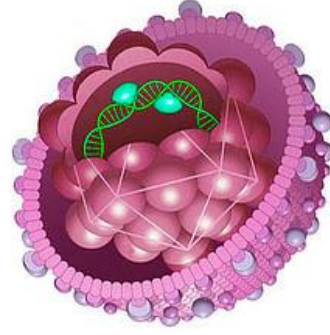




HBV-DİRENÇLİ HASTA YÖNETİMİ

Dr. Bilgehan Aygen

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

Oral antiviraller

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

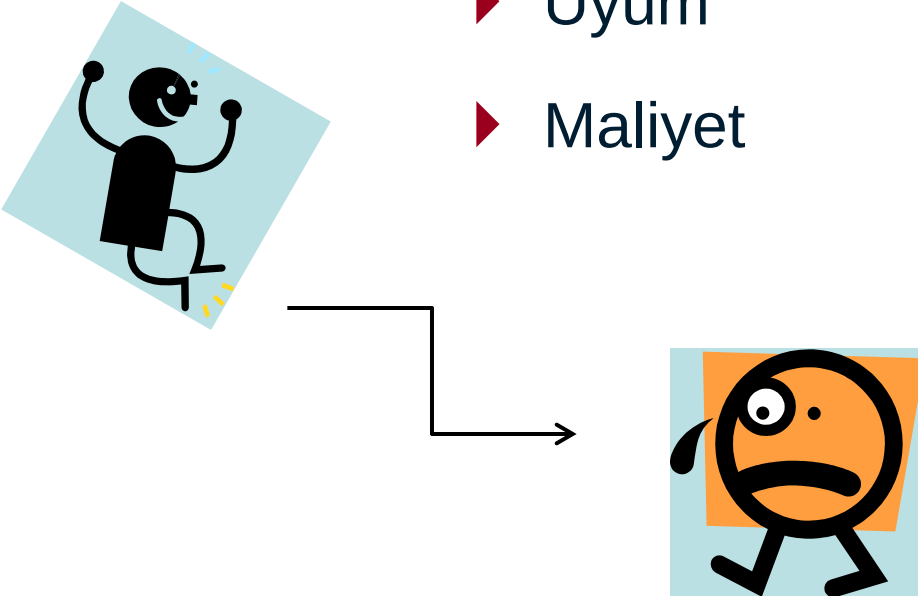
*Primer antiviral ilaç direnci için gerekli mutasyon sayısı

Nükleoz(t)id tedavilerinin süresi

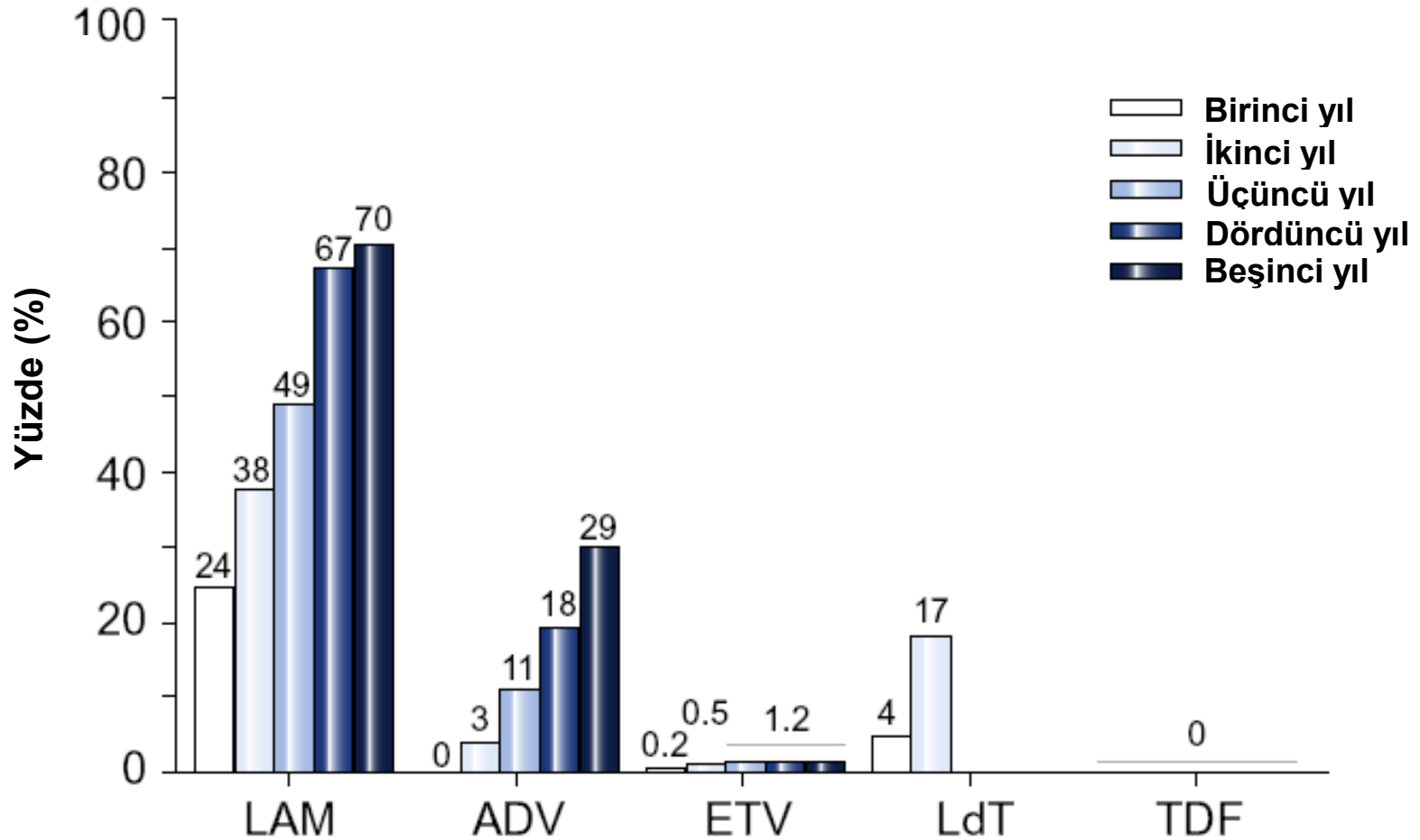
- ▶ KHB'nin oral antivirallerle tedavisi çok uzun süreli olmalıdır!
 - ↪ HBV eradike edilemez
 - ↪ Oral antiviraller sadece virusun replikasyonunu baskılayabilirler
 - ↪ İmmün sistem virusun baskılanmasını üstlenmediği sürece ilaç kesildiğinde HBV replikasyonu yeniden başlar

Uzun süreli tedavide dikkate alınması gereken değişkenler

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



Nükleoz(t)id naiv hastalarda direnç sıklığı



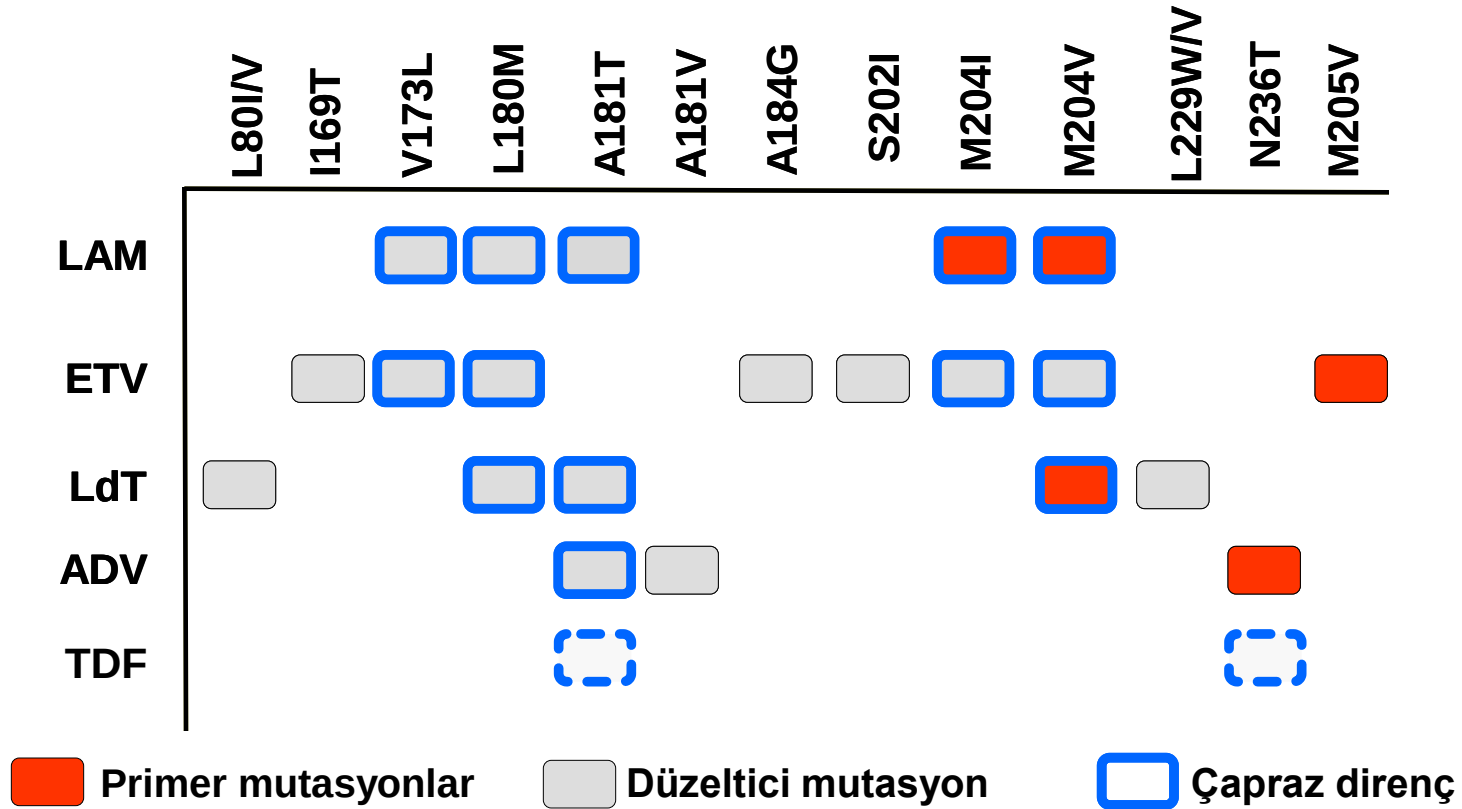
Genotipler-Antiviral direnç

- ▶ 2136 hastada antiviral ilaç direnci araştırması
- ▶ 456 olguda primer direnç
 - ▶ LAM direnci
 - ↪ rtM204V: Genotip A infeksiyonunda %81
 - ↪ rtM204I: Genotip B infeksiyonunda %54
 - ▶ ADV direnci
 - ↪ rtA181V: Genotip C infeksiyonunda %64
 - ↪ rtA181V+rtN236T: Genotip D infeksiyonunda %53

