

Olgu Sunumu

LAM Tedavisi Sırasında Direnç Gelişen HBeAg(+) Kronik HBV Enfeksiyonu

Alper Şener

Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları

ÇANAKKALE

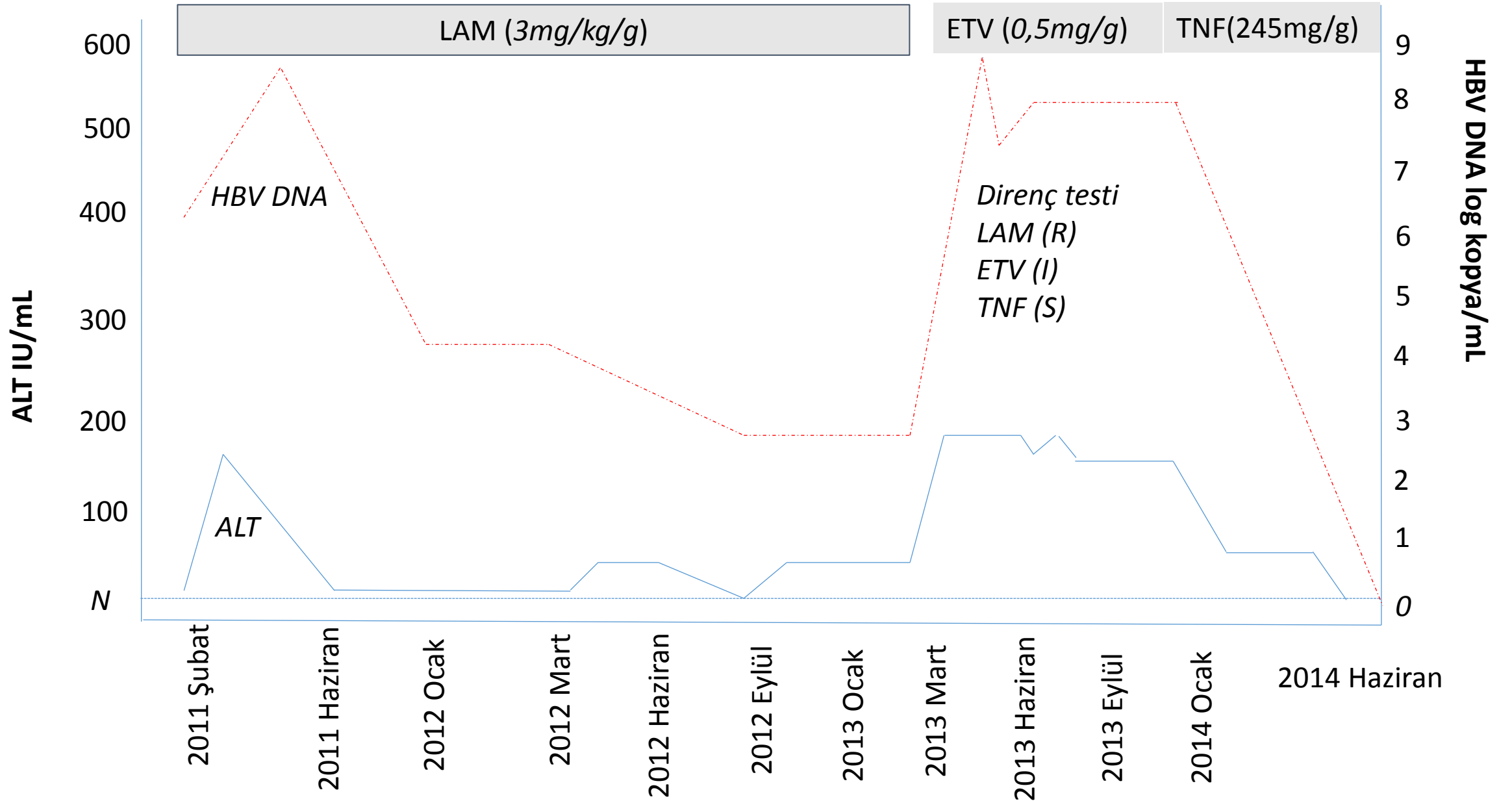
dr.alpersener@gmail.com

İlk tanı-Şubat 2011

- U.Ü.,15 yaşında erkek hasta,
- Anne Kronik HBV
(HBeAg(-), 13 yıldır, inaktif taşıyıcı, IFN+LAM tedavisi yıllar önce almış)
- HBsAg(+), HBeAg(+), AntiHBe(-),
- Anti HBc IgM(-),anti HCV(-), antiDelta IgM (-)
- AST:26 IU/mL
- ALT:76 IU/mL
- HBV DNA: 2×10^7 kopya/mL
- KC USG: ince granüler paternde artış

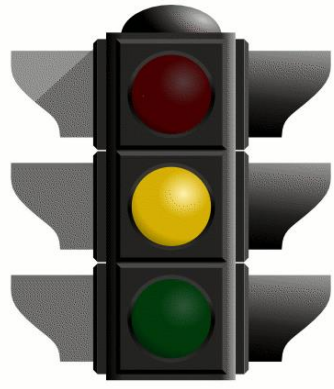
Takip- Haziran 2011

- AST:140IU/mL
- ALT:194IU/mL
