

Kronik Hepatit B'li Hastalarda Oral Antiviral Tedavilerin Değerlendirilmesi

Özer Yıldırım D¹, Mıstık R², Kazak E², Ağca H³, Heper Y², Yılmaz E², Akalın H²

1 Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

2 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
A.D

3 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.



- Dünyada;

- iki milyar kişi hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış
- yaklaşık 400 milyon hepatit B olgusu
- her yıl yaklaşık 500-700 bin kişinin HBV ile ilişkili hastalıklar sonucu yaşamını kaybettiği tahmin edilmekte

- kronik hepatit B (KHB) tedavisinde amaç;
 - HBV replikasyonunu baskılamak
 - karaciğer hastalığının siroz, karaciğer yetmezliği veya HCC'ye ilerlemesini, transplantasyon ihtiyacı oluşmasını engellemek

- nükleot(z)id analogları;
 - HBV'nin replikasyonunu durdurarak etkilerini gösteren
 - özellikle dekompanse sirozlu hastalarda interferonlar kullanılamayacağı için alternatifi olmayan ilaçlar

amaç

- KHB nedeniyle en az bir yıldır tedavi alan hastaların
 - demografik özellikleri
 - aldıkları tedaviler ve süreleri
 - tedavi değişiklikleri
 - yan etki profilleri
 - moleküler, serolojik, biyokimyasal özellikleri karşılaştırılarak tedavi grupları arasındaki benzer ve farklı özelliklerin belirlenmesi

gereç ve yöntem

- Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği
- 01.01.2005-31.12.2012 arasında başvuru
- KHB için en az bir yıldır oral antiviral tedavi alan
- 18 yaş üstü hastalar

Çalışmaya alınmama kriterleri

- onsekiz yaş altı
- dekompanse karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser olan
- immünsupresif ve steroid tedavisi alacaęı için antiviral tedavi bařlanan
- takipleri dış merkezde yapılıp tetkik amaçlı başvuranlar

sonuçlar

- Çalıřmaya 112 hasta dahil edildi

Tedavi	LAM	ETV	TDF	LdT	ADV	Komb
Hasta Sayısı	48 (%42,8)	45 (%40,1)	10 (%8,9)	5 (%4,4)	1	3
Ort ALT İÜ/L	63 İÜ/L	160 İÜ/L	136 İÜ/L	65,8 İÜ/L		
Tedavi süresi ortalama (ay)	34,6	36,5	37,8	13		

Tedavi	Lamivudin	Entekavir	Tenofovir	Telbivudin
HBeAg pozitif	6 (%12,5)	13 (%28,8)	5 (%50)	-
HBeAg negatif	41 (%85,4)	31 (%68,8)	5 (%50)	5 (%100)
Sonuç yok	1	1	-	-
Toplam	48	45	10	5

6. Ay HBV DNA negatifliđi

Tedavi	Lamivudin	Entekavir	Tenofovir	Telbivudin
HBV DNA negatiflik %	% 80,9	% 73	Veri yok	Veri yok

- lamivudin ve entecavir $p=0,731$ (fark yok)

12. Ay HBV DNA negatifliđi

Tedavi	Lamivudin	Entekavir	Tenofovir	Telbivudin
HBV DNA negatiflik %	%96,5	% 78,7	%85	Hasta sayısı az

- Lamivudin ve entekavir $p < 0,05$ (fark var)
- Lamivudin ve tenofovir $p = 0,356$ (fark yok)