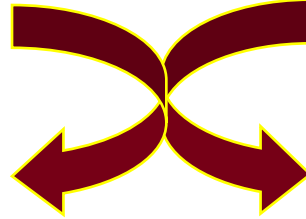
Antiviral direnç ve sonuçları

- ▶ Viral yük artışı
- ▶ Hepatit alevlenmeleri
- ▶ Sirozlu hastalarda hepatik dekompanseasyon
- ▶ HBeAg serokonversiyonunda azalma
- ▶ Histolojik iyileşmede durma veya eski duruma dönme
- ▶ İlaç direncinin yayılması....

Nükleoz(t)idler ve çapraz direnç



Direnç



Daha önce tedavi alanlarda

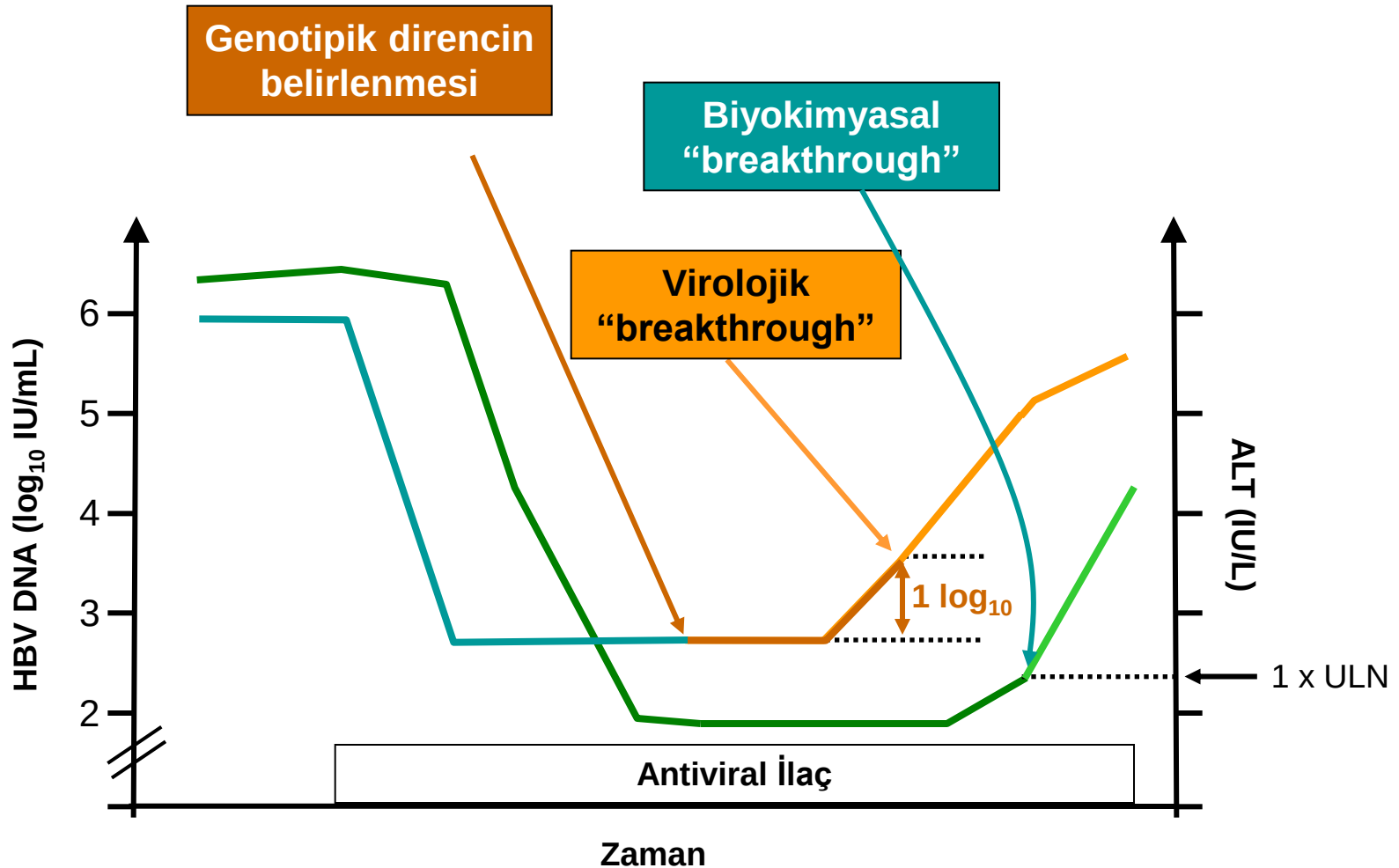
Bazal DNA'sı yüksek olan naiv hastalarda

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

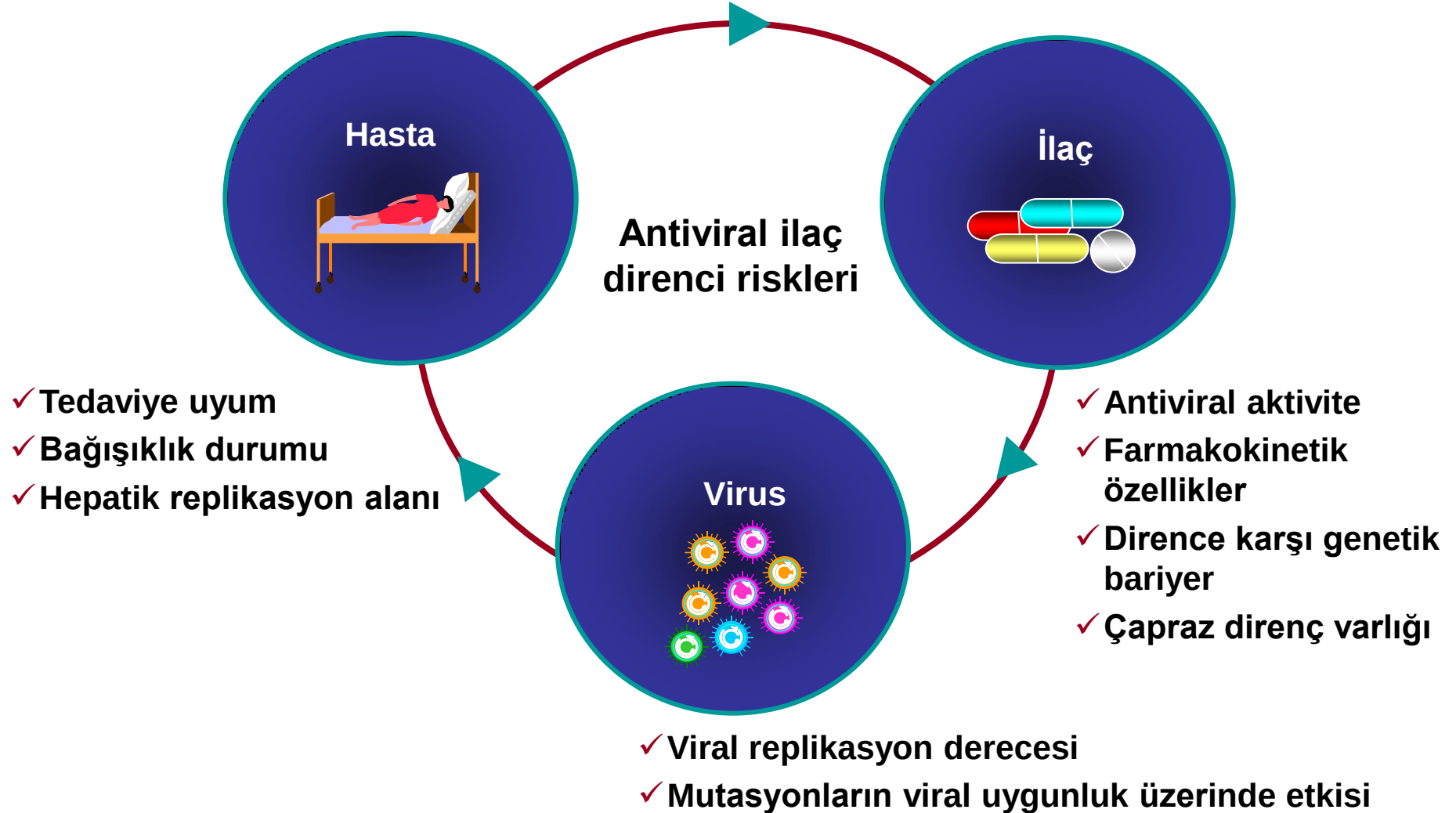
Direnç-Terminolojik kavramlar

- ▶ Primer tedavi yetersizliği (primer yanıtsızlık)
- ▶ Sekonder tedavi yetersizliği (virolojik “breakthrough”)
- ▶ Biyokimyasal “breakthrough”
- ▶ Parsiyel virolojik yanıt
- ▶ Suboptimal virolojik yanıt
- ▶ Genotipik direnç
- ▶ Fenotipik direnç
- ▶ Çapraz direnç
- ▶ Çoklu direnç

