

KRONİK HEPATİT B

Adefovir...

Entekavir...

Tenofovir...



Dr. Mustafa Kemal ÇELEN

Antalya

2013

Hekimlerin ve hastaların gereksinimleri hangi noktada çakışmaktadır?

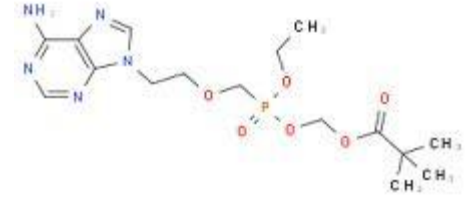
‘KHB tedavisinin hedefi hastalığın siroza, dekompanse siroza, son evre karaciğer hastalığına, HCC’ya ve ölüme progrese etmesine engel olarak yaşam kalitesini yükseltmek ve sağkalımı arttırmaktır.’



Ülkemizde “VİRAL HEPATİT”

- Tedavi alan 42.000 hasta mevcut
- Toplam yıllık hepatit bütçesi 120 milyon TL
- Total payın 5/1000
- TDF...yaklaşık 21.000
- ETV...yaklaşık 11.000
- LDV+LdT+ADV+ PEG-İNF+RBV yaklaşık 10.000

Adefovir...



- NDA 21-449 (Adefovir dipivoxil)
- 9-2-phosphonylmethoxy-ethyl adenin
- Nükleotid analogu
- Reverstranskriptazi ve DNA polimerazi inhibe...
- Eylül 2002 yılında GILEAD, 10 mg



SORULAR...

- Adefovir, sizin için ne anlam ifade eder ?
(Tek kelimeyle....)
- Adefovir kullan hastalarınız var mı? Genel havuzun % kaçını oluşturmaktadır?
- En son adefovir alan hastanız ne oldu?...Neden switch ettiniz?

Adefovir...

- Nefrotoksisite
- Suboptimal etkinlik
- Maliyet
- Direnç (%0,%3,%11,%18,%29)
- Hasta-uyumu

Resolution of adefovir-related nephrotoxicity by adefovir dose-reduction in patients with chronic hepatitis B.

- Adefovirin böbrek toksisitesi değerlendirildi
- GFR<60 mL/dak., serum kreatinin >0.5 mg/dL
- 271 vakanın %12'sinde renal toksisite
- Bunların %52'sinde doz azaltımı yapıldı
- Doz azaltımı sonrası viral yük artış izlenmedi
- Doz azaltımı ile renal fonksiyonlar düzeldi

Telbivudine plus adefovir therapy for chronic hepatitis B patients with virological breakthrough or genotypic resistance to telbivudine.

- HBeAg (-) LdT deneyimli VBT veya LdT dirençli hastalarda tedaviye ADV eklenmesi
- 37 KHB hastasından 31'i LdT sonrasında VBT veya direnç sonrasında ADV eklenerek 12 ay izlenmiş
- Kombinasyon tedavisi sonrasında etkin bir virolojik yanıt elde edilmiş (%70 ve %74)

Interferon-alpha plus adefovir combination therapy versus interferon-alpha monotherapy for chronic hepatitis B treatment: A meta-analysis. *Huang R. Hepatol Res. 2013*

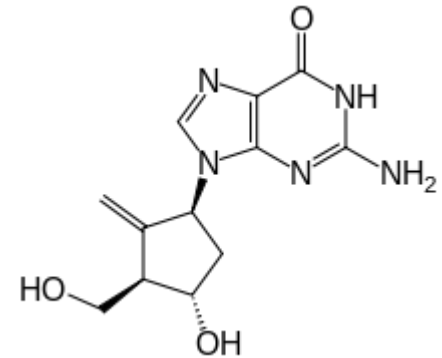
- KHB hastalarında İNF monoterapisi ile İNF+ADV kombinasyonunun karşılaştırılması
- Arama motorlarında saptanmış tüm randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği meta-analiz
- Kombinasyon kolunda daha etkin virolojik yanıt
- Daha yüksek HBeAg kaybı ve e serokonverisyonu
- *Ancak HBsAg kaybı gruplar arasında benzer*

Entekavir...

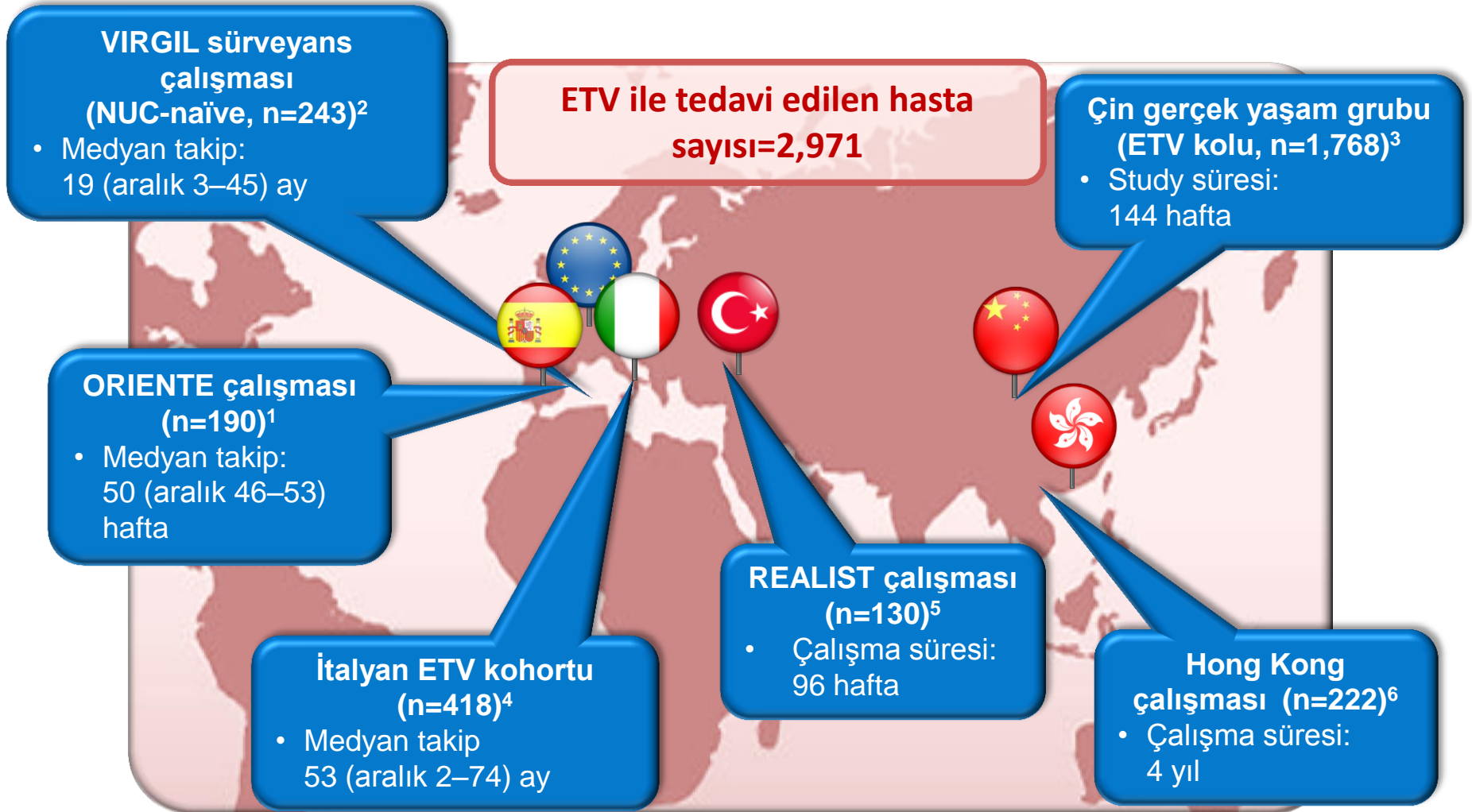
- 2-deoksiguanizinin karbosiklik analogudur
- Etkin hali entekavir trifosfattır
- Diğer OAV farklı olarak HBV replikasyonunu üç basamakta inhibe etmektedir

