

Kronik Hepatit B Tedavisinde Güncel Durum

Dr.Tansu Yamazhan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

İZMİR

REMARQUE

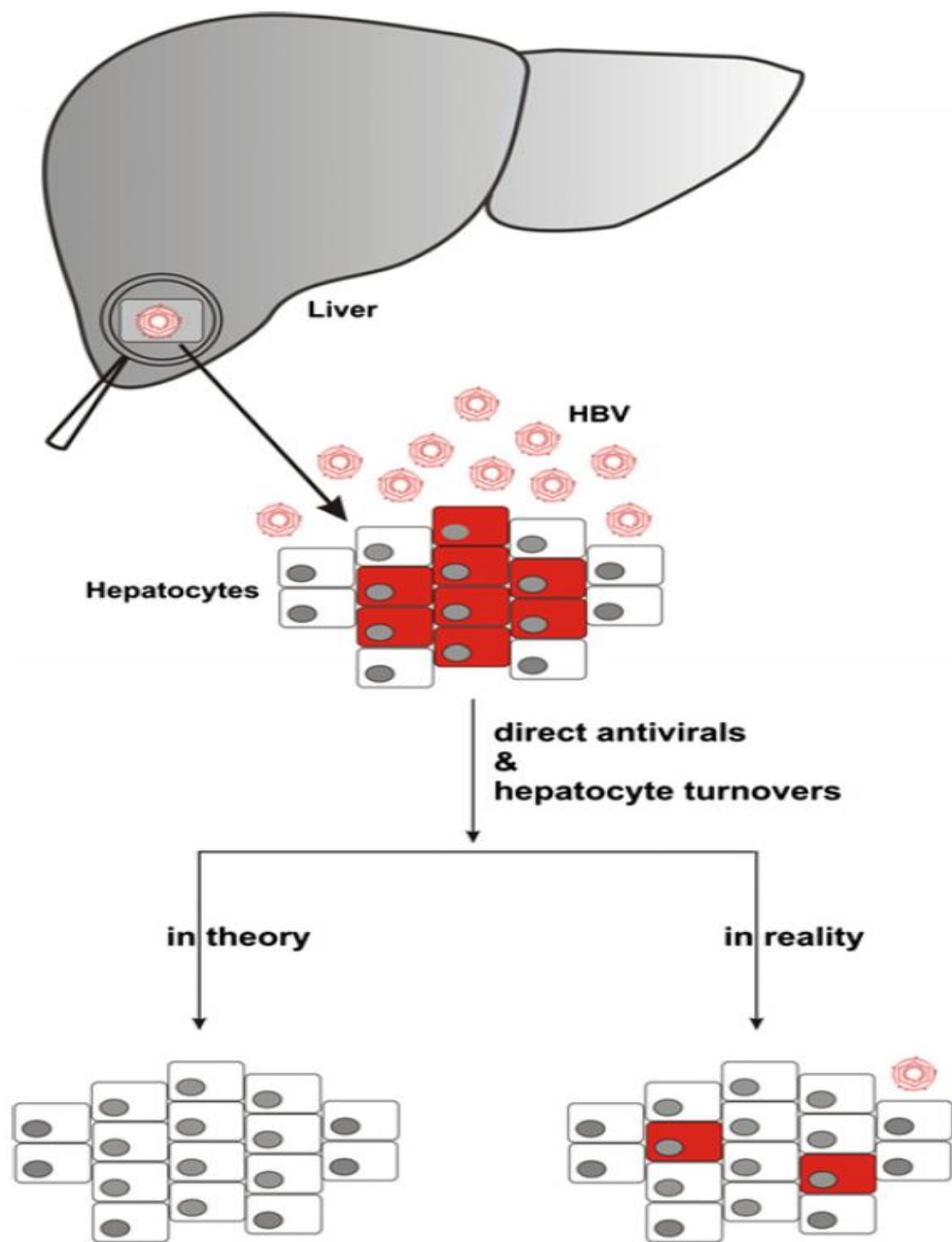
**BATI CEPHESİNDE
YENİ BİR ŞEY YOK**



ROMAN **oda** YAYINLARI

İçerik

- Neden başaramıyoruz?
- Yeni etkili ilaç? Yeni tedavi hedefleri ?
- Mevcut tedavi hedefleri
- Rehberler/mevcut tedaviler
- SUT
- Tedaviye yanıt kriterleri
- Direnç



HBV tedavisinde kür sağlayamıyoruz

- Mevcut tedaviler ?
 - Hedef sadece DNA polimeraz
- Yeni grup ilaçlara ihtiyaç var !
- Rehberlerin dışında kalan hasta grupları ?
- Yeni tedavi tanımlamalarına ihtiyaç var !

