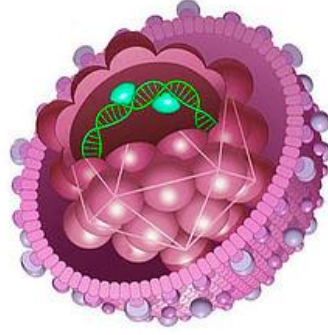


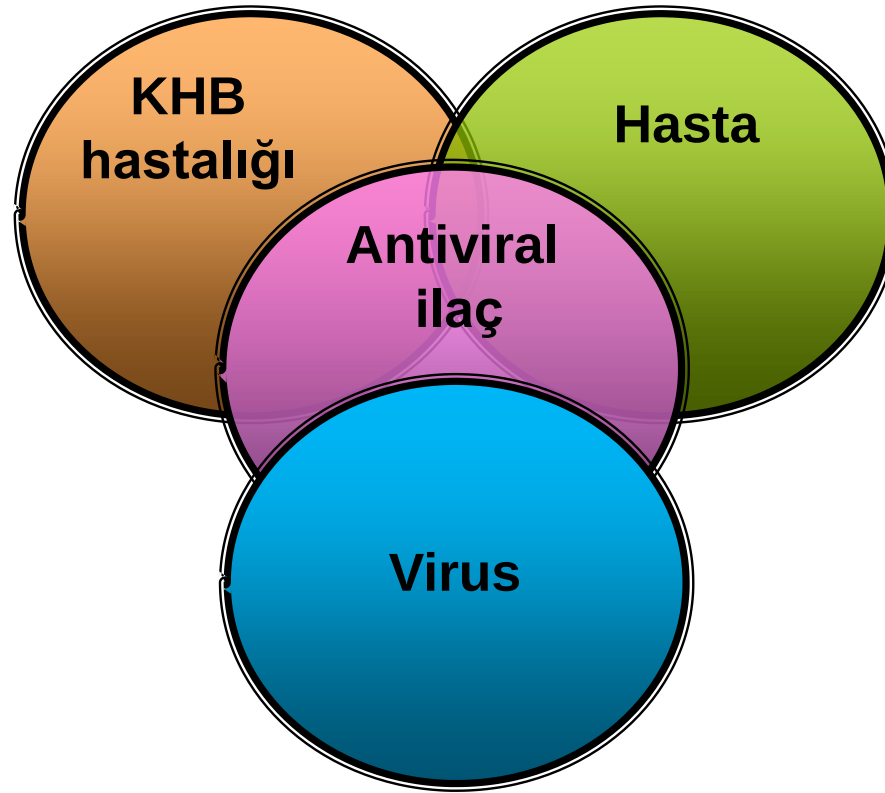


ORAL ANTİVİRAL KOMBİNASYONLARI NE ZAMAN?

Dr. Bilgehan Aygen

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

KHB infeksiyonunda tedavi



Nükleoz(t)id tedavileri

► Olumlu yönler

- ↪ Oral kullanım
- ↪ Replikasyonda potent inhibisyon
- ↪ Tüm yaş gruplarında kullanım
- ↪ Tüm genotiplerde etkinlik
- ↪ Az yan etki

Nükleoz(t)id tedavileri

► Olumsuz yönler

- ↪ Direnç
- ↪ Belirsiz ve uzun tedavi süresi
- ↪ HBsAg negatifleşme oranının düşüklüğü
- ↪ Uzun süreli kullanımda yüksek maliyet

Nükleoz(t)id tedavilerinin süresi

- ▶ KHB'nin oral antivirallerle tedavisi çok uzun süreli olmalıdır!
 - ↪ HBV eradike edilemez
 - ↪ Oral antiviraller sadece virusun replikasyonunu baskılayabilirler
 - ↪ İmmün sistem virusun baskılanmasını üstlenmediği sürece ilaç kesildiğinde HBV replikasyonu yeniden başlar

Uzun süreli tedavide dikkate alınması gereken değişkenler

- ▶ Antiviral etkinlik ve direnç
- ▶ Emniyet
- ▶ Uyum
- ▶ Maliyet

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



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

Kombine tedavinin hipotetik açıklaması

Genom replikasyonuna farklı mekanizmalarla etki

Negatif sarmallı
DNA sentezi

Pozitif sarmallı
DNA sentezi

Revers
transkripsiyon

Yanıt oranında
artış

Dirençte
azalma

cccDNA yapımını
engelleme

Var olan cccDNA
düzeyinde ↓

İmmün sistem restorasyonu ile HBV replikasyonunun etkilenmesi

Viral replikasyonun kalıcı kontrolü

Kombine tedavi stratejileri

- ▶ Eş zamanlı kombinasyon tedavisi
- ▶ “Add-on” kombine tedavi

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.

Deneyisel veriler (1)

- ▶ Primer ördek hepatosit kültürlerinde ADV + LAM + pensiklovir → sinerjik etkili



Colledge D, et al. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:551-60.

- ▶ Hepatoma hücre dizilerinde “wild-type” HBV’ye karşı ADV + timidin analogları (LAM, LdT, FTC) aditif etkili



Delaney WE, et al. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3702-10.

Deneyisel veriler (2)

- ▶ Deneyisel infekte primer hepatositlerde andoksovir + FTC CLV yeni cccDNA formasyonunu engelleyememiştir
 - ↪ Infekte hücrelerdeki intraselüler cccDNA'ya aditif etki gözlenmiştir



Jacquard AC , et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2683-92.

Naiv hastalarda kombine tedaviyle ilgili klinik alıřmalar



ELSEVIER

Journal of Hepatology 48 (2008) 728–735

Journal of
Hepatology

www.elsevier.com/locate/jhep

Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B[☆]

Joseph J.Y. Sung^{1,*}, Jak-Yiu Lai², Stefan Zeuzem³, Wan Chen Chow⁴,
E. Jenny Heathcote⁵, Robert P. Perrillo⁶, Carol L. Brosgart⁷, Mary A. Woessner⁸,
Susan A. Scott⁹, D. Fraser Gray⁹, Stephen D. Gardner⁸

- ▶ Randomize-çift kör çalışma, HBeAg pozitif 115 hasta
 - ↪ LAM + ADV: 54 hasta
 - ↪ LAM + plasebo: 57 hasta
- ▶ Tedavi süresi 104 hafta
- ▶ 16. ve 52. haftalarda HBV DNA baskılanma oranları benzer

► 104. hafta

	<u>Kombine</u>	<u>Monoterapi</u>
↪ HBV DNA baskılanması	-5.22 log	-3.41 log
↪ HBV DNA < 200 kop/ml	%26	%14
↪ Normal ALT	%45	%34
↪ HBeAg serokonversiyonu	%13	%20
↪ HBV DNA alevlenmesi	%19	%44
↪ Direnç (M204V/I)	%15	%43

► 128. hafta

↪ HBeAg serokonversiyonu	%23	%17
↪ HBV DNA < 200 kop/ml	%6	%5

- **SONUÇ:** Kombine tedavi aditif veya sinerjik antiviral etki göstermiştir, ancak LAM direnci tamamen engellenememiştir ve serolojik sonuçlar her iki grupta da benzerdir!



