya çıkan relaps oranı yüksektir
- ▶ HBsAg negatifleşme oranı yeterli değil



Kombine tedavinin amaçları

- ▶ Daha!
 - ▶ Etkili viral supresyon
 - ▶ HBeAg serokonversiyonu
 - ▶ HBsAg kaybı
 - ▶ Kalıcı yanıt
 - ▶ Kısa süreli tedavi



Kumar M, Sarin SK. et al. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:1187-209.



Papatheodoridis GV, Deutsch M. Future Microbiol 2008;3:525-38.

Kombine tedavinin olumsuz yönleri

- ▶ Maliyet
- ▶ İlaç etkileşimleri
- ▶ Yan etkiler
- ▶ Sonuçlarla ilgili veri yetersizliği



Kumar M, Sarin SK. et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1187-209.



Papatheodoridis GV, Deutsch M. *Future Microbiol* 2008;3:525-38.

Kombine antiviral kullanımı

Ne zaman?

- ▶ **Tedavi yetersizliği**

- ▶ Primer yanıtsızlık

- ▶ Parsiyel virolojik yanıt

- ▶ Virolojik “breakthrough”  DİRENÇ!



Yanıtsız hastalarda tedavi

- ▶ Nükleoz(t)id analoglarına primer yanıtsız hastalarda tedavi değiştirilebilir veya bir diğer ajan tedaviye eklenebilir (III)
- ▶ Virolojik “breakthrough” olan hastalarda kurtarma tedavisi düşünülmelidir (II-2)



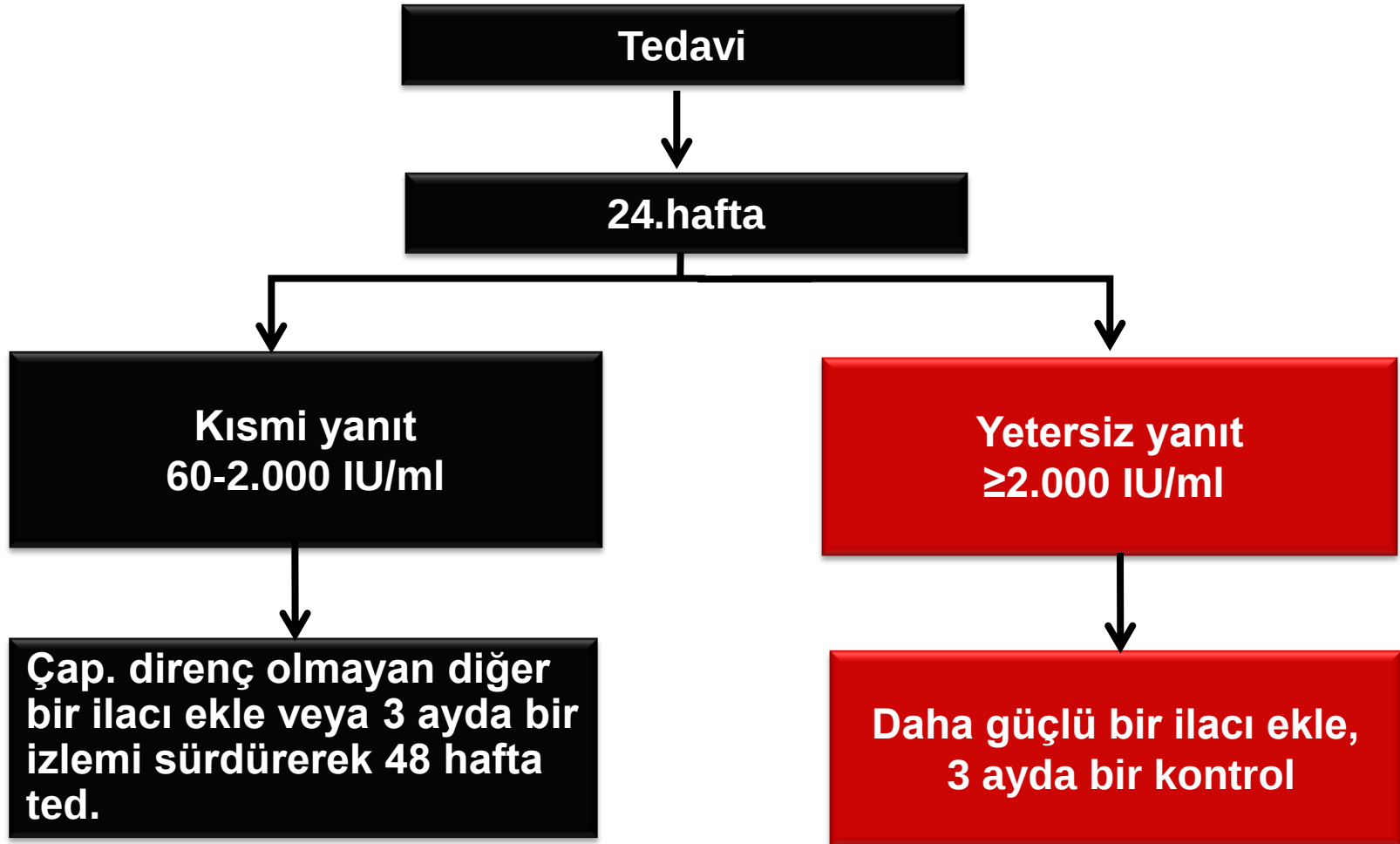
Lok ASF, McMahon BJ, AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2009; 50: 1-36.

