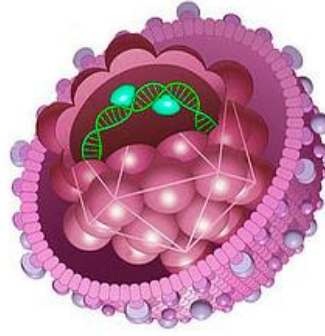


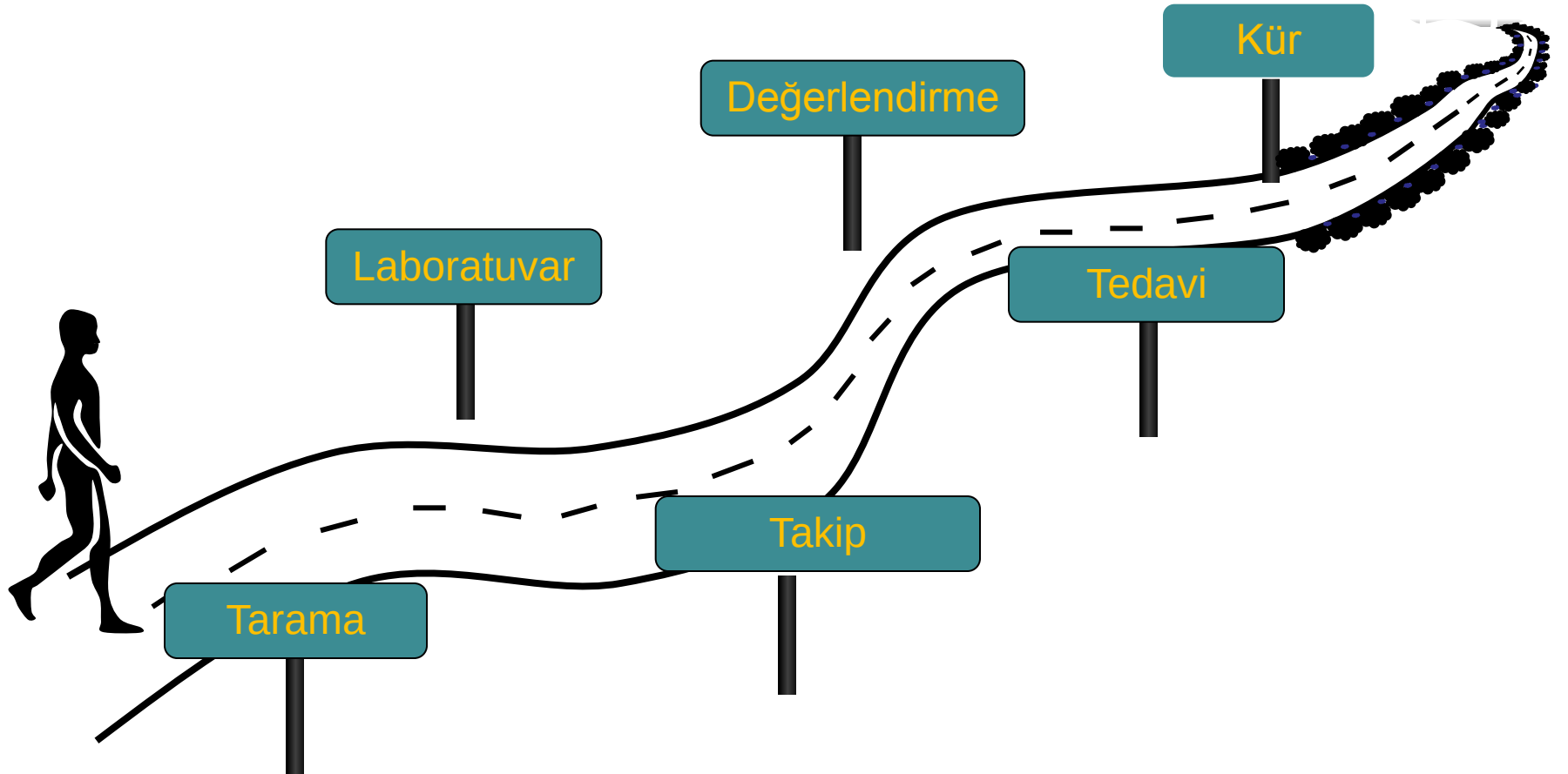


KRONİK HEPATİT B ve LAMİVUDİNE PRİMER DİRENÇ

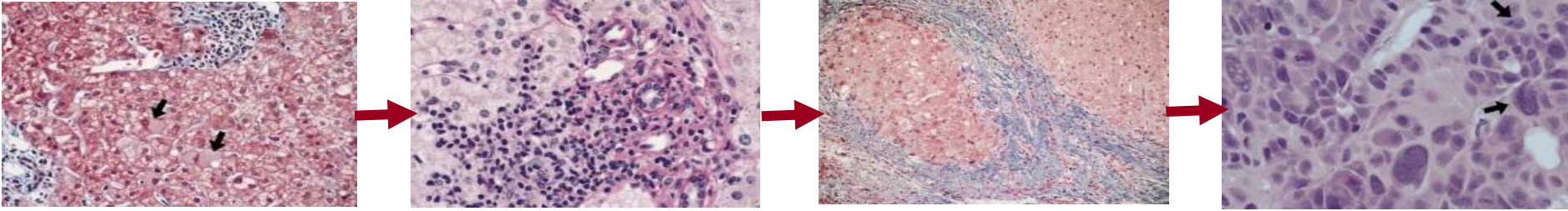
Dr. Bilgehan Aygen

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

KHB infeksiyonu



Kronik hepatit B



- ▶ Düşük spontan remisyon oranı
- ▶ Artmış siroz ve HSK riski

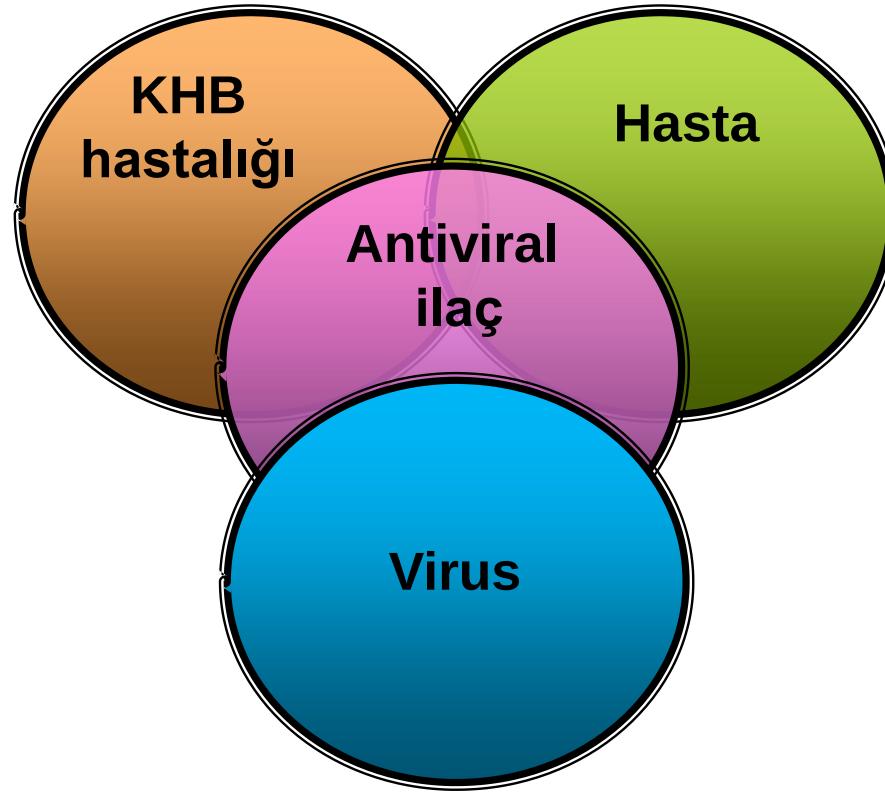


**HBeAg pozitif ve HBeAg negatif KHB'li olgular
tedavi edilmelidir!**

Hangi hastalar tedavi edilmeli?

- ▶ HBV ile infekte tüm hastalar tedavi açısından potansiyel adaydır!
- ▶ Tedavi zamanı
 - ✓ HBV replikasyonu
 - ✓ Karaciğer hastalığının aktivitesi

KHB infeksiyonunda tedavi



OLGU

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

Öykü:

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

OLGU

Özgeçmiş ve soygeçmiş:

- ▶ Özellik yok

Sistemik muayene:

- ▶ Patolojik bulgu yok

Laboratuvar bulguları:

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

OLGU

Laboratuvar bulguları:

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

Bu aşamadaki yaklaşım nasıl olmalıdır?

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

Karaciğer biyopsisi (1)

EASL

HBeAg negatif veya pozitif olgularda hastaların özelliklerine göre karar verilmelidir!

- ▶ İmmüntoleran hastalar
 - ↪ 30 yaşın üstünde ve/veya siroz ve HSK için aile öyküsü varsa düşünülür
- ▶ HBeAg negatif, ALT sürekli normal, HBV DNA 2.000-20.000 İÜ/ml ve karaciğer hastalığı bulguları olmayanlar
 - ↪ Gerekli değildir (BI), fibrozun değerlendirilmesi için invazif olmayan testler (“fibroscan”) faydalı olabilir
- ▶ Kronik karaciğer hastalığı kriterlerini karşılayan hastalar
