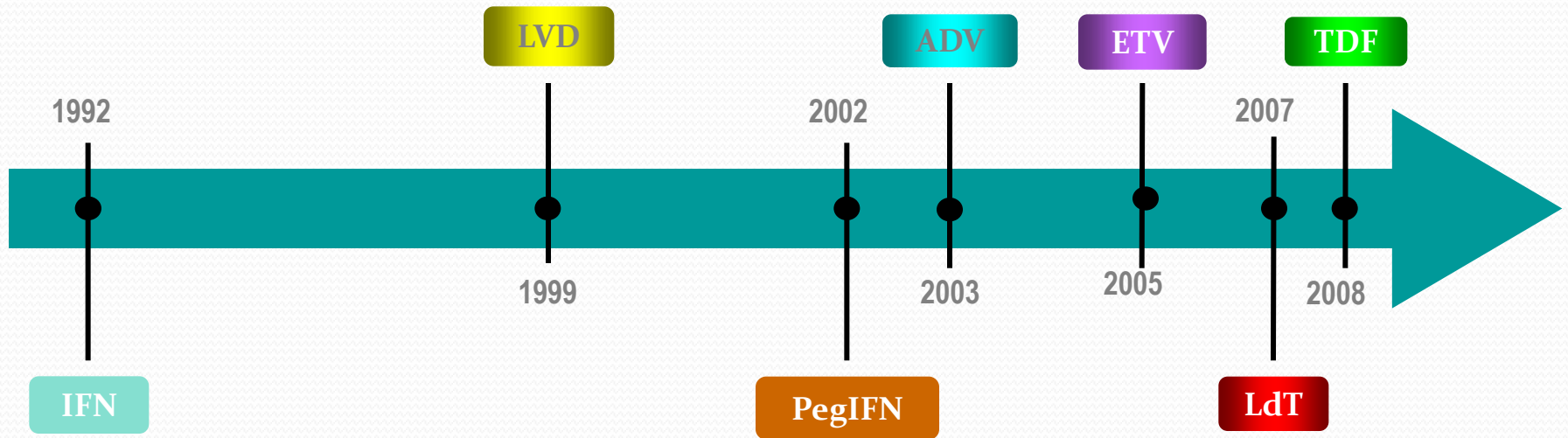


Kronik Hepatit B Tedavisinde Oral Antivirallerin Yeri

Uz. Dr. Ali ASAN

Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

HBV Tedavisinin Gelişimi



Kronik HBV Tedavinin Hedefi

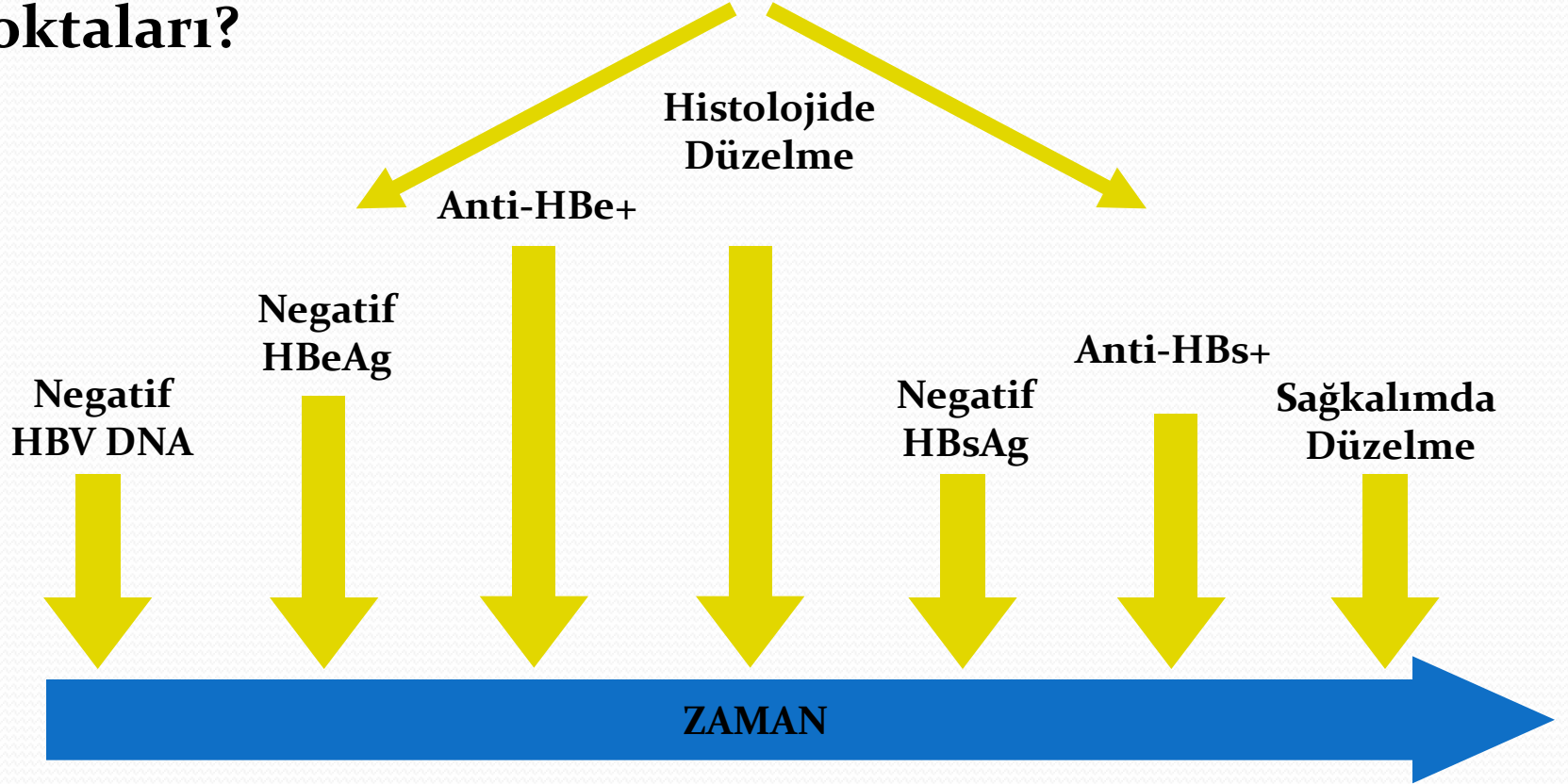
‘KHB tedavisinin hedefi hastalığın siroza, dekompanse siroza, son evre karaciğer hastalığına, HCC’ya ve ölüme ilerlemesine engel olarak yaşam kalitesini yükseltmek ve sağkalımı arttırmaktır.’



- 1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-85

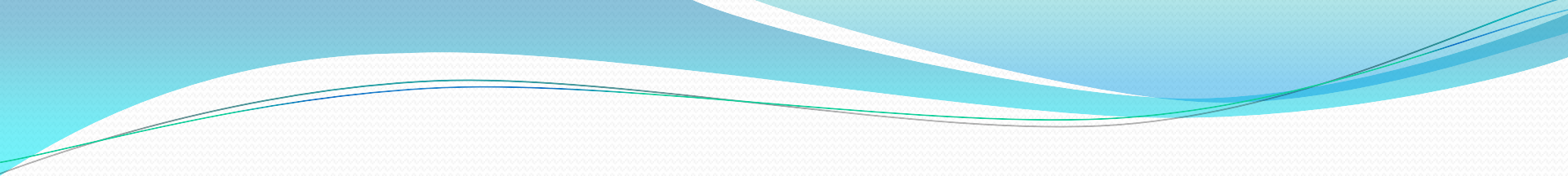
Tedavi Hedefleri

Tedaviyi kesmek için kabul edilen tedavi sonlanım noktaları?

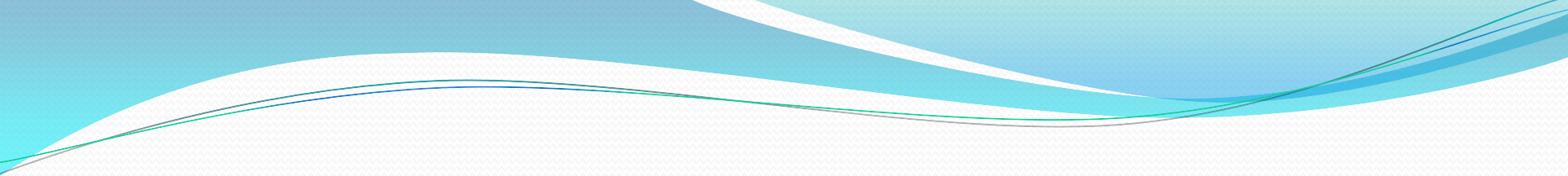


Tedavide Seçilecek İdeal Ajan Nasıl Olmalı?