- HBV DNA: 2×10^9 kopya/mL
- Biyopsi (dış merkez-çocuk gastroenteroloji):
F4, HAI 12
- LAM:3 mg/kg/g
- Aylık kontrole çağılıyor



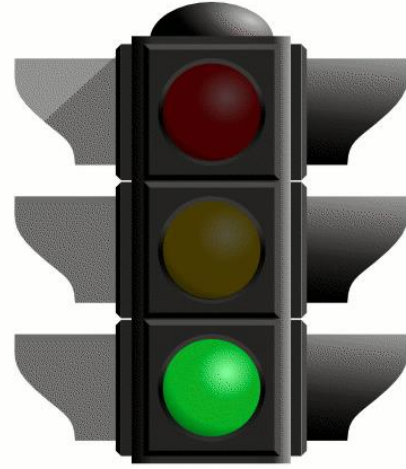
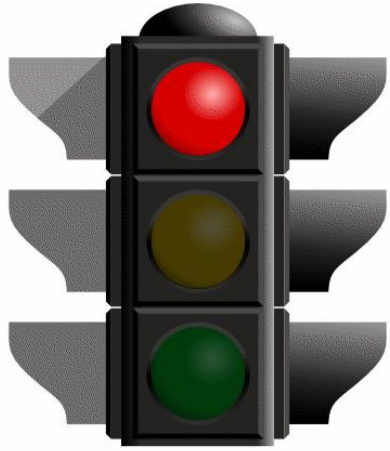
U.Ü.	Sekans analizi
Genotip	D, subtip D1
<i>RT</i> domain mutasyonu	H124D, Y135S, V173L, L180M, M204V, N248H
<i>SHB</i> protein mutasyonu	T127P, E164D, I195M
<i>SHB</i> protein escape mutasyonu	E164D (HBIg escape mutasyon), I195M (LAM, LdT ADAPVEM'i)

İlaç	Mutasyon	Direnç analizi
Lamivudine, Zeffix [®]	173L,180M,204V	R
Adefovir, Hepsera [®]	yok	S
Entecavir, Baraclude [®]	204V,180M	I
Tenofovir DF	yok	S
Telbivudine, Tyzeka [®] , Sebivo [®]	204V	R