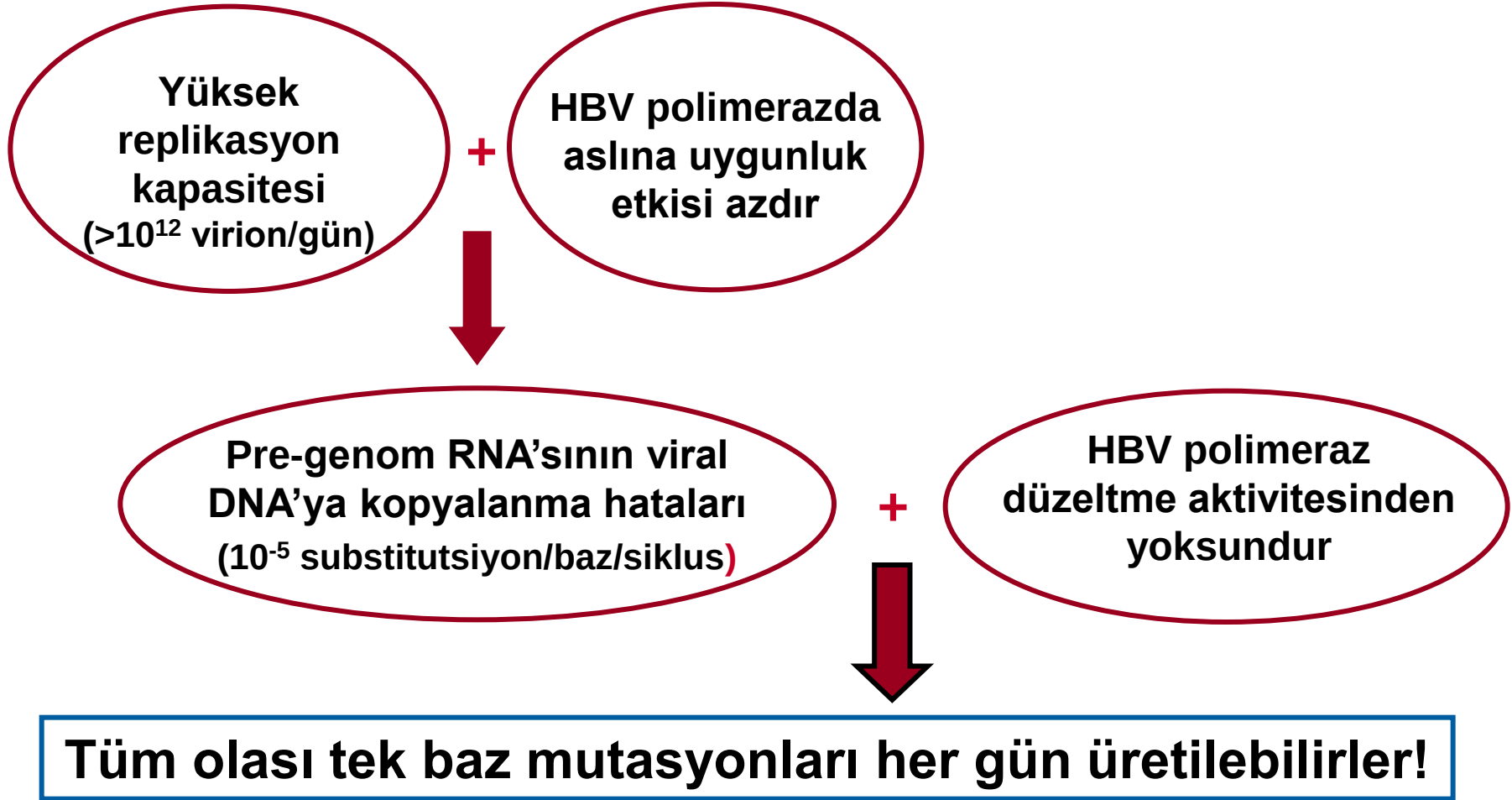
Genotipik direnç-virolojik ve biyokimyasal “breakthrough”



İlaç direncinin gelişmesini etkileyen faktörler



HBV mutasyonları



HBV mutasyonları ve direnç

HBV genomundaki her bir bazın gün içinde değişebilir ve ortaya çıkan mutasyonları tedavi öncesinde nükleoz(t)id ilaç direnci ile ilişkili olabilir!

- Farklı çalışmalarda LAM'a primer direnç oranı %0-28

Kobayashi S, et al. J Hepatol 2001;34(4):584-6.

Matsuda M, et al. J Med Virol 2004;74(2):361-6.

- Ülkemizden yapılan araştırmalarda oran %4-18

Yıldız O, et al. World J Gastroenterol 2011;17(45):4987-92.

Akarsu M, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21(12):1783-8.

Tunçbilek S, et al. Turk J Gastroenterol 2008;19(2):99-103.



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

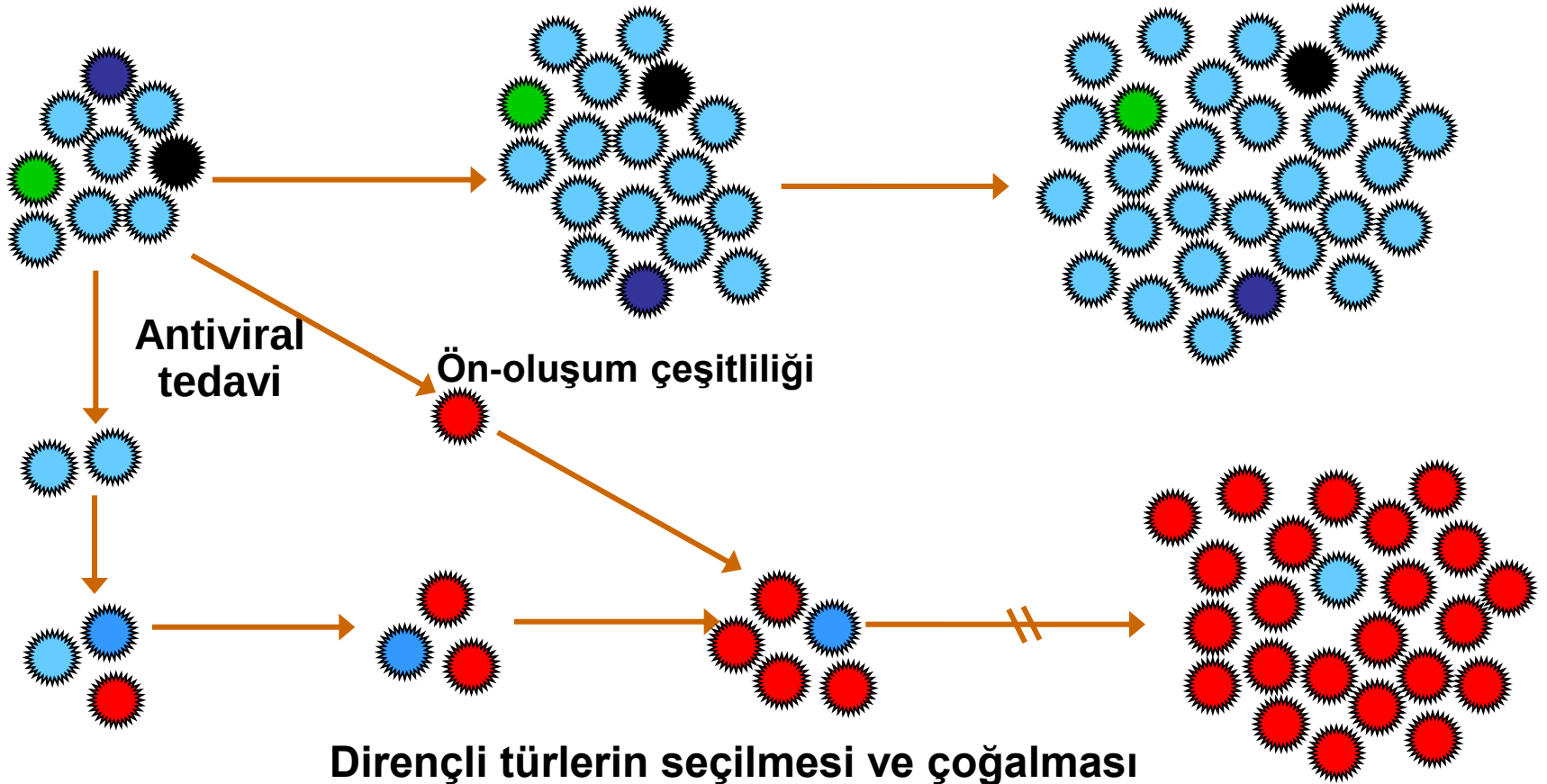
Orhan Yıldız, Bilgehan Aygen, Nese Demirtürk, Tuna Demirdal, Dilara Inan, Taner Yıldırım, Arzu Kantürk, Ediz Tütüncü, Hepatitis B Study Group

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.