- Oral yolla kullanılabilirmeli
- Hızlı ve kalıcı etki göstermeli
- Genetik bariyeri yüksek olmalı
- Farklı hasta gruplarında güvenle kullanılabilirmeli
- Yan etkileri az olmalı
- Ucuz olmalı
- SGK –SUT geri ödeme koşullarına uygun olmalı



Lamivudin
 α
Adefovir



Telbivudin

Telbivudine vs Lamivudin

GLOBE Çalışması Dizaynı

- **Dayanak**

- Faz 3, randomize çift-kör kontrollü çalışma
- Asya, Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda

- **Kişiler**

- 1367 kronik hepatit B'li ; 76% Asyalı
- Tedavi naif
- HBeAg-pozitif (N=921) ve HBeAg-negatif (N=446)

- **Doz**

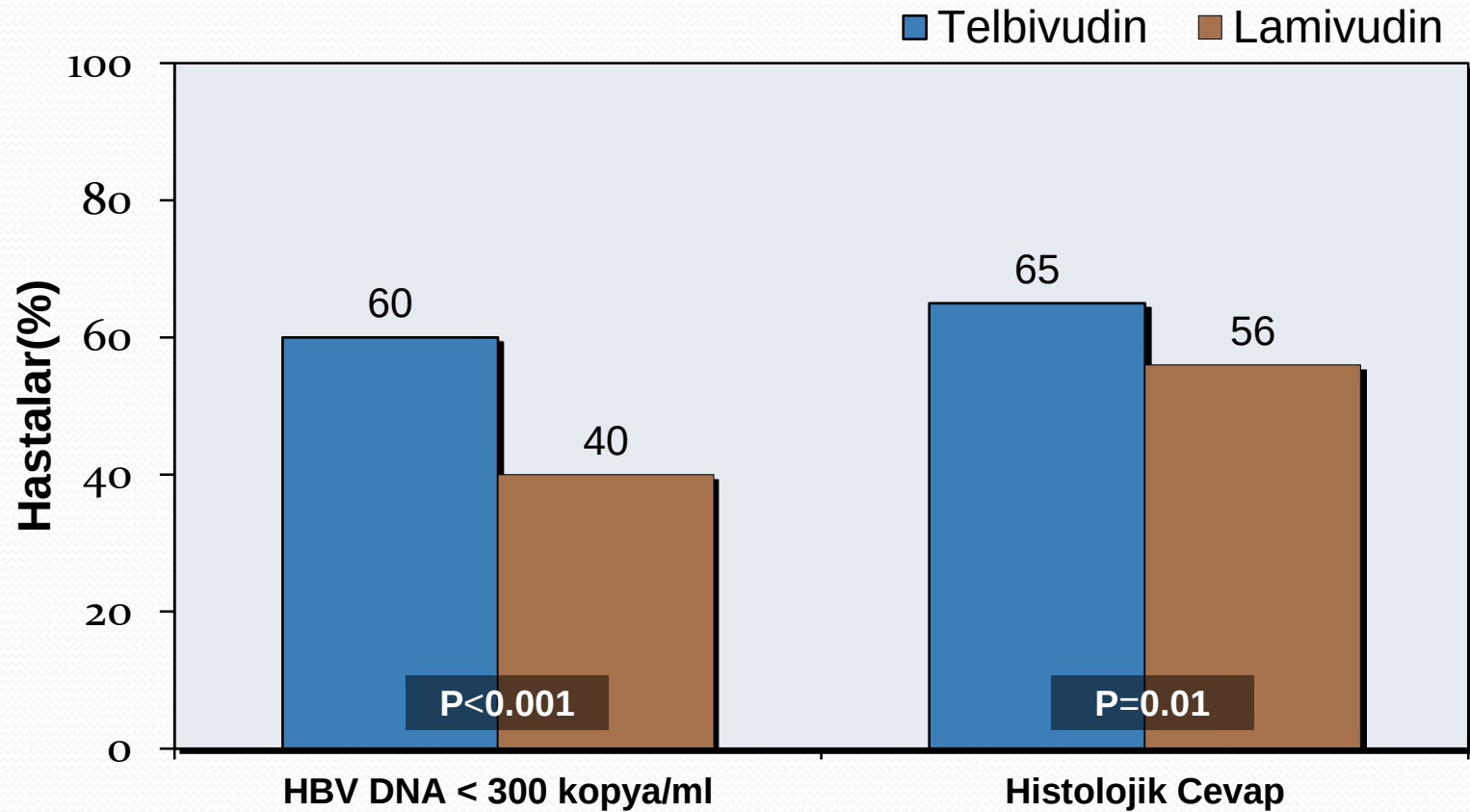
- Telbivudine: 600 mg qd
- Lamivudine: 100 mg qd

- **Çalışmanın son hedefleri**

- Primer: HBV DNA baskılanması ile birlikte HBeAg kaybı veya ALT normalizasyonu
- 52 haftalık takip