- ▶ ADV’ye primer yanıtsızlık: TDF veya ETV’ye geçilir (B1)
- ▶ LAM, LdT, TDF, ETV’ye primer yanıtsızlık son derece nadir
 - ↪ Uyum kontrol edilmeli
 - ↪ Hasta uyumlu ise direnç araştırılmalıdır
 - ↪ Bu yol dirençli varyantlara karşı aktif, daha potent bir tedaviye erken dönemde geçmeye olanak sağlar (kurtarma stratejisi) (B1)

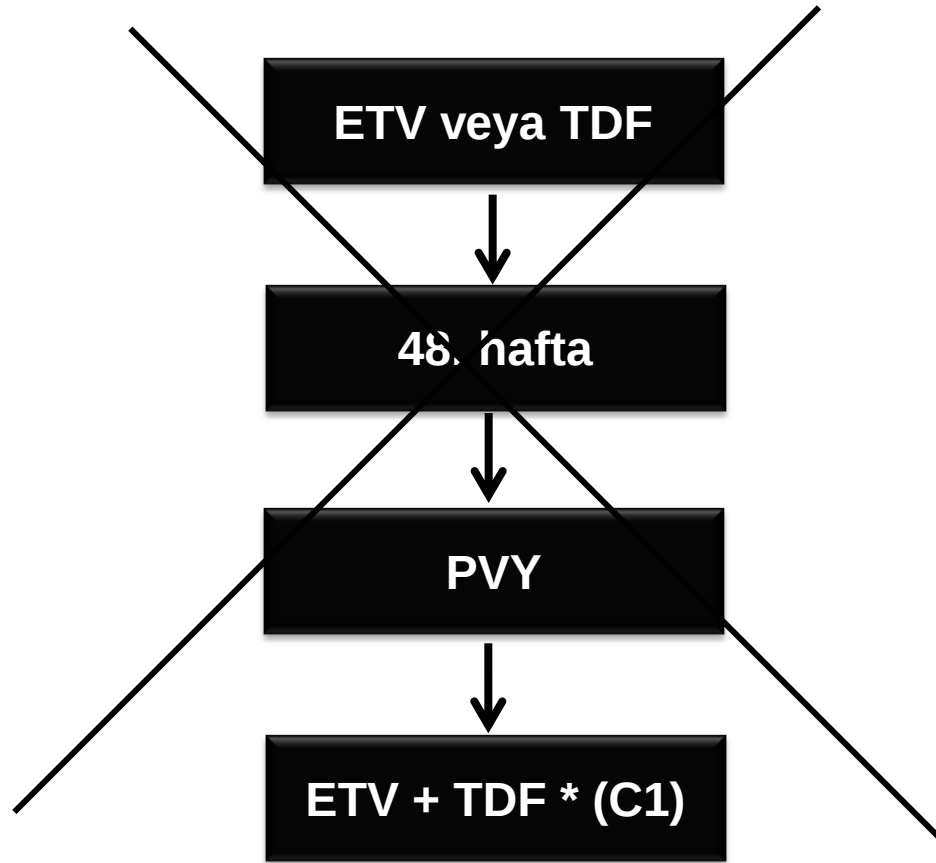


EASL. *J Hepatol* 2009;227-42.