ELSEVIER

Journal of Hepatology 48 (2008) 714–720

Journal of
Hepatology

www.elsevier.com/locate/jhep

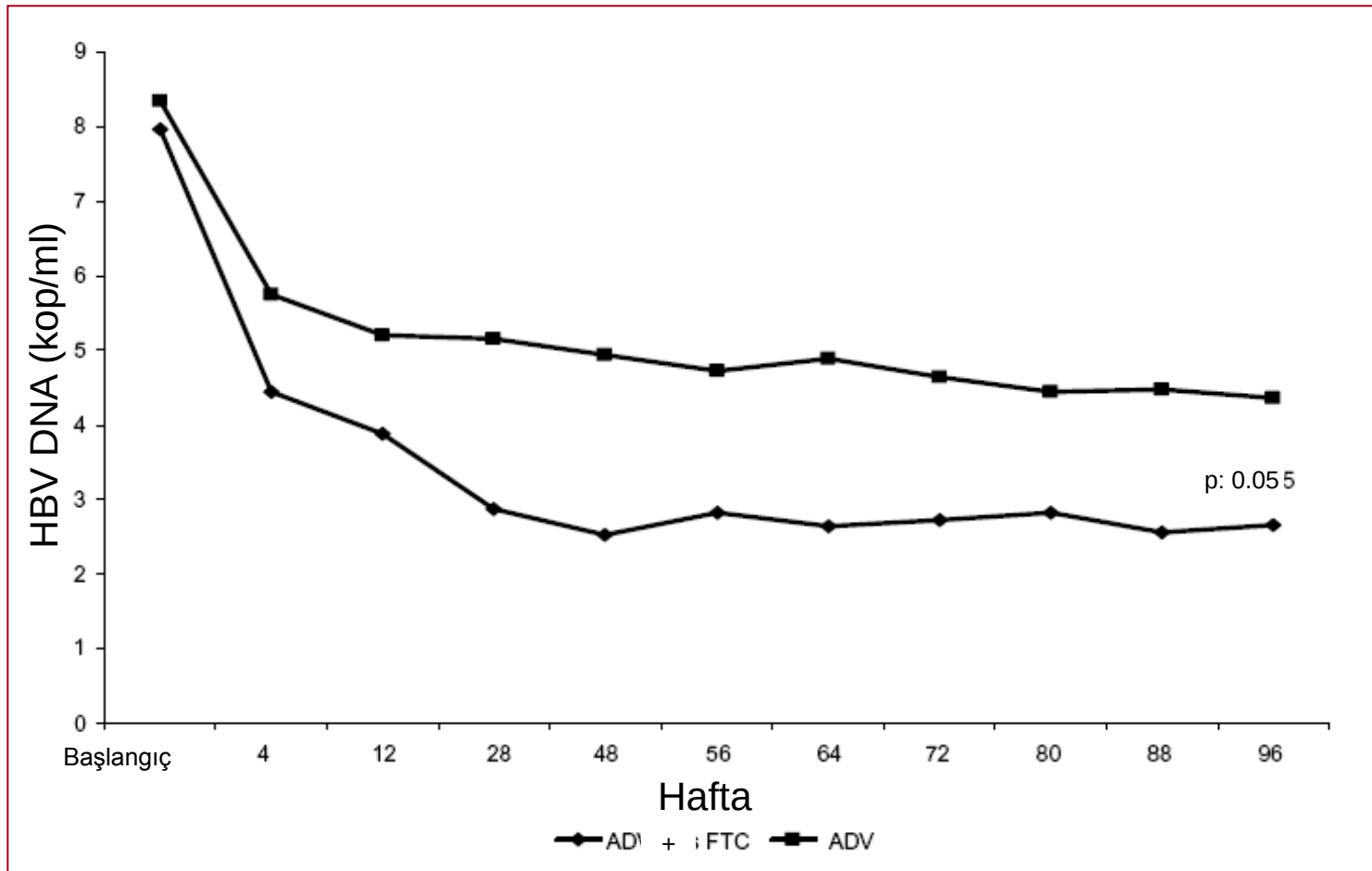
96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B[☆]

Chee-Kin Hui^{1,2,3}, Hai-Ying Zhang⁴, Scott Bowden⁵, Stephen Locarnini⁵, John M. Luk⁶,
Kar-Wai Leung^{1,2,3}, Yui-Hung Yueng⁴, April Wong⁴, Frank Rousseau⁷,
Kwok-Yung Yuen^{1,2,3}, Nikolai N. Naoumov⁸, George K.K. Lau^{2,4,*}

- ▶ HBeAg pozitif 30 hasta
 - ↪ ADV + plasebo: 16 hasta
 - ↪ ADV + FTC: 14 hasta
- ▶ Tedavi süresi 96 hafta

► Bulgular

↪ HBV DNA < 300 kop/ml: Kombinasyon grubunda %78.6, monoterapi grubunda %37.5, $p=0.03$



► Bulgular

- ↪ HBeAg serokonversiyon oranı: Kombinasyon grubunda %14.3, monoterapi grubunda %25
- ↪ ADV veya FTC'ye direnç yok
- ↪ Alevlenme 64 hafta ve sonrasında 4 olguda
- ↪ HBeAg serokonversiyonu olanların %50'sinde tedavi kesildikten sonra relaps

► **SONUÇ:** ADV + FTC ile 96 haftalık tedavi HBV DNA düzeyinde güçlü bir baskılama sağlamıştır!

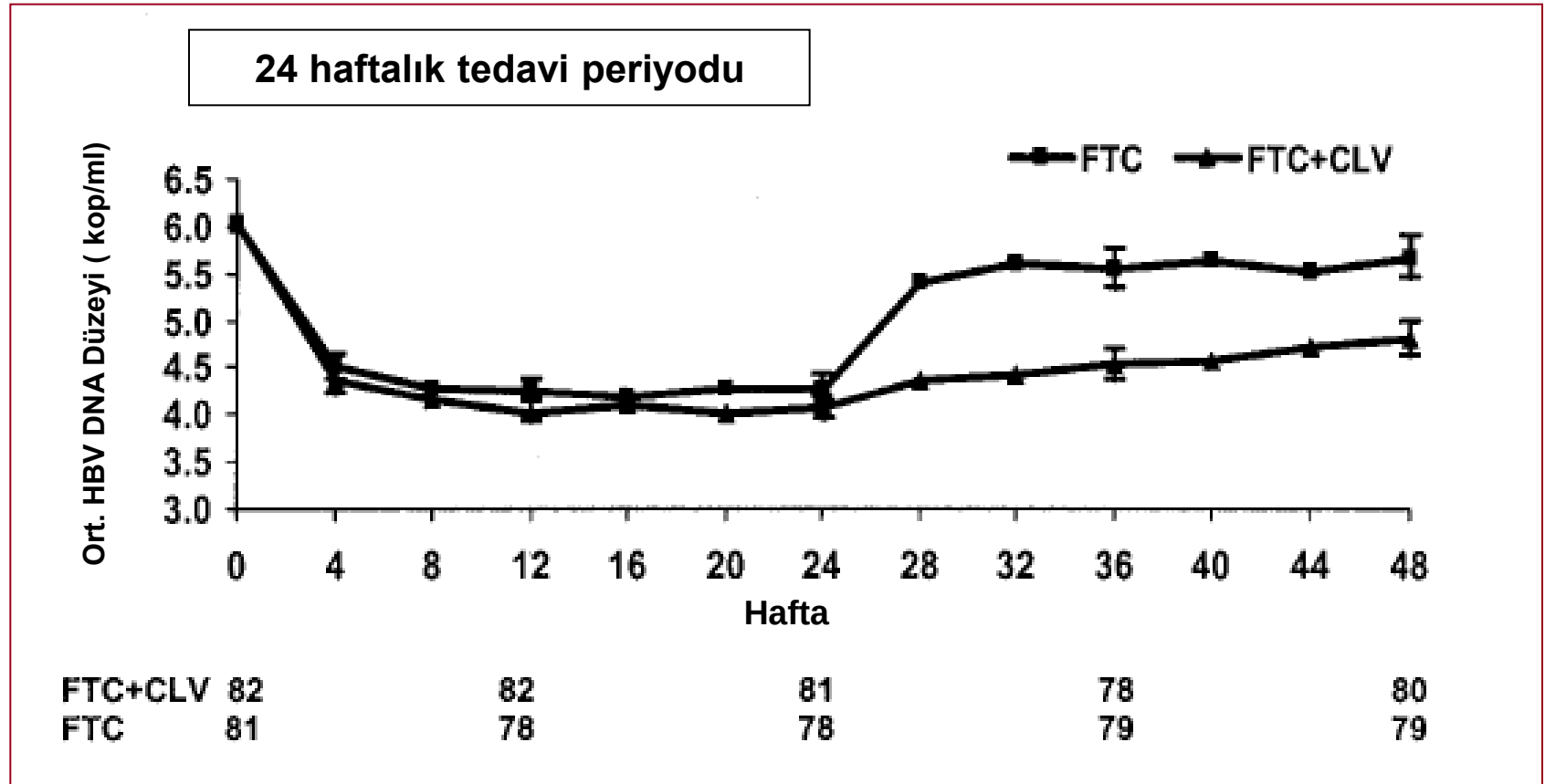
Randomized, Double-Blind Study of Emtricitabine (FTC) plus Clevudine versus FTC Alone in Treatment of Chronic Hepatitis B