Telbivudine vs Lamivudin GLOBE Çalışması Sonuçları

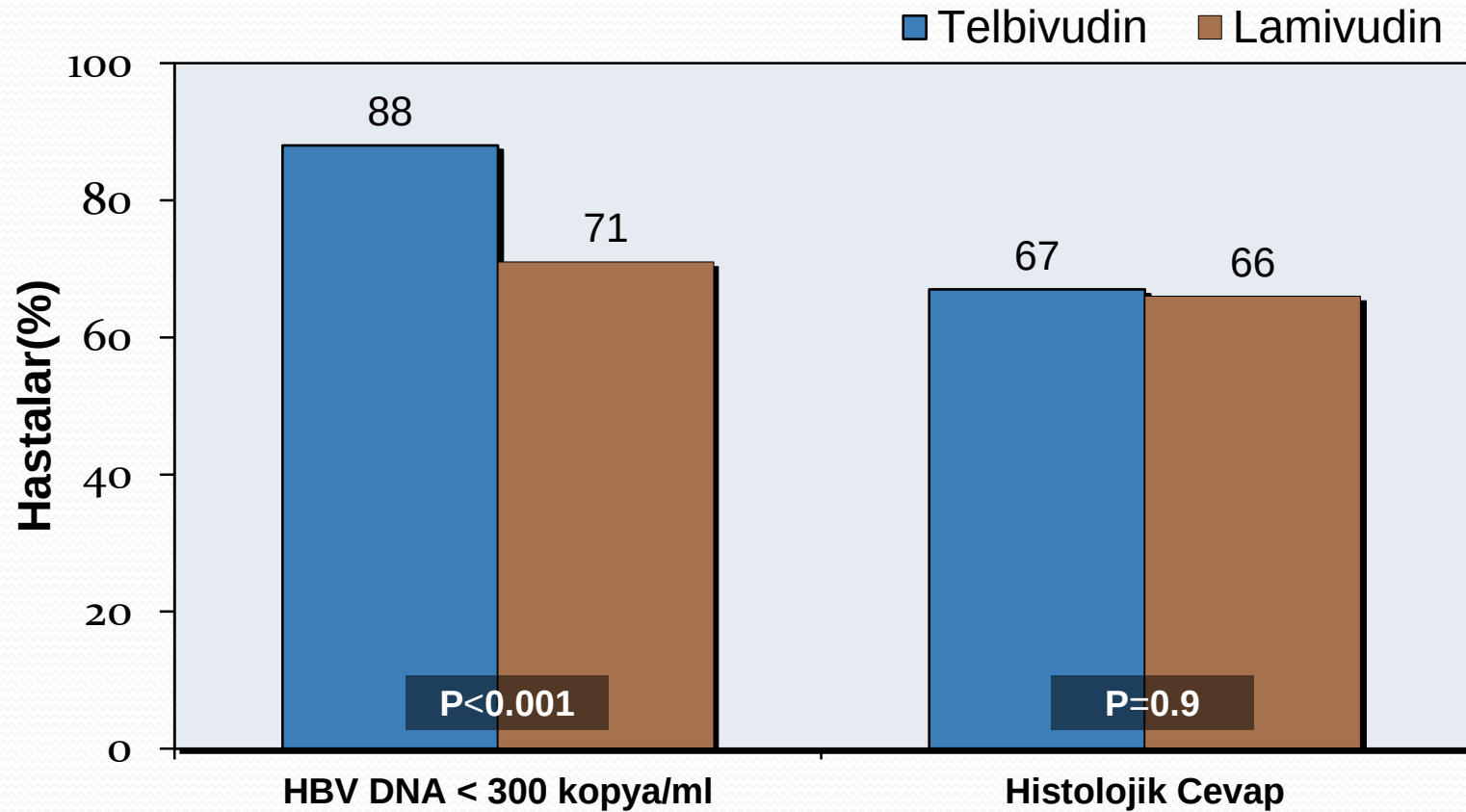
HBeAg POZİTİF HASTALAR: 52.HAFTA TEDAVİ YANITLARI



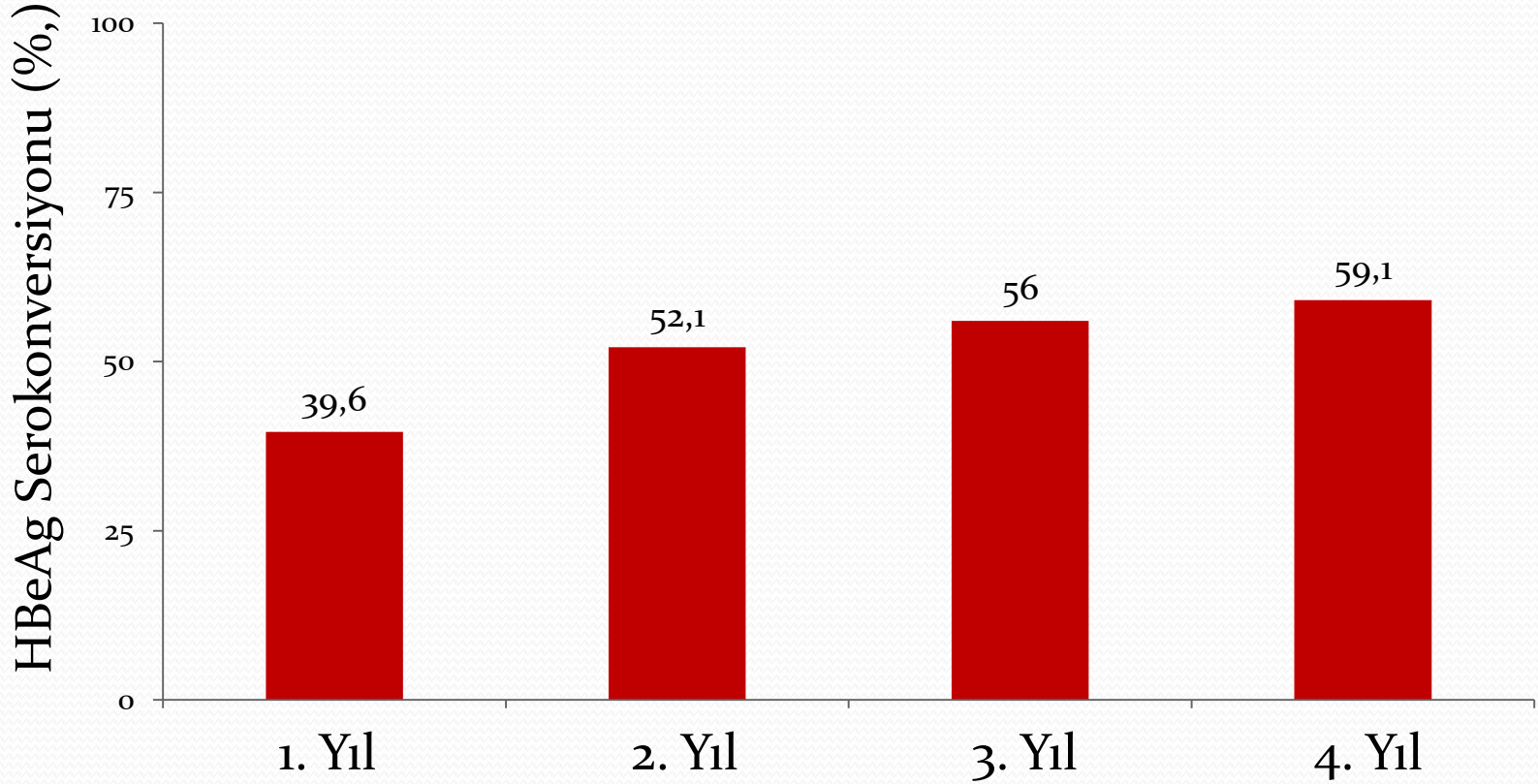
Telbivudine vs Lamivudin

GLOBE Çalışması Sonuçları

HBeAg NEGATİF HASTALAR: 52.HAFTA TEDAVİ YANITLARI

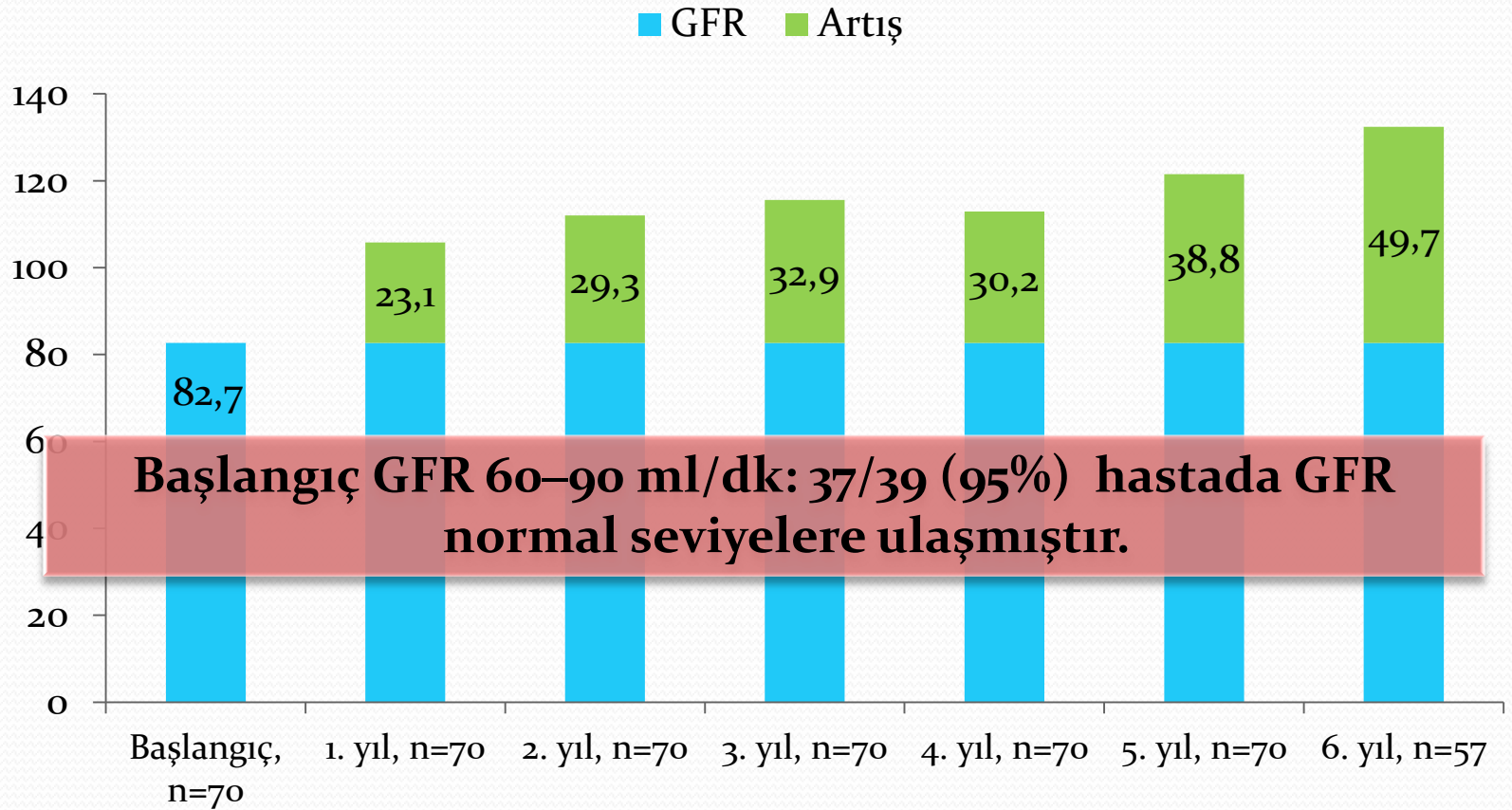


Telbivudin ile 4 Yıllık HBeAg Serokonversiyonu



*24. Haftada PCR negatifliği elde edilen düşük viral yüklü hastalar

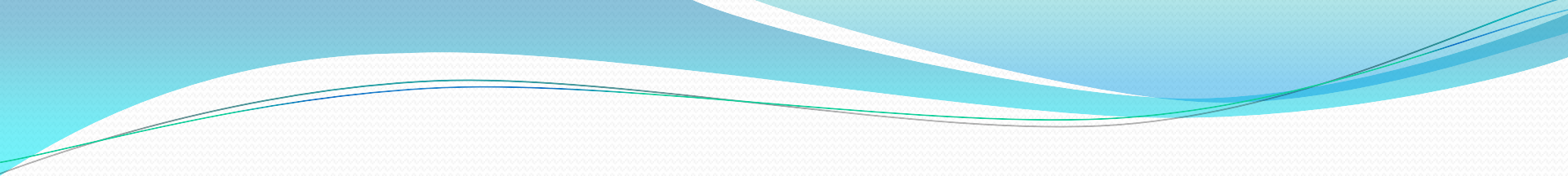
TELBİVUDİN ile GFR: 6 Yıllık Sonuçlar



Telbivudin

- Düşük HBV DNA yükü olan HBeAg pozitif ve ALT normalin iki katından fazla olan hastalarda tedavinin 2.yılında tespit edilemeyen HBV DNA oranı % 89 , HBeAg kaybı % 52; direnç oranı % 1.8 bulunmuştur¹.
- Bu grup hastalarda telbivudin fiyat avantajından dolayı iyi bir seçenek olabilir.
- **Tedavi deneyimli hastalarda tercih edilmemelidir.**

¹ Zeuzem et al. J Hepatol. 2009 Jul;51(1):11-20



Entekavir

Selected virologic, biochemical, and serologic endpoints at week 48, nucleoside-naïve patients

	(HBeAg-positive)		(HBeAg-negative)	
	Entecavir 0.5 mg (n = 354)	Lamivudine 100 mg (n = 355)	Entecavir 0.5 mg (n = 325)	Lamivudine 100 mg (n = 313)
HBV DNA*				
Proportion undetectable (<300 copies/mL)	67 percent*	36 percent	90 percent*	72 percent
Mean changes from baseline (log ₁₀ copies/mL)	-6.86*	-5.39	-5.04*	-4.53
ALT normalization ($\leq 1 \times$ ULN)	68 percent*	60 percent	78 percent*	71 percent
HBeAg seroconversion	21 percent	18 percent	NA	NA

* Roche COBAS Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/mL).

• p<0.05.

Chang TT et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2006;354(10):1001.

Histologic improvement and change in Ishak Fibrosis Score at week 48, nucleoside-naïve patients

	(HBeAg-positive)		(HBeAg-negative)	
	Entecavir 0.5 mg (n = 314)*	Lamivudine 100 mg (n = 314)*	Entecavir 0.5 mg (n = 296)*	Lamivudine 100 mg (n = 287)*
Histologic improvement (Knodel scores)				
Improvement*	72% ^Δ	62%	70% ^Δ	61%
No improvement	21%	24%	19%	26%
Ishak Fibrosis Score				
Improvement [◇]	39%	35%	36%	38%
No change	46%	40%	41%	34%
Worsening [◇]	8%	10%	12%	15%
Missing week 48 biopsy	7%	14%	10%	13%

%; percent.