A.B.D. 2005

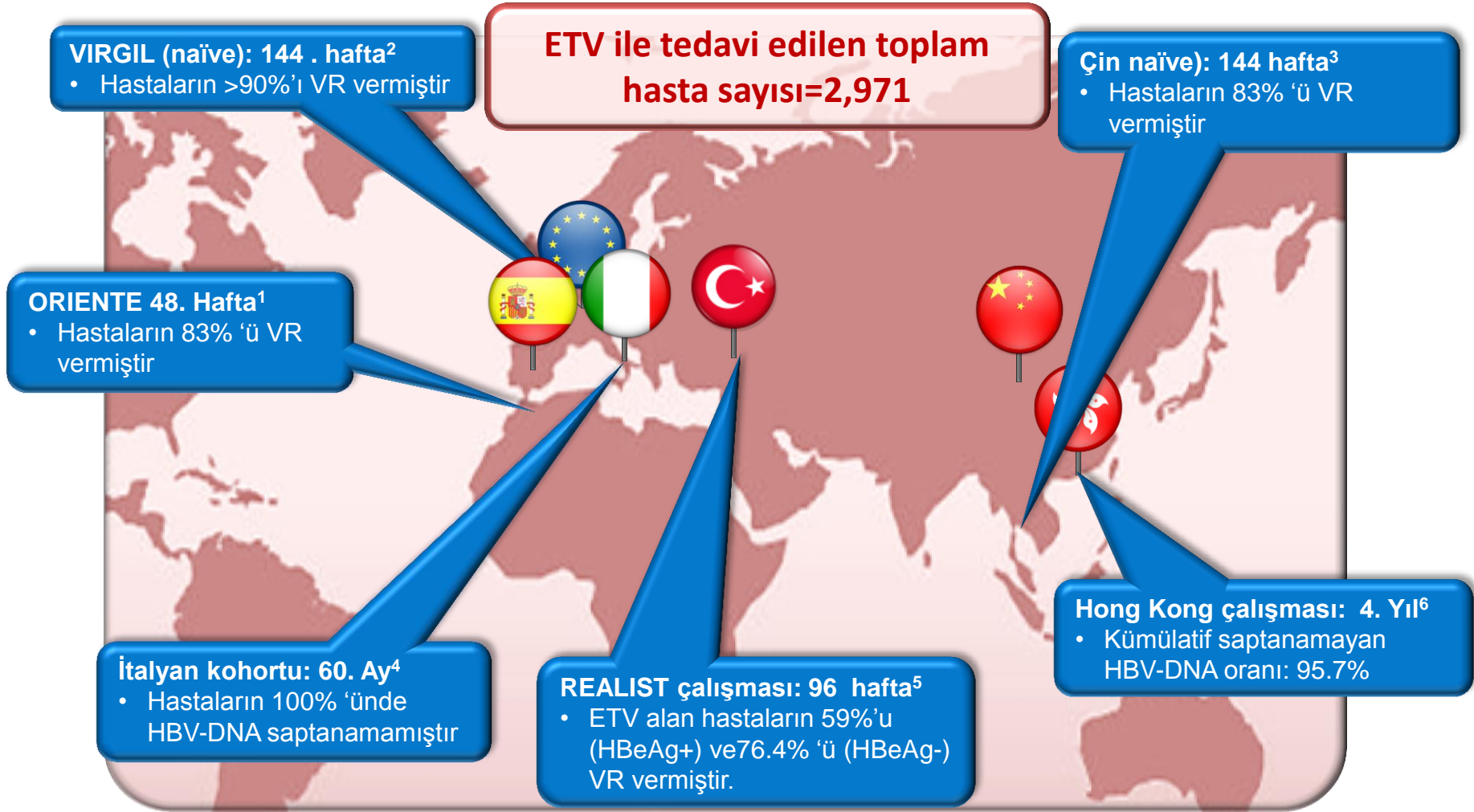
Türkiye 2007



NUC-naif KHB hastalarında yapılan gerçek yaşam çalışmalarından alınan ETV etkililik verileri



ETV klinik pratikte farklı NUC-naif hasta popülasyonlarında çok etkilidir



Gerçek yaşam verileri ETV'in güvenlilik profilinin genelde olumlu olduğunu konfirme etmektedir

VIRGIL²

ETV genelde olumlu bir güvenlilik profili çizmiş, **renal fonksiyon üzerinde kayda değer bir etki** ve laktik asidoz vakası görülmemiştir

ETV ile tedavi edilen toplam hasta sayısı=2,841

Çin gerçek yaşam kohortu⁵ ETV'in genel güvenlilik profili Çin'de ve kayıt çalışmalarında belirlenen güvenlilik profili ile karşılaştırılabilmektedir

ORIENTE¹

ETV tedavisi genelde iyi tolere edilmiş ve **hiç bir hasta AE nedeni ile tedavisini kesmemiştir**

İtalyan ETV kohortu³

53 ay süren ETV tedavisinden sonra **güvenlilik ile ilgili hiç bir sorun bildirilmemiştir**

Hong Kong çalışması⁴

4 yılda bildirilen **hiç bir ciddi advers olay yoktur**

Australian tertiary care outcomes of entecavir monotherapy in treatment naive patients with chronic hepatitis B

World J Gastroenterol 2013 February 7; 19(5): 721-726

Farzan Fahrtash-Bahin, Viraj C Kariyawasam, Timothy Gray, Karen Byth, Jacob George, Mark W Douglas

- 336 hastanın değerlendirildi
- 3-46 aylık izlem
- Çalışmayı tamamlayan hastaların %93.9 virolojik yanıt
- Hastaların hiç birinde AO tanımlanmadı
- Entekavir tedavisi etkin ve güvenlidir

Severe Lactic Acidosis During Treatment of Chronic Hepatitis B with Entecavir in Patients with Impaired Liver Function

HEPATOLOGY, December 2009

Christian M. Lange, Jörg Bojunga, Wolf Peter Hofmann, Katrin Wunder, Ulrike Mihm, Stefan Zeuzem, and
Christoph Sarrazin

- HBV zeminli dekompanse KC-S “laktik asidoz”
- Entekavir başlanan sirotik 16 hasta
- 5 hastada laktik asidoz gelişti (4-240 hafta)
- “anyon açıklı metabolik asidoz”
- MELD skoru >18 olan hastalarda ($p<0.005$)
- Entekavir kullanan hastalarda izlem...

COMPARISON OF EFFICACY OF ENTECAVIR 0.5 MG TREATMENT AND ENTECAVIR 1.0 MG TREATMENT IN LAMIVUDINE-EXPERIENCED PATIENTS

MUSTAFA KEMAL CELEN¹, RECEP TEKIN¹, CELAL AYAZ¹, AYTAC BILGIC², KUBILAY YAPICI², SALIH HOSOGLU¹

¹DICLE UNIVERSITY HOSPITAL, DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES, DIYARBAKIR/TURKEY, ²BATMAN STATE HOSPITAL, DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES, BATMAN/TURKEY

Abstract

Determining the efficacy of entecavir 0.5 mg treatment and entecavir 1.0 mg treatment in lamivudine-experienced chronic hepatitis B patients. HBeAg-negative 21 patients with chronic hepatitis B were treated with lamivudine 100 mg/day evaluated retrospectively. Treatment of patients with HBV-DNA>50 IU/mL at the end of the 24-week lamivudine treatment was modified as 0.5 mg daily (Group 1) or 1.0 mg daily (Group 2). Entecavir 0.5 mg/day was started in nine of these patients, and entecavir 1.0 mg/day in 12 patients. In the Group 1, viral load was negative in seven of the patients (77.8%). In the Group 2, viral load was negative in ten of the patients (83.3%). Between two groups, the response to the treatment was not statistically significant ($p=0.604$ for viral load) ($p=0.369$ for ALT level). In the lamivudine-experienced patients without lamivudine resistance, entecavir 1.0 mg and entecavir 0.5 mg were found similar efficient for viral load and ALT level.