Seng Gee Lim,¹ Zahary Krastev,² Tay Meng Ng,³ Grigor Mechkov,^{4†} Iskren Andreev Kotzev,⁵
Sing Chan,⁶ Elsa Mondou,⁷ Andrea Snow,⁷ Jeff Sorbel,⁷ and Franck Rousseau^{7*}
for the FTCB-204 Study Group

- ▶ Faz III, 163 hasta (%52'si HBeAg pozitif, %34 naiv)
 - ↪ CLV + FTC: 82 hasta
 - ↪ FTC + plasebo: 81 hasta
- ▶ Tedavi 24 hafta-izlem 24 hafta

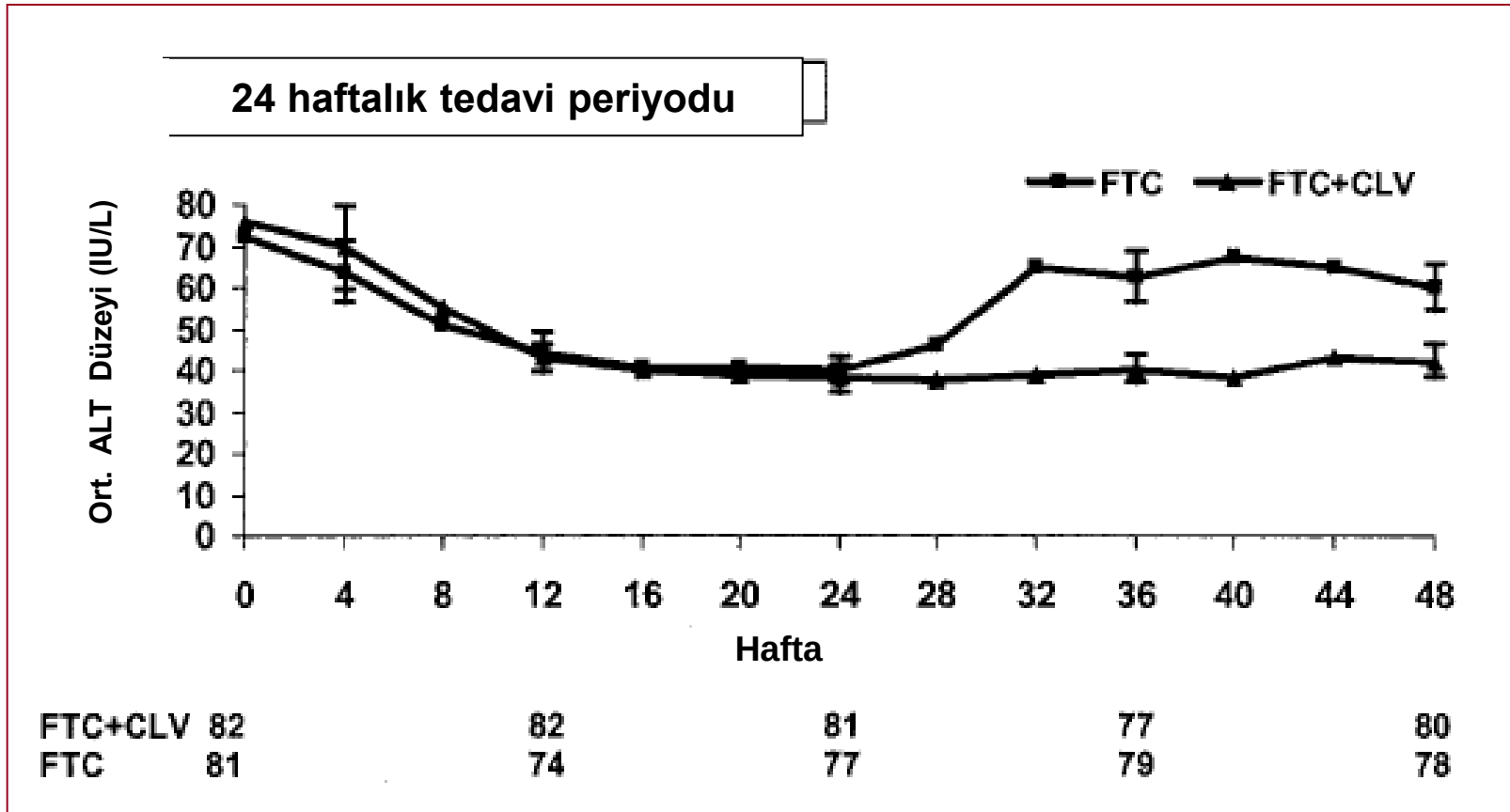
► Bulgular

- ↪ Tedaviden 24 hafta sonra HBV DNA baskılanması (< 4700 kop/ml) kombinasyon grubunda **%74**, monoterapi grubunda **%65**, $p: 0.114$
- ↪ Vireminin kaybolması kombinasyon grubunda **%40**, monoterapi grubunda **%23**



► Bulgular

↪ Tedaviden 24 hafta sonra normal ALT düzeyi kombinasyon grubunda %63, monoterapi grubunda %42, $p \leq 0.025$



► Bulgular

- ↳ HBV DNA baskılanması ve biyokimyasal yanıt kombinasyon grubunda %30, monoterapi grubunda %14
- ↳ Kombinasyon grubunda tedavi sonrası alevlenmeler daha az

► SONUÇ: Biyokimyasal ve virolojik yanıtlar kombinasyon grubunda anlamlı olarak yüksektir!

Gastroenterology 2005;129:528-36.

A 1-Year Trial of Telbivudine, Lamivudine, and the Combination in Patients With Hepatitis B e Antigen—Positive Chronic Hepatitis B

Ching-Lung Lai, Nancy Leung, Eng-Kiong Teo, Myron Tong, Florence Wong, Hie-Won Hann, Steven Han, Thierry Poynard, Maureen Myers, George Chao, Deborah Lloyd, Nathaniel A. Brown



- ▶ Faz II, randomize-çift kör
- ▶ HBeAg pozitif 104 hasta
 - ↪ 1:1:1:1:1, LdT 400 mg, LdT 600 mg, LAM 100 mg, LdT 400 mg + LAM 100 mg, LdT 600 mg + LAM 100 mg
- ▶ Birinci yıldaki viral baskılanma LdT monoterapi grubu ile kombinasyon grubunda benzer
 - ↪ Her iki grupta da LAM monoterapisinden iyi

- ▶ Tedavi yanıtı (HBV DNA < 5 log₁₀ + HBeAg kaybı veya ALT normalleşmesi):
 - ↳ LAM: %53, LdT: %77, kombinasyon: %63
- ▶ Alevlenme:
 - ↳ LAM: %15.8, LdT: %4.5
- ▶ LAM direnci:
 - ↳ Monoterapi: %20, kombine: %12
- ▶ LdT direnci:
 - ↳ Monoterapi: %5, kombine: %12
- ▶ SONUÇLAR:
 - ↳ Çapraz direnç olasılığı olan ilaçlar kombine kullanılmamalıdır!
 - ↳ Kombinasyon tedavisi LdT tedavisinden üstün değildir!

- ▶ Naiv KHB'li hastalarda ETV + TDF kombinasyon tedavisinin ETV veya TDF monoterapilerine üstünlüğü yoktur!



EASL. J Hepatol 2012; 57(1): 167-85.

Naiv hastalarda kombine tedavi SONUÇLAR ve ÖZET (1)

- ▶ Naiv hastalarda kombinasyon tedavilerini destekleyecek yeterli kanıt yok
 - ↪ Yüksek viral baskılanma sağlansa da, uzun süren tedavide veya tedavi kesildikten sonra bu süreç devam etmemektedir
 - ↪ HBeAg pozitif hastalarda yüksek oranda serokonversiyon sağlanmamaktadır

Naiv hastalarda kombine tedavi SONUÇLAR ve ÖZET (2)

- ▶ Kombine tedavi ile direnç gelişmesi ve buna bağlı alevlenme sıklığı azalmaktadır
- ▶ Genetik bariyeri yüksek bir antiviral ile genetik bariyeri düşük bir antiviral kombine edildiğinde:
 - ↪ Genetik bariyeri düşük olan ilaca direnç gelişme riski azalmaktadır

Kombine antiviral kullanımı

Ne zaman?