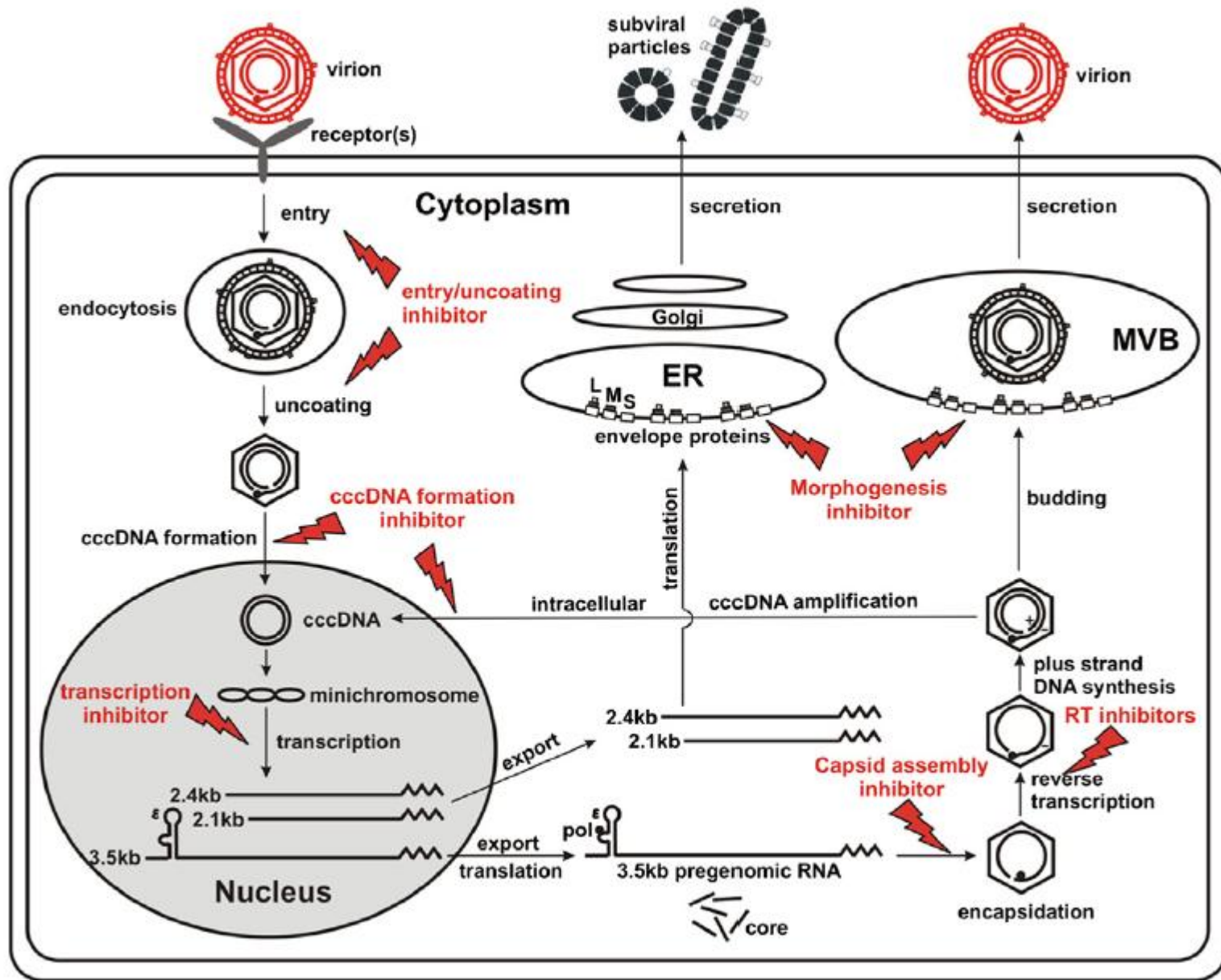


Diagram of the HBV replication cycle. Major steps in the life cycle of the hepatitis B virus in an infected cell. The steps targeted by currently used antiviral drugs are indicated by red lightning bolts. The figure indicates how inhibition of any step in the life cycle, if complete, prevents all downstream virological steps.

Commentary

Chronic hepatitis B: What should be the goal for new therapies?

Timothy M. Block^{a,b,*}, Robert Gish^c, Haitao Guo^a, Anand Mehta^a, Andrea Cuconati^b,
W. Thomas London^{b,d}, Ju-Tao Guo^a



Table 1

Proposed definitions of absolute, functional and virological cures for new DAA therapies for chronic hepatitis B, as discussed in the text. Cures are based on the degree to which the patient's age- and gender-adjusted risk of death from liver disease returns to that of an individual who has never been infected with HBV, or who has naturally resolved the infection, and can be predicted by virological markers.

Parameter measured	Absolute cure	Functional cure	Apparent virological cure
Risk of death from liver disease	Same as person who was never infected.	Same as person with naturally resolved infection.	To be determined*
Viral load	Undetectable	Undetectable	Undetectable
HBsAg	Undetectable	Undetectable	Undetectable
cccDNA	Undetectable	Undetectable	Undetectable or repressed
HBsAb	Present	Variable	Present or absent
Treatment status	Off-drug	Off-drug	Off-drug

An “apparent virological” cure, defined as the sustained off-drug suppression of virological markers and the normalization of liver function.

Tedavinin Amacı

Tedavinin başarısı

**Biyokimyasal iyileşme
(ALT normalizasyonu)**

Virusun baskılanması

Virusun tam eradikasyonu

**“cccDNA nükleus içinde kaldığından
tam eradikasyon yok”**

Tedavinin amacı

**Yaşam kalitesinde
iyileşme**

**Karaciğer histolojisinin
düzelməsi**

HBeAg serokonvesiyonu

HBsAg serokonversiyonu

**HBsAg kaybı ve serokonversiyon,
tedavi başarısında ulaşılması
güç “son” nokta**

Table 1 | Response rates (%) to approved therapies for HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B

Treatment response parameters	Approved therapies						
	Lamivudine	Adefovir dipivoxil	Entecavir	Telbivudine	Tenofovir disoproxil	PEG-IFN*	PEG-IFN plus lamivudine*
<i>HBeAg-positive patients at week 48 or 52</i>							
Histologic improvement [‡]	49–62	53–68	72	65	74	38	41
Undetectable HBV DNA	40–44	21	67	60	76	25	69
HBeAg seroconversion	16–21	12	21	22	21	27	24
HBsAg loss	<1	0	2	0	3	3	3
<i>HBeAg-positive patients during extended treatment[§]</i>							
Undetectable HBV DNA	NA	39(5.0)	94(5.0)	79(4.0)	77(4.0)	13 (4.5)	26 (4.5)
HBeAg seroconversion	47 (3.0)	48 (5.0)	41 (5.0)	42 (4.0)	31 (3.0)	37 (4.5)	36 (4.5)
HBsAg loss	0–3 (2.0–3.0)	2(5.0)	5 (2.0)	1 (2.0)	10 (4.0)	8 (4.5)	15 (4.5)
<i>HBeAg-negative patients at week 48 or 52</i>							
Histologic improvement [‡]	60–66	64–69	70	67	72	48	38
Undetectable HBV DNA	60–73	51	90	88	93	63	87
HBsAg loss	<1	NA	<1	<1	0	4	3
<i>HBeAg-negative patients during extended treatment[§]</i>							
Undetectable HBV DNA	6 (4.0)	67 (5.0)	NA	84(4.0)	86(3.0)	18 (4.0)	13 (4.0)
HBsAg loss	<1 (4.0)	5 (5.0)	NA	<1 (2.0)	0 (4.0)	8 (4.0)	8 (4.0)