Parsiyel veya yetersiz yanıt alınan hastalarda tedavi

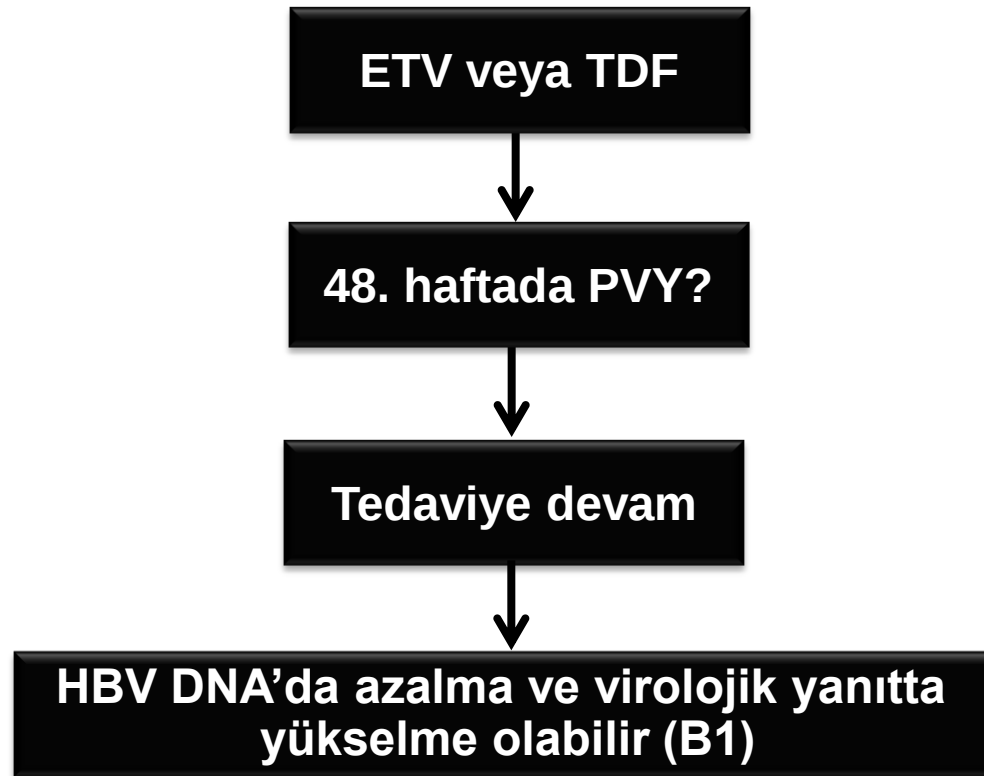


Parsiyel yanıt alınan hastalarda tedavi (1)



*** Uzun süreli güvenlik?**

Parsiyel yanıt alınan hastalarda tedavi (2)



* Bazı otörler uyuma rağmen HBV DNA'nın azalmadığı nadir hastalarda kombinasyon tedavisini öneriyorlar (C2)



OLGU 2

ÇIKARIMLAR...

- ▶ Potent antiviral ilaçlara karşı nadir de olsa primer yanıtsızlık saptanabilir.
- ▶ Genetik bariyeri yüksek ilaçlara PVY gelişirse;
 - ▶ “Add-on” kombine tedavi hemen başlanmamalıdır.
 - ▶ İyi bir izlemle HBV DNA düzeyleri kontrol edilmelidir.
 - ▶ Alevlenme veya dekompanseasyon bulguları yoksa bekleme süresi 48 hafta olmalıdır.



Teşekkürler...