* Patients with evaluable baseline histology (baseline Knodel Necroinflammatory Score ≥ 2).

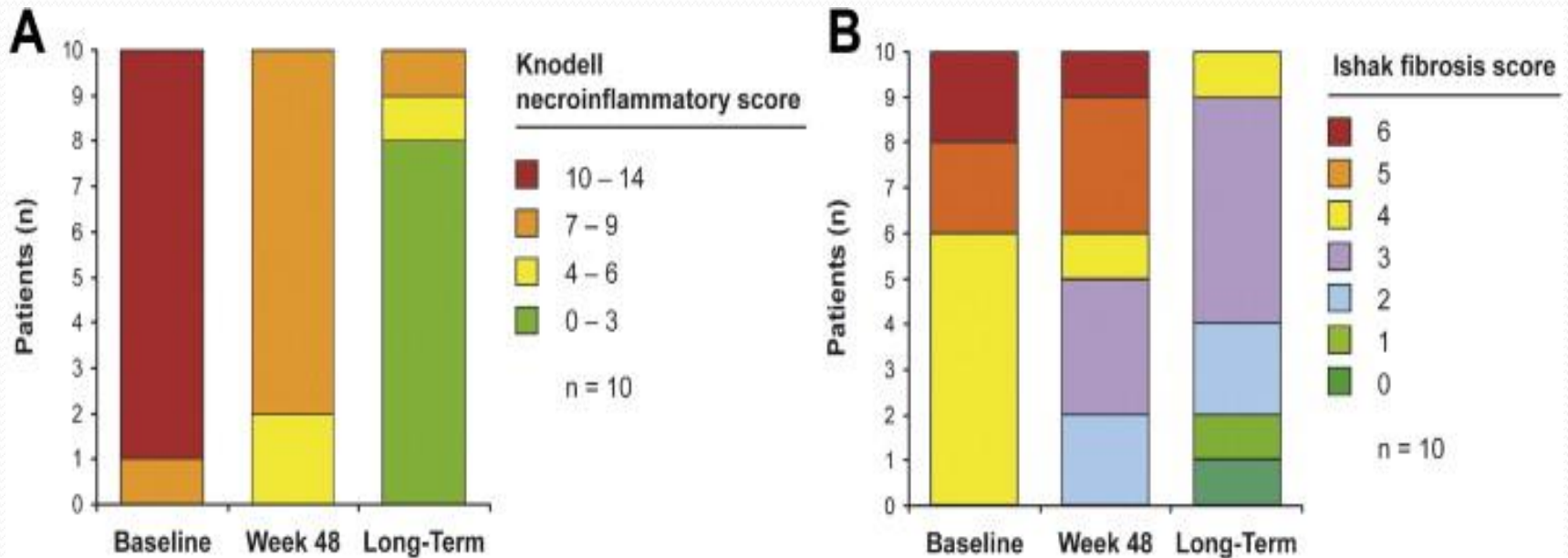
• ≥ 2 -point decrease in Knodel Necroinflammatory Score from baseline with no worsening of the Knodel Fibrosis Score.

^Δ $p < 0.05$.

[◇] For Ishak Fibrosis Score, improvement = ≥ 1 -point decrease from baseline and worsening = ≥ 1 -point increase from baseline.

Chang TT et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2006;354(10):1001.

Long-Term Treatment With Entecavir Induces Reversal of Advanced Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis B



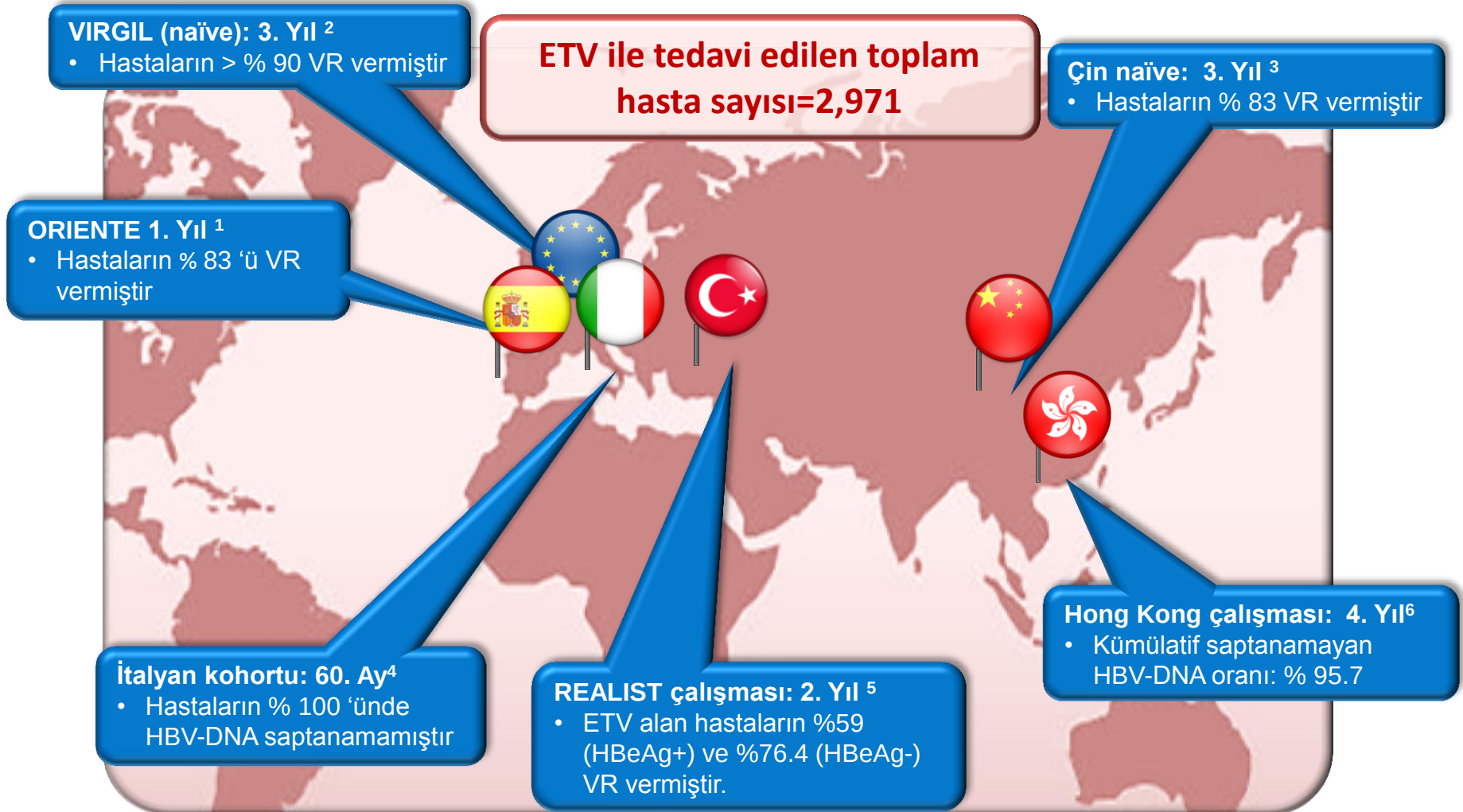
Knodel Skorunda ortalama 7.6 puan azalma

Ishak fibrosis skorunda ortalama 2.2 puan azalma

Sonuç: Uzun dönem entekavir kullanımı, ileri evre fibrozis ve sirozu geri döndürebilir

ETV ile Dünyanın Farklı Bölgelerinde Yapılmış Gerçek Yaşam Çalışmaları

Virolojik Yanıt



ETV ile Dünyanın Farklı Bölgelerinde Yapılmış Gerçek Yaşam Çalışmaları Yan Etki

VIRGIL²

ETV genelde olumlu bir güvenlik 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 güvenlik profili Çin'de ve kayıt çalışmalarında belirlenen güvenlik 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 **güvenlik ile ilgili hiç bir sorun bildirilmemiştir**