Background

Chronic infection with hepatitis B virus (HBV) has a substantial mortality. Up to 1 million people worldwide are infected, and it can be a silent killer. Liver cirrhosis, liver failure, and hepatocellular carcinoma can result from untreated infection. Oral antivirals effectively suppress viral replication; however, development of resistance limits efficacy. Therefore, potent antivirals without the propensity to select for resistance are desirable. Determining the efficacy of entecavir 0.5 mg treatment and entecavir 1.0 mg treatment in lamivudine-experienced chronic hepatitis B patients.

Method

HBeAg-negative 21 patients with chronic hepatitis B were treated with lamivudine 100 mg/day at Dicle University Hospital between 2009 and 2011 were evaluated retrospectively. Treatment of patients with HBV-DNA>50 IU/mL at the end of the 24-week lamivudine treatment was modified as 0.5 mg daily (Group 1) or 1.0 mg daily (Group 2). At the 24th week, any of these patients had lamivudine resistance. At 48th week of entecavir use, ALT and HBV-DNA levels were compared.

Results

The patients age and gender distribution were similar. At the beginning, the average HBV-DNA level was 160,710 IU/mL, and the ALT level 62.8 IU/L, and fibrosis level was found >2/6 according to ISHAK. Entecavir 0.5 mg/day was started in nine of these patients, and entecavir 1.0 mg/day in 12 patients. In the Group 1, viral load was negative in seven of the patients (77.8%), and the average ALT level was found as 33 IU/L. In the Group 2, viral load was negative in ten of the patients (83.3%), and their average ALT level was found as 35.6 IU/L. Between two groups, the response to the treatment was not statistically significant ($p=0.604$ for viral load) ($p=0.369$ for ALT level).

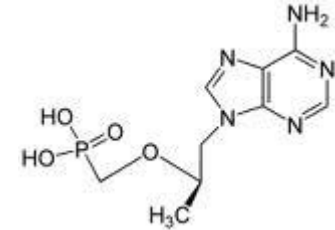
Conclusion

In the lamivudine-experienced patients without lamivudine resistance, entecavir 1.0 mg and entecavir 0.5 mg were found similar efficient for viral load and ALT level.

HEPATOLOGY
Official Journal of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver
International

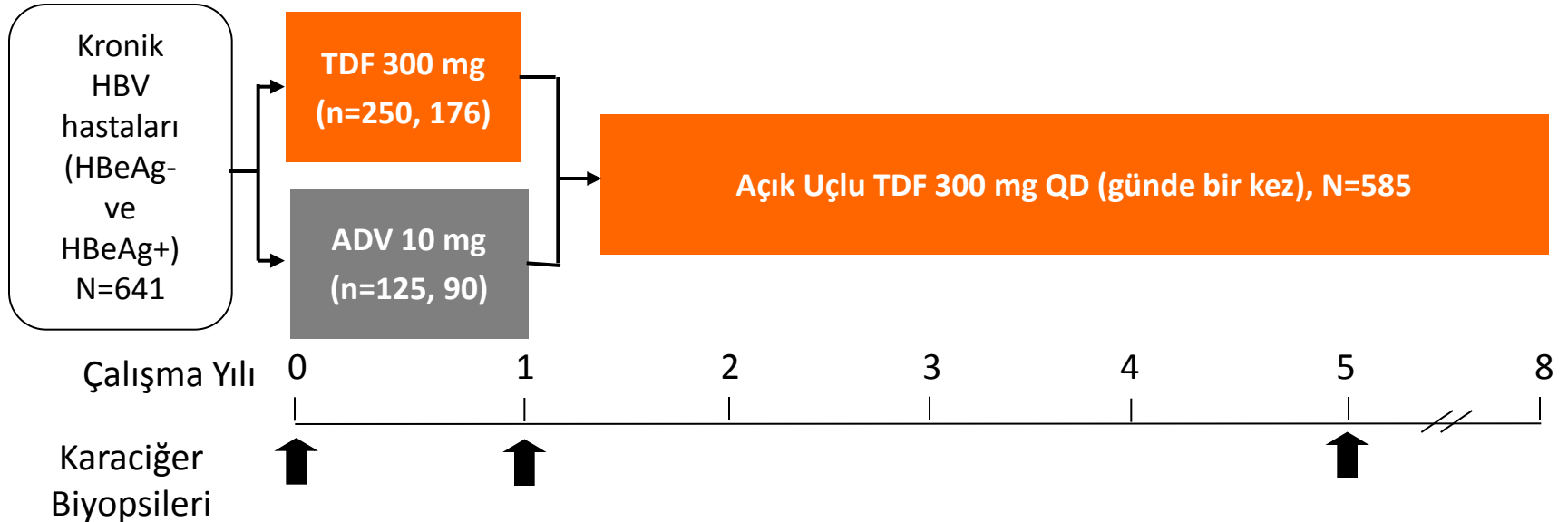
Tenofovir...

- HIV ve HIV/HBV ko-infeksiyonlarında kullanıldı
- Nükleotid analogudur
- 2008 yılında ülkemizde kullanıma girdi
- 6.yıl direnci....% 0



CHB'nin TDF ile Altı Yıllık Tedavisi

8 yıla kadar olan çalışma süresi boyunca 1. Yıldan sonra yetişkin hastaların açık uçlu tenofovir disoproksil fumarat (TDF) aldığı faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar



Opsiyonel olarak, 72. Hafta veya ötesinde doğrulanmış HBV DNA ≥ 400 kopya/mL'e sahip hastaların FTC ekleme seçeneği bulunmaktadır

Hem Truvada (TVD = TDF + FTC) hem de emtrisitabin (FTC), KHB tedavisinde kullanım için onaylı değildir

6.Yılda Virolojik Baskılanma

Yanıt	HBeAg- Hastalar (Çalışma 102)		HBeAg+ Hastalar (Çalışma 103)	
	5.Yıl	6.Yıl	5.Yıl	6.Yıl
HBV DNA < 400 kopya/mL Intent-to-treat*, % (n/N)	83 (291/350)	81 (281/345)	65 (160/248)	63 (157/251)
HBV DNA < 400 kopya/mL On treatment†, % (n/N)	99 (292/295)	99.6 (283/284)	97 (170/175)	99 (167/169)

* Intent-to-treat: Çalışmaya katılan tüm hastaların analize katılması; LTE-TDF (eksik = başarısız/FTC ilavesi = başarısız)

† Gözlenen (eksik = hariç tutulmuş/FTC ilavesi = dahil edilmiş)

- ◆ Açık uçlu faza alınan 585 hastanın %80'i, 6.Yılda çalışmada kalmıştır; alınan hastaların %73'ü çalışmada kalmıştır
- ◆ 6 yılda HBeAg kaybı/serokonversiyon oranları sırasıyla %50 ve %37'dir
- ◆ HBeAg+ hastalarının %11'inde doğrulanmış HBsAg kaybı vardır (%8'i serokonversiyonludur)
- ◆ 6 yılda TDF direnci tespit edilmemiştir

Hem Truvada (TVD = TDF + FTC) hem de emtrisitabin (FTC), KHB tedavisinde kullanım için onaylı değildir