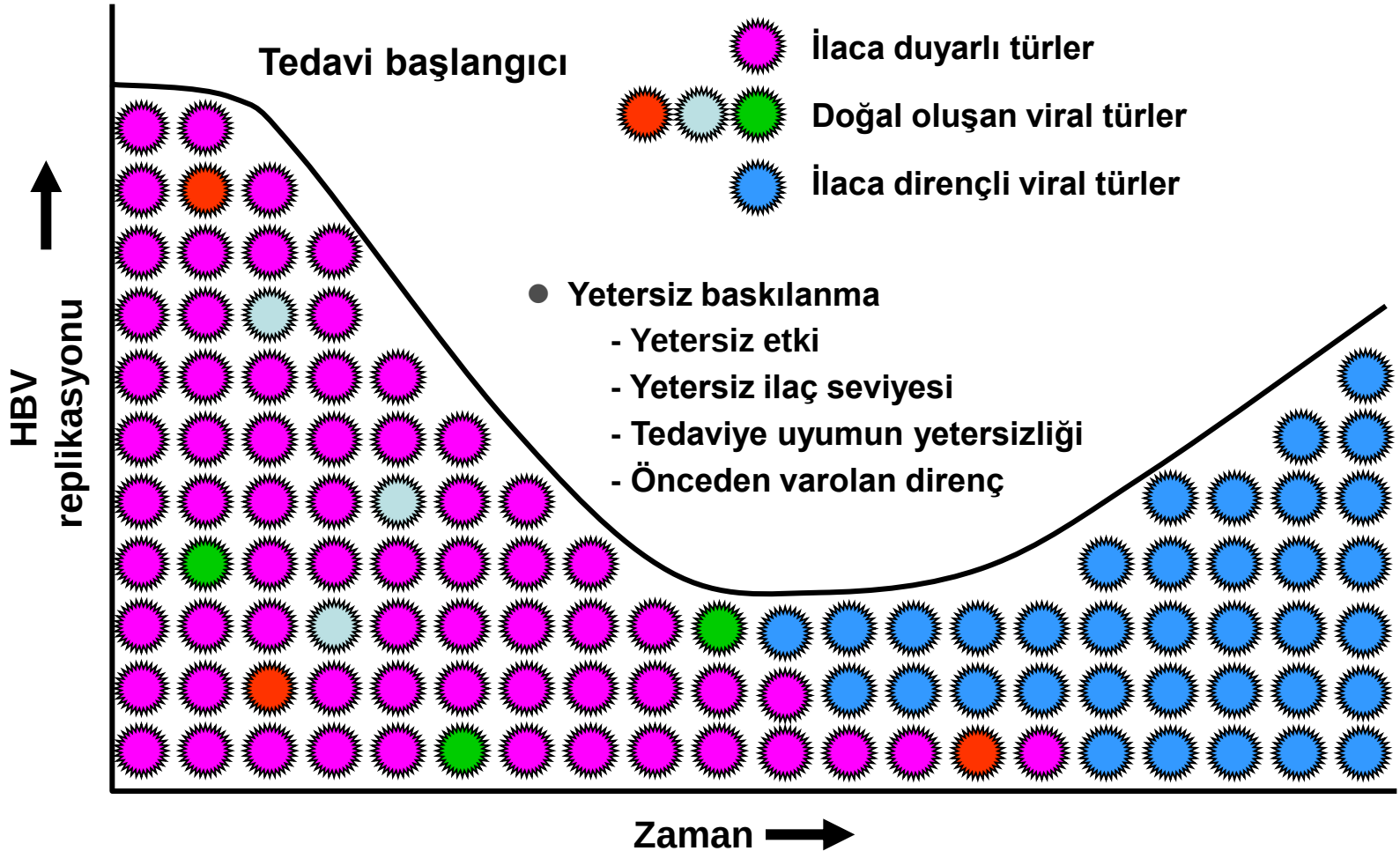
Seçici baskının etkisi

Seçici baskı yokluğunda populasyonda bir tür baskındır

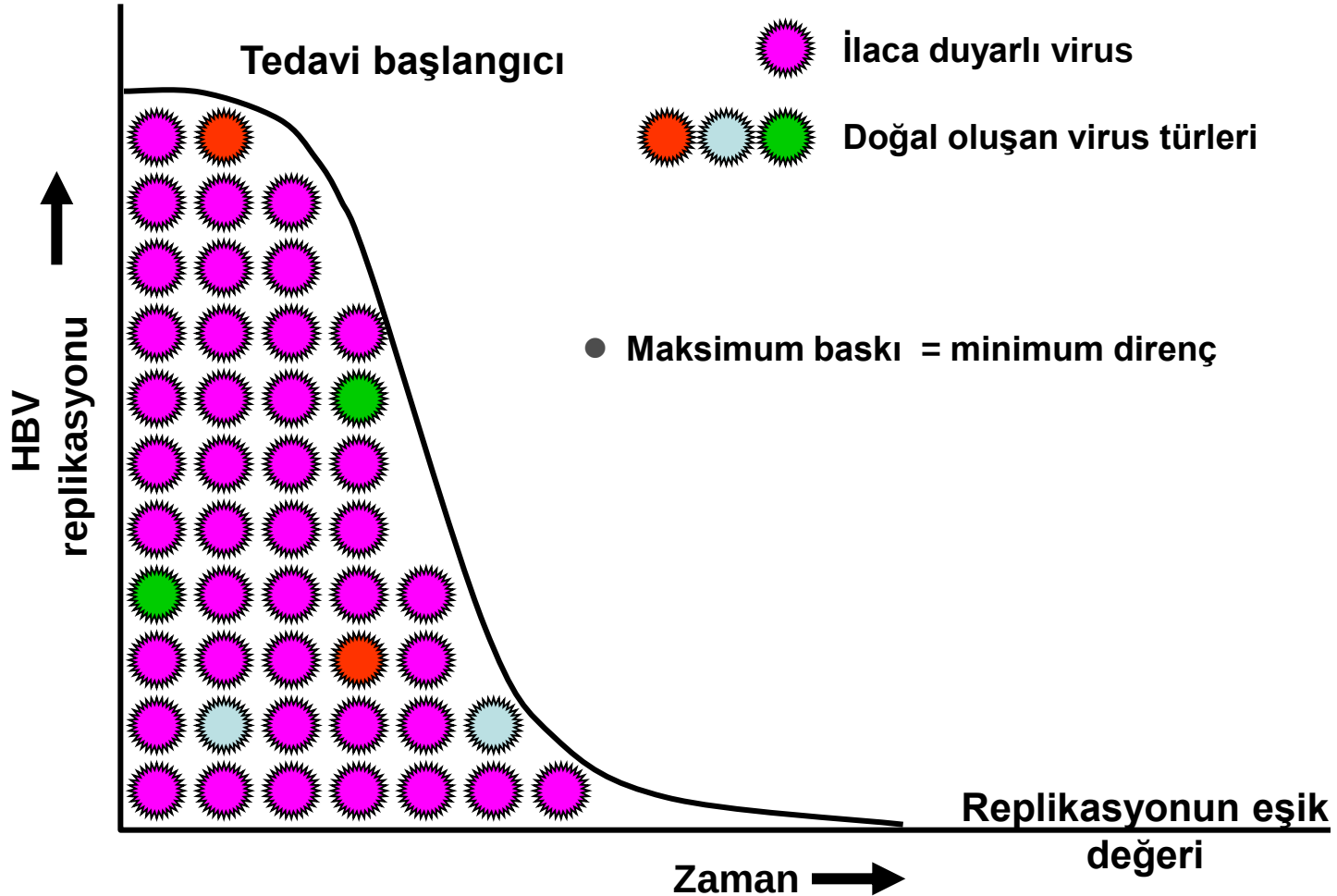


Dirençli türlerin seçilmesi ve çoğalması
birincil (direnç) ve tamamlayıcı (uygunluk)
substitüsyonların kazanımı

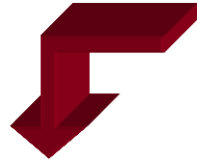
Viral replikasyonun yetersiz baskılanması



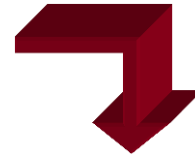
Viral replikasyonun iyi baskılanması



Antiviral direncin önlenmesi



Kesin endikasyon kanıtlanana
kadar tedavinin ertelenmesi



Tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki
önlemlerin uygulanması



Komplikasyonların önlenmesi

*Wang C, et al. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:1432-40.
Marcellin P, et al. Liver Int 2010;30:657-68.
Zoulim F. Liver Int 2011;Supp 1:111-6.*

Tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki önlemler

Başlangıç antiviral tedavinin dikkatli seçimi ve zamanlaması



Tedavi sürecinde HBV DNA düzeylerinin izlenmesi



İlaç direncinin araştırılması



Tedaviye uyumun değerlendirilmesi



Tedavi protokolünün düzenlenmesi

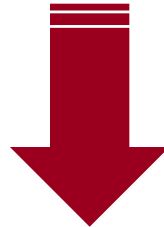
Başlangıç antiviral tedavinin seçimi ve zamanlaması

Tedavi öncesi kapsamlı değerlendirme

- ↪ Hasta
- ↪ Hastalık
- ↪ Tedavi endikasyonu

Tedavi seçimi

- ↪ Gelecekteki tedavi seçenekleri
- ↪ Virusu baskılama düzeyi
- ↪ Direnç gelişme olasılığı
- ↪ Maliyet



Viral baskılanma açısından etkinliği en iyi ve dirence karşı genotipik bariyeri yüksek ilaçlar!

HBV DNA düzeylerinin takibi

- ▶ Duyarlı yöntemlerle kantitatif ölçümler
- ▶ HBV DNA negatifleşene kadar 2-3 ay, negatifleştikten sonra 6 ay aralıklarla
- ▶ Özel durumlarda farklı sıklıkta

İlaç direncinin araştırılması

- ▶ Zamanlama
 - ↳ Tedavi yanıtına göre
 - ↳ Tedavi öncesi rutin?
- ▶ Duyarlılığı yüksek testler
 - ↳ PCR
 - ↳ “Reverse hibridization line-probe”
 - ↳ “Ultradeep pyrosequencing”...