 - ↪ Gerekli değildir, faydalı bilgiler verse de tedavi kararını etkilemez

Karaciğer biyopsisi (2)

APASL

- ▶ Klinik olarak sirozun kanıtları bulunan hastalar dışında HBV replikasyonu olan, ALT düzeyi minimal yüksek veya normal ama üst sınıra yakın, 40 yaş üstündeki hastalarda önerilmektedir (IIA)
 - ↪ ALT normal veya ALT > 1-2xNÜL olan 40 yaş üstü hastalarda*
 - ↪ HBeAg pozitiflerde HBV DNA > 2.000 İÜ/ml
 - ↪ HBeAg negatifse HBV DNA > 20.000 İÜ/ml
 - ↪ HBeAg negatif, ALT normal, HBV DNA 2.000-20.000 İÜ/ml ise gerekli değil
 - ↪ HBeAg pozitif ve/veya HBV DNA > 2.000-20.000 İÜ/ml, ALT yüksek hastalarda tedavi öncesi*

* Veya invazif olmayan testler

Karaciğer biyopsisi (2)

AASLD

- ▶ Kronik karaciğer hastalığı kriterlerini karşılayan hastalarda düşünülebilir (III)

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

- ▶ HBeAg pozitif
 - ↪ ALT 1-2xNÜL, HBV DNA > 20.000 İÜ/ml olanlarda tablo kalıcı veya hastanın yaşı > 40 ise düşünülebilir (II-3)
 - ↪ ALT > 2xNÜL HBV DNA > 20.000 İÜ/ml olanlarda obsiyonel (III)
- ▶ HBeAg negatif
 - ↪ ALT $\geq$ 2xNÜL, HBV DNA $\geq$ 20.000 İÜ/ml olanlarda obsiyonel
 - ↪ ALT 1- 2xNÜL, HBV DNA 2.000-20.000 İÜ/ml ve tablo kalıcı ise düşünülebilir (II-2)

Karaciğer biyopsisi (4)

VHÇG

▶ HBeAg pozitif hastalar

- ↪ ALT normal (3-6 ay arayla en az 3 kez normal sınırlarda olması), HBV DNA < 2.000 İÜ/ml
 - ↪ Biyopsi önerilmez
 - ↪ Yaş >30 yıl, siroz ve HSK için aile öyküsü varsa önerilir
- ↪ ALT > NÜL (3-6 ay arayla en az 2 kez yüksek saptanması), HBV DNA 2.000 – 20.000 İÜ/ml
 - ↪ Biyopsi önerilir

▶ HBeAg negatif hastalar

- ↪ ALT normal, HBV DNA < 2.000 İÜ/ml
 - ↪ Biyopsi önerilmez
- ↪ ALT > NÜL, HBV DNA $\geq$ 2.000 İÜ/ml
 - ↪ Biyopsi önerilir