tedavi deęişiklięi

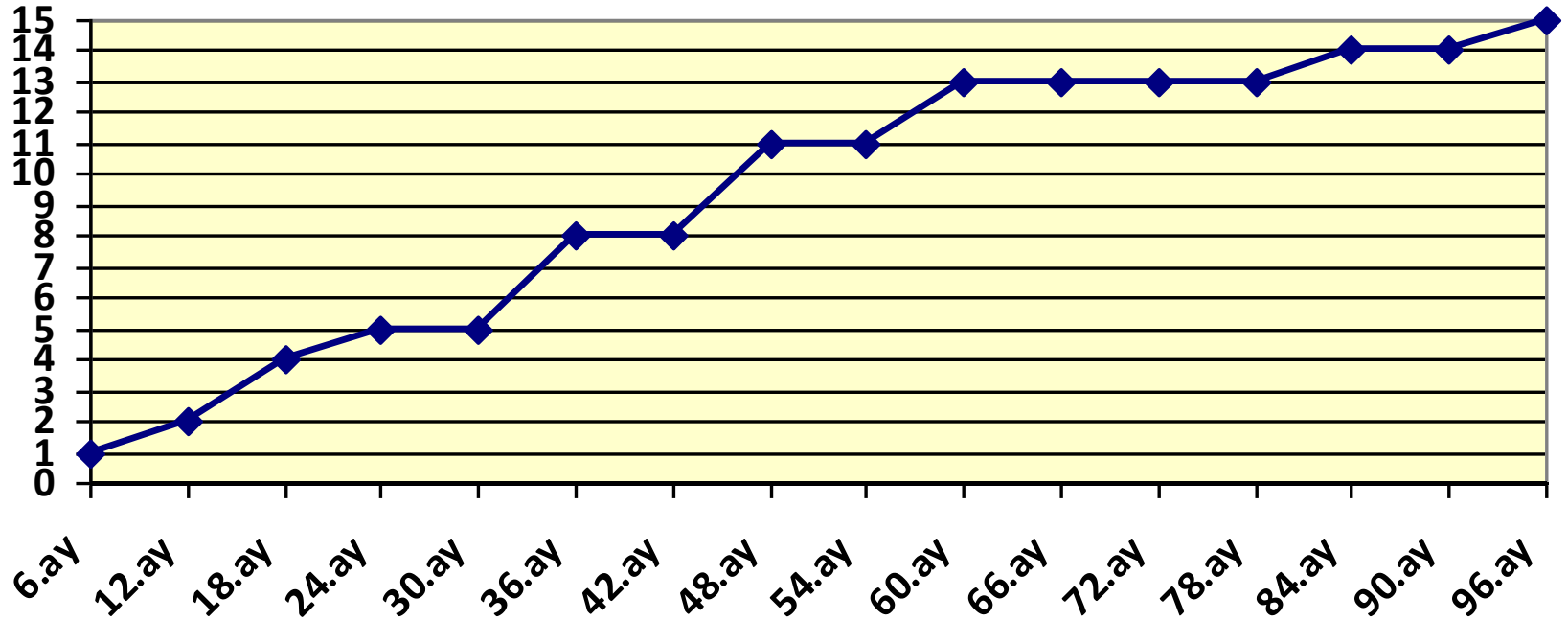
Tedavi	LAM	ETV	TDF	LdT	ADV	Komb
Değişen Sayı	15 (%31,2)	6 (%13)	0	1 (%20)	1	1
Değişmeye n Sayı	33	39	10	4	0	2
Toplam Sayı	48	45	10	5	1	3

- lamivudin ve entekavir ($p=0,05$) (fark yok)
- lamivudin ve telbivudin ($p=1$) (fark yok)