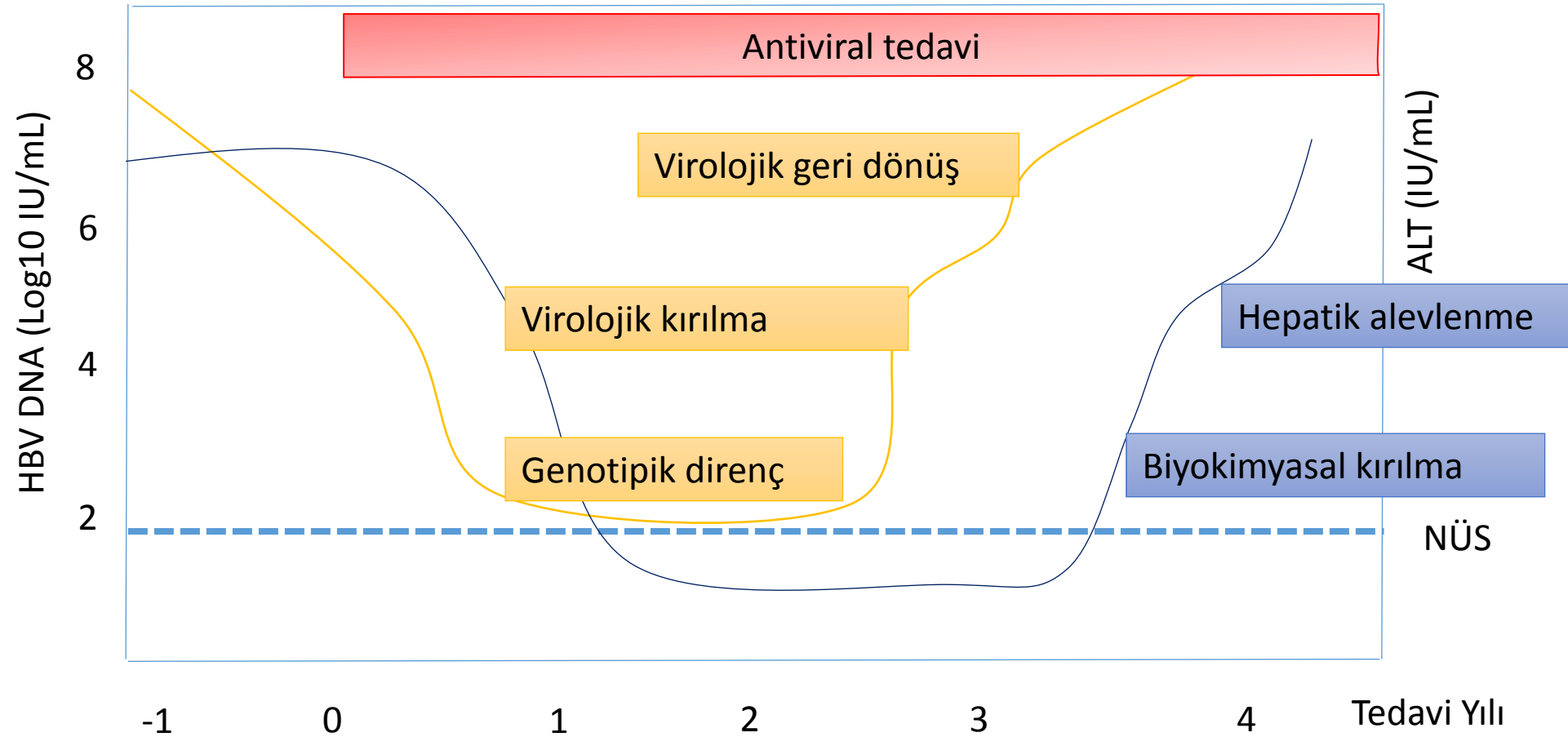
ETV duyarlılık azalması
Yüksek doz gerekir

LAM
LdT



ADV
TDF

Genotipik direnç→virolojik kırılma→virolojik geri dönüş→biyokimyasal kırılma→hepatik alevlenme-



Direnç ne zaman düşünelim?