Açık Uçlu Dönem Sırasında Güvenilirlik Özeti

	Tedavi Belirlemesi Öncesinde		Toplam (N=585)
	TDF-TDF (n=389)	ADV-TDF (n=196)	
İlaçın kesilmesine neden olan AO'lar, n (%)	9 (2.3)	2 (1.0)	11 (1.9)
Ölümler, n (%)	6 (1.5)	3 (1.5)	9 (1.5)
Ciddi AO'lar, n (%)	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
Derece 3 veya 4 AO'ları, n (%)	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
Taban çizgisi üzerinde sCr \geq 0.5 mg/dL*, n(%)	5 (1.3)	4 (2.0)	9 (1.5)
PO ₄ < 2 mg/dL*, n (%)	5 (1.3)	3 (1.5)	8 (1.4)
CrCl < 50 mL/dak*, n (%)	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)

* Retest ile doğrulanmış

4.Yıldan 6.Yıla Kemik Mineral Yoğunluk Bulguları

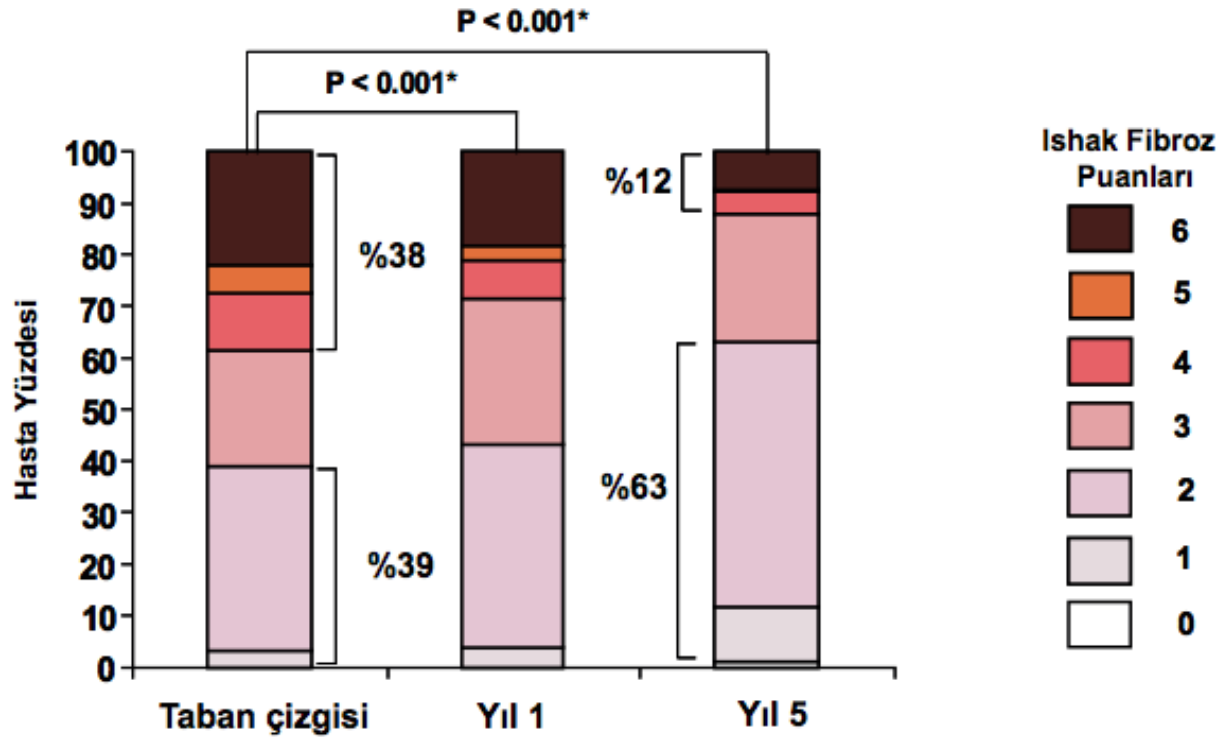
4.Yıldan 6.Yıla KMY T puanlarındaki değişiklikler*	Kalça (n=294)	Omurga (n=308)
normal → osteopeni	7 hasta	10 hasta
osteopeni → normal	6 hasta	11 hasta
osteopeni → osteoporoz	2 hasta	3 hasta
osteoporoz → osteopeni	1 hasta	5 hasta

* T puan aralıkları: normal >-1; osteopeni -1 ila -2.5; osteoporoz <-2.5

- ◆ Kalça ve bel omurunun ikisinde de 4.Yıldan 6.Yıla ortalama KMY sonuçlarında önemli değişiklikler gözlenmemiştir
- ◆ 4.Yıl ile 6.Yıl arasında T puanı veya Z puanı kategori değişikliklerinde tutarlı trendler gözlenmemiştir

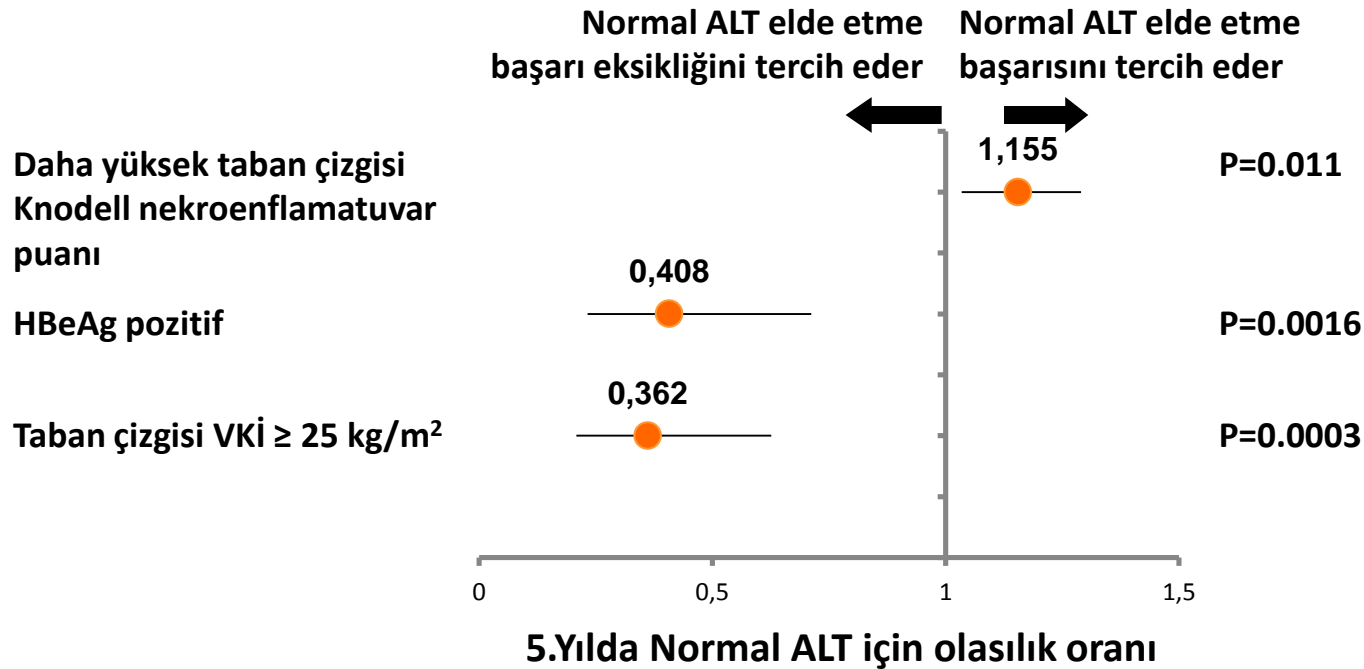
5 Yıllık TDF Tedavisi ile Karaciğer Fibroz Regresyonu