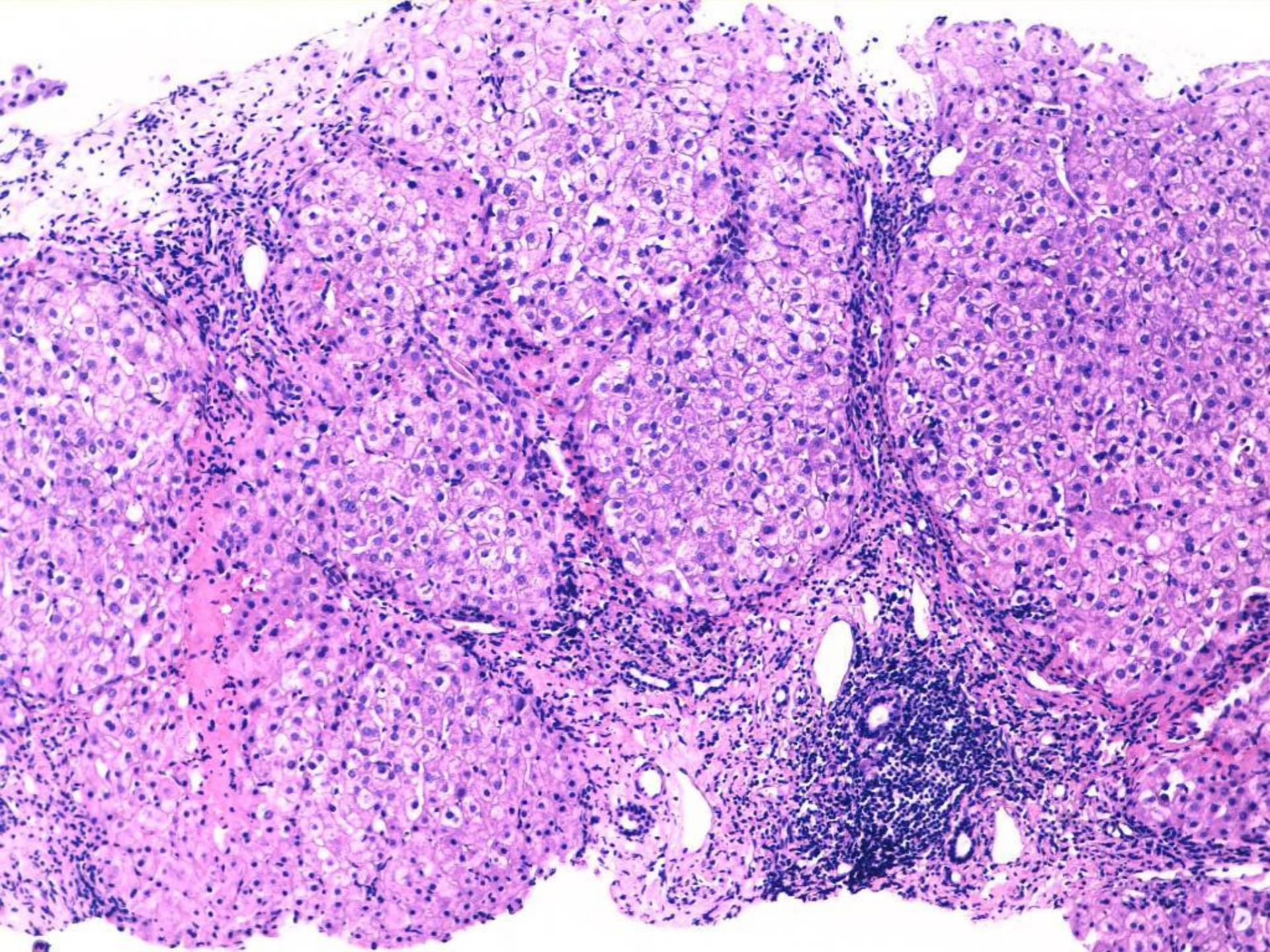
Karaciğer biyopsisi (5)

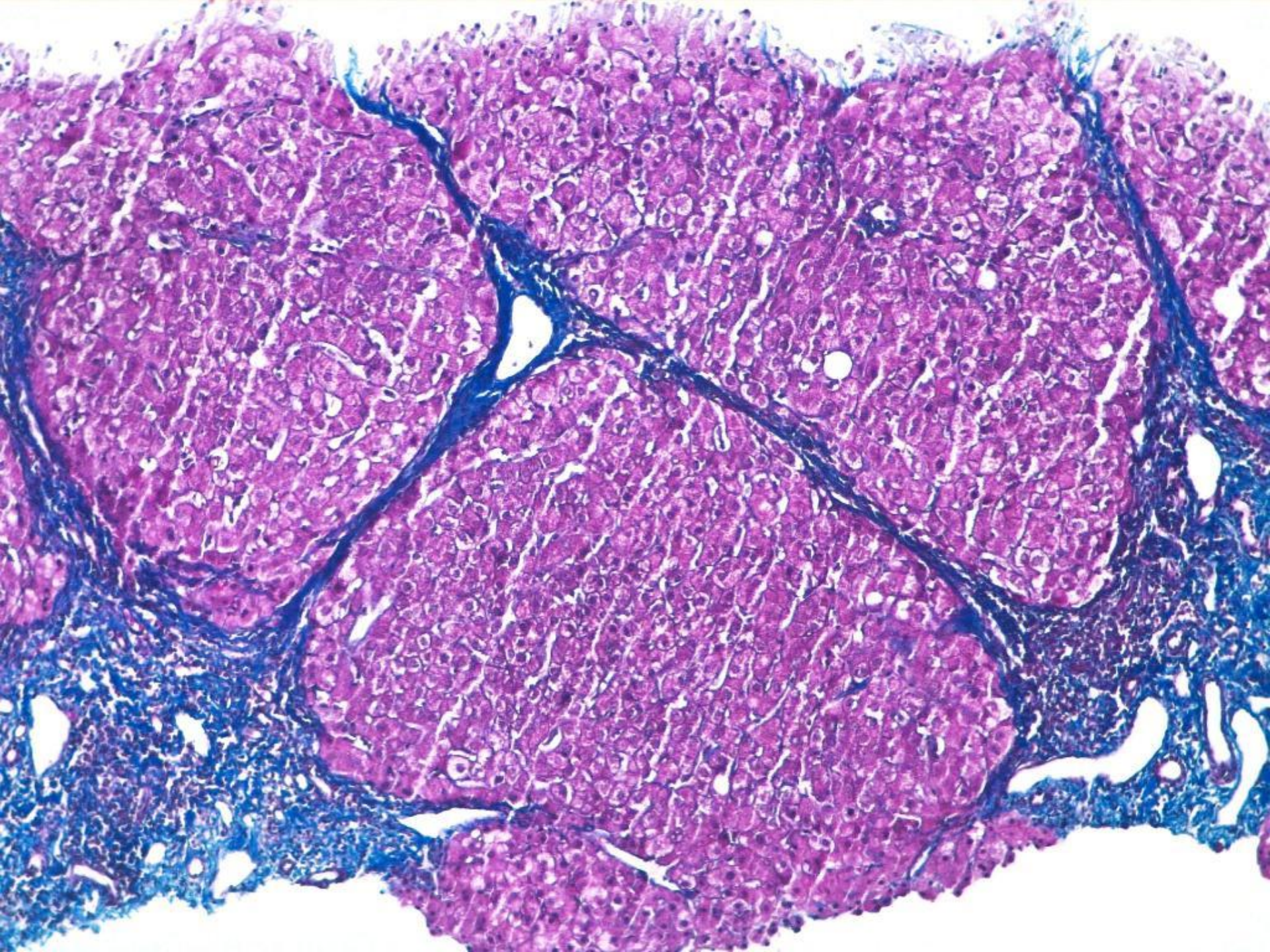
VHÇG

- ▶ HBeAg pozitif veya negatif hastalar
 - ↪ ALT $\geq$ 2xNÜL, HBV DNA $\geq$ 20.000 İÜ/ml
 - ↪ Tedavi verilecek gruptur, biyopsi önerilebilir
- ▶ Akut hepatit ile kronik hepatitte alevlenmenin ayırt edilemediği durumda akut dönem geçince biyopsi düşünülmelidir