HBsAg kaybı nadirdir

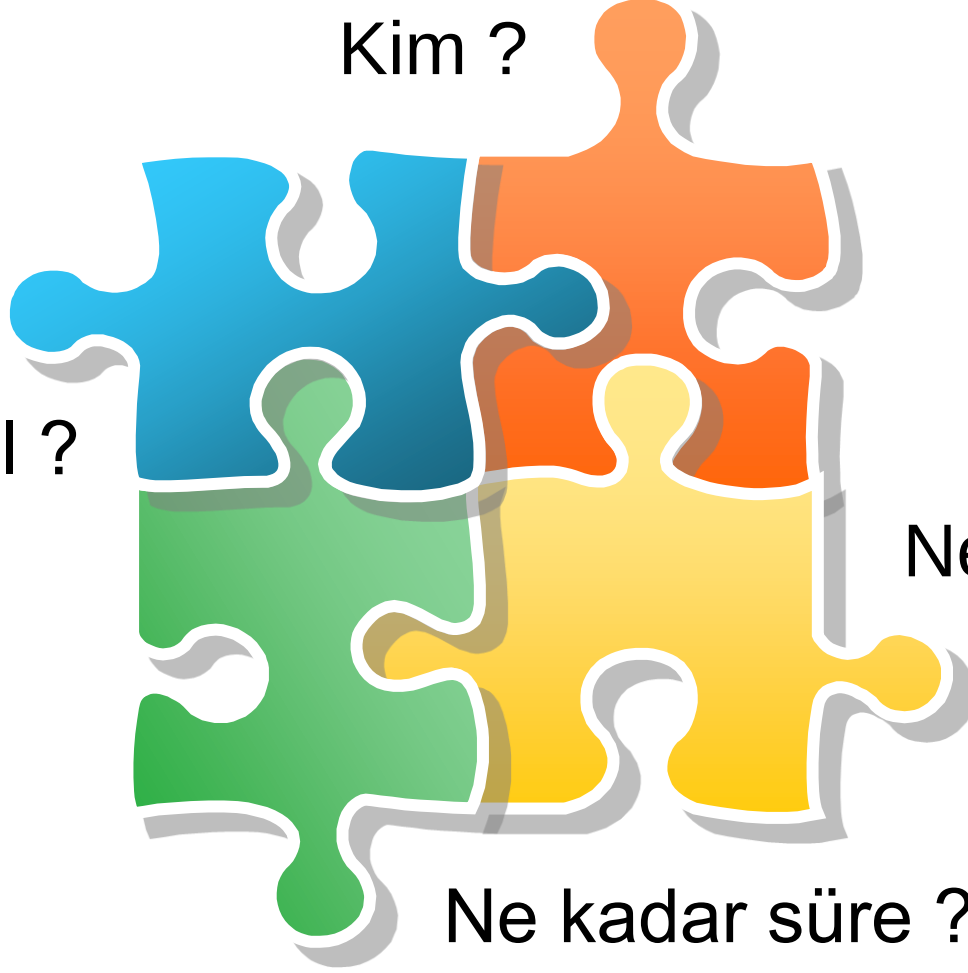
Tedavi

Kim ?

Nasıl ?

Ne zaman ?

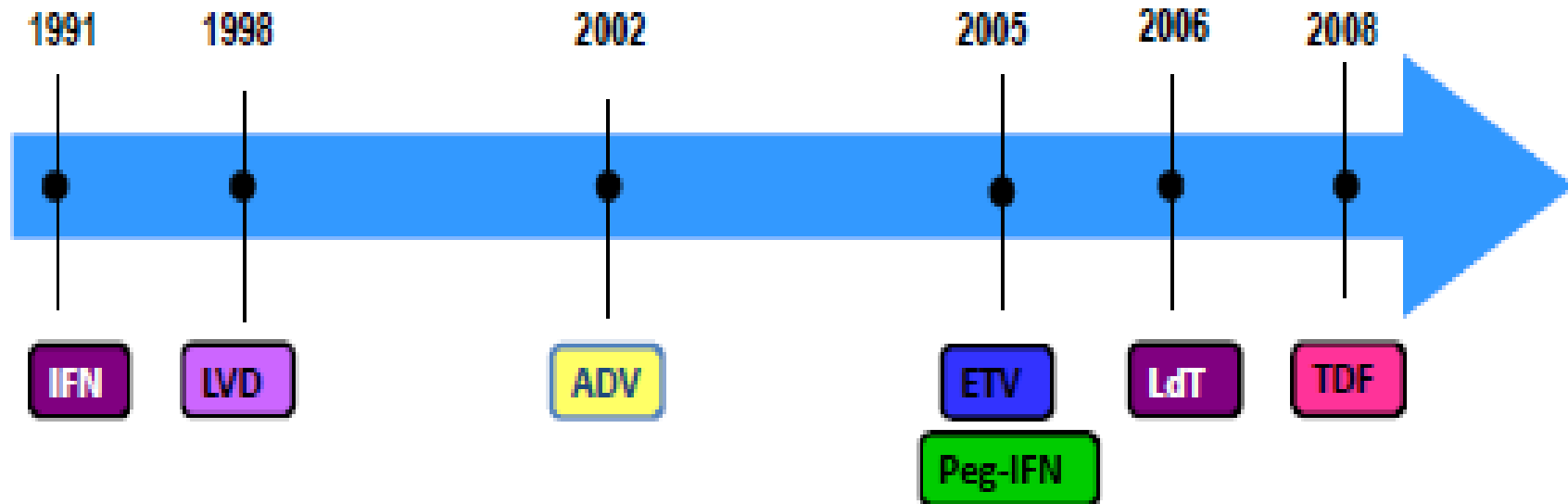
Ne kadar süre ?



Rehberler

- Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği Rehberi (EASL) 2012
- Asya Pasifik Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği Rehberi (APASL) 2012
- Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) 2011
- Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği(AASLD) 2009

Tedavide kullanılan ilaçlar



Nasıl tedavi?

- Nonsirotikler
- Sirozlu hastalar



Sirozlu Hastada Antiviral Kullanımı

- Lamivudin kullanımı sırasında viral ve biyokimyasal “breakthrough”, dekompanseasyon, ölüm
 - Hepatology 2000;31:207
 - Am J Gastroenterol 2004;99:57
 - Hepatology 2005;42:121
- Adefovir direncine eşlik eden viral “breakthrough” ve dekompanseasyon
 - J Hepatol 2005;43:937

Kime, hangi tedavi?

- Dekompanse siroz
 - IFN kontrendike
 - Düşük genetik bariyeri olan ilaçlardan kaçınılmalı
 - Tenofovir & Entekavir

Nasıl tedavi?