Antiviral Drug Resistance Testing in Patients with Chronic Hepatitis B

Vincent Wai-Sun Wong · Grace Lai-Hung Wong ·
Chi-Hang Tse · Lilly K. W. Yuen · Hoi-Yun Chan ·
Stephen A. Locarnini · Henry Lik-Yuen Chan

- ▶ Ardışık 51 hastada antiviral direnç testleri ve 25 doktora olgu senaryolarından oluşan iki aşamalı anket uygulaması
- ▶ **SONUÇ:** Hastaların 2/3'ünde dirençli mutasyonlar saptanmış

ve

iki aşamalı anketi dolduran 18 hekim, hastalarının %52'sinde test sonuçlarına göre tedavi değişikliği yapmış!

Tedaviye uyumun artırılması

- ▶ Eğitim programları
 - ↳ Hastalığın komplikasyonları ve bunların engellenmesinin tedaviye bağlı olduğu
 - ↳ Direncin önemi
 - ↳ Tedaviye uyumun direnci engellemek için en kolay ve etkin yol olduğu...
- ▶ Kontrol vizitlerinde bilgilendirmenin tekrarı ve geri bildirimlerin alınması

Direnç saptanan hastalarda tedavi protokolünün düzenlenmesi

- ▶ Nükleoz(t)id türevleri ile “add-on” tedaviler
 - ↳ Çapraz direnci olmayan
 - ↳ Çoklu ilaç direnç olasılığını en aza indirgeyecek
 - ↳ Etkinliği yüksek ve potent

antiviraller tercih edilmelidir!
- ▶ İnterferon temelli tedaviler?

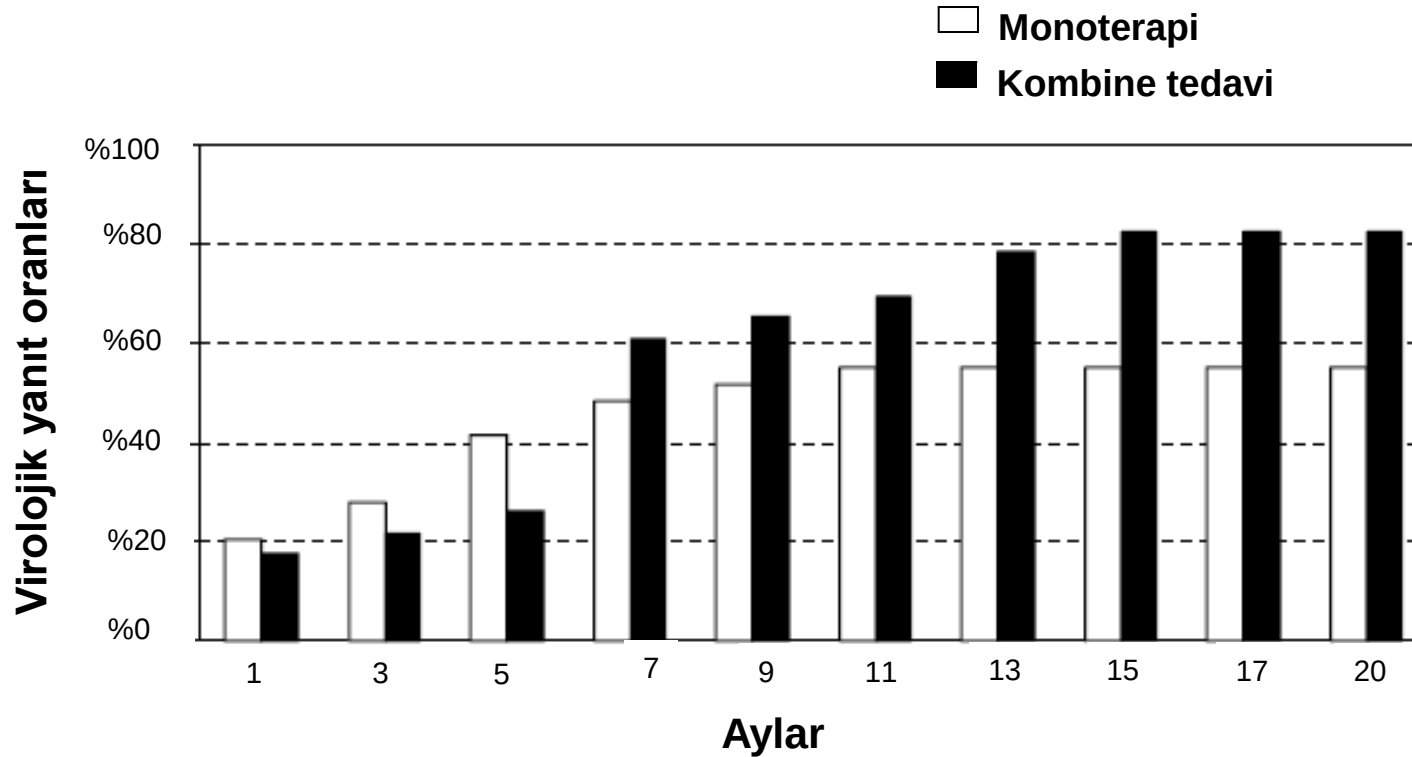
Lamivudine dirençli olgularda tedavi

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 yüksek ($p < 0.05$)
- ▶ Tedavi başarısızlığında rt181 lokusundaki mutasyon önemli



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.



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 (mediyan 52)	96/147	185/216	< 0.00001

Virolojik yanıt sonuçları

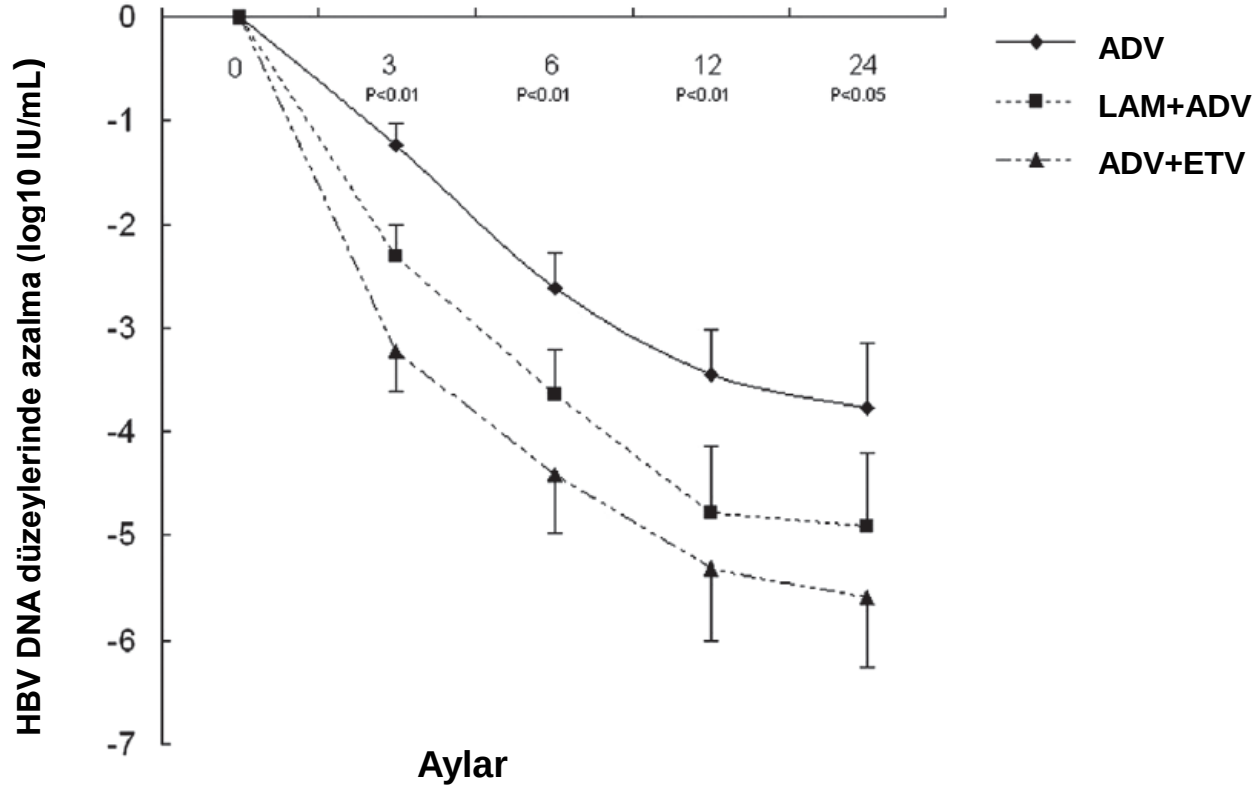
Takip (ay)	Monoterapi n/N	Kombine n/N	p değeri
1	27/86	45/113	0.21
6	57/117	102/170	0.04
12	75/146	113/193	0.54
> 12 (mediyan 48)	104/175	177/236	0.01

□ ORIGINAL ARTICLE □

Rescue Therapy for Lamivudine-resistant Chronic Hepatitis B: Adefovir Monotherapy, Adefovir Plus Lamivudine or Entecavir Combination Therapy

Minghao Ha, Guotong Zhang, Shu Diao, Mingfang Lin, Jianqiu Wu, Liping Sun, Huiyuan She, Lihui Shen, Chunhong Huang, Wenjuan Shen and Zhongming Huang

- ▶ KHB'li 91 hasta
- ▶ ADV: 29 hasta, ADV+LAM: 31 hasta, ADV+ETV: 32 hasta
- ▶ Tedavi süresi en az 24 hafta



Tedavi gruplarına göre HBV DNA düzeyindeki değişiklikler

► SONUÇLAR:

➤ ADV+ETV kombinasyonu diğer tedavi kollarına göre HBV DNA'yı daha hızlı ve iyi baskılamıştır

ve

➤ Bu tedavi seçeneği LAM-ADV-ETV arasındaki çapraz dirençten korunmada en etkili yöntemdir!