Rehberlerdeki tedavi kriterleri

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
Rehberler	HBV DNA İÜ/ml	ALT ve biyopsi	HBV DNA İÜ/ml	ALT ve biyopsi
EASL	> 2.000	> NÜL veya normal ve orta-şiddetli HAI ve/veya orta düzey fibroz	> 2.000	> NÜL veya normal ve orta-şiddetli HAI ve/veya orta düzey fibroz
APASL	≥ 20.000	≥ 2xNÜL	≥ 2.000	≥ 2xNÜL
AASLD	> 20.000	> 2xNÜL veya anlamlı biyopsi	≥ 20.000	> 2xNÜL veya anlamlı biyopsi
VHÇG	≥ 20.000	≥ 2xNÜL	≥ 20.000	≥ 2xNÜL





OLGU

- ▶ Histopatolojik tanı: Aktif siroz

Modifiye Knodell skorlaması:

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

Fibrozu: 6/6

OLGU

Laboratuvar bulguları:

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

Tedaviden en gerçekçi beklenti?

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

KHB infeksiyonunda tedavi amaçları (1)

İDEAL

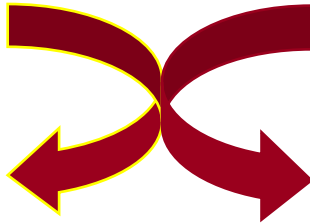


HBV'nin eradikasyonu

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

KHB infeksiyonunda tedavi amaçları (2)

HBV replikasyonunun baskılanması



HBeAg pozitif olgular

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

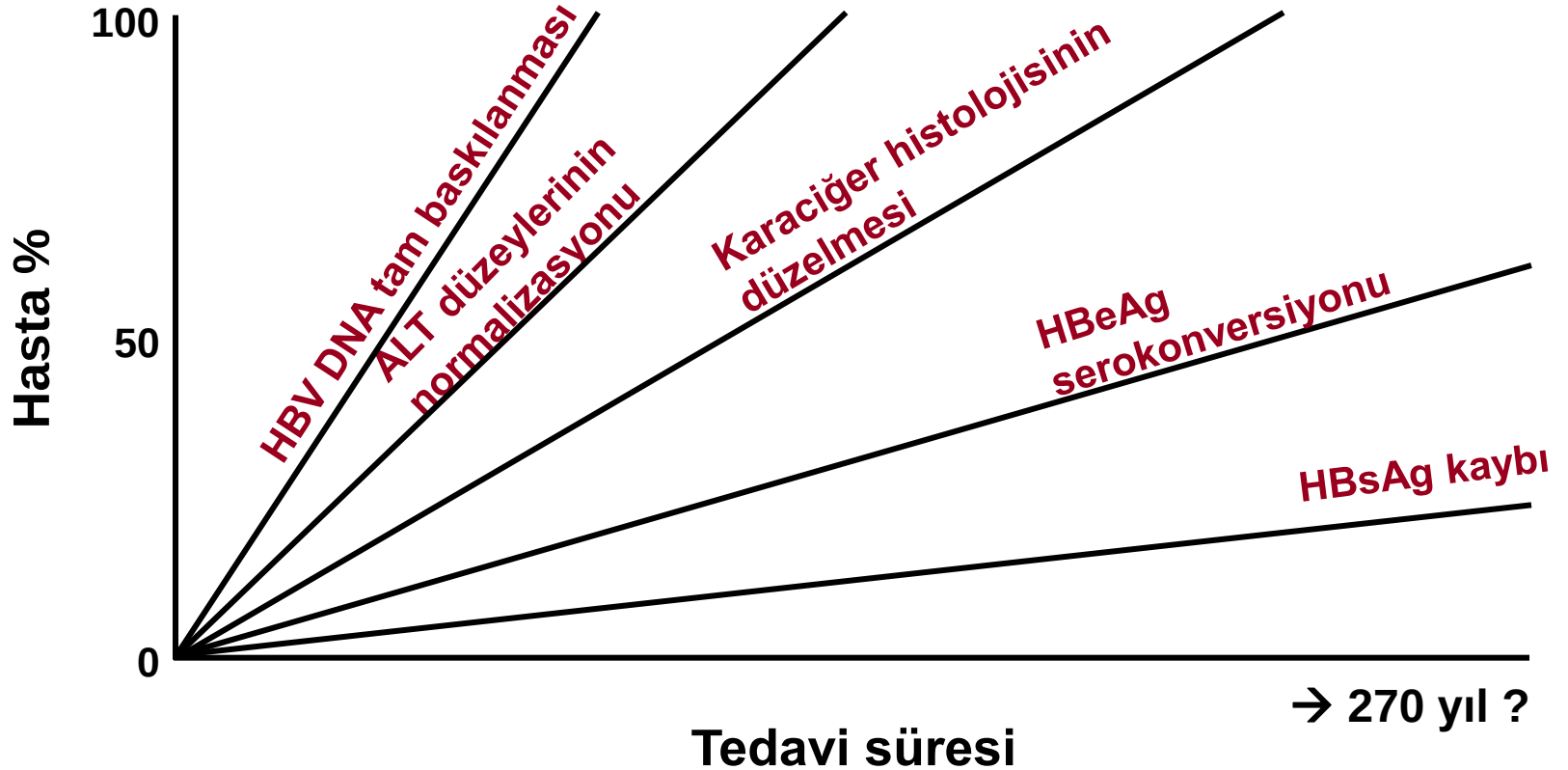
HBeAg negatif olgular

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

KHB infeksiyonunda tedavi amaçları (3)

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

Uzun süreli tedaviler Etkinlik?



Tedavide hangi ilaç tercih edilmeli?

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

Tedavide ilk seçenekler

	EASL 2012	APASL 2012	AASLD 2009	VHÇG 2014
PegİFN	✓	✓	✓	✓
Lamivudin		✓		
Adefovir		✓		
Entekavir	✓	✓	✓	✓
Telbivudin		✓		
Tenofovir	✓	✓	✓	✓

OLGU

Klinik seyir:

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

Bu bulgulardan sonra nasıl bir yol izlemeli?

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

OLGU

- ▶ Histopatolojik tanı: Aktif siroz

Modifiye Knodell skorlaması:

Piece meal nekroz: 4

Geniş nekroz: 5

Fokal nekroz: 4

Portal iltihap: 4



17/18

Fibroz: 6/6

Sorun ne olabilir?