- Nonsirotikler
- Sirozlu hastalar



AASLD PRACTICE GUIDELINE UPDATE

Chronic Hepatitis B: Update 2009

Anna S. F. Lok¹ and Brian J. McMahon²

Table 12. Recommendations for Treatment of Chronic Hepatitis B

HBeAg	HBV DNA (PCR)	ALT	Treatment Strategy
+	>20,000 IU/mL	$\leq 2 \times \text{ULN}$	Low efficacy with current treatment. Observe; consider treatment when ALT becomes elevated. Consider biopsy in persons > 40 years, ALT persistently high normal-2x ULN, or with family history of HCC. Consider treatment if HBV DNA >20,000 IU/mL and biopsy shows moderate/severe inflammation or significant fibrosis.
+	>20,000 IU/mL	$> 2 \times \text{ULN}$	Observe for 3-6 months and treat if no spontaneous HBeAg loss. Consider liver biopsy prior to treatment if compensated. Immediate treatment if icteric or clinical decompensation. <u>IFNα/pegIFNα, LAM, ADV, ETV, TDF or LdT may be used as initial therapy.</u> <u>ADV not preferred due to weak antiviral activity and high rate of resistance after 1st year.</u> <u>LAM and LdT not preferred due to high rate of drug resistance.</u> End-point of treatment – Seroconversion from HBeAg to anti-HBe. Duration of therapy: ● IFN-α: 16 weeks ● PegIFN-α: 48 weeks ● LAM/ADV/ETV/LdT/TDF: minimum 1 year, continue for at least 6 months after HBeAg seroconversion
–	>20,000 IU/mL*	$> 2 \times \text{ULN}$	IFN α non-responders / contraindications to IFN α → TDF/ETV. <u>IFN-α/peg IFN-α, LAM, ADV, ETV, TDF or LdT may be used as initial therapy.</u> <u>LAM and LdT not preferred due to high rate of drug resistance</u> <u>ADV not preferred due to weak antiviral activity and high risk of resistance after 1st year.</u> End-point of treatment – not defined Duration of therapy: ● IFN-α/pegIFN-α: 1 year ● LAM/ADV/ETV/LdT/TDF: > 1 year
–	>2,000 IU/mL	1->2 x ULN	IFN α non-responders / contraindications to IFN- α → TDF/ETV. Consider liver biopsy and treat if liver biopsy shows moderate/severe necroinflammation or significant fibrosis.
–	$\leq 2,000$ IU/mL	$\leq \text{ULN}$	Observe, treat if HBV DNA or ALT becomes higher.
+ / –	detectable	Cirrhosis	Compensated: HBV DNA >2,000 IU/mL–Treat, LAM/ADV/ETV/LdT/TDF may be used as initial therapy. LAM and LdT not preferred due to high rate of drug resistance; ADV not preferred due to weak antiviral activity and high risk of resistance after 1st year. HBV DNA <2,000 IU/mL–Consider treatment if ALT elevated. Decompensated: Coordinate treatment with transplant center, LAM (or LdT) +ADV, TDF or ETV preferred. Refer for liver transplant.
+ / –	undetectable	Cirrhosis	Compensated: Observe. Decompensated: Refer for liver transplant.

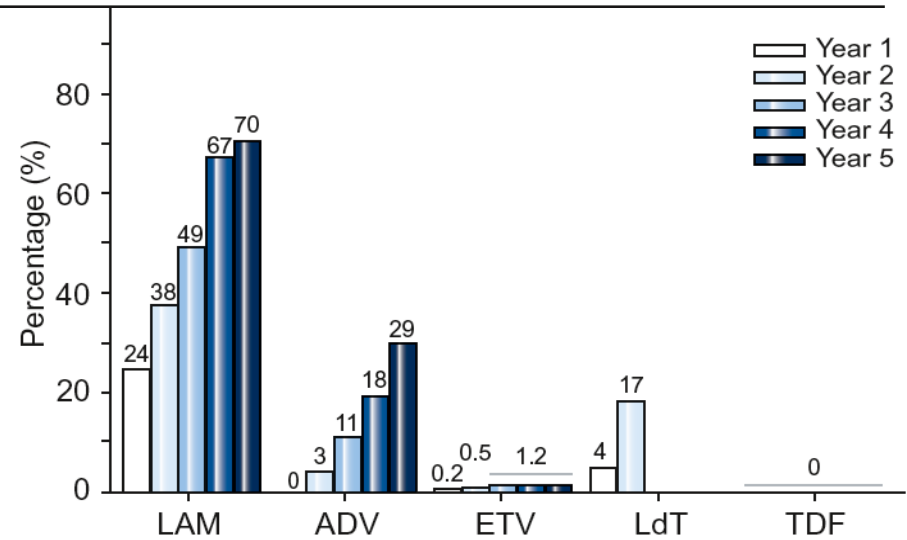
EASL, AASLD, APASL

- PEG-IFN, Entekavir, Tenofovir (A1) ilk seçenek tedavilerdir.

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

2012

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**).

III. VİRAL HEPATİT TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Viral Hepatitle Savaşım Derneği

III. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Ön Raporu

2011 - ANKARA

Oral antivirallerin kullanımı

Viral yükü yüksek olan hastalarda (HBV DNA $\geq 2 \times 10^6$) potent ilaçlar (tenofovir veya entekavir) tercih edilmelidir.

Viral yükü düşük olan (HBV DNA $< 2 \times 10^6$) olan hastalarda herhangi bir oral antiviralle tedaviye başlanabilir. Tenofovir ve entekavirin direnç ve antiviral etkinlik yönünden daha avantajlı oldukları göz önünde bulundurulmalıdır. Lamivudin veya telbivudin ile tedaviye başlanan hastalarda tedavinin 24'üncü haftasında HBV DNA > 50 IU/ml olanlarda tenofovire veya entekavire geçilebilir. Entekavire geçilmeden önce antiviral direnç analizi yapılması uygundur.

1 MART 2011

- (5) Erişkin hastalarda oral antiviral tedaviye;
- a) HBV DNA $\leq$ 107 kopya/ml (2.000.000 IU/ml) ise günde lamivudin ile başlanır.

5 KASIM 2011

- 5) Erişkin hastalarda oral antiviral tedaviye;
- a) HBV DNA $\leq$ 107 kopya/ml (2.000.000 IU/ml) ise lamivudin veya telbivudin ile başlanır.

SUT

5.Kasım 2011

$HAI \geq 6$
 $Fibroz \geq 2$

HBV DNA
<2.000.000
IU/ML

$ALT > 2$ NÜS
İnterferon

Lamivudin

Telbivudin

SUT

5.Kasım 2011

HAI $\geq$ 6
Fibroz $\geq$ 2

HBV
DNA $> 2.000.000$
IU/ml

Tenofovir

Entekavir

SUT Algoritması 2011

- Lamivudin veya Telbivudin tedavisinin 24. hf HBV DNA >50 IU/ml ve üzerinde olan hastalarda diğer oral antiviraller kullanılabilir

- Kime hangi tedavi?

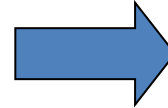
Tedavilerin avantaj/dezavantajları

	PEGIFN	AV
İYİ	Süresi belirli	Yüksek antiviral etkinlik
	Direnç yok	İyi tolerans
	antiHBe ve antiHBs oluşumu yüksek	Oral
KÖTÜ	Subkutan enjeksiyon	Süresi belli değil
	Yan etkileri fazla	Direnç riski
	Düşük antiviral etkinlik	Çok uzun dönem güvenirliliği bilinmiyor
	Dekompanse sirozda kontraendike	

İnterferon için iyi yanıt

Tedavi öncesinde

- **HBeAg pozitif (B2)**
 - Düşük viral yük
 - (HBV-DNA $<2 \times 10^7$ IU/ml)
 - Yüksek ALT (NÜS 2-5 kat)
 - Yüksek nekroinflamatuvar aktivite
 - Genotip A,B > C,**D**
- **HBeAg negatif** için öngörü yok



**Daha yüksek
serokonversiyon**

İnterferon için iyi yanıt

■ Tedavi sırasında

- HBeAg pozitif (B2)