- ▶ **Tedavi yetersizliği**

- ▶ Primer yanıtsızlık

- ▶ Parsiyel virolojik yanıt

- ▶ Virolojik “breakthrough”  DİRENÇ!

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

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)



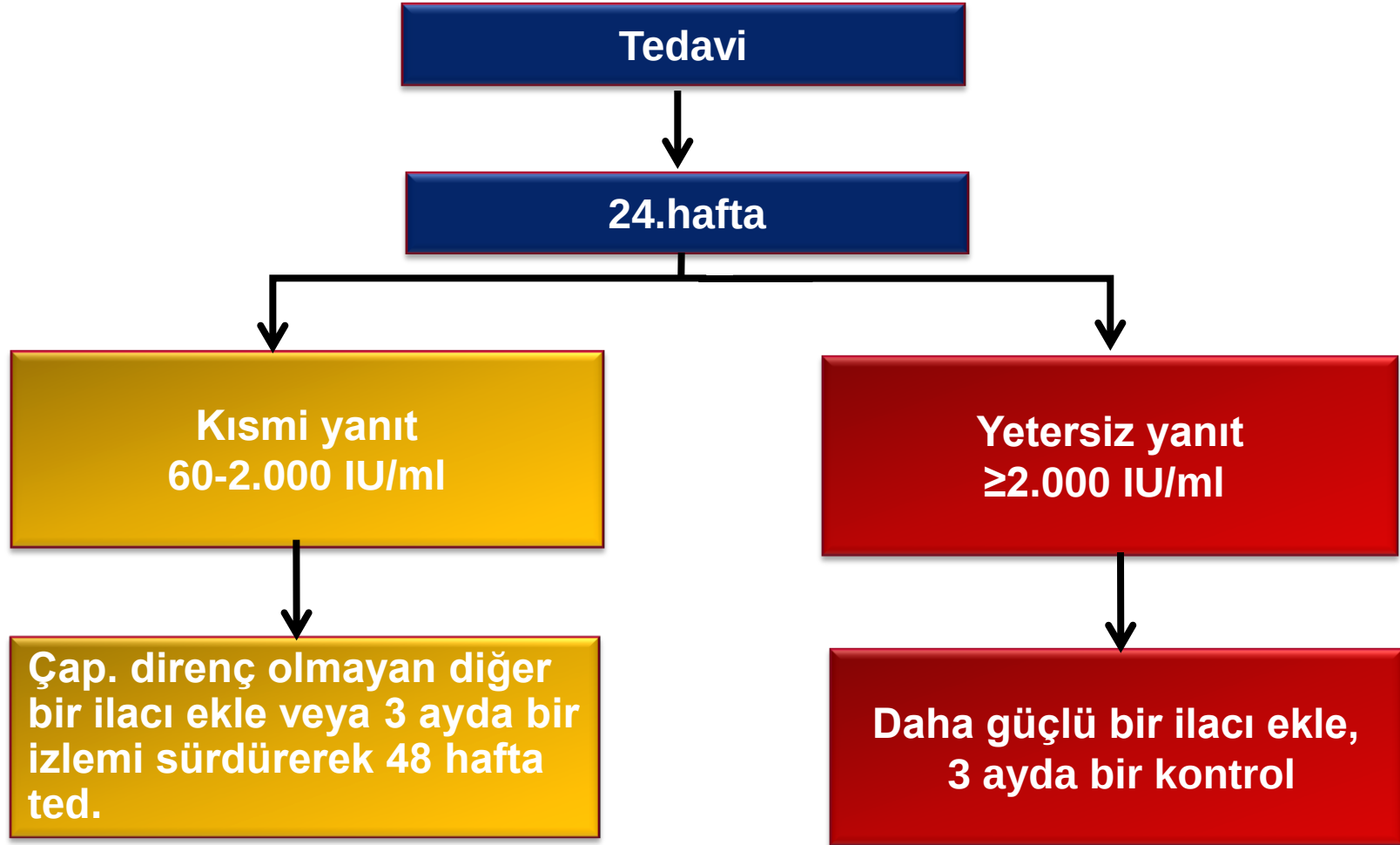
Lok ASF, McMahon BJ, AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2009; 50: 1-36.

- ▶ 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)

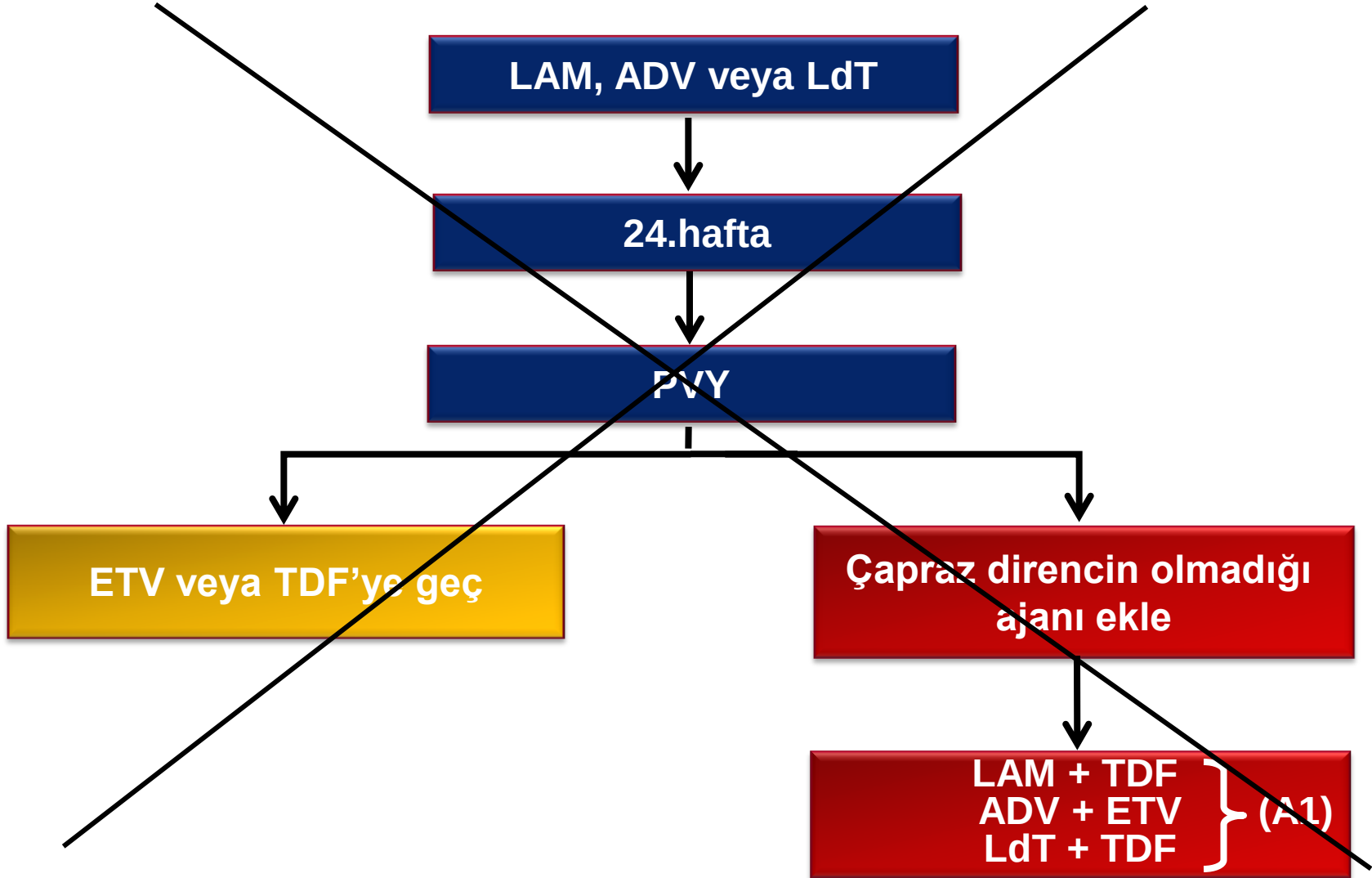


EASL. J Hepatol 2009; 50: 227-42.