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



Antivirallere yanıt tanımları

Primer yanıtsızlık	Tedavinin 12. haftasında HBV DNA düzeyinde < 1 log İÜ/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 İÜ/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) İÜ/ml artış olması (EASL), HBV DNA düzeyinde > 1 log (10 kat) İÜ/ml artış olması (AASLD)
HBV direnci	Nükleoz(t)id analoglarına karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması

OLGU

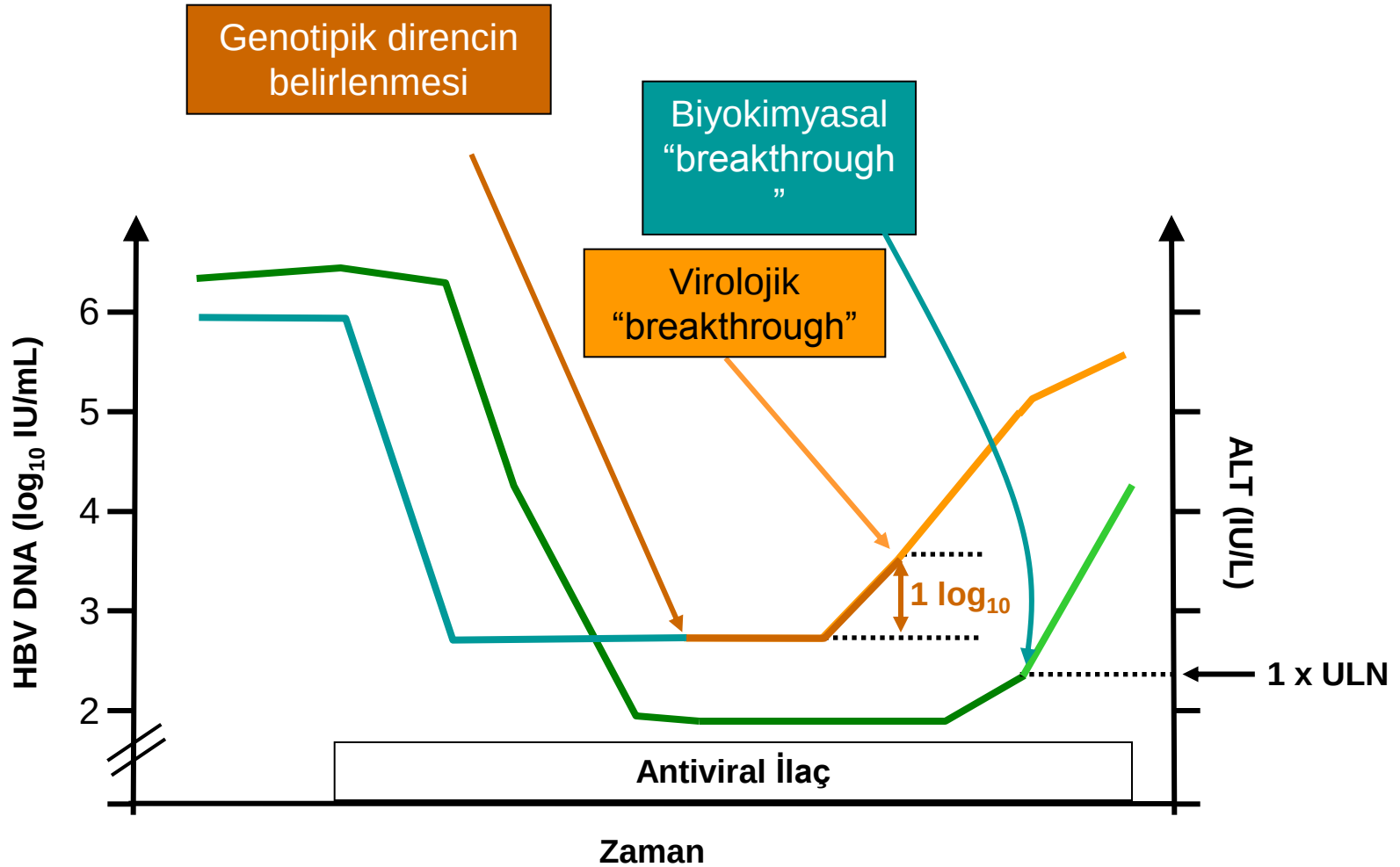
Klinik seyir:

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

Antiviral direnç ve sonuçları

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

Genotipik direnç-virolojik ve biyokimyasal “breakthrough”