Lamivudin direnci

AASLD	ADV veya TDF eklenir HIV ile infekte olanlarda LAM kesilir, TDF/FTC kombinasyonuna geçilir
APASL	ADV eklenebilir (IA) veya TDF'ye (IIA) veya ETV'ye geçilir (IB) İFN temelli tedavilere geçilebilir (IA), diğer antivirallere geçilebilir (IIIA)
EASL	TDF'ye geçilir, TDF yoksa ADV eklenir (B1)
VHSD	TDF eklenir veya ETV'ye geçilir

Adefovire dirençli olgularda tedavi



ELSEVIER

Journal of Hepatology 39 (2003) 1085–1089

Journal of
Hepatology

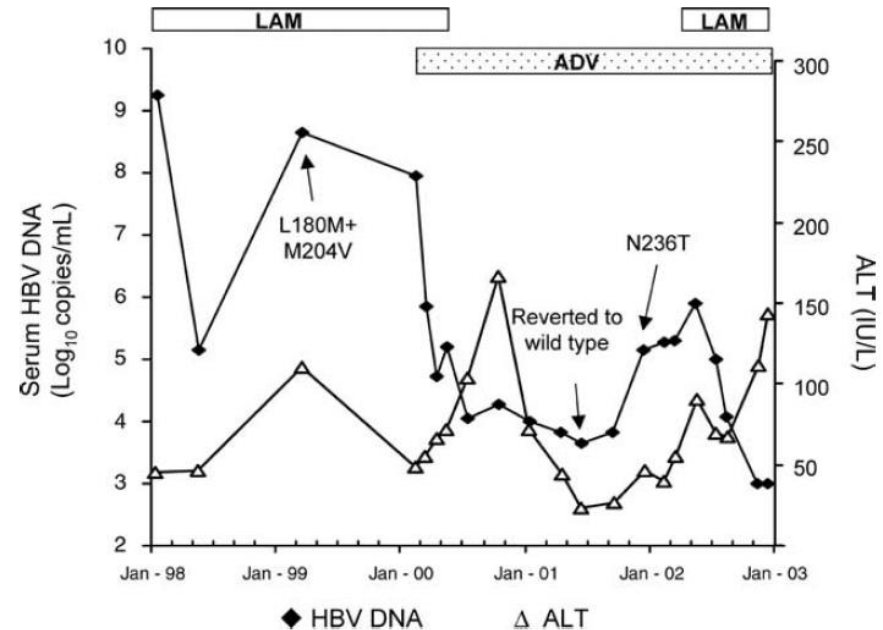
www.elsevier.com/locate/jhep

Case report

Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient

Jean-Pierre Villeneuve¹, David Durantel², Sandra Durantel², Christopher Westland³, Shelly Xiong³, Carol L. Brosgart³, Craig S. Gibbs³, Parviz Parvaz^{2,4}, Bettina Werle², Christian Trépo^{2,5}, Fabien Zoulim^{2,5,*}

- ▶ LAM tedavisi altında HBV reaktivasyonu ve viral “breakthrough”
 - LAM +ADV 12 hafta, idame ADV
 - Viral “breakthrough” tekrarlayınca tekrar kombinasyon
- ▶ İzole edilen mutant suş LAM, ETV ve FTC’ye duyarlı!



Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B[☆]

Scott K. Fung, Hee Bok Chae, Robert J. Fontana, Hari Conjeevaram, Jorge Marrero, Kelly Oberhelman, Munira Hussain, Anna S.F. Lok*

Division of Gastroenterology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

- ▶ Ortalama 18 (6-45) ay ADV tedavisi alan 43 hasta
- ▶ Hastaların %79'unda daha önce LAM kullanımı
- ▶ Kümülatif ADV direnci 24 ayda %22
 - ↪ Daha önce LAM kullanımı
 - ↪ Genotip D infeksiyonu
 - ↪ İleri yaş

ADV direncini artıran risk faktörleridir

- ▶ **SONUÇ:** Daha önce LAM kullanıp direnç gelişen hastalarda ADV direncini önlemek için ADV+LAM kullanımı uygun olabilir!

Tenofovir plus lamivudine as rescue therapy for adefovir-resistant chronic hepatitis B in hepatitis B e antigen-positive patients with liver cirrhosis

Won Hyeok Choe¹, So Young Kwon¹, Byung Kook Kim¹, Soon Young Ko¹, Jong Eun Yeon², Kwan Soo Byun², Gyun-Hwan Kim³, Chang Hong Lee¹

1 Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Konkuk University Hospital, Seoul, Korea

2 Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

3 Department of Pharmacology, Konkuk University School of Medicine, Chungju, Korea

Liver Int 2008;28(6):814-20.

- ▶ HBeAg pozitif, LAM tedavisi ile “breakthrough” olan, ADV tedavisine direnç gelişen veya yanıt vermeyen sirotik 6 olgu
- ▶ 12 aylık TDF+LAM tedavisi sonrası tüm hastalarda HBV DNA’da negatifleşme, 4 hastada normal ALT düzeyi ve dekompanseasyonu olan 3 hastanın 2’sinde “Child-Pugh” skorunda düzelme
- ▶ **SONUÇ:** ADV’ye yanıtız veya dirençli olgularda TDF+LAM kombinasyonu güvenli ve etkilidir!
Özellikle sirotik veya LAM dirençli olgularda bu tedavi seçeneği değerlendirilebilir!

Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations[☆]

Jessica Tan, Bulent Degertekin, Stephen N. Wong, Munira Husain, Kelly Oberhelman, Anna S.F. Lok*

Division of Gastroenterology, University of Michigan Medical Center, 3912 Taubman Center, Ann Arbor, MI 48109-0362, USA

- ▶ ADV'ye yetersiz yanıt alınan 13 hastada TDF (10 hasta) veya TDF+FTC (3 hasta) tedavisi
- ▶ Monoterapi kolunda 8 olguda virolojik yanıt, 2 olguda ADV direnci
- ▶ Kombine tedavi kolunda 3 olguda da virolojik yanıt
- ▶ **SONUÇ:** TDF tedavisi ADV'ye suboptimal yanıt verenlerde ve virolojik “breakthrough” gelişenlerde etkilidir, ancak dirençli olgularda TDF+FTC kombinasyonu düşünülmelidir!

Anvir Ther. 2012;17(4):701-9.

Treatment response and evolution of HBV resistance during lamivudine plus adefovir or entecavir therapy in patients with adefovir-resistant mutants

Chen CH, Wang JH, Lu SN, Hu TH, Hung CH, Chang MH, Changchien CS, Lee CM

- ▶ ADV'ye dirençli 53 hastanın 23'üne LAM+ADV, 28'ine ETV tedavisi
- ▶ Ortalama tedavi süresi 24 ay
- ▶ Virolojik yanıtlar açısından gruplar arasında fark yok
- ▶ ETV monoterapisi alan hastalardan ADV/LAM direnci olanlarda ETV 'ye direnç insidansı yüksek

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 eklenir veya TDF'ye geçilir (IIIA)
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

Telbivudine dirençli olgularda tedavi

Antiviral Drug-Resistant HBV: Standardization of Nomenclature and Assays and Recommendations for Management

Anna S. Lok,¹ Fabien Zoulim,² Stephen Locarnini,³ Angeline Bartholomeusz,³ Marc G. Ghany,⁴ Jean-Michel Pawlotsky,⁵ Yun-Fan Liaw,⁶ Masashi Mizokami,⁷ and Carla Kuiken,⁸ and the Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group

- ▶ LdT direnci
 - ↪ ADV veya TDF eklenir
 - ↪ TDF+FTC kombinasyonuna geçilir
 - ↪ ETV'ye geçilir (ETV ve çoklu ilaç direnci ortaya çıkma riski vardır)

Telbivudin direnci

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

Entekavire dirençli olgularda tedavi

Antiviral Efficacy of Combination Therapy With Entecavir and Adefovir for Entecavir/Lamivudine-Resistant Hepatitis B Virus With or Without Adefovir Resistance

J Med Virol 2012;84:424-30.

Hyo-Joon Yang, Jeong-Hoon Lee, Yoon Jun Kim, Jung-Hwan Yoon, and Hyo-Suk Lee*

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

- ▶ Retrospektif kohort, 17 hasta (7 hastada ETV+LAM direnci, 10 hastada üç ilaca da direnç)
- ▶ Kümülatif virolojik yanıt olasılığı ADV direnci olmayanlarda %57.1, olanlarda %11.1
- ▶ **SONUÇ:** ETV+ADV kombinasyonu ETV ve LAM'a dirençli, ancak ADV direnci olmayan hastalarda uygun tedavi seçeneği olabilir!

ORIGINAL ARTICLE

Tenofovir Monotherapy and Tenofovir Plus Entecavir Combination as Rescue Therapy for Entecavir Partial Responders

Benjamin Yip · Kevin Chaung · Carrie R. Wong ·
Huy N. Trinh · Huy A. Nguyen · Aijaz Ahmed ·
Ramsey Cheung · Mindie H. Nguyen

- ▶ ETV'ye parsiyel yanıtli 42 hasta (12 ay ve sonrasında HBV DNA'nın pozitif ve %95 HBeAg pozitif)
 - ↪ ETV+ADV: 5 hasta
 - ↪ TDF: 6 hasta
 - ↪ ETV+TDF: 31 hasta
- ▶ 12. ayda kümülatif tam viral baskılanma
 - ↪ ETV+ADV: %20, TDF: %100, ETV+TDF: %87
- ▶ **SONUÇ:** Virolojik yanıt ETV+TDF tedavisiyle TDF monoterapisinde benzerdir ve bu tedavi kolları ETV+ADV kombinasyonundan başarılıdır!