- 3.ayda HBV DNA'nın < 20.000 IU/ml

- HBV DNA $\downarrow$ ALT alevlenmesi

- 3.ayda HBsAg < 1500 IU/ml



HBeAg
serokonversiyonu

- 6. ayda HBV-DNA < 2 log az düşüyorsa

- 3.ayda HBsAg > 20.000 IU/ml ya da hiç düşüş yoksa

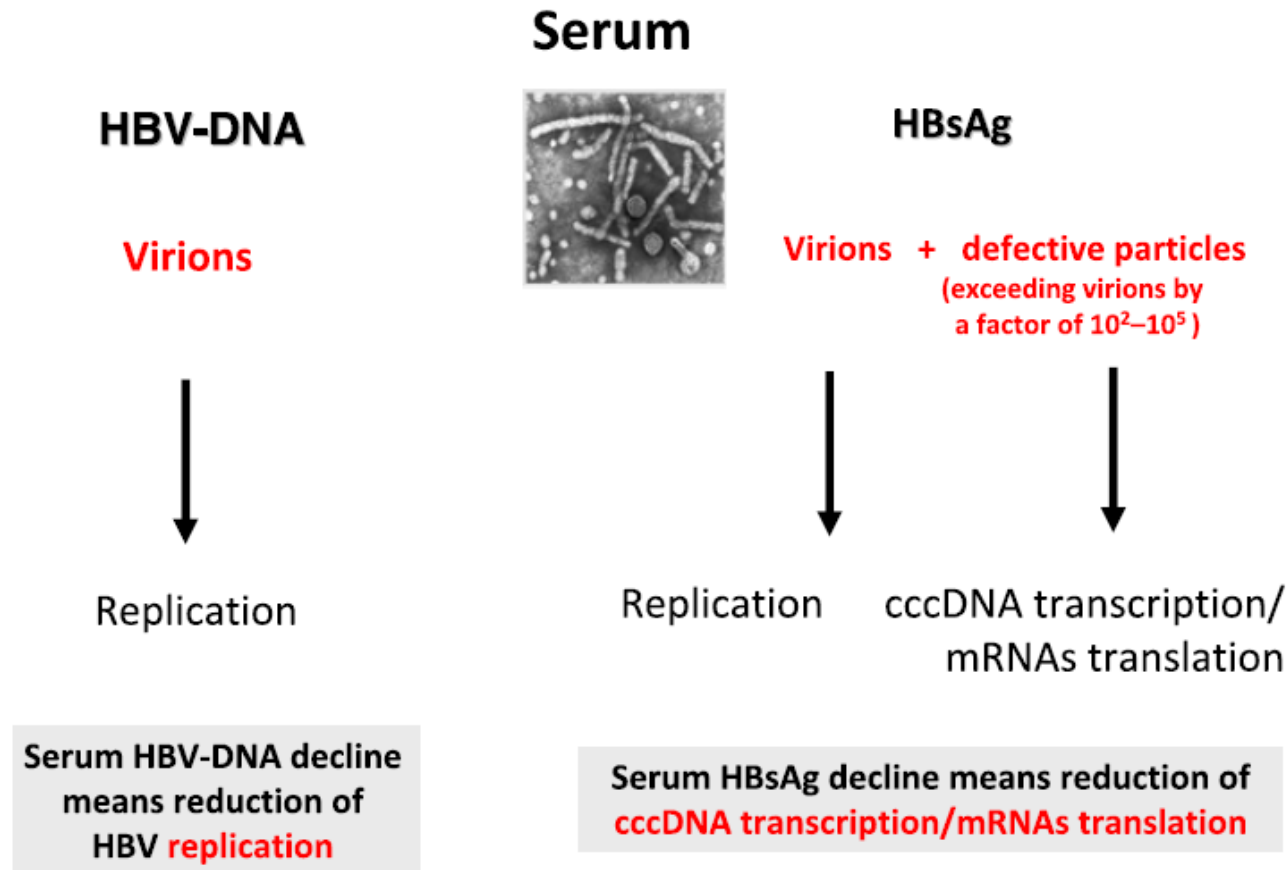
Kötü yanıt

A new role for an old marker: HBsAg

Brunetto, J Hepatol 2010

- HBsAg titresi ölçümü 20 yıllık süreç
- HBsAg titrasyonu tedavi yanıtını belirlemede "en belirleyici gösterge"
- Abbott Architect, Roche alt sınır 0.05 IU/ml
- Titre kaç olmalı ?
- Düşme kinetiği ?

Fig. 1. Clinical significance of quantification and decline of serum HBV-DNA and HBsAg.

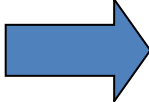


PEG-IFN ve HBsAg Titresi

- Brunetto 384 HBeAg (-), HBsAg titresi
 - Tedavi sırasında $> 1 \log_{10}$ IU/ml düşme varsa ted yanıtının en önemli kriteri
- HBeAg (+) yanıt için en belirleyici faktör; 12. hf'da $\text{HBsAg} < 1500 \text{ IU/mL}$ (olguların %50'sinde HBeAg serokonversiyonu)

İnterferon için iyi yanıt

Tedavi sırasında

- HBeAg negatif
 - 3.ayda HBV DNA < 20.000 IU/ml  % 50 tedavi sonu yanıt
 - Genotip D'de HBsAg düşme yok
 - HBV-DNA < 2 log az azalma var
-  **Kötü yanıt**
Tedaviyi kes (B2)

EASL 2012

Antiviraller için iyi yanıt

Tedavi öncesi

- HBeAg pozitif (A1)
 - Düşük viral yük ($<2 \times 10^8$ IU/ml)
 - Yüksek ALT
 - Yüksek HAI
 - Genotip- $\rightarrow$ etkilemiyor

Antiviraller için iyi yanıt

Tedavi sırasında

- (lamivudin, telbivudin) 24.haftada HBV DNA saptanamaz seviyede ise (B1)



Direnç düşük
Kalıcı viral yanıt şansı yüksek

Süre (EASL 2012)

- İnterferon 48 hafta
- Beklenti kalıcı sero konversiyon, normal ALT,
HBV DNA < 2.000 IU/ml, ± HBsAg kaybı (A1)
- Oral Antiviraller
 - HBeAg pozitif: AntiHBe oluşuktan 1 yıl sonra(B1)
 - HBeAg negatif: AntiHBs oluşuktan 1 yıl sonra
 - İleri fibrozis ve siroz olgularında tedavi HBsAg negatifleşene kadar sürdürülmelidir (C1)

İnterferon tedavisine yanıtlar

- Birincil yanıtsızlık YOK
- Virolojik yanıt; 6. ayda, tedavi bitiminde, tedavi bitiminden 6 ay ve 12 ay sonra
 - HBV DNA < 2000 IU/ml
- Kalıcı virolojik yanıt: tedavi bitiminden en az 12 ay sonra HBV DNA < 2000 IU/ml

Antiviral Tedavisine Yanıtlar 1

- Birincil yanıtsızlık
- Kısmi virolojik yanıt
- Virolojik alevlenme (breakthrough)