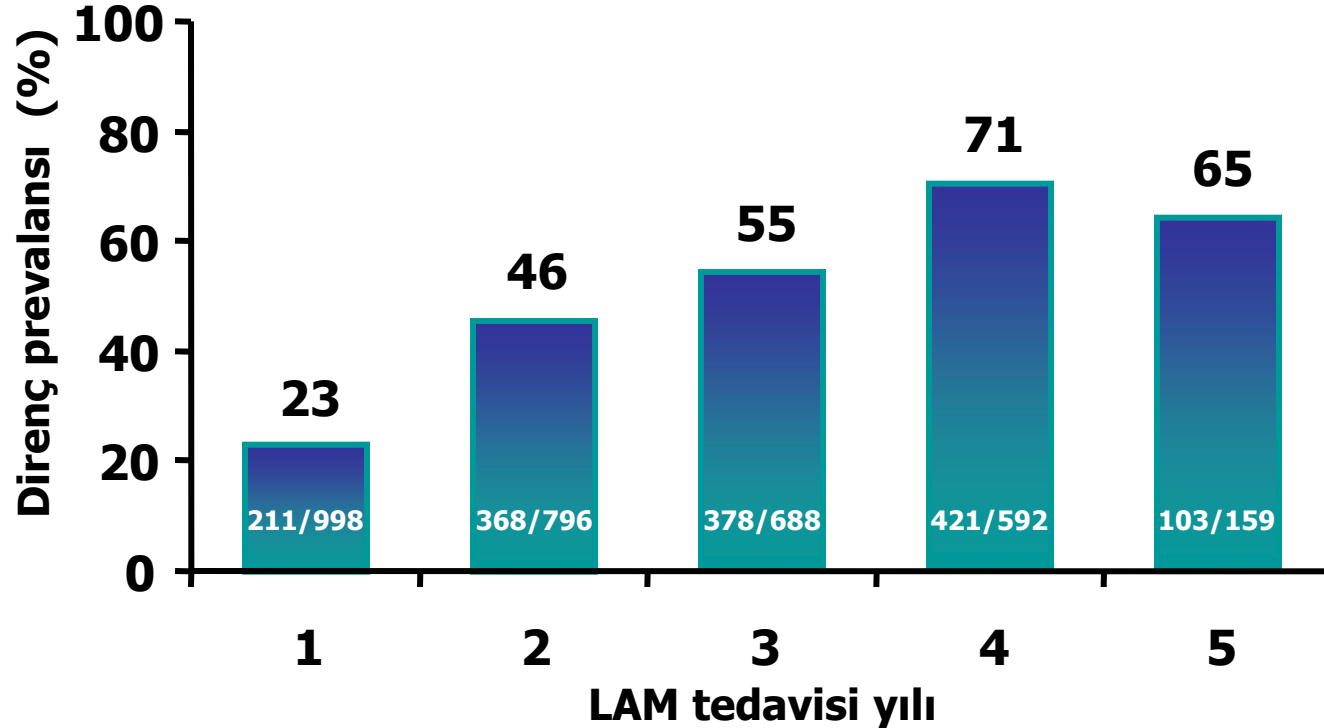
Oral antiviraller

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

*Primer antiviral ilaç direnci için gerekli mutasyon sayısı

Daha önce nükleozid anoloğu kullanmamış hastalarda LAM direnç oranları

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



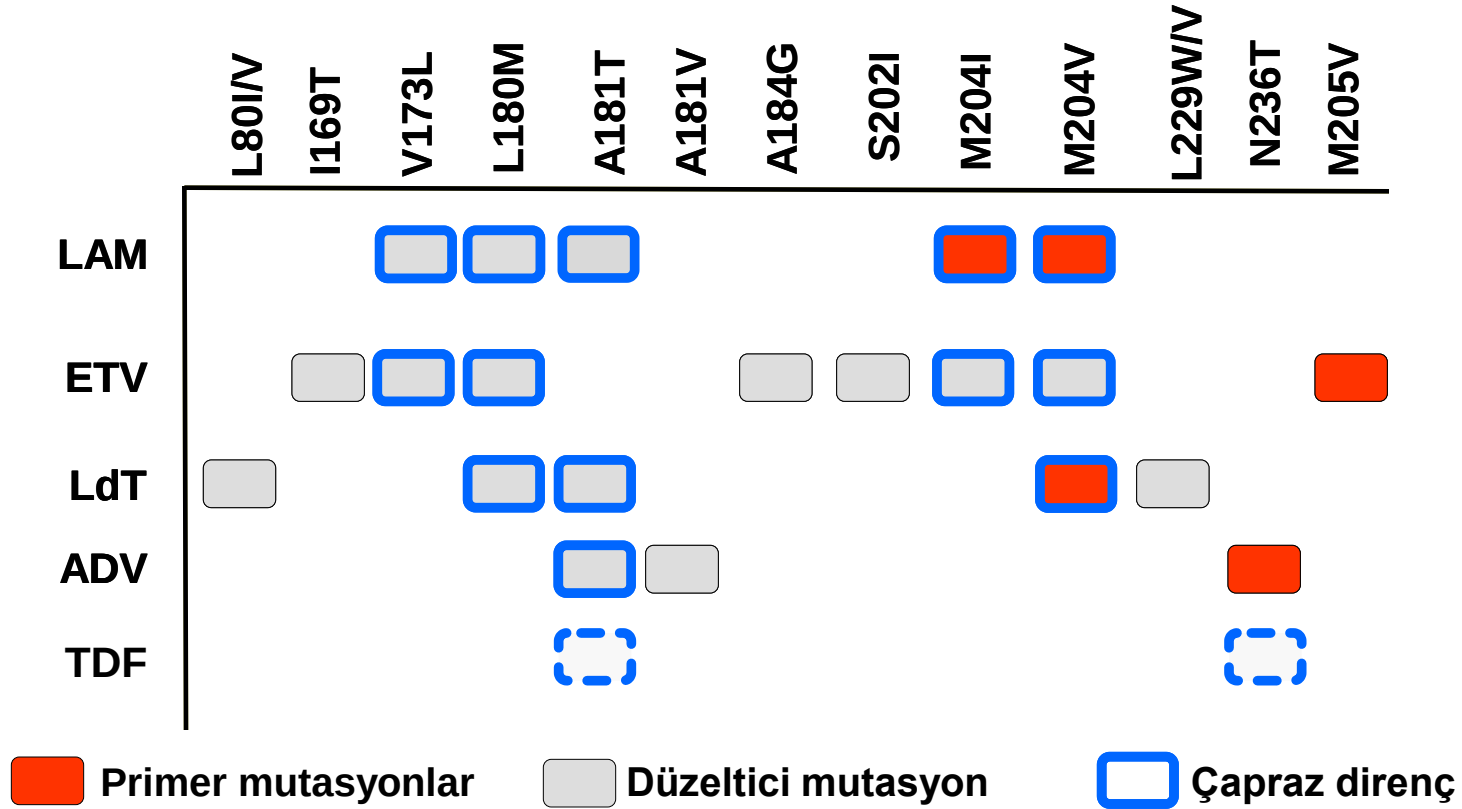


Lamivudine resistance mutations in patients infected with hepatitis B virus genotype D

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

267 hasta → %100 GENOTİP D
LAM direnci → %10.7
Primer LAM direnci → %4
Sekonder LAM direnci → %53.1

Nükleoz(t)idler ve çapraz direnç



Yeni tedavi protokolü nasıl düzenlenmelidir?

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

OLGU

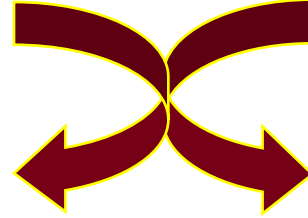
Klinik seyir:

- ▶ Hastada LAM kesilerek TDF tedavisine geçildi
- ▶ Üç-6 ay aralıklarla yapılan kontrollerde HBV DNA negatif, kreatinin klirensi normal
- ▶ Takiplere devam edilmektedir

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)
VHÇG	Öneri yok

Direnç



Daha önce tedavi alanlarda

Bazal DNA'sı yüksek olan naiv hastalarda

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



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

International Journal of Infectious Diseases

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



Review

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

YongFa Chen^{*}, Ting Ju

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

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

Biyokimyasal yanıt sonuçları

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

Virolojik yanıt sonuçları

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

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

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

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

► Bulgular

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

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

Dirençli olgularda tedavi yaklaşımı (1)



Dirençli olgularda tedavi yaklaşımı (2)