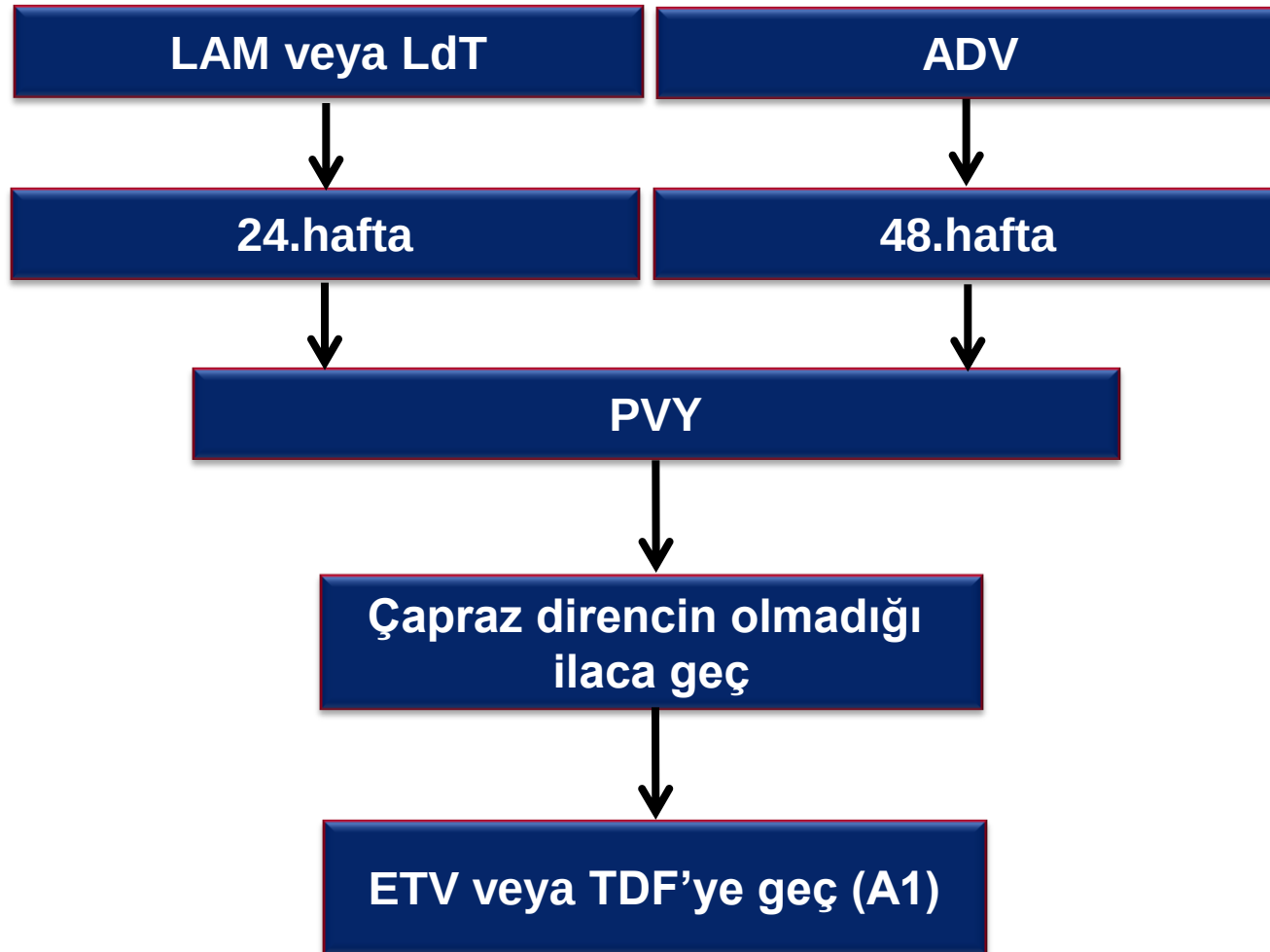
Parsiyel veya yetersiz yanıt alınan hastalarda tedavi



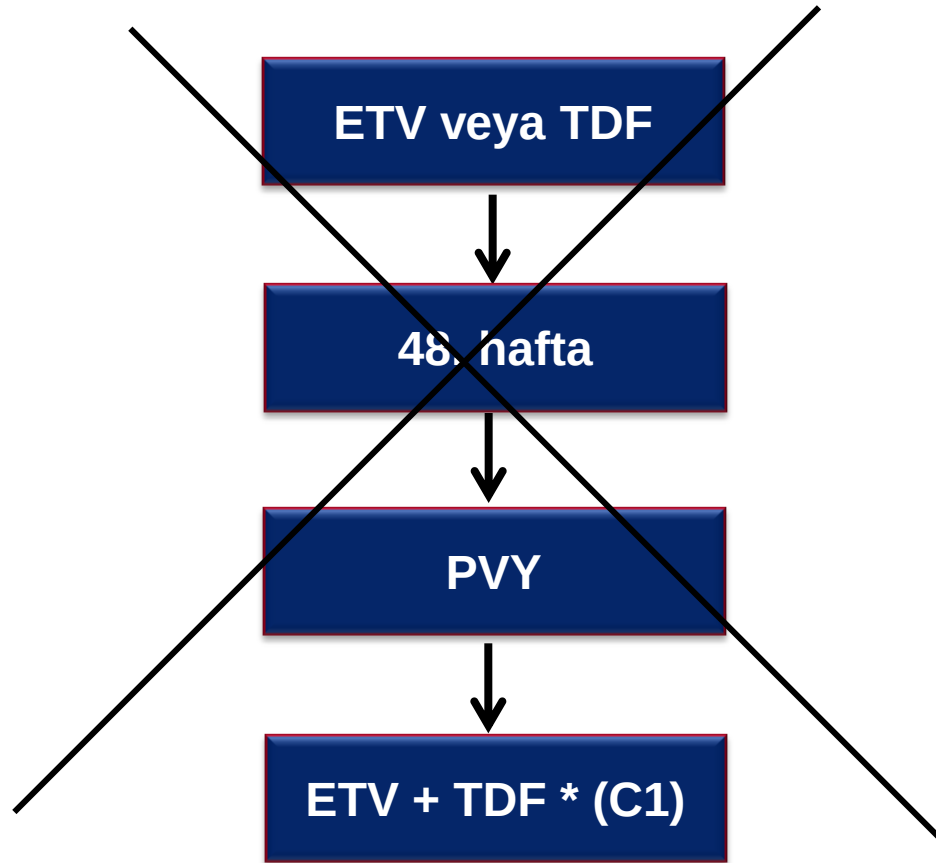
Parsiyel yanıt alınan hastalarda tedavi (1)



Parsiyel yanıt alınan hastalarda tedavi (2)