Clonal analysis of the quasispecies of antiviral-resistant HBV genomes in patients with entecavir resistance during rescue treatment and successful treatment of entecavir resistance with tenofovir.

Karataylı E, Idilman R, Karataylı SC, Cevik E, Yakut M, Seven G, Karabacam G, Bozdayı AM, Yurtaydın C.

- ▶ ETV'ye dirençli 10 hastada ADV+LAM tedavisi
- ▶ Tedavi değişikliği ile ETV'ye dirençli mutasyonlarda değişiklik olmamış ve HBV DNA'da orta düzeyde düşme gözlenmiş
- ▶ LAM tedavisine TDF eklendikten 6 ay sonra HBV DNA negatif bulunmuş
- ▶ **SONUÇ:** ETV dirençli olgularda TDF etkili bir tedavi seçeneğidir!

Entekavir direnci

AASLD	TDF veya TDF/FTC kombinasyonuna geçilir
APASL	TDF veya ADV eklenir
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 FTC eklenebilir (C2) Daha önce LAM almamış hastalarda ETV'ye geçmek faydalı olabilir, LAM direnci olanlarda ETV eklenebilir (C2)
VHSD	Öneri yok

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!



Tenofovir rescue therapy for chronic hepatitis B patients after multiple treatment failures

2012;18:6999-7002.

Yu Jin Kim, Dong Hyun Sinn, Geum-Youn Gwak, Moon Seok Choi, Kwang Cheol Koh, Seung Woon Paik, Byung Chul Yoo, Joon Hyeok Lee

- ▶ İki veya daha fazla antiviral ilaca direnç gelişen veya suboptimal yanıt alınan 29 hasta, %93.1'inde HBeAg pozitif
 - ↪ LAM+ADV : 11 hasta
 - ↪ LAM+ADV+ETV : 18 hasta
- ▶ TDF: 13 hasta, TDF+LAM: 12 hasta, ETV: 4 hasta
- ▶ TDF içeren tedavi kollarında kümülatif tam virolojik yanıt oranı altıncı ayda %86.2, onikinci ayda %96.6
- ▶ **SONUÇ:** Birden fazla ilaca yetersiz yanıt alınan hastalarda TDF tedavisi kullanılan tedaviler ve saptanan dirençlerden bağımsız olarak etkili ve güvenli bir kurtarma tedavisidir!

**Direncin önlenmesinde pegile
interferonların yeri?**

REVIEW ARTICLE

Why do I treat HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with pegylated interferon?

Pietro Lampertico¹, Mauro Viganò² and Massimo Colombo¹

- ▶ Nükleoz(t)id tedavileri alan hastalarda HBsAg klirensi düşük ve tedavi süresi belirsiz
- ▶ HBsAg klirensini hızlandırmak ve tedaviyi sonlandırabilmek için yanıt alınan hastalarda peg-İFN ile “add-on” tedaviler düşünülebilir
- ▶ Hem naiv hem de tedavi deneyimli hastalarda genetik bariyeri yüksek nükleoz(t)id analogları ile peg-İFN kombinasyonları direnç gelişmesine engel olarak ideal tedavi sonlanımını sağlayabilir mi?

**EFFICACY AND SAFETY OF PEGINTERFERON
ALPHA-2a (40KD) (PEGASYS) IN PATIENTS WITH
CHRONIC HEPATITIS B WHO HAD RECEIVED PRIOR
TREATMENT WITH NUCLEOS(T)IDE ANALOGUES – THE
PEGALAM COHORT**

J Hepatol 2006;44:187.

P. Marcellin¹, N. Boyer¹, T. Piratvisuth², T. Tanwandee³, R. Pooi Huat⁴,
A. Gadano⁵, R. Mercado⁶, F. Pridadi⁷, H. Zhang⁸, Y. Wu⁹. ¹*Hôpital
Beaujon Clichy, France;* ²*Department of Internal Medicine, Prince
of Songkla University, Hat Yai, Thailand;* ³*Siriraj Hospital Bangkok,
Thailand;* ⁴*Island Hospital Penang, Malaysia;* ⁵*Hospital Italiano Buenos
Aires, Argentina;* ⁶*Saint Luke's Medical Center Quezan City, Philippines;*
⁷*Husada Hospital Jakarta, Indonesia;* ⁸*302 Hospital Beijing, China;*
⁹*Beijing You-an Hospital, China*

- ▶ 12 aydan uzun süre nükleoz(t)id tedavileri (82 hasta LAM, 31 hasta ADV, 4 hasta LAM+ADV) alan 117 hasta
- ▶ 48 hafta süreyle peg-İFN alfa 2a eklenmiş
- ▶ HBeAg pozitif hastalar: %37 HBeAg kaybı, %30 anti-HBe oluşumu,%7 HBsAg kaybı, 2 olguda anti-HBs oluşumu
- ▶ HBeAg negatif hastalar: %81'HBV DNA'da azalma, %80 ALT düzeylerinde normalleşme
- ▶ **SONUÇ:** Hem HBeAg pozitif hem de negatif hastalarda peg-İFN ile ardışık tedavi etkili ve güvenlidir!



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

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



Short Communication

Adding pegylated interferon to a current nucleos(t)ide therapy leads to HBsAg seroconversion in a subgroup of patients with chronic hepatitis B

Jens M. Kittner^{a,*}, Martin F. Sprinzl^b, Annette Grambihler^a, Arndt Weinmann^a, Jörn M. Schattenberg^a, Peter R. Galle^a, Marcus Schuchmann^a

^a I. Medical Department, University Hospital Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany

^b Institute of Virology, Technical University Munich, Trogerstr. 30, 81675 Munich, Germany

- ▶ Farklı antiviral tedavi (1 hasta LAM, 2 hasta LAM+ADV, 7 hasta ETV, 2 hasta ETV+TDF) alan 12 hasta
- ▶ HBV DNA ortalaması en az 10 aydır < 20 IU/mL (üç hastada HBeAg pozitif)
- ▶ Peg-IFN alfa 2a 48 hafta “add-on”

► Bulgular

- ↪ “Add-on” öncesi yıllık HBsAg azalması 608 IU/mL, peg-İFN sonrası 1210 IU/mL
- ↪ 2 hastada 8 ve 16. haftalarda hızlı HBsAg düşüşü ve anti-HBs serokonversiyonu
- ↪ 3 hastada yan etki, 7 hastada yetersiz yanıt nedeni ile tedavi sonlandırılmış

► **SONUÇ:** Nükleoz(t)id kullanan hastalarda peg-İFN ile “add-on” başarılıdır!

LAM'a dirençli olgularda peg-İFN tedavisi?

- ▶ LAM tedavisinden peg-İFN tedavisine geçilmesi ile naiv hastalardakine benzer tedavi sonuçları elde edilmektedir ve bu tedavi modeli güvenli-etkilidir?

*Sarin SK, et al. Am Gastroenterol 2007;102:96-104.
Shi XF, et al. Hepatol Int 2007;1:0-90
Hou J, et al. Hepatology. 2008;48:745A.
Leemans WF, et al. J Hepatol 2006; 44:507-11.*

- ▶ Tedavi zamanlaması?

- ↪ Ardışık

- ↪ Eş zamanlı

Randomised clinical trial: efficacy of peginterferon alfa-2a in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance

J. Sun^{*}, J.-L. Hou^{*}, Q. Xie[†], X.-H. Li[‡], J.-M. Zhang[§], Y.-M. Wang[¶], H. Wang^{**}, J.-Y. Lai^{††}, S.-J. Chen^{‡‡}, J.-D. Jia^{§§}, J.-F. Sheng^{¶¶}, H. L. Y. Chan^{***}, J.-F. Wang^{†††}, M. K. K. Li^{‡‡‡}, M. Jiang^{§§§}, M. Popescu^{¶¶¶} & J. J. Y. Sung^{***}

- ▶ En az 12 hafta LAM tedavisi alan 155 hastaya 48 hafta süreyle peg-İFN alfa 2a, 80 hastaya 72 hafta ADV tedavisi
- ▶ Tedaviden 6 ay sonra
 - ↪ HBeAg serokonversiyonu peg-İFN kolunda %14.6, ADV kolunda %3.8 (p=0.01)
 - ↪ HBV DNA'da baskılanma peg-İFN kolunda %10.6, ADV kolunda %22.5 (p=0.02)
- ▶ LAM dirençli olgularda peg-İFN tedavisine yanıt suboptimaldir!

REVIEW ARTICLE

Avoiding and managing lamivudine resistance in chronic hepatitis B: current approaches and potential strategies including pegylated interferon

Patrick Marcellin¹, Joseph Sung² and Teerha Piratvisuth³

- Pegile İFN temelli tedaviler hem nükleoz(t)id tedavilerine dirençli hastalarda hem de yeni direnç gelişmesini önlemek için dikkate alınması gereken tedavilerdir

⇒ Nükleoz(t)id türevleri ile eş zamanlı veya ardışık kullanım için veriler yeterli değildir!

⇒ Farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçları kombine kullanmak ilgi çekici gözükse de kapsamlı klinik çalışmalara gereksinim vardır!

Dirençli olgularda tedavi yaklaşımı (1)

Tedaviye uyumlu olguda direnç



En etkili ve çoğul direnç indüksiyonu minimal olan tedavi



Çapraz direncin olmadığı ikinci ilacı eklemek



Etkili tek strateji!