Antiviral Tedavisine Yanıtlar 2

Birincil yanıtsızlık

- Tedavinin 3. ayında HBV DNA düzeyinde **10** (<1 log IU/ml) kattan daha az düşüş olmasıdır
- Uyumun sorgulanması
- Uyum tamsa, Direnç mutasyonlarını araştır
- Daha etkili ilaç ile değiştir (B1)

EASL 2012

Antiviral Tedavisine Yanıtlar 3

Kısmi virolojik yanıt

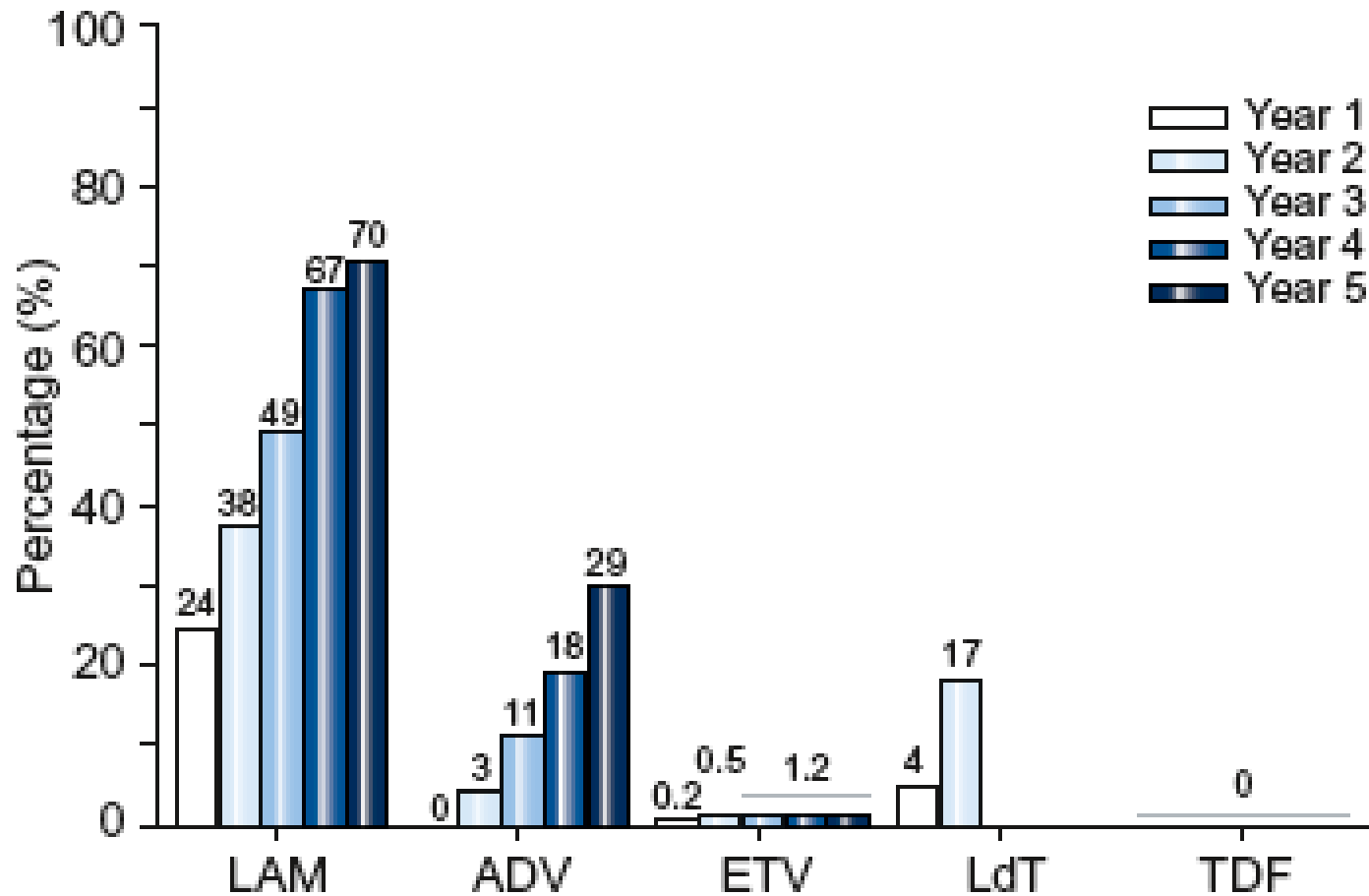
- Tedavinin 6. ayında HBV DNA düzeyinde 10 kattan fazla azalma olması ancak **hala saptanabilir** olmasıdır
- Uyumu sorgula
- **Lamivudin,telbivudin**-> çapraz direnç olmayan bir etkin ilaca (entekavir ya da tenofovir) geç (**A1**)
- **Entekavir ya da tenofovir**-> HBV DNA düşme eğiliminde ise aynı ilaçla devam et (**B1**), düşmüyorsa diğer ilacı ekle (**C2**)

Antiviral Tedavisine Yanıtlar 3

Virolojik alevlenme:

- Tedavi sırasında saptanan en düşük HBV DNA düzeyinde **10 kat** artış olmasıdır
- Uyum varsa dirençle ilgilidir
- Genotipik direnç testi yapılmalı