tedavi deęiřimi

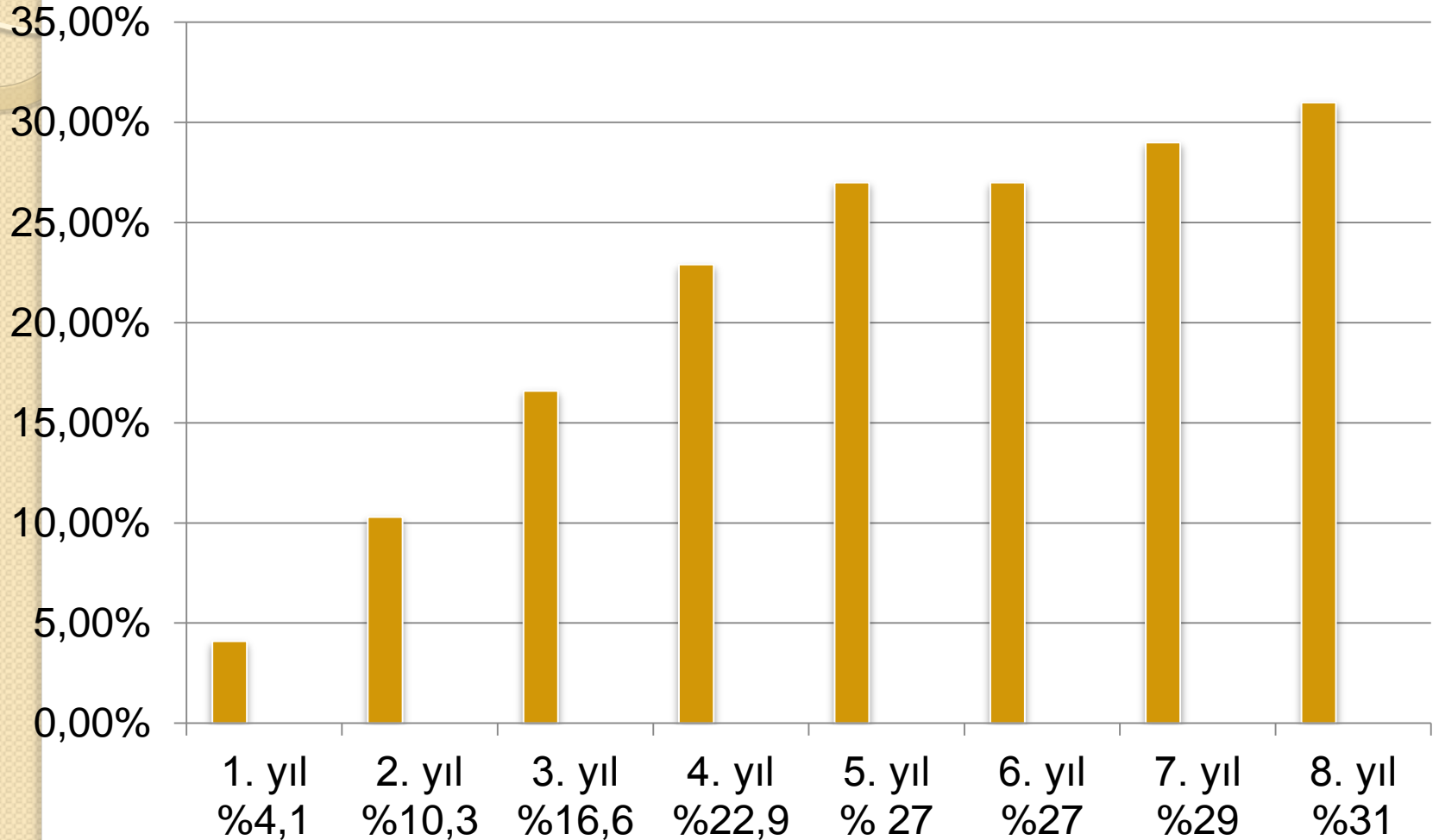
Tedavi	Lamivudin	Entekavir	Telbivudin	Adefovir
Genotipik direnç	3 (%20) (1 YMDD)	1 (%16,6)	-	-
Fenotipik direnç	12 (%80)	4 (%66,6)	-	1
Dięer	-	1 (gebelik planı)	1 (CK yükseklięi)	-
Toplam	15	6	1	1