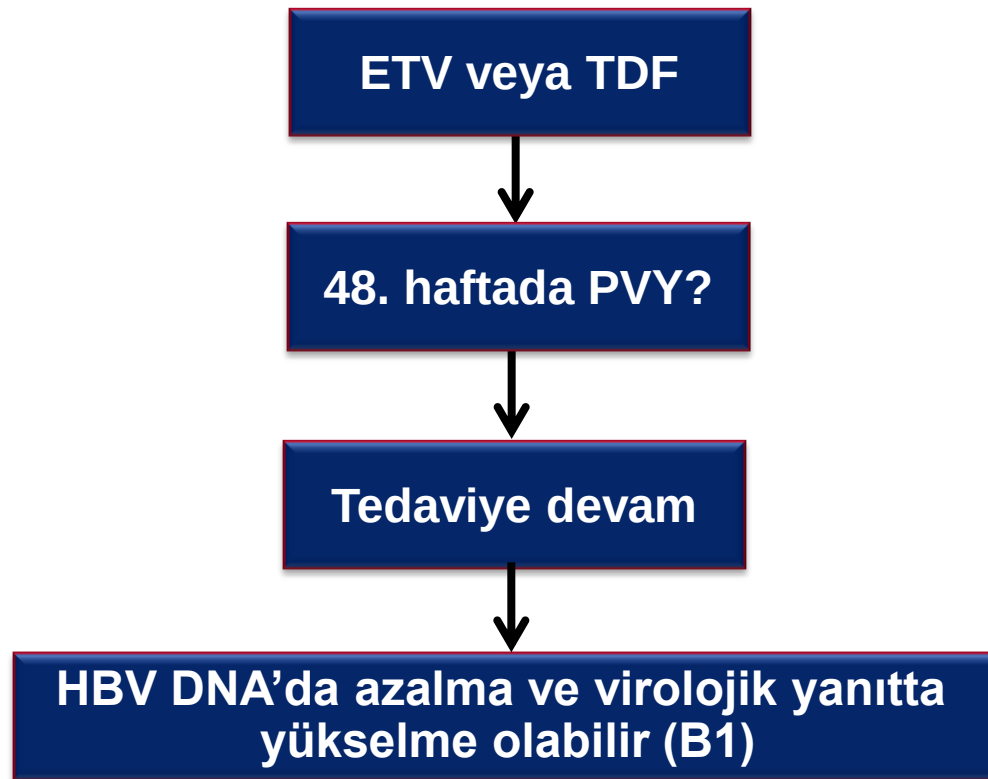
Parsiyel yanıt alınan hastalarda tedavi (3)



*** Uzun süreli güvenlik?**



Parsiyel yanıt alınan hastalarda tedavi (4)

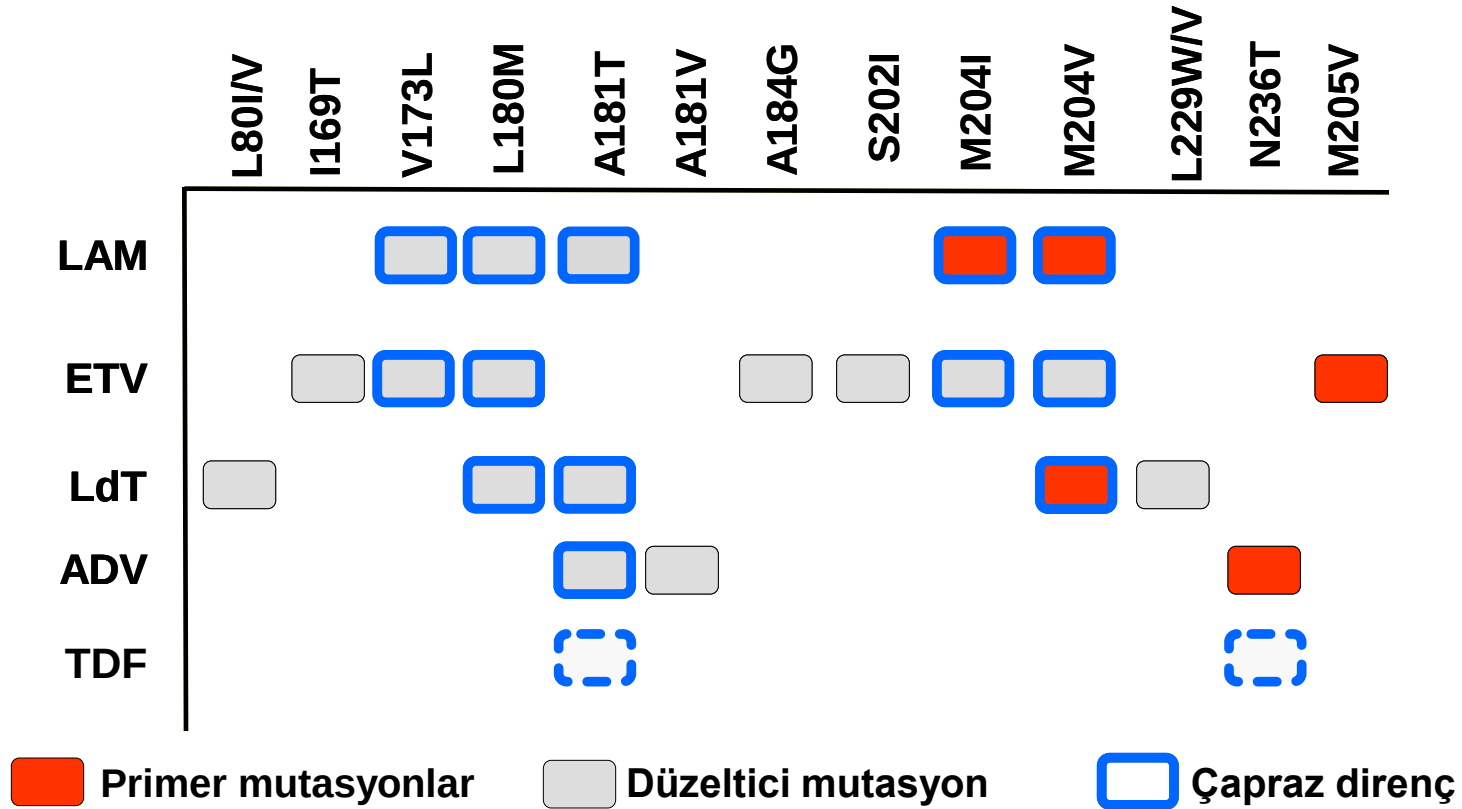


* Bazı otörler uyuma rağmen HBV DNA'nın azalmadığı nadir hastalarda kombinasyon tedavisini öneriyorlar (C2)