Tedaviye uyumlu olguda direnç



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



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

Tenofovir *versus* entecavir for the treatment of chronic hepatitis B

Orhan YILDIZ*, Bilgehan AYGEN, Selma Gokahmetoglu, Haydar URUN, Zeynep TURE

***Department of Infectious Diseases, Medical School of Erciyes University, KAYSERİ, TURKEY**

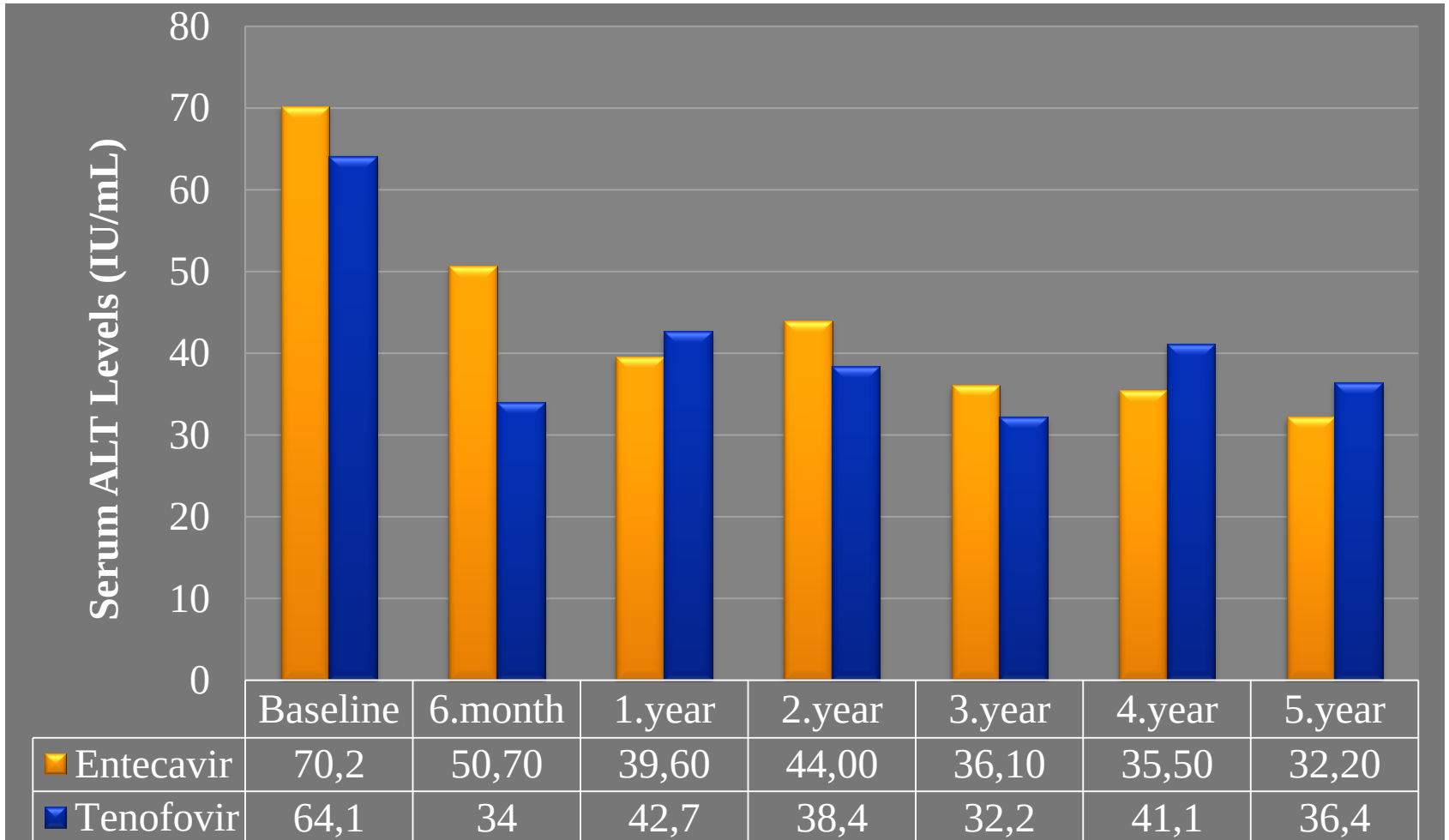
39 hasta, 5 yıllık tedavi sonuçları

Tenofovir → 16 hasta

Entekavir → 23 hasta

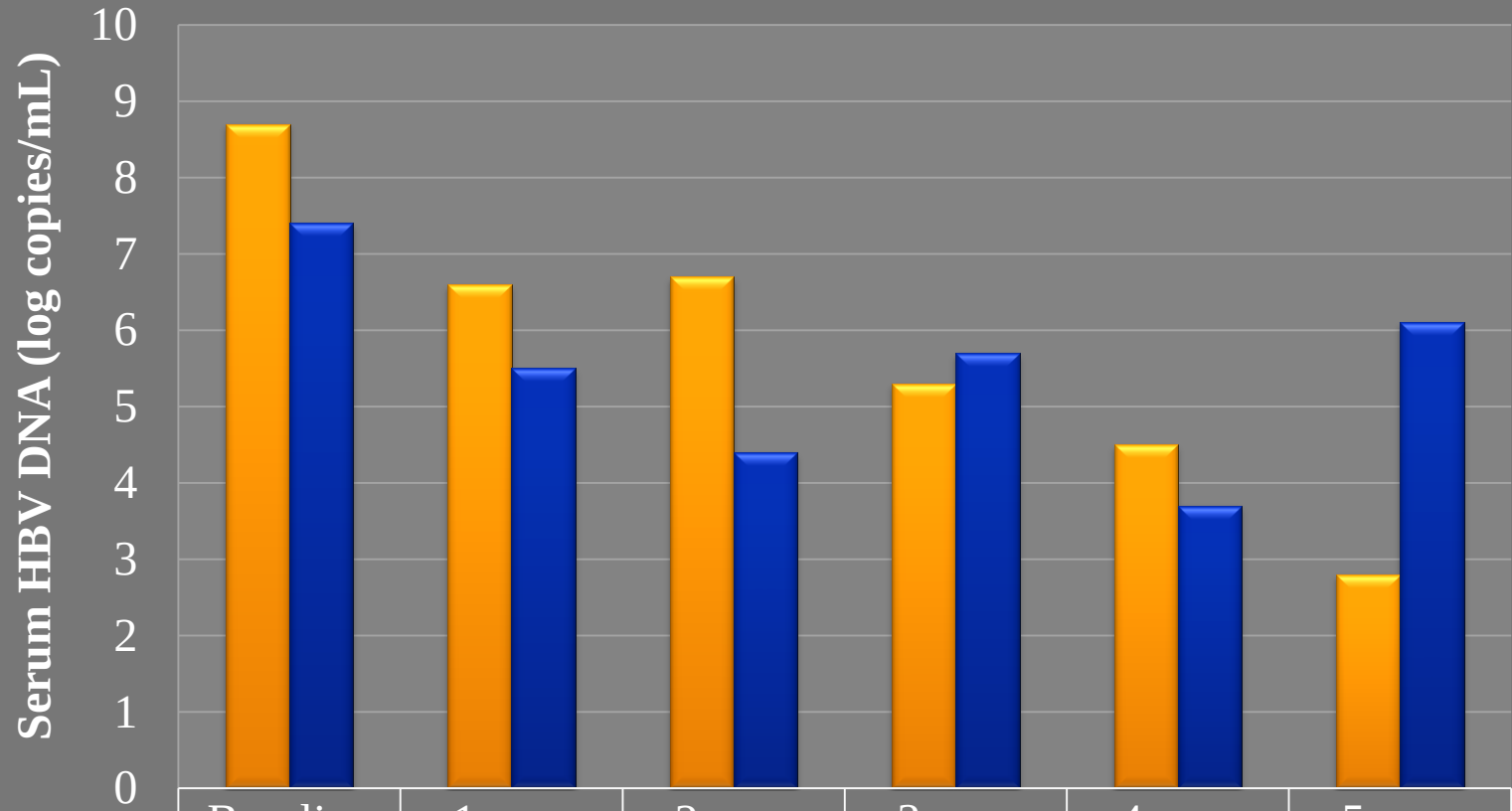
ALT düzeylerinde azalma

Entekavir ↔ Tenofovir



HBV DNA düzeylerinde azalma

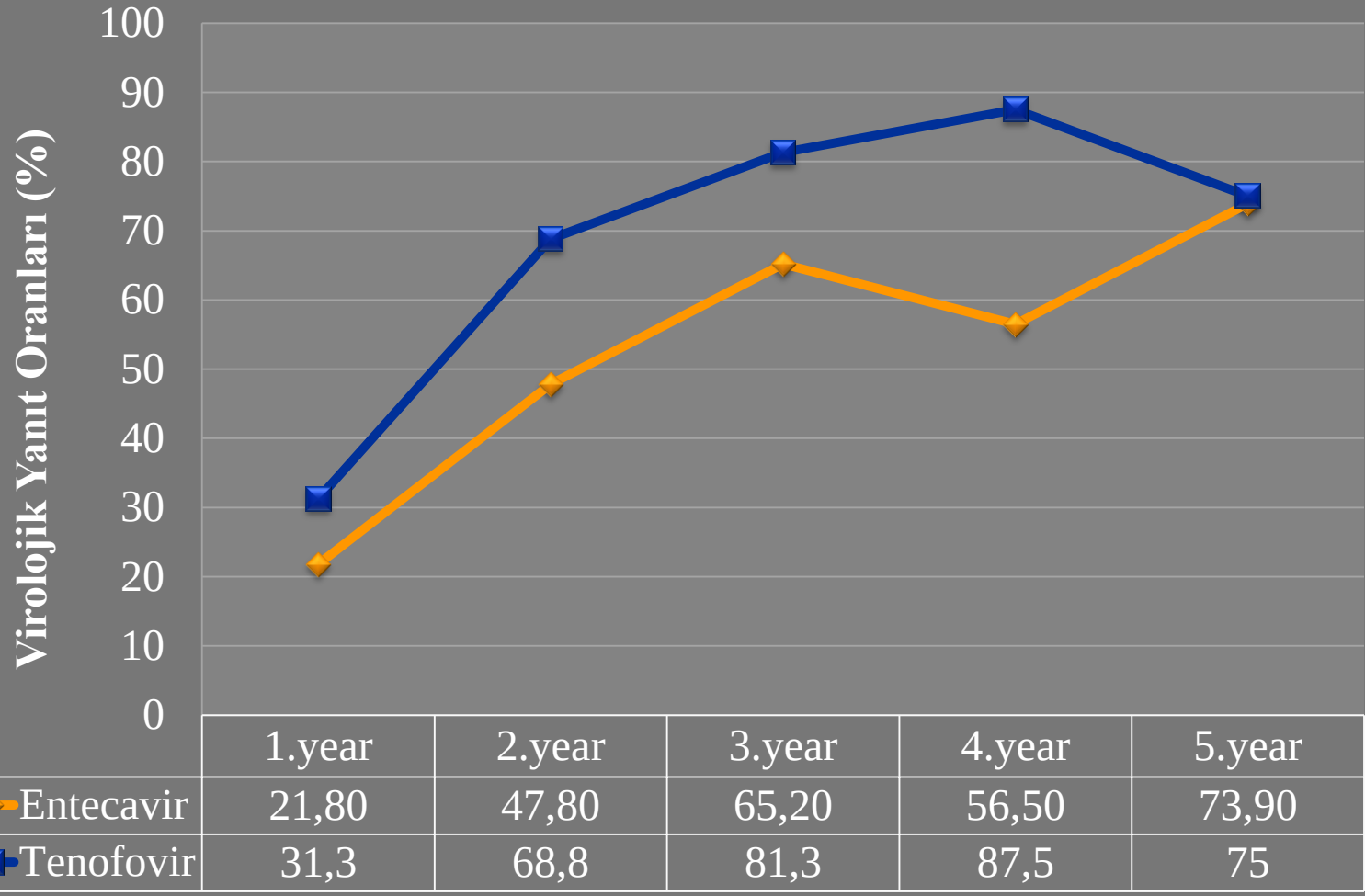
Entekavir ↔ Tenofovir



Entecavir	8,70	6,6	6,7	5,3	4,5	2,8
Tenofovir	7,4	5,5	4,4	5,7	3,7	6,1