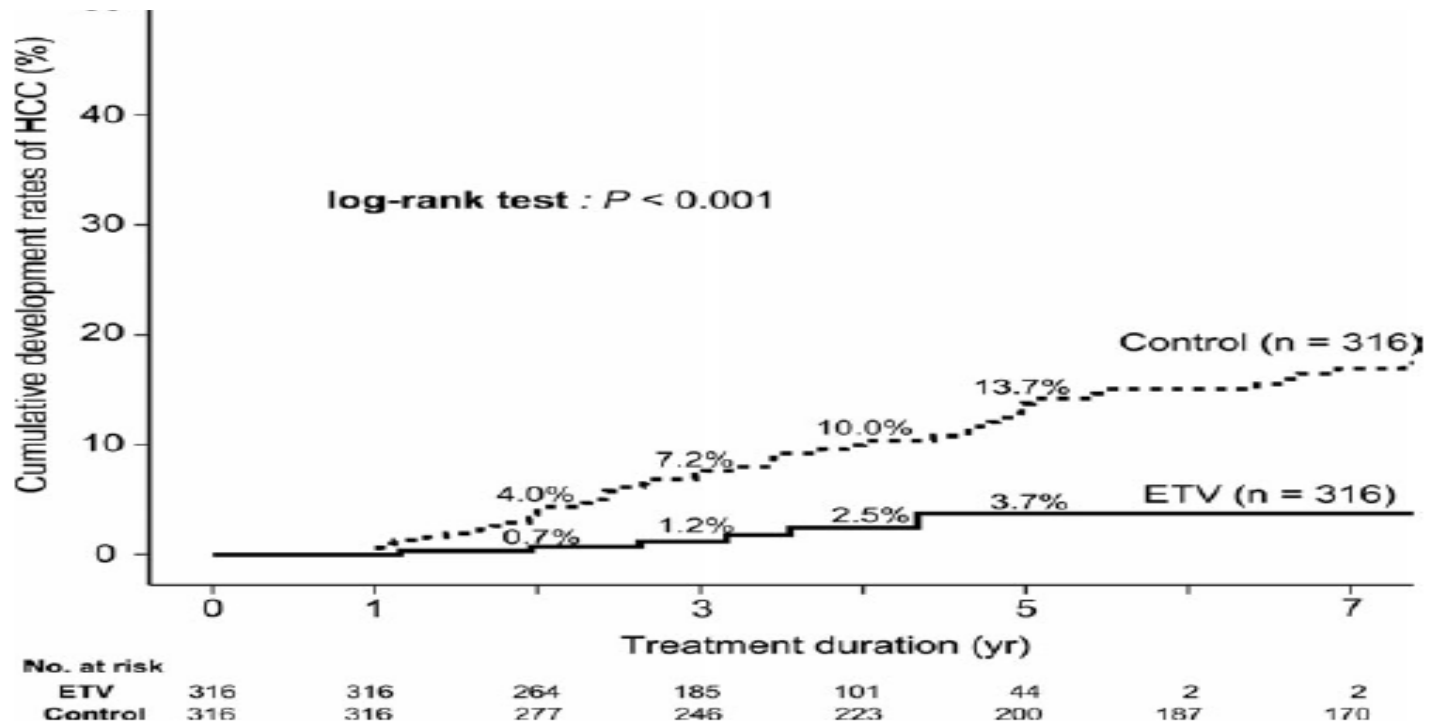
Hong Kong çalışması⁴

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

1. Buti M, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:535–42; 2. Zoutendijk R, et al. *Hepatology* 2011;54:443–51; 3. Lampertico P, et al. AASLD. Poster 366. Available at: http://www.natap.org/2012/EASL/EASL_87.htm. Accessed February 2013; 4. Seto WK, et al. EASL 2011. Poster 748; 5. Hou J, et al. AASLD 2012. Poster 392.

Long-Term Entecavir Treatment Reduces Hepatocellular Carcinoma Incidence in Patients With Hepatitis B Virus Infection

Tetsuya Hosaka,¹ Fumitaka Suzuki,¹ Masahiro Kobayashi,¹ Yuya Seko,¹ Yusuke Kawamura,¹ Hitomi Sezaki,¹ Norio Akuta,¹ Yoshiyuki Suzuki,¹ Satoshi Saitoh,¹ Yasuji Arase,¹ Kenji Ikeda,¹ Mariko Kobayashi,² and Hiromitsu Kumada¹



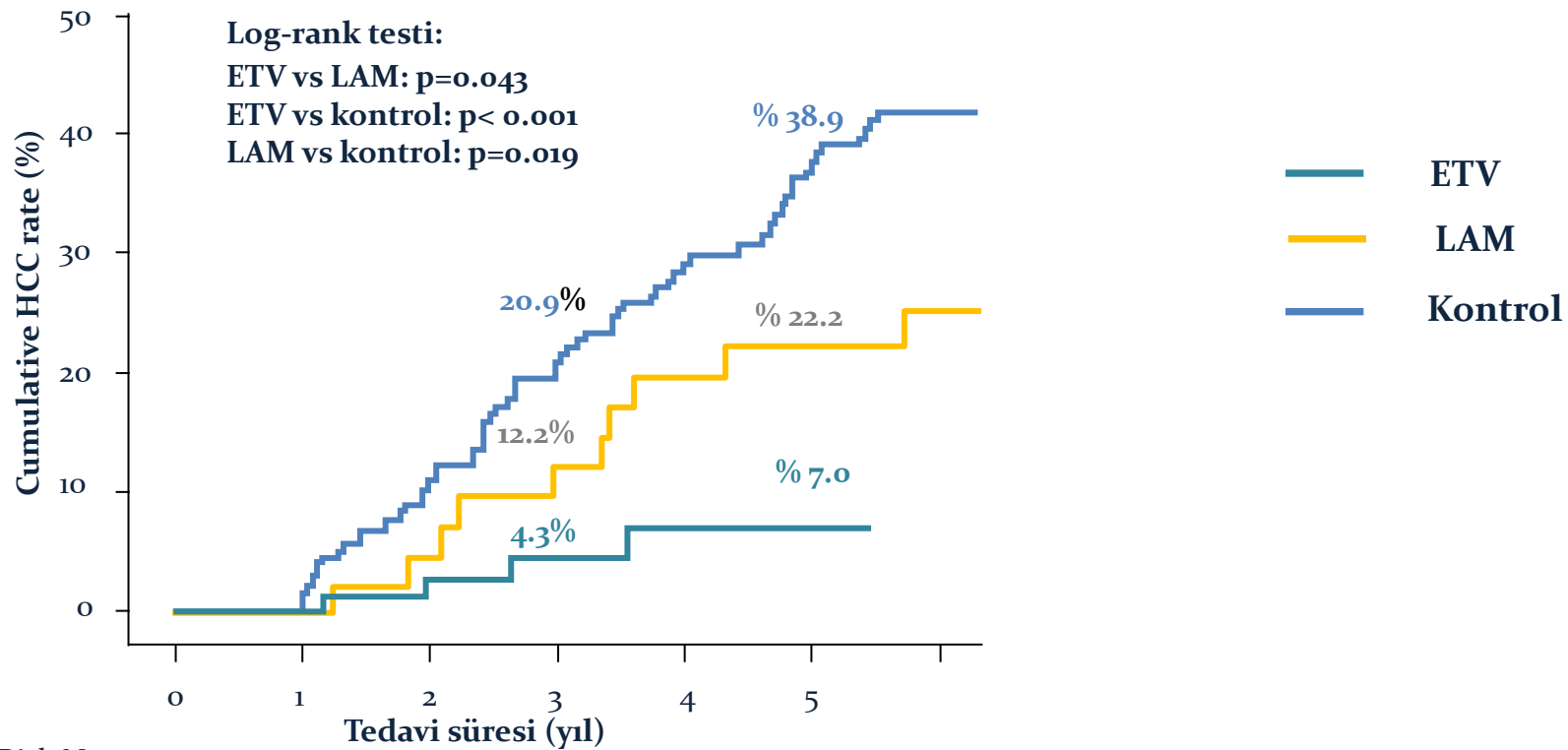
HEPATOLOGY

Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases

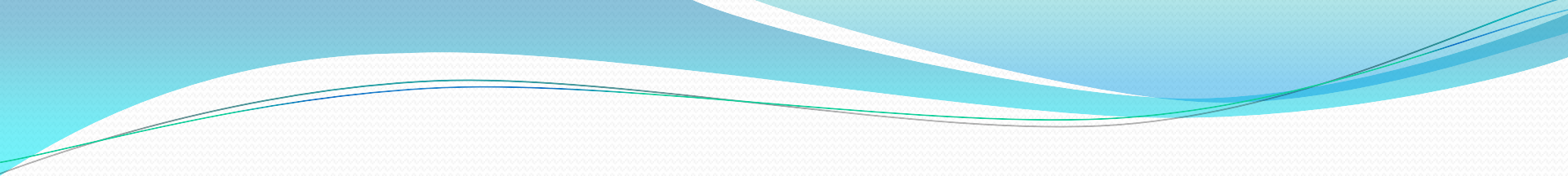
ETV ile HCC İnsidansında Azalma Saptanmıştır