lamivudin tedavisi kesilen hasta sayısının aylara göre dağılımı

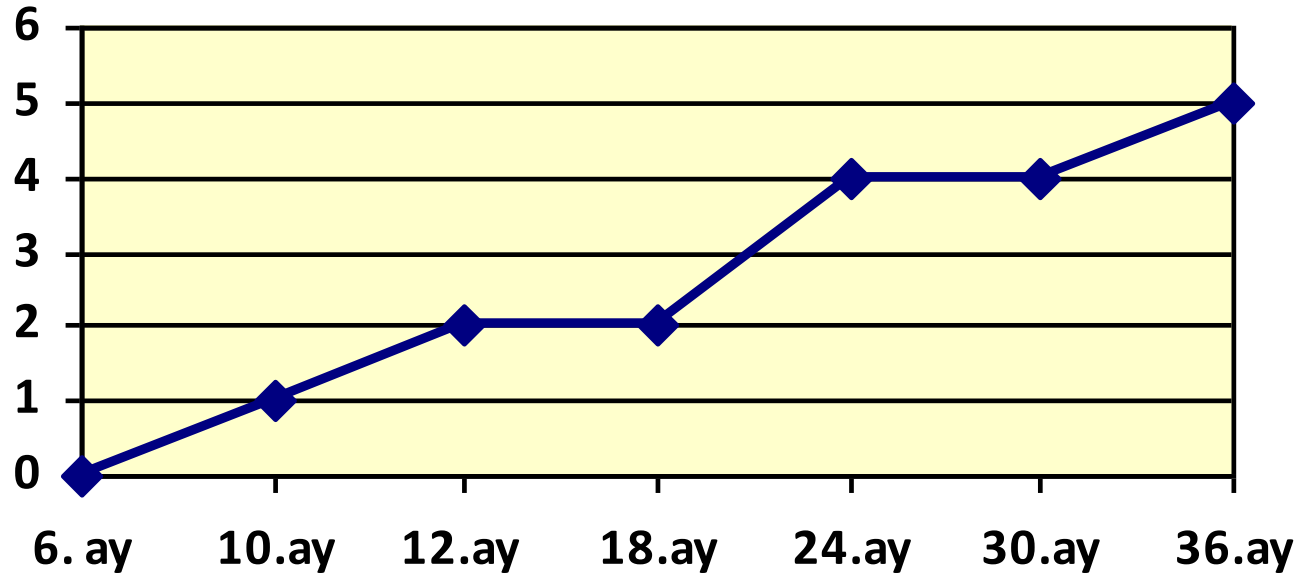


Aylar	6	12	18	24	36	48	60	84	96
Hasta sayısı	1	1	2	1	3	3	2	1	1

lamivudin direncinin yıllara göre dağılımı

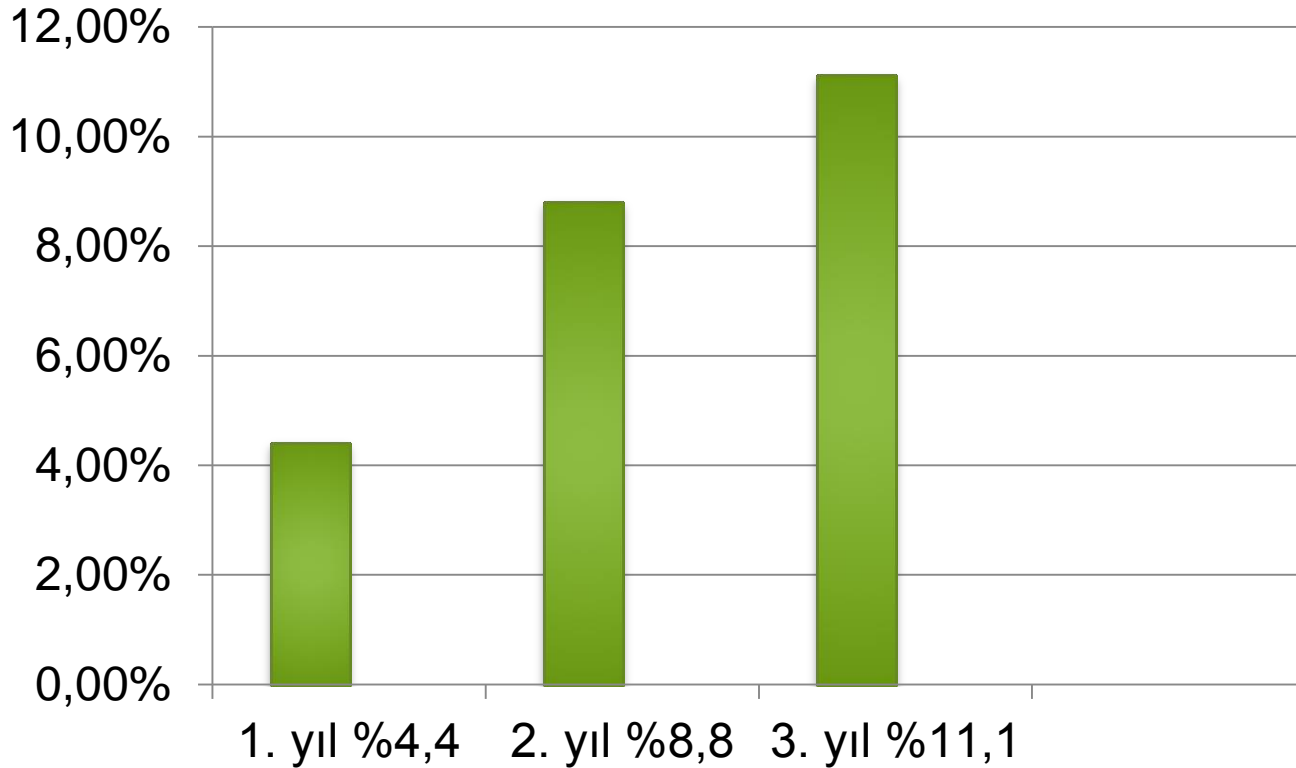


entekavir tedavisi kesilen hasta sayısının aylara göre dağılımı



Aylar	10	12	24	36
Hasta Sayısı	1	1	2	2

entekavir direncinin yıllara göre dağılımı



yan etki

Tenofovir	1 hasta P düşüklüğü, krea yüksekliği	İlaç doz ayarı
	2 hasta osteopeni	Kemik dansite kaybı tedavi kesilmesini gerektirecek düzeyde deđil
	1 hasta osteoporoz	Kemik dansite kaybı tedavi kesilmesini gerektirecek düzeyde deđil
Entekavir	1 hasta krea yüksekliđi	İlaç doz ayarı
Telbivudin	1 hasta CK yüksek	Tedavi kesilmesi

tartışma

- lamivudin kronik hepatit B tedavisinde dünya genelinde en çok kullanılan ilaç
- tedavi süresinin uzaması ile direnç gelişme oranı da artmakta(1, 2, 3, 4, 5. yıllarda sırasıyla %14, %38,%57,%67 ve %70)

- çalışmamızda 5 yıllık lamivudin tedavisi ile direnç oranlarımız % 27 düzeyinde
 - hasta popülasyonumuz için lamivudin tedavisinin hala çok iyi bir seçenek
- olgularımızın çoğunun HBeAg negatif olması ve düşük viral yükü olanlarda tercih edilmesi direncin daha az oranda görülmesine neden olmuş olabilir

- entekavir, HBV'li olgularda oldukça yüksek etkiye sahiptir
- beş yıllık tedavide genotipik rezistans ve genotipik rezistansla ilişkili virolojik breakthrough oranları sırasıyla %1,2 ve %0,8 olarak bildirilmiştir