Virolojik yanıt oranları

Entekavir ↔ Tenofovir



OLGU

ÇIKARIMLAR...

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

OLGU

ÇIKARIMLAR...

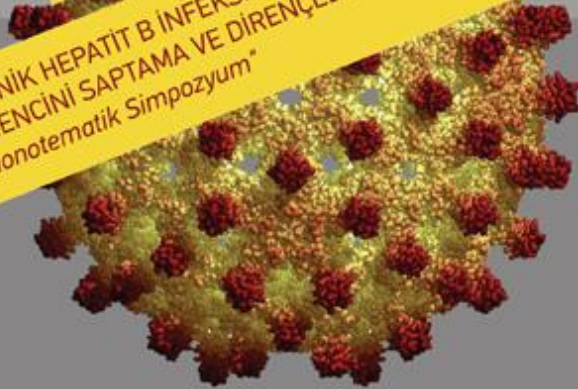
- ▶ Tedaviye potent bir NA ile devam etmek yararlı olabilir
- ▶ KBH'li hastalarda ADAPVEM oluşumunun dikkatle izlenmesi halk sağlığı açısından önemli olabilir
- ▶ HBV subgenotipleme çalışmaları HBV genotiplerinin predominant olduğu toplumlarda HBV ile infekte hastaları epidemiyolojik olarak izlemede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

ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

5-6 MAYIS 2012

JW MARRIOTT
SÖĞÜTÖZÜ-ANKARA

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



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