ETV Tedavisi HCC insidansı LAM'den daha düşüktür

Siroz



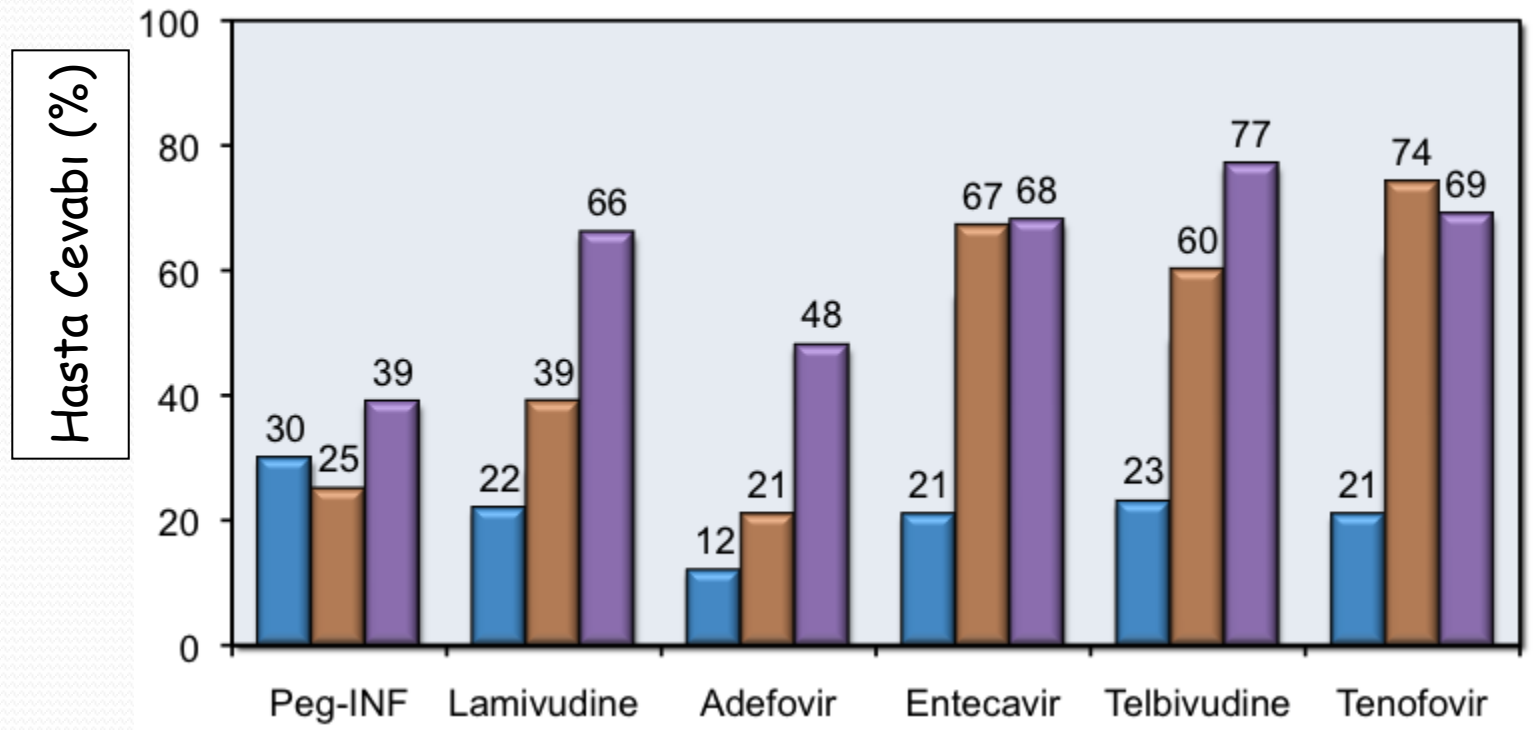
Risk No.						
LAM	49	49	41	35	32	29
ETV	79	79	72	53	35	17
Kontrol	85	85	76	65	54	47



Tenofovir

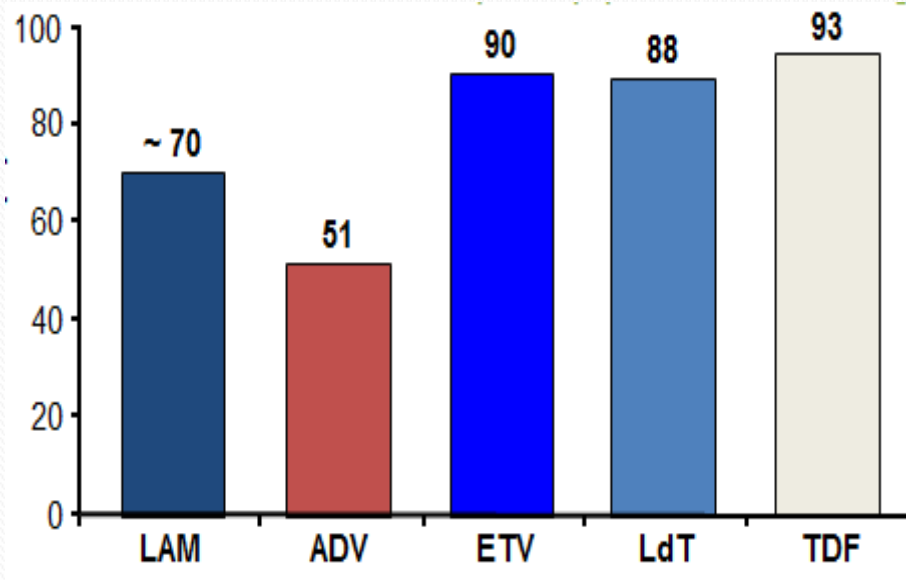
HBeAg Pozitif Olgularda 1 Yıllık Tedavi Sonuçları

■ HBe serokonversiyonu ■ Saptanamaz HBV DNA ■ Normal ALT



HBeAg Negatif Olgularda 1 Yıllık Tedavi Sonuçları

HBV DNA düzeyi saptanmayan olgular %



Bire bir benzer çalışmalar değil;
Çalışmaya katılan populasyonlar farklı,
Çalışma dizaynları farklı

7.Yılda Virolojik Baskılanma (STUDY 102-103)

Yanıt	HBeAg- Hastalar (Çalışma 102)		HBeAg+ Hastalar (Çalışma 103)	
	6.Yıl	7.Yıl	6.Yıl	7.Yıl
HBV DNA < 400 kopya/mL Intent-to-treat, % (n/N)	81.4 (281/345)	77.3 (269/348)	62.5 (157/251)	60.3 (149/247)
HBV DNA < 400 kopya/mL On treatment, % (n/N)	99.6 (283/284)	99.3 (271/273)	96.8 (167/169)	99.4 (159/160)

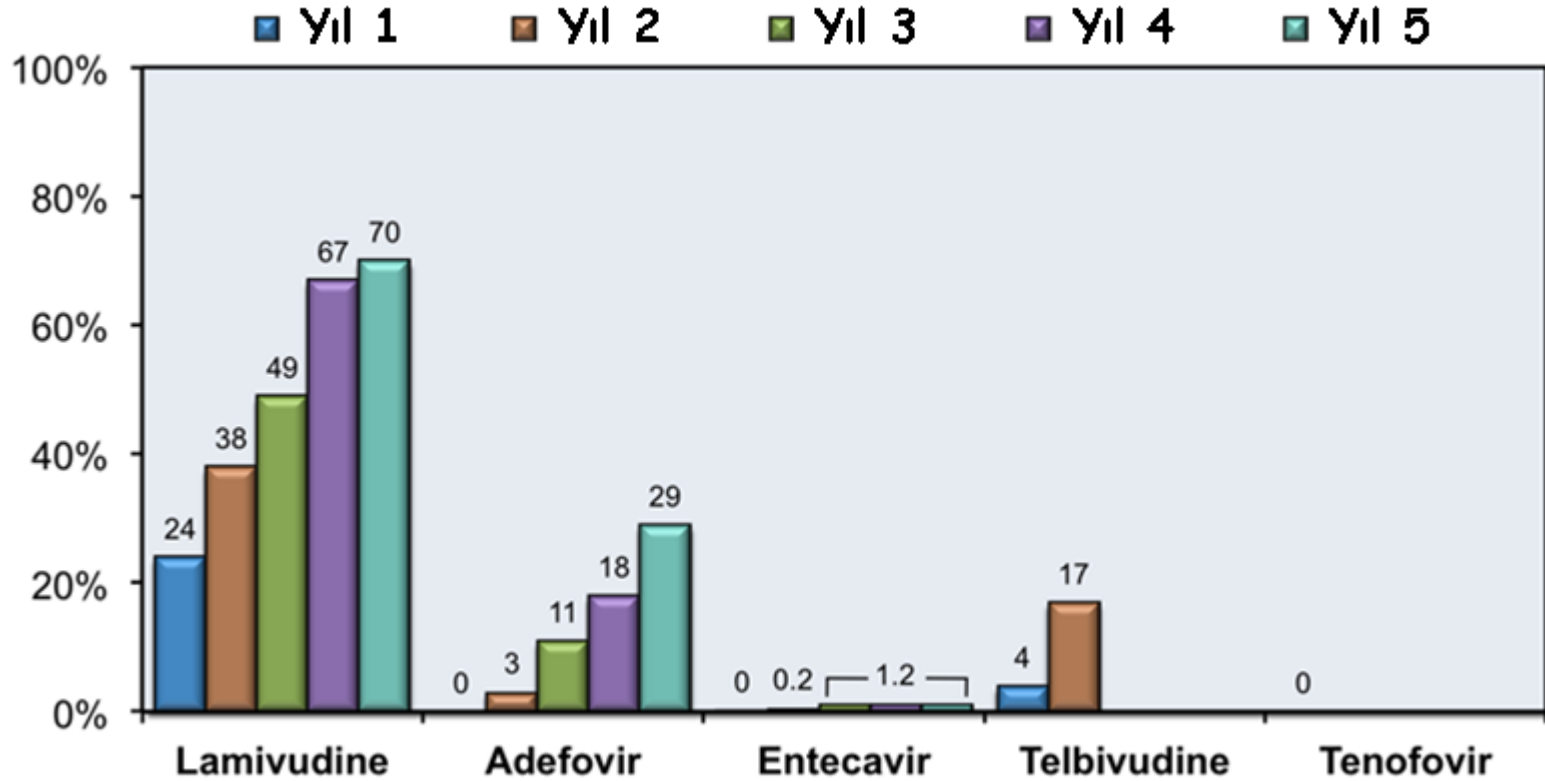
- 7 yılda
- ALT normalizasyonu (HBe Ag-) %84 ve (HBe Ag+) %74
- HBeAg kaybı/ serokonversiyon % 55 -40 (kümülatif)
- HBeAg+ hastalarda
 - %12 doğrulanmış HBsAg kaybı
 - %10 HBsAg serokonversiyon
 - Direnç saptanmamıştır