- ◆ Ishak puanı ≥ 4 olan hastalar: Taban çizgisinde %38, 5.Yılda %12
- ◆ Sirozlu hastalar (Ishak puanı ≥ 5): Taban çizgisinde %28, 5.Yılda %8



Normal ALT Elde Etme Başarı Eksikliği ile İlişkili Faktörler

5.Yılda taban çizgisi ve etkinlik değişkenleri ile normal ALT arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için retrospektif lojistik regresyon analizi

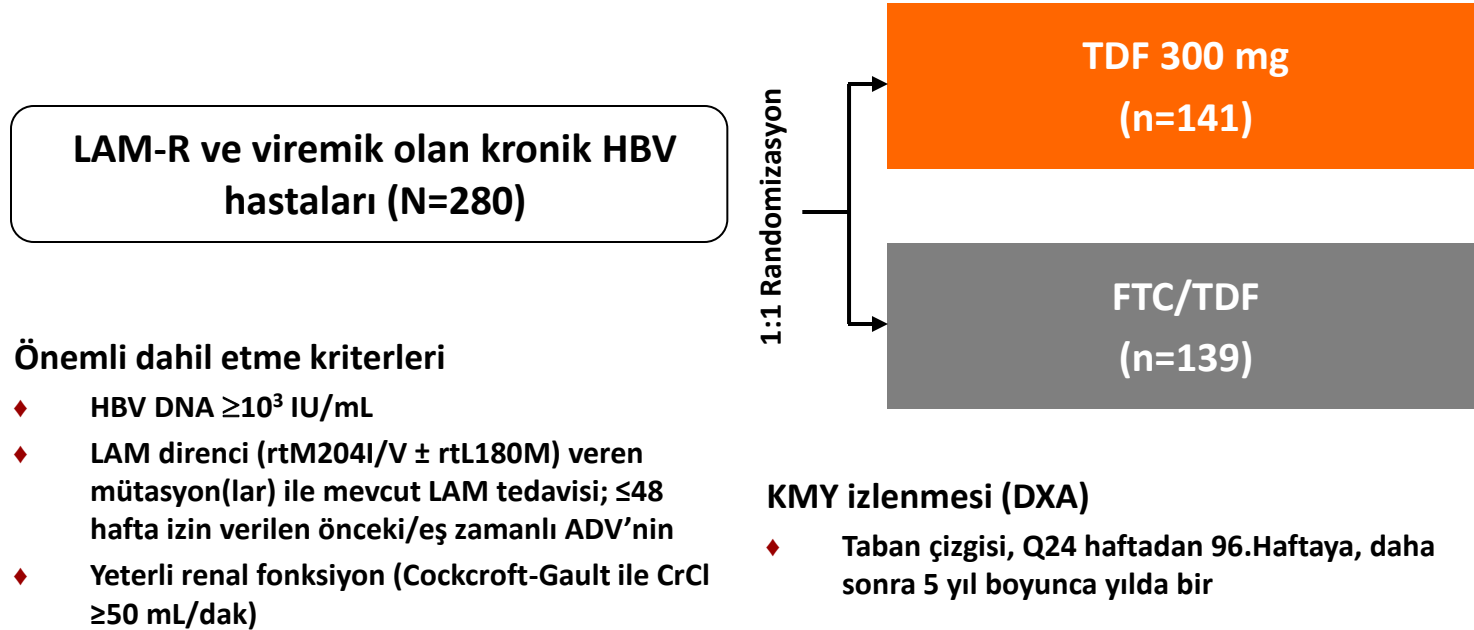


- ◆ VKİ (vücut kütle indeksi), 5.Yılda normal ALT elde etme başarı eksikliğinin en kuvvetli bağımsız prediktörüdür
- ◆ Normal ALT elde etme başarı eksikliği ile ilişkili diğer faktörler; HBeAg pozitif durumu, daha düşük taban çizgisi Knodell puanı ve 5.Yılda viral baskılanma eksikliğidir

Çalışma 121

LAM-R'de TDF' karşılık FTC/TDF

Tarama sırasında LAM alan KHB'li hastalarda TDF ve FTC/TDF'in faz 3b, randomize, çift kör çalışması

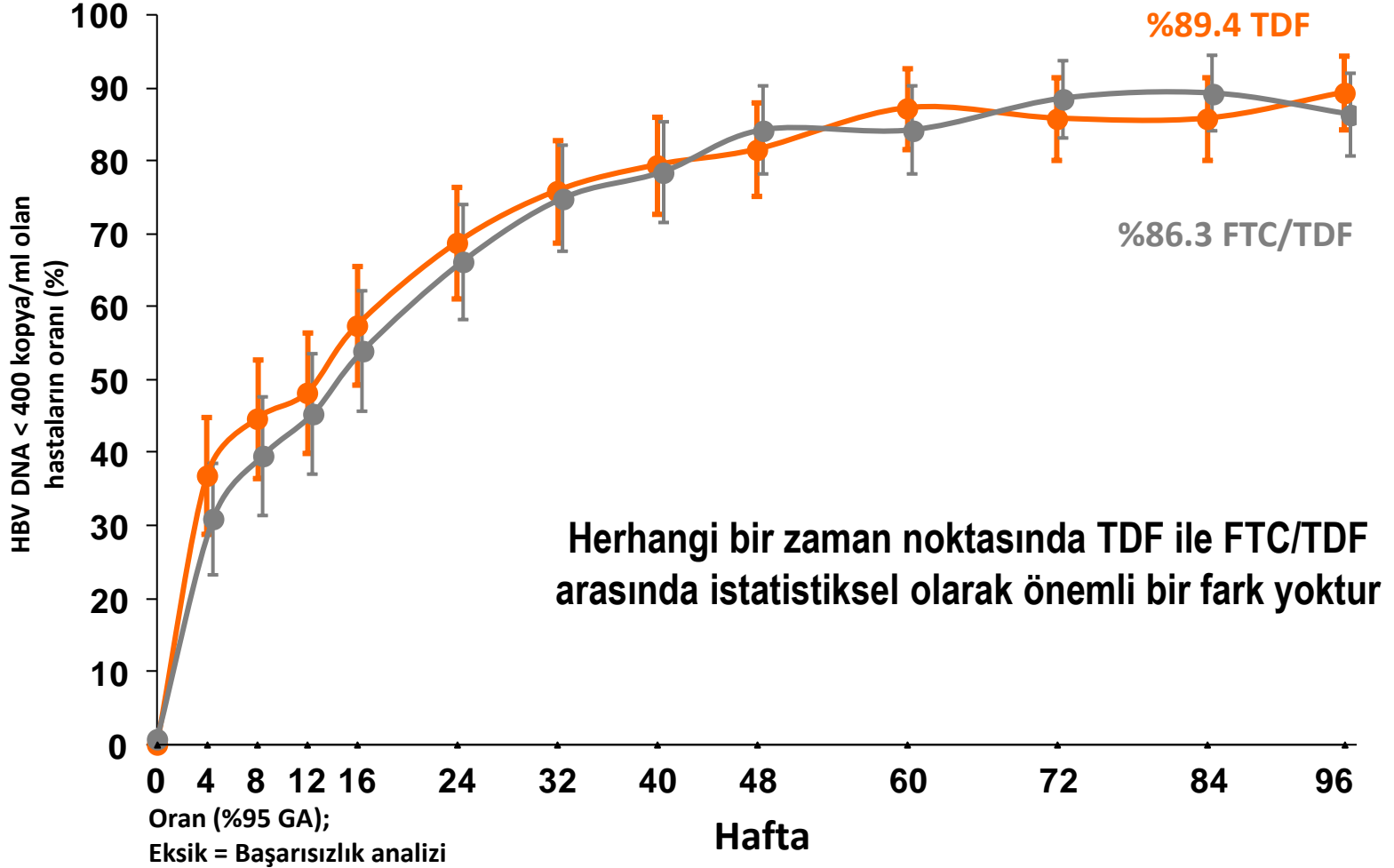


Primer son nokta: 96.Haftada HBV DNA < 400 kopya/mL (< 69 IU/mL)