Dirençli olgularda tedavi yaklaşımı (2)

Tedaviye uyumlu olguda direnç



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



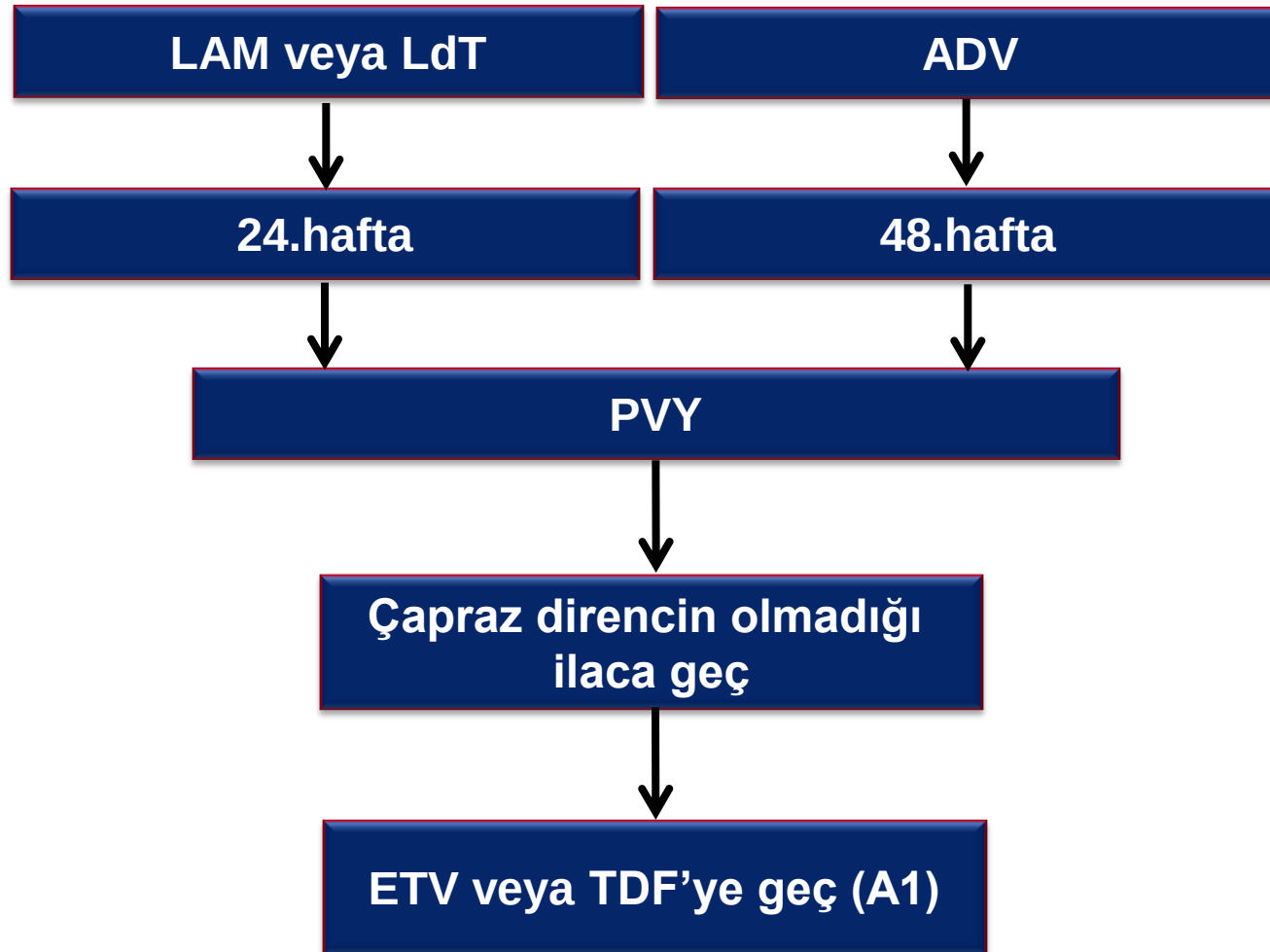
LAM, ADV veya LdT gibi orta veya yüksek direnç riski olan ajanlar çoğul direnci tetikledikleri için verilmemelidir (C1)

Clinical, histopathological and molecular results in chronic hepatitis B case infected by HBV subgenotype D4 and was detected to have primary drug resistance under lamivudine treatment and potential vaccine escape mutation

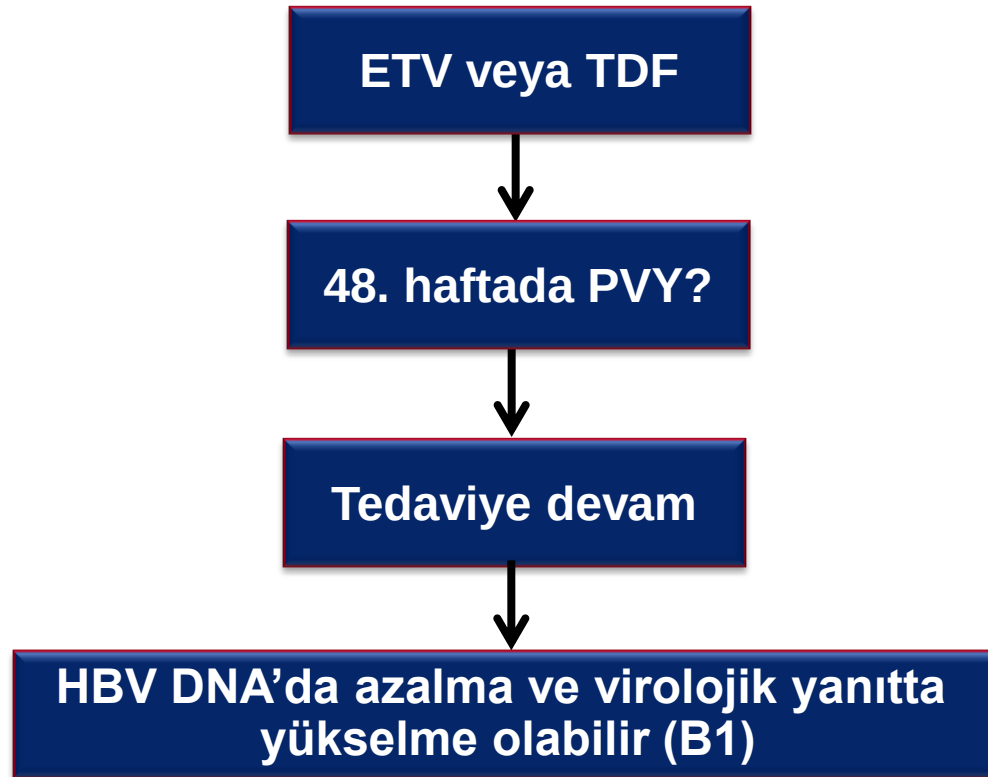
Bilgehan Aygen, Murat Sayan, Orhan Yildiz, Sila Akhan, Turkish Association of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Viral Hepatitis Study Group



Parsiyel yanıt alınan hastalarda tedavi (1)



Parsiyel yanıt alınan hastalarda tedavi (2)



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

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 Hepatology 2009;50:1-36.

- ▶ LAM veya LdT ve ADV’ye primer yanıtsızlık (veya direnç) varsa ETV+TDF kombinasyonu kullanılır (IIA)

Liav YF, et al. APASL Hepatol Int 2012;6(3):531-61.

- ▶ 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.

SONUÇLAR (1)

- ▶ Tedavide önemli gelişmelere rağmen antiviral direnç önemli bir sorundur
- ▶ Genotip belirlenmesi ve kantitatif HBsAg takibinin rolü tartışmalıdır
- ▶ İlaç direncinin onkojenik potansiyeli konusunda araştırmalar gereklidir

SONUÇLAR (2)

- ▶ Direnç gelişmesinde azalma

↳ Alevlenme sıklığında azalma



Kombine tedavi için aday grup?

- ⇒ Dekompanse sirozlu hastalar
- ⇒ İmmünitesi baskılanmış hastalar
- ⇒ Transplantasyon hastaları
- ⇒ Tedavi ile hızlı viral baskılanma sağlanamayanlar

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
- ▶ Kombinasyon tedavileri
 - ↪ En etkili protokol?
 - ↪ Başlangıç zamanı?
 - ↪ Tedavi süresi?
 - ↪ İlaç etkileşimlerine bağlı yan etkiler?
 - ↪ Maliyet-etkinlik analizi?

SONUÇLAR (4)

- ▶ Çapraz direncin olmadığı ilaçların kombinasyonu ile ilgili yeterli çalışma yok
- ▶ Güçlü direnç profiline sahip ilaç kombinasyonlarının direnç gelişmesini azaltıcı etkilerini gözlemlemek için uzun süreli tedavi sonuçları değerlendirilmelidir

SONUÇLAR (5)

- ▶ 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

GELECEK (1)

- ▶ Yeni antiviral ilaçlar
- ▶ İmmün sistemi hedefleyen ilaçlar

ve

- ▶ Yeni stratejik formüller

gerekli!

GELECEK (2)

- ▶ Farklı hedefleri olan antiviral ilaçların geliştirilmesi
 - ↳ Hücreye giriş
 - ↳ cccDNA
 - ↳ Kapsid formasyonu
 - ↳ Viral morfogenez
- ▶ İmmün sistem üzerinden etkili ilaçlar
 - ↳ İnfekte hepatosit ve dendritik hücrelerin immün yanıtlarının modülasyonu
 - ↳ Özgül adaptif immün yanıtın uyarılması
- ▶ Bitkisel ilaçların yardımcı tedavideki rolleri?



Teşekkürler...