- 1) Viral yükte >1 log artış varsa
- 2) Serum ALT düzeyi artışı
- 3) Klinik uyumsuzluk (her şey yolunda giderken değişim)
- 4) Viral polimeraz markerlarında gösterilmişse
 - primer direnç mutasyonları (rtM204I)
 - sekonder direnç-tedavi sırasında gelişen (rtL180M ve rtM204V)
 - kompensatuvar mutasyonlar (rtV173L)

Virolojik kırılma veya kısmi yanıt tesbit edildiğinde

{ Hasta uyumu sorgula }

Bir ay içinde HBV DNA tekrarlanır

Virolojik kırılma doğrulanınca (>1log) POL sekanslama yapılır

Zoulim, F & Locarnini, S. 2009. *Gastroenterology*; 137:1593

Beklenen sonuçlar:

- Vahşi tipte sekans analizi
- **yada**
- rtM204V/I
- rtL180M
- rtA181T/V
- rtN236TrtA181T/V
- rtT184S/A/I/L+ rtS202G/C (ve/veya rtM250I/V) + rtL180M+rtM204V
- Kompleks

1. Lok ASF, et al. *Hepatology* 2007;45:507-39.
2. Fung S & Lok A. *Antivir Ther.* 2004;9:1013-26.
3. Leung NWY, *Hepatology.* 2001;33:1527-1532.
4. Zoulim F, et al. *Antiviral Res.* 2004;64:1-15.
5. Sheldon J & Soriano V. *J Antimicrob Chemotherapy* 2008;4:766-8.
6. Pawlotsky JM, et al. *Gastroenterology* 2008;134:405-15.

Direnç gelişimi

- Virolojik kırılmaya¹
- ALT↑/alevlenme²
- HBeAg serokon.³ ↓
- Arşivlenme (cccDNA)⁴
- Aşı kaçak enf.⁵
- KC hasarında ilerleme⁶ (HCC, dekompenzasyon)

Gelecek tedavi seçeneklerinin kısıtlanması

İlaç direnci	AASLD'09	EASL'12	APASL'12
LAM	<ul style="list-style-type: none"> +ADV/TDF veya TDF+FTC 	<ul style="list-style-type: none"> TDF +ADV 	<ul style="list-style-type: none"> +ADV/TDF IFN
ADV	<ul style="list-style-type: none"> +LAM ETV/TDF 	<ul style="list-style-type: none"> NA-Naif: ETV/TDF LAM-R: TDF+NA 	<ul style="list-style-type: none"> +LAM/LdT/ETV TDF IFN
ETV	<ul style="list-style-type: none"> TDF TDF+FTC 	<ul style="list-style-type: none"> +TDF +ADV TDF 	<ul style="list-style-type: none"> +ADV +TDF IFN
LdT	<ul style="list-style-type: none"> +ADV/TDF TDF+FTC 	<ul style="list-style-type: none"> +TDF +ADV TDF 	<ul style="list-style-type: none"> +ADV/TDF IFN
TDF	Yorum yok	<ul style="list-style-type: none"> +ADV/LdT/LMV/FTC LAM Naif: ETV LAM-R:+ETV 	Yorum yok
MDR	Yorum yok	<ul style="list-style-type: none"> NA+TDF 	<ul style="list-style-type: none"> ETV+TDF IFN

EVE GİDECEK MESAJLAR

Direnç gelişimini nasıl önlerim?

- Tedavi zamanlaması iyi yapılmalı
- Hasta ilaç uyumu eğitimi verilmeli
- Uygun olan potent ve yüksek genetik bariyerli ilaç başlanmalı
- Uygun durumda PEG IFN düşünölmeli



İzlem nasıl yapılmalı?

- 3-6 aylık dönemlerde HBV viral yük bakılmalı
- Virolojik kırılmada direnç testi istenmeli



Kurtarma tedavisi nasıl olmalı?

- Erken dönemde 'ekleme' düşünölmeli
- Tek ilaçlı 'değişirme' den kaçınılmalı
- Benzer gruptan 'çapraz direnç' ihtimali olan kombinasyonlardan kaçınılmalı