Hem Truvada (TVD = TDF + FTC) hem de emtrisitabin (FTC), KHB tedavisinde kullanım için onaylı değildir

Çalışma 121

96.Haftada Viral Baskılanma



Eksik = Analizde hariç tutulmuş (<400 kopya/mL): TDF, %96; FTC/TDF, %95

Çalışma 121

96.Haftada Güvenilirlik

	TDF (n=141)	FTC/TDF (n=139)	Toplam (N=280)
İncelenen ilacın kesilmesine neden olan AO'lar, n (%)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.1)
Ölümler, n (%)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.1)*
CAO'lar, n (%)	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Derece 3 veya 4 AO'ları, n (%)	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Hepatosellüler karsinom, n (%)	0	2 (1.4)	2 (0.7)
Taban çizgisinin üstünde sCr \geq 0.5 mg/dL, n (%)	0	0	0
PO ₄ <2 mg/dL, n (%)	2 (1.4)	0	2 (0.7)
CrCl <50 mL/dak, n (%)	5 (3.5)	4 (2.9)	9 (3.2)†

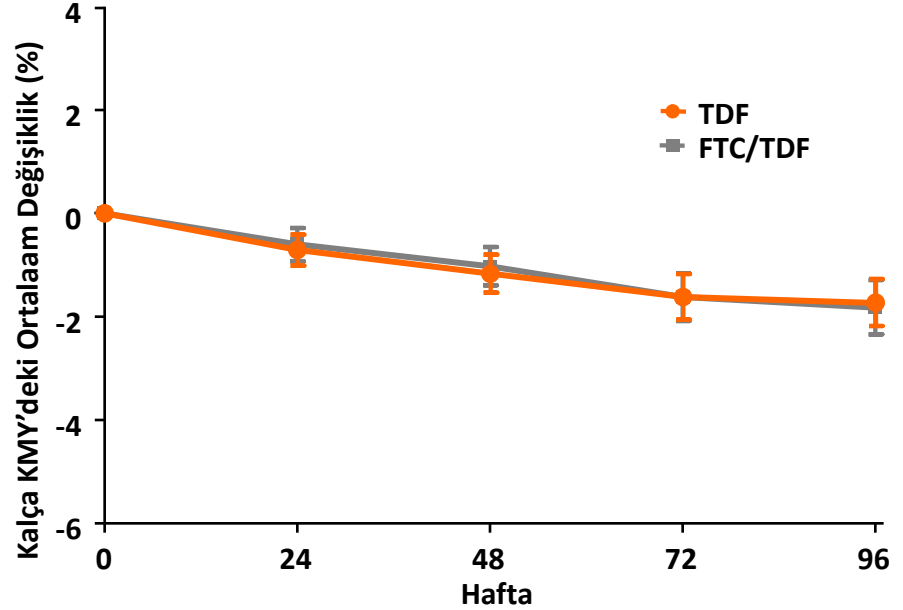
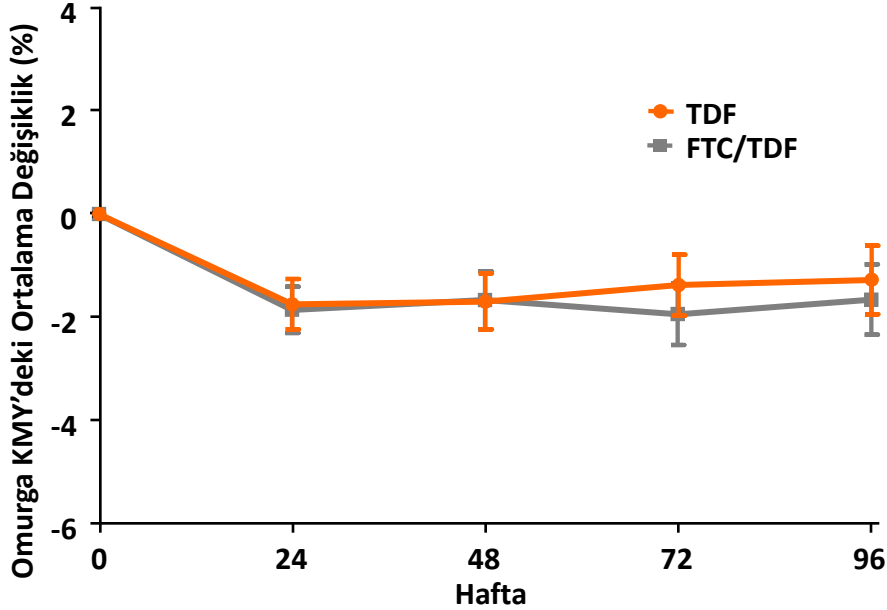
* TDF: gastrointestinal kanama, FTC/TDF: kardiyak arrest (sepsis, HCC); bronkopnömoni

† Tüm 9 hasta 49-61 mL/dak arasında taban çizgisi CrCL ile çalışmaya alınmıştır

Hem Truvada (TVD = TDF + FTC) hem de emtrisitabin (FTC), KHB tedavisinde kullanım için onaylı değildir

Çalışma 121

96 Hafta Boyunca KMY Bulguları



- ◆ 239/280 (%85) hastada 96 haftalık DXA verileri mevcuttur
- ◆ Taban çizgisinde, omurga taramalarında osteopeni ve osteoporoz hastaların sırasıyla %33 ve %7'inde ve kalça taramalarında sırasıyla %22 ve %1.3'ünde tespit edilmiştir
- ◆ Hiçbir hasta, kemikle ilişkili AO veya CAO nedeniyle tedaviyi sonlandırmamıştır ve tüm kırıklar travma ile ilişkilidir (5 hasta: 3'ü TDF, 2'si ise FTC/TDF alan)

Çalışma 121

96. Hafta Direnç Takibi

96 hafta boyunca TDF direnci tespit edilmemiştir

	TDF n=141	FTC/TDF n=139	Toplam N=280
Protokolle belirlenmiş virolojik breakthrough (ilerleme)*	1 (<%1)	0	1 (<%1)

* Virolojik breakthrough'lu hastalar 24.Haftada >400 kopya/mL HBV DNA ile tedaviyi sonlandırmıştır; 12. ve 16. Haftalarda tenofovir seviyesi kantitasyon limitinin altında olan hasta uygun değildir

- ◆ 278/280 hasta (%99.3) taramada LAM-R mütasyonları barındırmaktadır
- ◆ 253/280 hasta (%90.4) taban çizgisinde LAM-R mütasyonları barındırmaktadır

Hem Truvada (TVD = TDF + FTC) hem de emtrisitabin (FTC), KHB tedavisinde kullanım için onaylı değildir

Naïve KHB hastalarında yapılan gerçek yaşam çalışmalarından bildirilen TDF etkililik verileri