Antivirallerde direnç



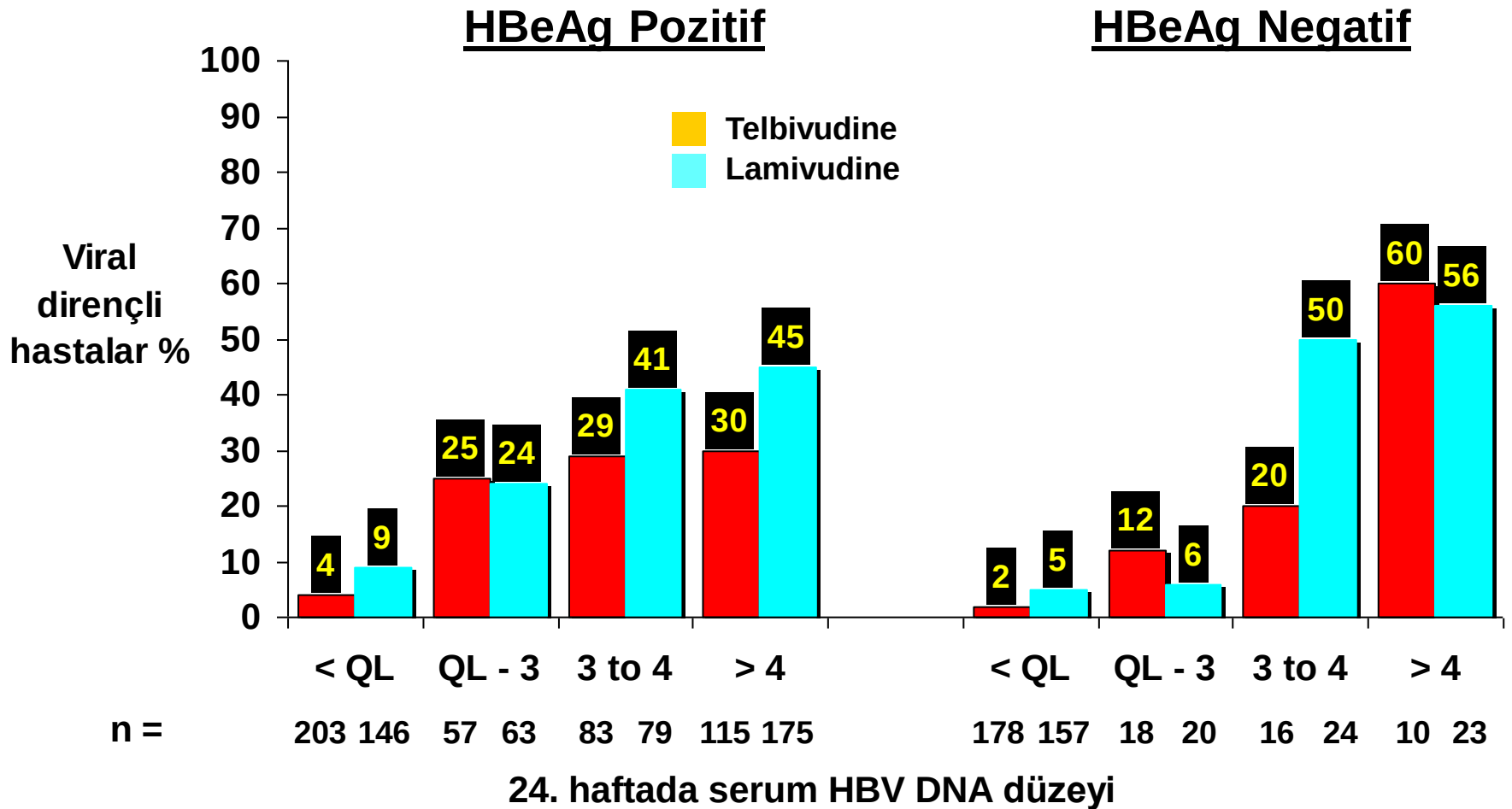
Yanıtı öngörmek

- LAM, ya da LdT tedavisinde 24. haftadaki virolojik yanıt
 - direnç olasılığını azaltır,
 - kalıcı virolojik yanıt olasılığını artırır,
 - eAg (+) hastalarda serokonversiyon olasılığını artırır.

LAM tedavisinin 6. ayındaki HBV DNA düzeyine göre YMDD mutasyon oranları

HBV DNA levels at 6 months (copies/mL)	Proportions of viral mutations on follow-up, % (<i>n</i>)	<i>P</i>
≤200	8.3 (12)	0.001
>200	59.9 (147)	
≤1000	13.0 (23)	<0.001
>1000	63.2 (136)	
≤10 000	31.7 (41)	<0.001
>10 000	64.4 (118)	

24. haftadaki antiviral etkinlik ile 2 yıl sonundaki viral direnç arasındaki ilişki



Çapraz direnç

HBV Varyantı	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
Wild type	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M + M204I	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I I169T V173L M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I T184G S202I/G	R	R	R	S	S

EASL: Dirençte Yaklaşım

Direnç	Yaklaşım
Lamivudin	TDF geçilir (A1) TDF yok ise ADV eklenir (B1)
Adefovir	ETV veya TDF geçilir (B1) Yüksek viremik ise ETV tercih edilir (C2) Öncesinde LAM direnci varsa tenofovire geçilir ve NA eklenir (C1)
Telbivudin	TDF geçilir/eklenir TDF yok ise ADV eklenir (C1)
Entekavir	TDF geçilir/eklenir TDF yok ise ADV eklenir (C1)

Takip

İnterferon;

- Hemogram, ALT-> ayda bir
- TSH-> 3 ayda bir
- HBeAg, AntiHBe, HBV DNA-> 6. ve 12. ayda, tedaviden sonra 6. ve 12.ayda
- AntiHBe oluşursa, HBsAg-> yılda bir

Takip

Antiviraller

- ALT-> 3 ayda bir
- HBV DNA-> 3-6 ayda bir
- Kreatinin, serum fosfat(tenofovir)-> 3 ayda bir
- Kemik dansitometri (tenofovir) ->?
- Myoglobin, CK (telbivudin)-> ?
- AFP, batın USG-> 6 ayda bir

Sonuç

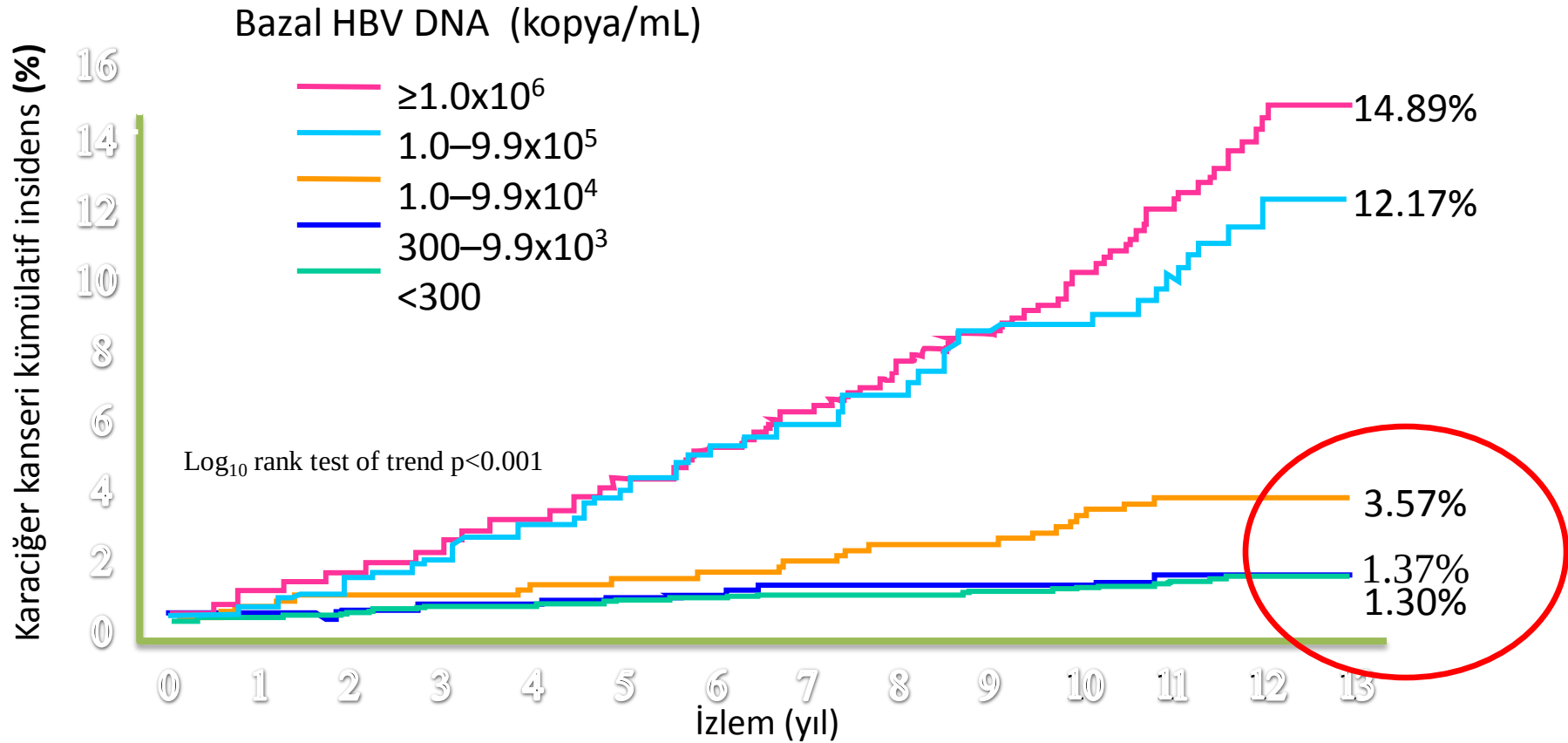
- Tedavi yanıtı tanımlarında değişiklikler mevcut
- Primer yanıtsızlık
 - PEG IFN için kullanılmamaktadır
 - NA için nadirdir
- PEG-IFN, Tenofovir ve entekavir tedavide ilk seçenek ilaçlardır
- Düşük genetik bariyerli ilaçta YAKIN TAKİP!
- Dirençte NA eklenmesi yerine, geçilme
- Tedavide beklenti kalıcı serokonversiyon, normal ALT, HBV DNA negatifliği ± HBsAg kaybı/anti HBs oluşumu
 - Tedavi sonlandırılmışsa HBV DNA < 2.000 IU/ml