ADAPVEM

- 442 hasta (186 tedavi alan, 256 tedavi almayan)
- 7 tip ADAPVEM tanımlanmış
- LVD, LdT ve ADV gibi daha az potent ilaçlarla **ADAPVEMler** daha sık saptanmış
- Bu bir halk sağlığı sorunudur
- Oral antiviral tedavi alanlarda izlenmelidir

Antiviral Tedaviye Kümülatif HBV Direnç İnsidansı

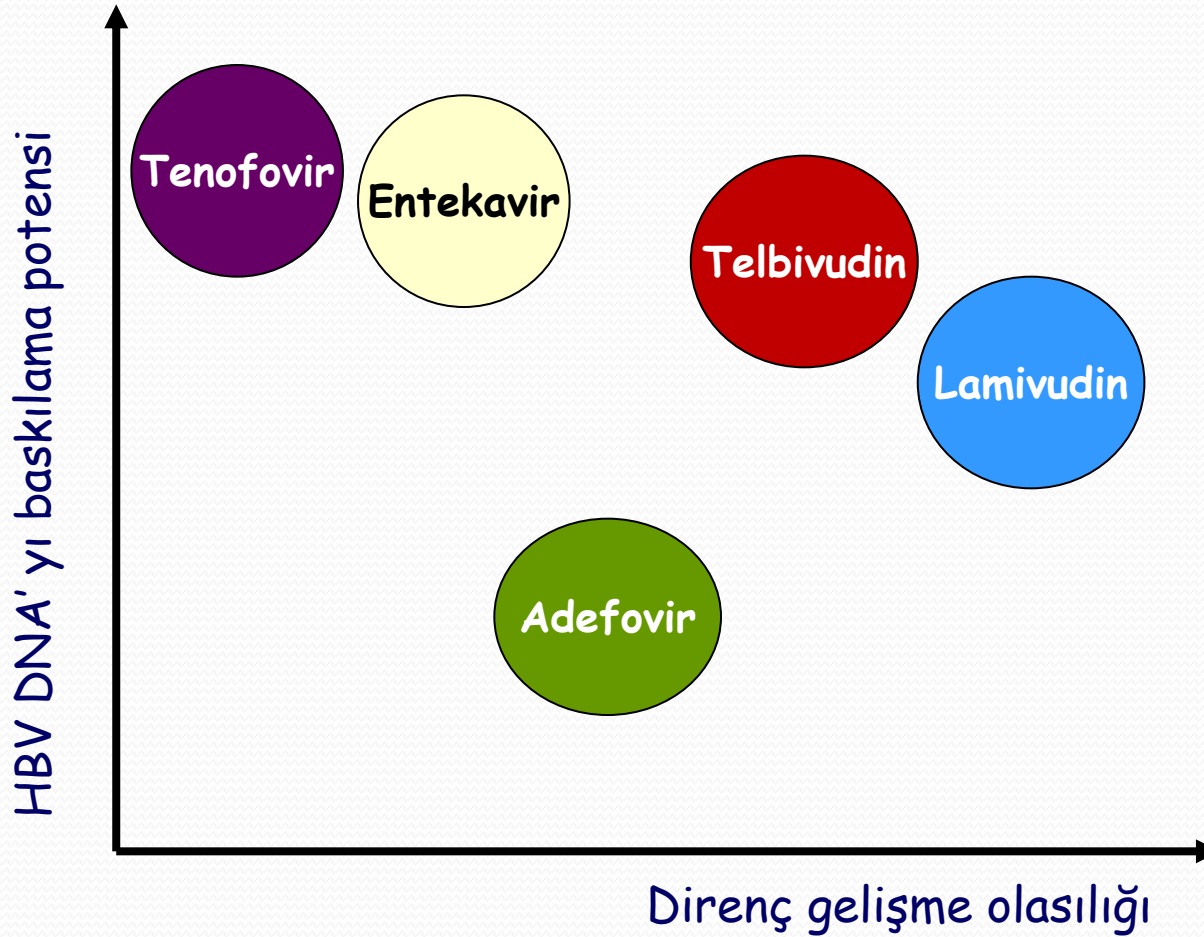
Saptanabilir HBV DNA Düzeyi Olan Hasta %



Oral Antiviral Ajanlara Direnç Gelişimine Neden Mutasyonlar

HBV variants	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Wild-type	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M +M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	R	R	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
A181T/V + N236T	R	R	S	R	I/R
L180M + M204V/I ± I169T± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

Nükleozid Analoglarının Potens ve Direnç Olasılığı



ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TEDAVİ

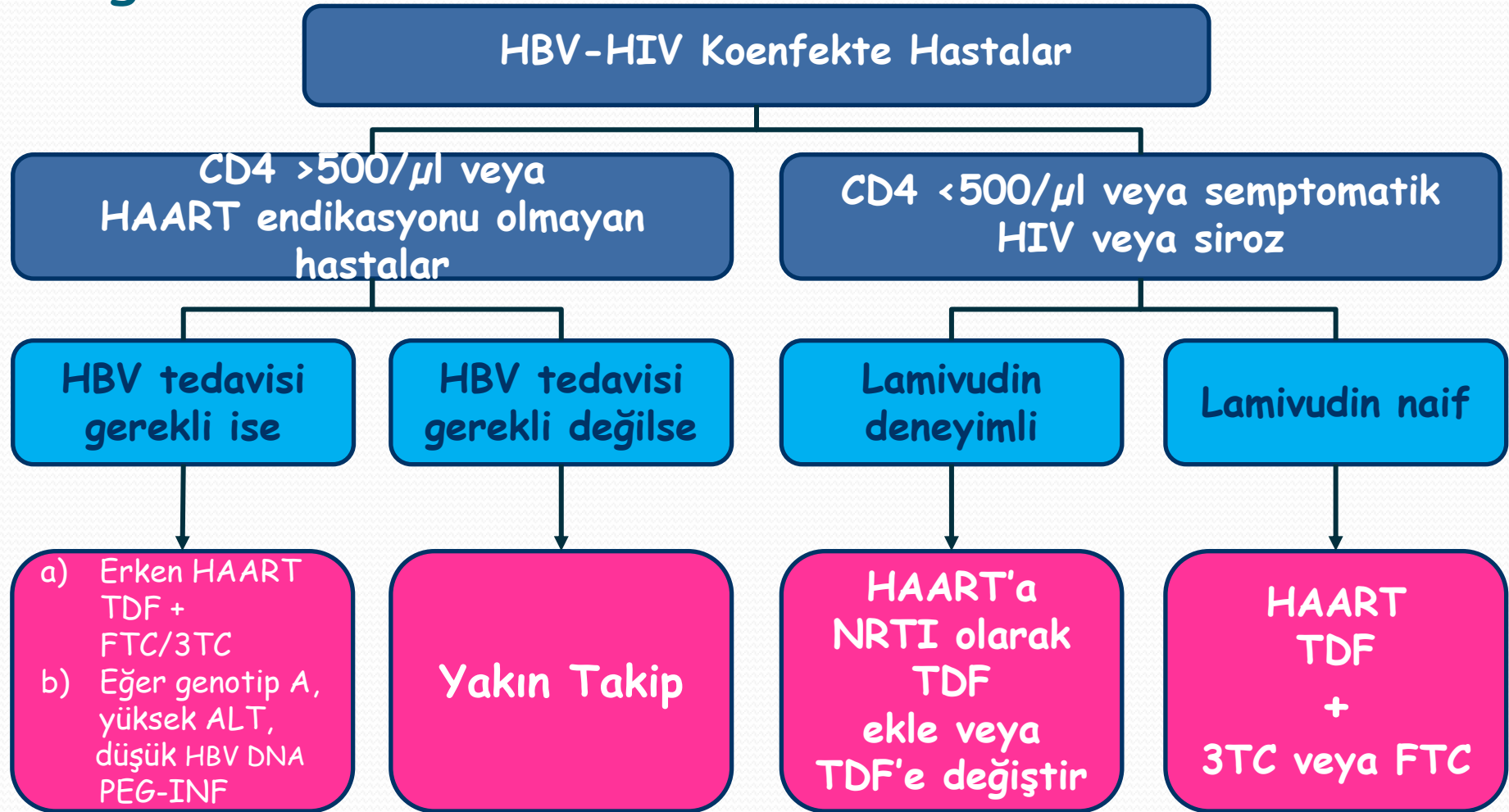
HIV + HBV

- KHB'li HIV-pozitif hastalar HAART tedavisi öncesi artmış siroz ve HCC riskine sahipti.
- Tenofovir ve emtrisitabin kombinasyonu ile tedavi edilen HIV hastalarında siroz gelişme riski ihmal edilebilecek durumdadır.
- KHB için tedavi endikasyonları HIV negatif hastalarda olduğu gibidir (HBV DNA düzeyi, ALT seviyesi, histolojik bulgular).

HIV + HBV

- Son HIV rehberlerinde HIV ve KHB'nin birlikte tedavi edilmesi önerilmektedir.
- Emtrisitabinle veya lamivudinle kombine tenofovir ve HIV'a etkili üçüncü bir ilaçla tedavi edilmelidir
- CD4 sayısı >500/ml olan hasta grubunda anti-HIV tedavisi başlanmadan önce KHB tedavisi yapılabilir, bu durumda HIV virusuna etkisi olmayan adefovir, telbivudin veya PEG-INF tercih edilmelidir.
- HIV direncine yol açabileceğinden dolayı tenofovir, lamivudin ve entekavir gibi ilaçlar tek başına HIV pozitif hastalarda kullanılmamalıdır.