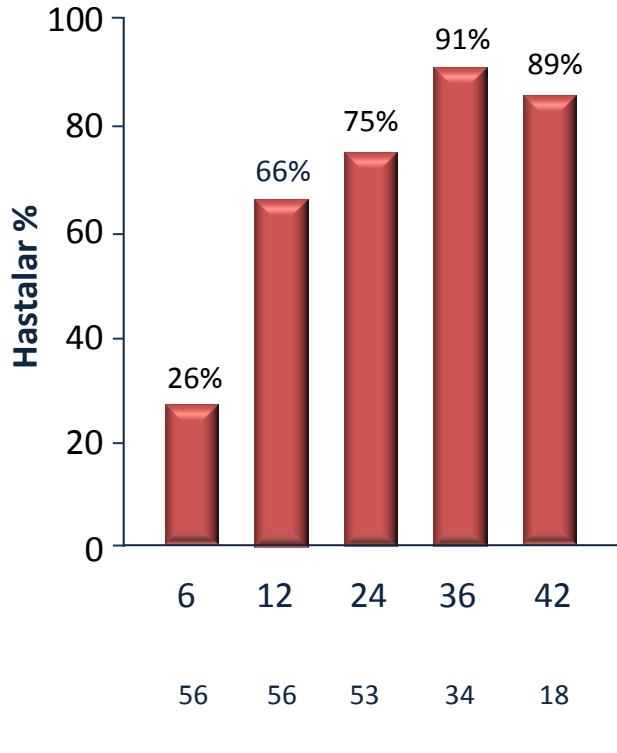


Avrupa TDF kohortu: hastaların çoğunluğu 42 ayda saptanamayacak HBV-DNA düzeylerine ulaşmıştır

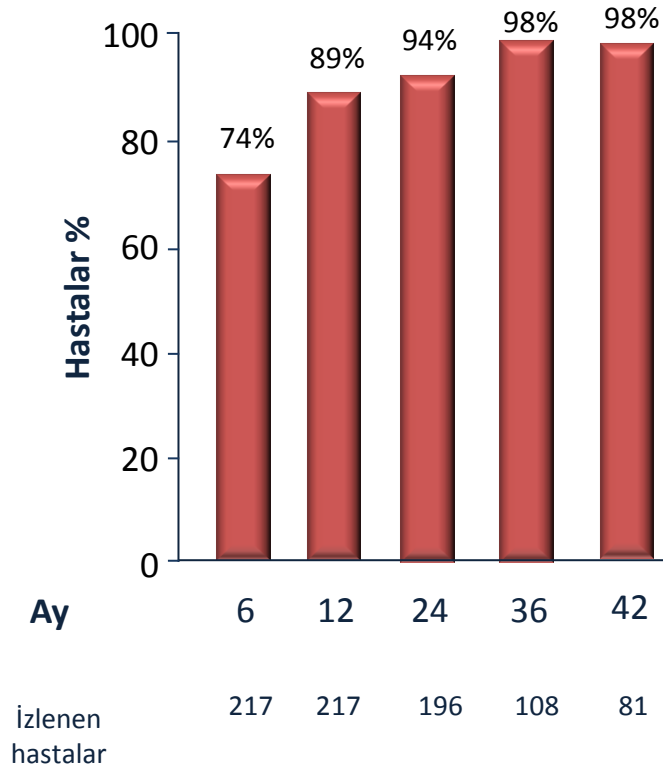


HBeAg durumuna göre virolojik yanıt*

HBeAg-pozitif



HBeAg-negatif



Başlangıç karakteristikleri
(n=302 NUC-naïve hasta)

- Medyan yaş: 55 (19–80)
- Siroz: 35%
- Konkomitan hastalıklar: 43%
- HBeAg(-): 80%

*Saptanamayan HBV-DNA

Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis b with high baseline viral load ($\geq 9 \log_{10}$ copies/mL).

- 129 HVL hasta ($> 9 \log_{10}$ cpy/ml)
- TDF (n:82), ADV (n:47)192 hafta
- 192.hf, HBV-DNA >400 cpy/ml opsiyonel FTC eklendi
- 240. haftada TDF kolunda %98.3 etkin virolojik yanıt izlendi
- HVL hastalarında etkinlik için TDF...

Comparative Efficacy of Oral Nucleoside or Nucleotide Analog Monotherapy Used in Chronic Hepatitis B: A Mixed-Treatment Comparison Meta-analysis.

- OAV monoterapisi alan 9 randomize kontrollü klinik çalışmanın meta-analizi
- 3972 hasta
- HBV-DNA, ALT normalizasyonu, HBeAg serkonversiyonu
- HBeAg pozitif ve negatif gruplarda TDF etkinliğinin daha iyi olduğu görüldü

EFFICACY AND SAFETY OF TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (TDF) TREATMENT IN HBeAg POSITIVE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

CELAL AYAZ¹, MUSTAFA KEMAL CELEBI²

¹DICLE UNIVERSITY, DIYARBAKIR, TURKEY,

²STATE HOSPITAL

Results

Thirty-four adults between 20 and 59 years of age were enrolled. Mean ages were 37.6 ± 9.4 years. The initial mean value of ALT was 79 ± 39.9 IU/L. At baseline, mean of fibrosis (Ishak) in liver biopsies was 2.3 ± 0.7 . Overall, 34 HBeAg positive patients completed 96 weeks of treatment. 5.9% of patients achieved HBV DNA <300 copy at week 12 of treatment and 97.1% at week 96. HBeAg loss was observed in 6.7% patients on treatment at week 96. HBeAg seroconversion was observed in 6.7% patients at week 96 of treatment. Mean ALT at week 48 was 32.7 IU/L. Safety evaluation revealed a good profile. No patient had a confirmed creatinine increase of 0.5 mg/dl, creatinine clearance <50 mL/min, or confirmed phosphorus <2 mg/dL. Renal safety was good. Creatinine levels remained stable through week 96.

HEPATOLOGY
Official Journal of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver
International

Tedavi rehberleri: nükleos(t)id tedavisinde renal monitorizasyon

Nükleotid analogların, özellikle adefovirin, nefrotoksik potansiyeli daha yüksek olabilir. Dolayısıyla, şimdilik adefovir ya da tenofovir tedavisi alan bütün KHB hastalarında **advers renal etkilerin** serum kreatinin (tahmini kreatinin klirensi) ve serum fosfat düzeyleri, **renal riski yüksek² olan KHB hastalarında ise nükleosid analogu tedavisi boyunca** serum kreatinin düzeyleri (tahmini kreatinin klirensi) takip edilerek **gözlemlenmesi** uygun görünmektedir.