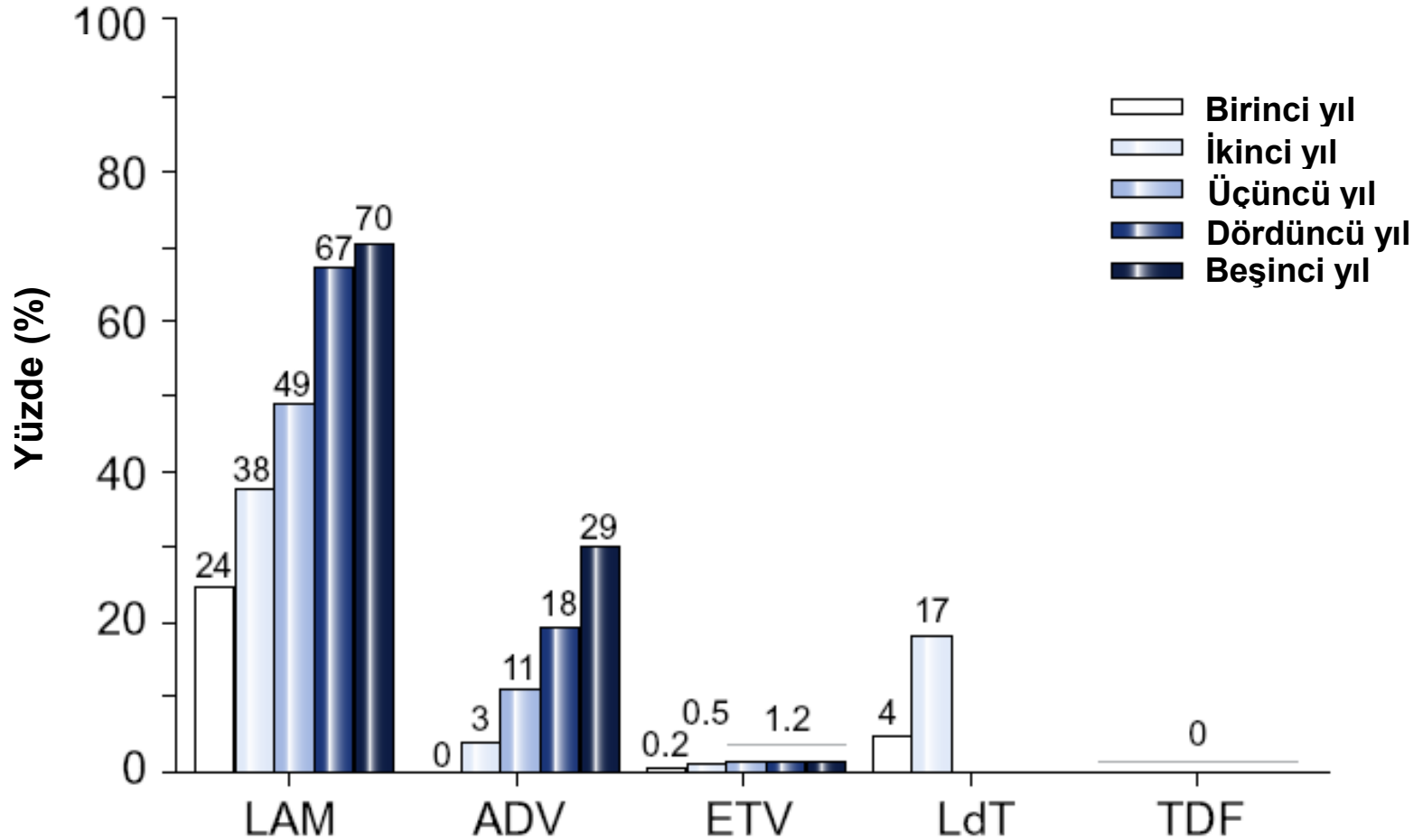
Antiviral direnç ve sonuçları

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

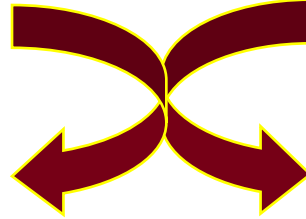
Nükleoz(t)idler ve çapraz direnç



Nükleoz(t)id naiv hastalarda direnç sıklığı



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)

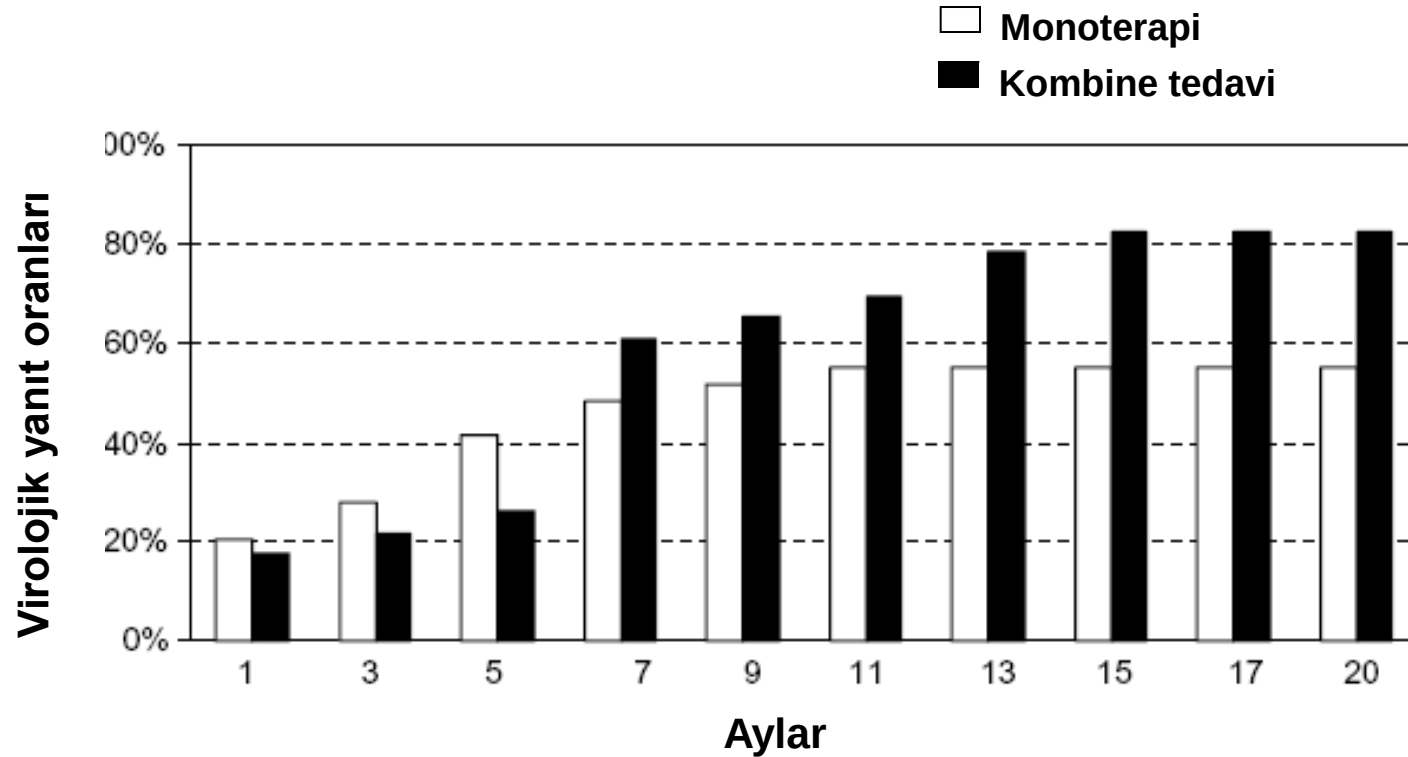
Direnç gelişen hastalarda kombine tedaviyle ilgili klinik çalışmalar

Lamivudine-resistant chronic hepatitis B: An observational study on adefovir in monotherapy or in combination with lamivudine[☆]

Silvia Gaia*, Valeria Barbon, Antonina Smedile, Antonella Olivero, Silvia Carenzi, Marco Lagget, Carlo Alessandria, Mario Rizzetto, Alfredo Marzano

Department of Gastroenterology and Hepatology, ASO San Giovanni Battista, C.so Bramante 88, 10126 Turin, Italy

- ▶ Kombinasyon: 23 hasta, ADV: 29 hasta
- ▶ HBV DNA negatifliği kombinasyon grubunda %83, ADV grubunda %55 ($p > 0.05$)
- ▶ Viral yükü yüksek hastalarda kombine tedaviye yanıt oranı daha yüksektir ($p < 0.05$)
- ▶ Tedavi başarısızlığında rt181 lokusundaki mutasyon önemlidir



Monoterapi veya kombine tedavi alan hastalardaki kümülatif virolojik yanıt oranları

► **SONUÇLAR:**

- ↪ LAM dirençli olgularda kombinasyon tedavisi etkin ve güvenlidir!
- ↪ Viral direnç ve “rebound” riski düşüktür!

LAM dirençli olgularda LAM + ADV tedavisi

- ▶ LAM dirençli 145 hasta (%73 siroz, %86 HBeAg negatif, %92 genotip D)
- ▶ 1, 2, 3 ve 4. yıllarda yeni rtA181T kümülatif mutasyon oranı sırasıyla %1, %2, %4 ve %4
- ▶ Ortalama 42 aylık tedavi sürecinde hastaların %80'inde HBV DNA negatif, %84'ünde ALT normal
- ▶ Uzun süreli kombinasyon tedavisinde:
 - ↪ ADV'ye genotipik direnç gelişmez!
 - ↪ Klinik ve virolojik alevlenmesinin engellenmesi uzun süre devam eder!



LAM dirençli olgularda ADV monoterapisi mi kombine tedavi mi?

► Kombine tedavi (59 hasta):

- ↪ LAM dirençli olgularda tek başına ADV veya LAM + ADV tedavisi sonuçları benzerdir, ancak her iki tedavi de LAM monoterapisinden üstündür!



Peters MG, et al. Gastroenterology 2004;126: 91-101.

► Kombine tedavi (56 hasta):

- ↪ Virolojik baskılanma, ALT normalizasyonu ve ADV direnç mutasyonunda azalma açısından ADV monoterapisinden üstün değildir!



Fung J, et al. Antivir Ther. 2007;12: 41-6.