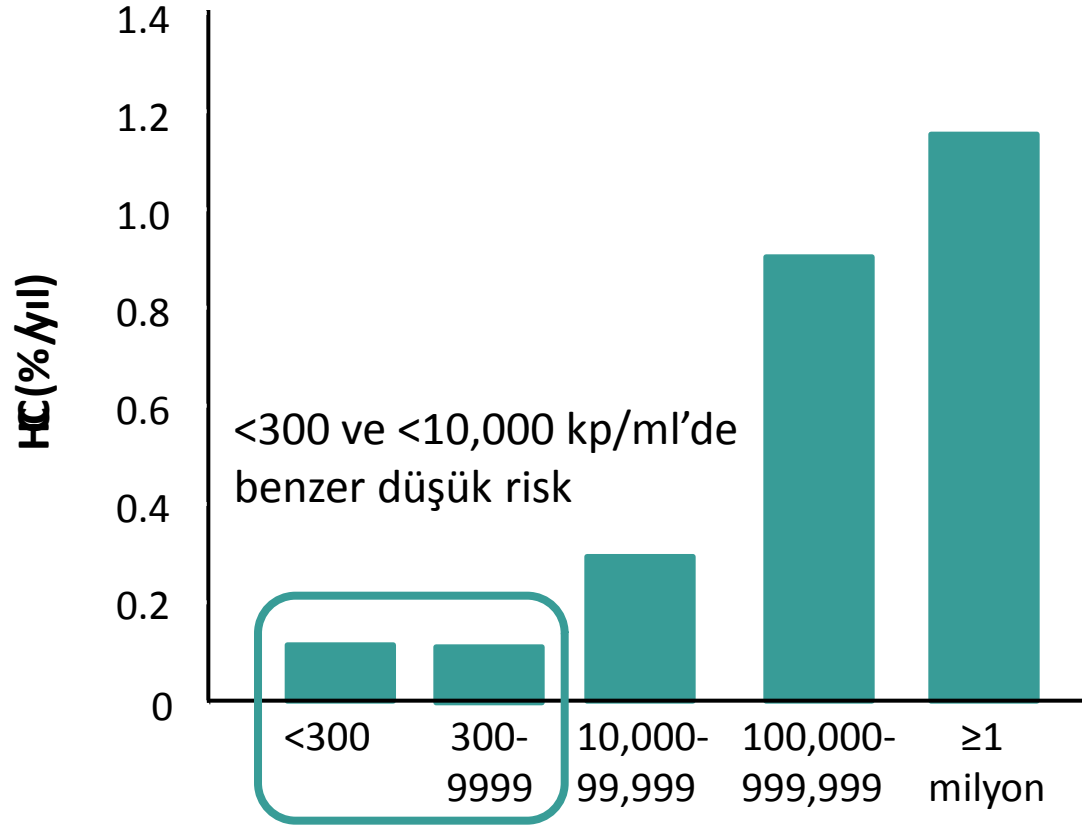
- Teşekkürler...

HBsAg Levels at Wk 12 of PegIFN Predict Off-Therapy SVR in HBeAg-Negative Pts

Outcome, % (n)	Decrease in HBsAg From Baseline to Wk 12	
	$\geq 0.5 \log_{10}$ IU/mL (n = 9)	$< 0.5 \log_{10}$ IU/mL (n = 39)
SVR	89 (8)	10 (4)
No SVR	11 (1)	90 (35)

Yüksek Bazal HBV DNA Düzeyleri ve HCC gelişimi REVEAL (n=3,653)





HBV DNA <10,000 kopya/ml olması HSK riskinin düşük olmasıyla ilişkilidir

Tedavinin amacı

Tedavi sonlanım noktaları

- Tedavi ile HBV DNA düzeyleri en iyi biçimde baskılanmalıdır
 - Virolojik baskılanma → biyokimyasal remisyon → histolojik düzelme
 - HBeAg ve HBsAg serokonversiyonu

Tedavi sonlanım noktaları

- HBeAg pozitif hastalarda kalıcı eAg serokonversiyonu
- HBeAg pozitif hastalarda eAg serokonversiyonu olmayanlar ile HBeAg negatif hastalarda HBV DNA'nın kalıcı baskılanması

EASL 2013

Table 2. Results of main studies for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B at 6 months following 12 months (48 or 52 weeks) of pegylated interferon alpha (PEG-IFN) and at 12 months (48 or 52 weeks) of nucleos(t)ide analogue therapy.

	PEG-IFN		Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[63]	[64]	[63, 65-68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Anti-HBe seroconversion (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT normalisation# (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg loss (%)	3	7	0-1	0.5	2	0	3

Table 3. Results of main studies for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B at 6 months following 12 months (48 weeks) of pegylated interferon alpha (PEG-IFN) and at 12 months (48 or 52 weeks) of nucleos(t)ide analogue therapy.

	PEG-IFN	Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[91]	[68, 90-92]	[68]	[92]	[70, 93]	[70]
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
ALT normalisation# (%)	59	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg loss (%)	4	0	0	0	0	0