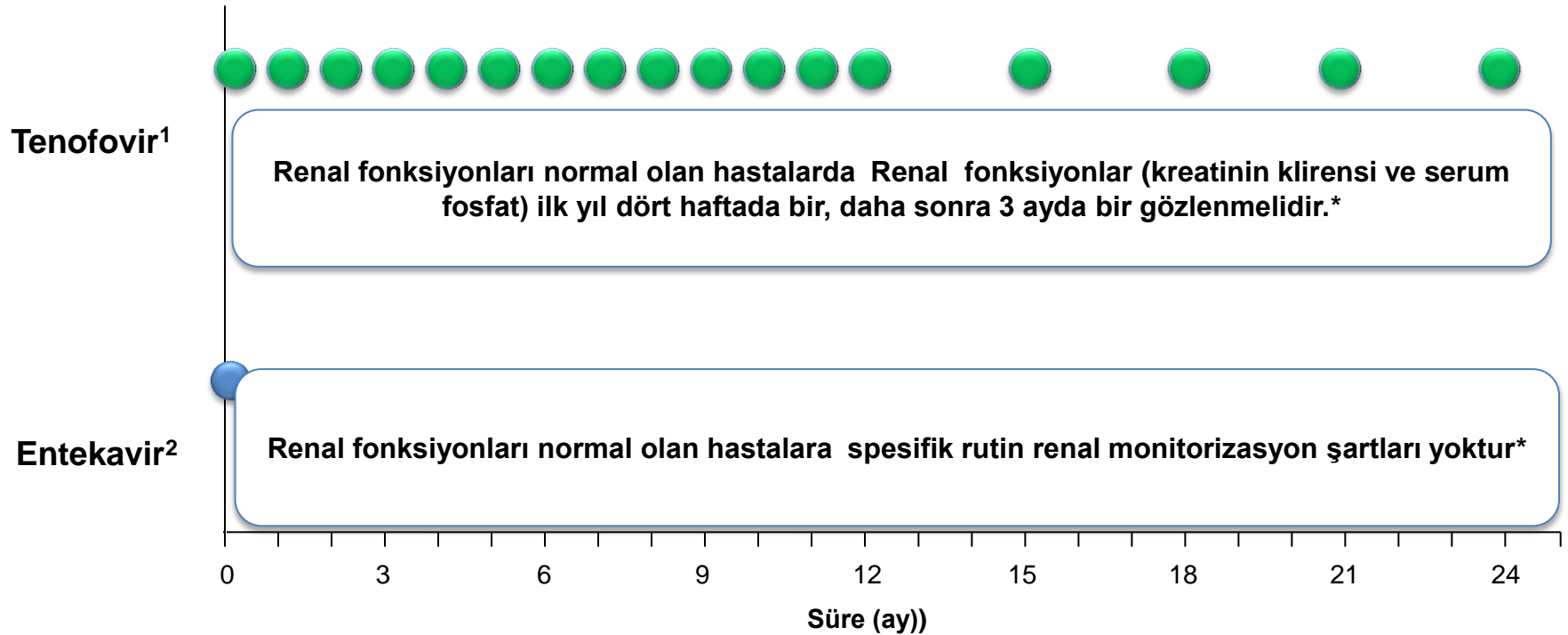


Eğer TDF ya da ADV kullanılıyorsa renal fonksiyon gözlemlenmelidir¹

İlk seçenek potent NUC alan ve renal fonksiyonları normal olan hastalarda renal monitorizasyon şartları

(Spesifik altpopülasyonlarda ilave gözlemler gerekebilir^{1,2/*})

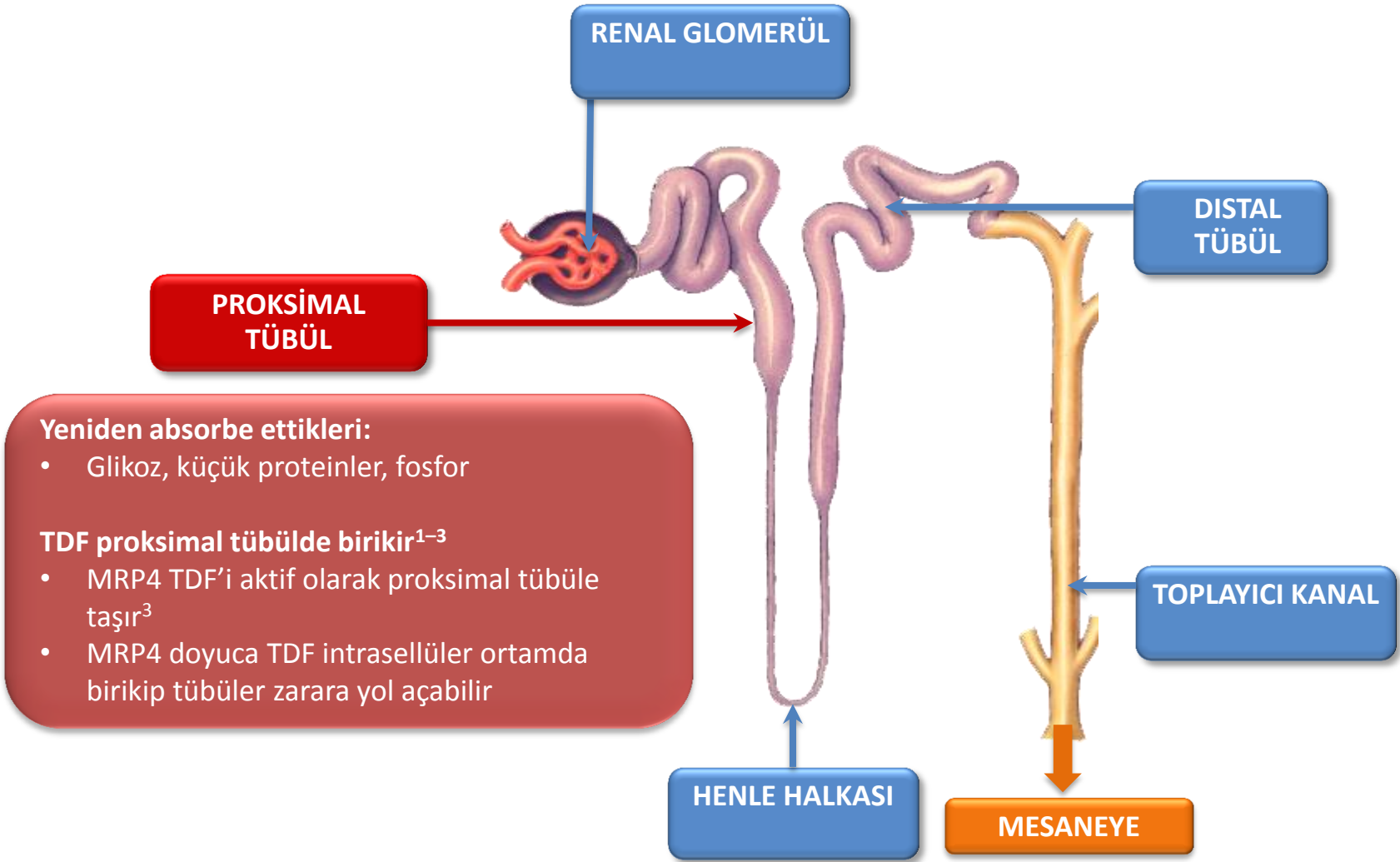
Renal fonksiyonları normal olan hastalarda gözlem sıklığı



- Özel monitorizasyon şartları ETV KÜB bölüm 4.2 ve 4.4'te yer almaktadır (örn., yaşlılar dahil renal zayıflama sorunu olan hastalar, dekompanse siroz ve transplant uygulanan vakalar).
- Viread KÜB bölüm 4.2 ve 4.4'te ise renal zayıflama görülen, yaşlı ve karaciğer hastalığı olan (örn., karaciğer transplantı, dekompanse siroz ve Child-Pugh-Turcotte (CPT) skoru >9) hastalar hakkında bilgi vermektedir.

•Özel monitorizasyon şartları bir sonraki slayttadır.

Fosfor, proteinler ve glikoz proksimal tübülde yeniden absorbe edilir



Proksimal tübülde fonksiyon bozukluğu testi

Proksimal tübül fonksiyon bozukluğunda artış

ERKEN MARKERLER

- ✓ Mikroalbuminüri¹
- ✓ Diyabetsiz glikosüri¹⁻⁵
- ✓ Fosfatüri²⁻⁴
- ✓ Düşük molekül ağırlıklı proteinüri^{1,3,4,6}
- ✓ Fraksiyonel fosfat atılımı^{1,4,5,7,8}
- ✓ İdrarda protein/kreatinin oranı^{1,4}

GEÇ MARKERLER

- ✓ GFR düşüşü (serum kreatinin ile tahmin edilir)^{1,4}
- ✓ Proteinüri^{1,3-5}
- ✓ Kanda düşük fosfat düzeyi (hipofosfatemi)^{4,5}
- ✓ Kemik hastalığı^{1,4}
- ✓ Osteomalasi^{1,4}

Erken markerlerin iki ya da daha fazlası varsa klinik açıdan anlamlı tübüler zararı tanımlanır^{2,5}

2. GÜNEYDOĞU HEPATİT GÜNLERİ

11/05/2013 ŞANLIURFA



SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM

mkcelen@hotmail.com