AASLD PRACTICE GUIDELINE UPDATE

Chronic Hepatitis B: Update 2009

Anna S. F. Lok¹ and Brian J. McMahon²

- ▶ LAM dirençli olgularda:
 - ↪ LAM dirençli olgularda ADV monoterapisine geçmek yerine ADV + LAM kombinasyonu ile tedavi sürdürülmelidir
 - ↪ ADV ile birlikte LAM tedavisinin sürdürülmesi ADV direncini azaltır



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!

ADV, LdT, ETV veya TDF'ye dirençli olgularda tedavi

▶ ADV'ye yetersiz yanıt alınan hastalarda:

↪ ETV veya TDF tedavisine geçilebilir

veya

↪ TDF + ETC kombinasyonu verilebilir



Reijnders JG, et al. J Hepatology 2010;46:493-500.

Berg T, et al. Gastroenterology 2010;139:1207-17.

▶ LdT ve ETV direnci:

↪ TDF'ye geçilebilir veya TDF eklenebilir

▶ TDF direnci:

↪ Saptanırsa deneyimli laboratuvarlarda çapraz direnci saptamak için genotipleme ve fenotipleme yapılmalıdır



Lok AS, et al. Hepatology 2007;46:254-65.

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)

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

Adefovir direnci

AASLD	LAM eklenir HIV ile infekte olanlarda ADV kesilir TDF/FTC kombinasyonuna geçilir ETV'ye geçilir veya eklenir
APASL	LAM, LdT veya ETV'ye geçilir veya eklenir
EASL	ADV'den önce tedavi verilmemişse ETV veya TDF'ye geçilir (B1), viremi düzeyi yüksekse ETV tercih edilebilir (C2) ADV öncesi LAM direnci varsa TDF'ye geçilir ve bir nükleozid analogu eklenir (C1)
VHSD	LAM naiv ise LAM eklenir, ETV'ye geçilir veya eklenir LAM dirençli ise TDF'ye geçilir veya eklenir

Entekavir direnci

AASLD	TDF veya TDF/emtristabin kombinasyonuna geçilir
APASL	Öneri yok
EASL	TDF'ye geçilir veya eklenir, TDV yoksa ADV eklenir (C1)
VHSD	TDF'ye geçilir veya eklenir

Tenofovir direnci

AASLD	Öneri yok
APASL	Öneri yok
EASL	Direnç doğrulanırsa ETV, LdT, LAM veya emtrisitabin eklenebilir (C2) Daha önce LAM almamış hastalarda ETV'ye geçmek faydalı olabilir, LAM direnci olanlarda ETV eklenebilir (C2)
VHSD	Öneri yok

Telbivudin direnci

AASLD	ADV veya TDF eklenir LdT kesilir TDF/FTC kombinasyonuna geçilir
APASL	ADF eklenir veya İFN tedavisine geçilir
EASL	TDF'ye geçilir veya eklenir, TDF yoksa ADV eklenir (C1)
VHSD	Öneri yok

SONUÇLAR (1)

- ▶ Akılcı yaklaşım: Çapraz direnç olmayan nükleozid+nükleotid kombinasyonu
 - ↪ Potent antiviralin etkisine bağlı supresyon?
 - ↪ Aditif etki?
- ▶ Kombine tedavide uzun süreli aditif etki neden yok?
 - ↪ İlaçların etki mekanizmalarının benzerliği
 - ↪ İlaç direncinin yavaş ortaya çıkması



SONUÇLAR (2)

- ▶ Yüksek viral baskılanma
 - ↪ Uzun dönem kalıcılık?
 - ↪ Tedavi kesildikten sonra?
- ▶ Yüksek HBeAg serokonversiyonu yok



SONUÇLAR (3)

- ▶ Klinik deneyimler direnç gelişen hastalarda çapraz direncin olmadığı bir ajanın tedaviye eklenmesinin faydalı olduğunu göstermiştir
 - ↪ Bu gözlemler kombine tedavi verilen naiv hastalarda hangi sıklıkta direnç gelişeceğinin göstergesi değildir
- ▶ KBH'de naiv hastalarda kombinasyon tedavilerini destekleyecek yeterli kanıt yok

SONUÇLAR (4)

- ▶ Çapraz direncin olmadığı ilaçların kombinasyonu ile ilgili yeterli çalışma yok
- ▶ LAM dirençli olgularda ADV veya ETV'ye geçmek yerine tedaviye ADV eklemenin daha uygun olduğunu gösteren çalışmalar var
- ▶ Güçlü direnç profiline sahip ilaç kombinasyonlarının direnç gelişmesini azaltıcı etkilerini gözlemlemek için uzun süreli tedavi sonuçları değerlendirilmelidir

SONUÇLAR (5)

► Direnç gelişmesinde azalma

↳ Alevlenme sıklığında azalma



Aday grup?

⇒ Dekompanse sirozlu hastalar

⇒ İmmünitesi baskılanmış hastalar

⇒ Transplantasyon hastaları

⇒ Tedavi ile hızlı viral baskılanma sağlanamayanlar

SONUÇLAR (6)

- ▶ Çoklu ilaç direnci gelişen hastalarda
 - ↪ Genotipik direnç testlerinin yapılması çok faydalıdır
 - ↪ Bir nükleozid ile bir nükleotid (tercihan TDF) kullanılmalıdır
- ▶ Naiv hastaların ilk basamak tedavisinde çok düşük direnç oranlarına sahip ETV veya TDF gibi ilaçlarla uzun süreli monoterapi yapılması en etkili yaklaşımdır

SONUÇLAR (7)

AASLD PRACTICE GUIDELINE UPDATE

Chronic Hepatitis B: Update 2009

Anna S. F. Lok¹ and Brian J. McMahon²

Based on these new findings, the recommendation for first-line oral antiviral medications has been changed to tenofovir or entecavir, and adefovir has been moved to second-line oral antiviral medication.

SONUÇLAR (8)

Journal of Hepatology **2012** vol. 57 | 167–185

Clinical Practice Guidelines



EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

Entecavir and tenofovir are potent HBV inhibitors with a high barrier to resistance [67,70,78,85,92,123] (Fig. 1). Thus, they can be confidently used as first-line monotherapies [1] (A1).

Neden ETV veya TDF?

- ▶ Güçlü antiviral etkinlik
- ▶ Düşük direnç
- ▶ Güvenli
- ▶ Günde tek doz ⇨ Hasta uyumu
- ▶ Maliyet?

GELECEK (1)

Kombine tedavilerin hedef grupları

- ▶ Tedavi sürecinde direnç gelişme riski en yüksek olan hastalar
 - ↳ Uzun süreli enfeksiyonu olanlar
 - ↳ Viremi düzeyi yüksek olanlar
 - ↳ “quasispecies”

GELECEK (2)

Kombine tedavilerin hedef grupları

- ▶ Viral direncin yaşamlarını tehdit etme olasılığı olan hastalar
 - ↳ Siroz ve/veya transplantasyon sonrası viral rekkürensini olduğu hastalar
- ▶ Belirli süre monoterapiye suboptimal yanıt alınan hastalar
 - ↳ Düşük genetik bariyeri olan ilaçlara 24 hafta, yüksek genetik bariyeri olan ilaçlara 48 haftada direnç gelişmesi

GELECEK (3)

Yeni çalışmalar

- ▶ Naiv hastalarda potent ve güçlü direnç profili olan antiviral kombinasyonlar
 - ↳ Serolojik ve virolojik sonlanım noktalarını bulmak
 - Daha büyük oranlarda HBV DNA baskılanması ve HBeAg serokonversiyonu
 - HBsAg kaybı
 - Hızlanmış cccDNA kaybı
 - Direnç gelişmeyecek ve tedavi kesildiğinde viral relapsın olmadığı tanımlanabilir bir sürecin belirlenmesi

GELECEK (4)

Yeni çalışmalar

- ▶ Kombine tedaviler ile parsiyel yanıt nedeniyle “add-on” tedavisi yapılan çalışmaları karşılaştırmak
- ▶ Bu stratejileri ETV ve TDF gibi potent antivirallerle yapılan monoterapi tedavileri ile karşılaştırmak
- ▶ Nükleoz(t)id türevleri ile farklı etki mekanizmalarına sahip ajanların kombinasyonu
 - ↳ İmmünmodülatörler
 - ↳ “Small interfering RNAs”



Teşekkürler...