- lamivudin direnci olan hastalarda ise 5 yıllık entekavir tedavisine direnç oranları %51 bulunmuştur

Lin CL, Kao JH, Hepatitis B viral factors and treatment responses in chronic hepatitis B. J Formos Med Assoc 2013;112:302-11


Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. Entecavir Resistance Is Rare in Nucleoside Naive Patients With Hepatitis B. Hepatology 2006;44: 1656-65

bizim çalışmamızda entekavir tedavisi kullanan 45 hastanın

- 5'inde (%11,1) direnç dřnlmř;
- bir hastanın ise gebelik istemi nedeniyle tedavisi deęiřtirilmiřtir

entekavir direnç oranlarımızdaki yükseklik,

- direnç gelişen hastalarımızda fenotipik direncin (ALT ve HBV DNA yükselmesi) genotipik direnci yansıtmadığı veya
- hastaların bahsetmedikleri daha önce kullandıkları lamivudin ile ilişkili olabileceği kanaatine varılmıştır

- 
- tenofovir kullanan hastaların hiçbirinde tedavi ile direnç gelişimi görülmemiştir
 - bir yıllık izlemde HBV DNA kaybı açısından en etkili tedaviler lamivudin ve tenofovir olarak bulunmuştur

sonuç

- tenofovir ve entekavir kronik hepatit B tedavisinde potent antiviral ilaçlar ve rehberlerde ilk seçenek olarak önerilmekte
- hasta popülasyonumuz için direnç oranları göz önüne alındığında lamivudinin 8 yıllık direnç oranlarının hastalarımızın 1/3' düzeyine ulağması nedeniyle tedavide potent antiviral ilaçların kullanılmasının daha doğru olacağı kanısına varıldı