HBV-HIV Koenfekte Hastalarda Tedavi Algoritması



HDV ile koinfekte hastalar

- HDV ile koinfekte hastalarda tek seçenek interferonlardır.
- Sadece aktif KHB düşünülüyorsa oral antiviral ilaçlar kullanılabilir

HCV + HBV

- Karaciğer hastalığı HCV ile ilişkilidir
- Hastaların çoğunda HBV DNA düzeyleri düşük veya tespit edilemez
- Hastaların önemli bir bölümünde viral yük dalgalanma gösterir, tedavi kararı vermeden önce uzun süre izlenmelidir.
- HCV için tedavi gören hastalarda HBV reaktivasyonu riski olduğundan yakın izlem yapılmalıdır.
- HBV reaktivasyonu görüldüğünde oral antiviral ilaçlarla tedavi edilmelidir.

Gebelik - HBV

- İleri fibrozisi bulunmayan ve yakın zamanda çocuk sahibi olmayı planlayan kadınlarda tedavi doğum sonrasına ertelenebilir
- Tedavi adayı olan ve ileri derecede fibrozisi olmayan hastalarda süresi belirli PEG İFN tedavisi uygulanabilir
- Gebelikte interferonlar kontendikedir
- İnterferon tedavisi süresince etkili kontrasepsiyon uygulanmalıdır

Gebelik - HBV

- Tenofovir ve telbivudin gebelik kategori B
- Lamivudin, adefovir ve entekavir kategorisi C
- En çok veri Lamivudin'de (HIV)
- Entekavir ile ilgili gebelerde deneyim yoktur
- Viral yükü yüksek (serum HBV DNA $>10^{6-7}$ IU/ml) gebe kadınlarda perinatal bulaşı engel olmak için gebeliğin son trimestirinde telbivudin, tenofovir kullanımı planlanabilir

Emzirme Dönemi

- Genellikle emzirme döneminde antiviral kullanımı önerilmez
Nukleos(t)ide analogları anne sütüne geçer
- Tenofovir: bir prodrug
HIV-infekte kadınlarda tenofovirin anne sütündeki konsantrasyonu önerilen bebek dozlarının % 0.03
- Tenofovirin emzirme döneminde kullanımı ile ilgili olumlu veriler literatürde yer alıyor. Güvenli olduğu ifade ediliyor.

Van Rompay K, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2093.

Benaboud S, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1315.

Gebelikte Hepatit B Yönetimi

- Nazlım Aktuğ-Demir, Ali Asan, Celal Ayaz, Mustafa Kemal Çelen, Şükran Köse, Ziya Kuruüzüm, Bahar Örmən, Neşe Saltoğlu, Murat Sayan, Fatma Sırmatel, Süda Tekin-Koruk, Necla Tülek, Nesrin Türker, Onur Ural, Saadet Yazıcı.

Gebelikte Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşi Raporu

Diyaliz ve Böbrek Nakli Hastaları

- Tüm diyaliz ve nakil hastaları HBV yönünden taranmalı ve seronegatif olanlar aşılanmalıdır.
- KHB'si olanlara İFN ve NA'lar verilebilir.
- Kullanılan oral antiviralin dozu kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır.
- Böbrek nakli olan hastalarda interferon tedavisi yerine oral antiviraller tercih edilir.
- Nakle gidecek HBsAg pozitif tüm hastalar oral antivirallerle tedaviye alınmalıdır.

Siroz, HBeAg (+)veya (-), HBV DNA tespit edilebilir düzeyde

Kompanse;

HBV DNA >2000 IU/ml ise tedavi et.

Tedavide LAM, ADF, ETV, LdT kullanılabilir.

LAM ve LdT yüksek direnç nedeniyle tercih edilmez

HBV DNA <2000 IU/ml ise ALT yüksek ise tedavi et

Siroz, HBeAg (+)veya (-), HBV DNA tespit edilebilir düzeyde

Dekompanse;

- Bu hastalar transplantasyon yapılabilen merkezlerde izlenmelidir
- Tedavide LAM(LdT)/ADF veya ETC kullanılabilir

Rehberler Hangi Ajan ile Başlamayı Öneriyor?

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).

The other three NAs may only be used in the treatment of CHB if more potent drugs with high barrier to resistance are not available or appropriate (A1).

Hepatol Int (2012) 6:531–561
DOI 10.1007/s12072-012-9365-4

GUIDELINES

Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update

Yun-Fan Liaw · Jia-Horng Kao · Teerha Piratvisuth · Henry Lik Yuen Chan · Rong-Nan Chien · Chun-Jen Liu · Ed Gane · Stephen Locarnini · Seng-Gee Lim · Kwang-Hyub Han · Deepak Amarapurkar · Graham Cooksley · Wasim Jafri · Rosmawati Mohamed · Jin-Lin Hou · Wan-Long Chuang · Laurentius A. Lesmana · Jose D. Sollano · Dong-Jin Suh · Masao Omata

Recommendation 5 Treatment-naïve patients can be treated with conventional IFN 5–10 MU 3 times per week (IB) or Peg-IFN- α_{2a} 180 μ g weekly or Peg-IFN- α_{2b} 1–1.5 μ g/kg weekly (IA), ETV 0.5 mg daily (IA), TDF 300 mg daily (IA), ADV 10 mg daily (IB), LdT 600 mg daily (IB), or LAM 100 mg daily (IB). Thymosin α 1.6 mg 2 times per week can also be used (IB). ETV or TDF is the preferred nuc.

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. Interferon remains one of the first-line options for patients who do not have cirrhosis. Please refer to recommendations 15, 16, 20–24, 31 and 40, and tables 8, 9, 10e, and 11–13.

Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)

▶ HBV DNA 10^4 kop/ml veya üzerinde

+

▶ Karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 6 veya fibroz ≥ 2

“Karaciğer sirozunda HBV DNA’sı pozitif olan hastalar raporda belirtilmek şartıyla tedaviye başlanabilir”

Sağlık Uygulama Tebliği - SUT

▶ İFN veya peg İFN

↪ ALT > 2XNÜL

↪ HBeAg negatif → HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml ($10^4 - 10^7$ kopya/ml)

↪ HBeAg pozitif → HBV DNA $\leq 10^9$ kopya/ml ($10^4 - 10^9$ kopya/ml)

▶ Oral antiviraller

↪ Erişkin hastalarda LAM veya LdT veya TDF veya ETV

↪ 16-18 yaş grubunda LAM veya TDF veya ETV

SUT Tedavi Süresi

- ▶ İFN veya peg İFN
 - ↪ En fazla 48 hafta
- ▶ Oral antiviral tedavinin sonlandırılması
 - ↪ HBsAg negatif hastalarda anti-HBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay

SUT Tedavi Değişimi

► Oral antiviral tedavi sürerken

- ↪ HBV DNA'nın negatif iken pozitifleşmesi veya 10 kat yükselmesi durumunda başka antivirale geçilebilir veya eklenebilir
- ↪ LAM veya LdT kullanan hastalarda tedavinin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde ise diğer oral antiviraller kullanılabilir
- ↪ TDF veya ETV tedavisi alanlarda bir yıl sonunda HBV DNA pozitif ise bu iki antiviral arasında geçiş yapılabilir veya bu iki ilaç birlikte kullanılabilir

SUT Tedavi Değişimi

► Oral antiviral tedavi sürerken

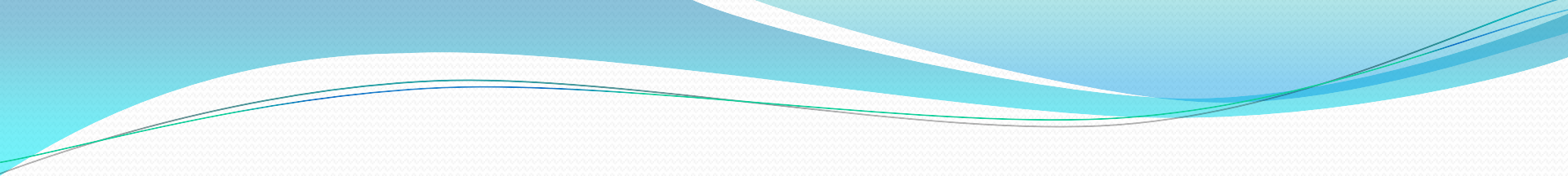
- ↪ ADV tedavisi alanlarda koşul aranmaksızın TDF veya ETV'ye geçilebilir
- ↪ Kullanılan antivirale karşı yan etki gelişmesi durumunda koşul aranmaksızın bir başka antivirale geçilebilir

SUT Özel Durumlar

- ▶ İmmünsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi
 - ↪ HBsAg pozitif hastalarda ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın uygulanmakta olan diğer tedavisi süresince ve bu tedaviden sonraki en fazla 12 ay boyunca LAM veya LdT veya TDF veya ETV kullanılabilir
 - ↪ HBsAg negatif, HBV DNA pozitif ve/veya anti-HBc pozitif ise ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın LAM veya LdT veya TDF veya ETV kullanılabilir kullanılabilir
 - ↪ Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca antiviral tedavi kullanılabilir

SUT Özel Durumlar

- ▶ HBV'ye bağlı karaciğer hastalığından dolayı karaciğer nakli yapılan hastalar veya anti-HBc pozitif kişiden karaciğer alan hastalarda tedavi
 - ↪ Biyopsi, viral seroloji, ALT seviyesi ya da HBV DNA bakılmaksızın oral antiviral tedavi verilebilir
- ▶ Oral antiviral tedavi alan hastalarda gebelik durumunda oral antiviral değişiminde genel koşullar aranmaz



SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER...