

Literatürden Seçmeler

Bölüm Editörü: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Sadece nükleosid/nükleotid analogları ile başarısızlık sonrası tenofovir monoterapisinin uzun dönem etkinliği

Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues.

Buggisch P, Erhardt A, Hüppe D, Stein K, Trojan J, Sarrazin C, Böcher WO, Spengler U, Wasmuth HE, Reinders JG, Möller B, Rhode P, Feucht HH, Wiedenmann B, Berg T. Hepatology 2010; 51: 73-80.

2002 yılında ABD ve Avrupa'da kullanım lisansı kazanan tenofovir hem HIV ile enfekte olgularda hem de HBV enfeksiyonunda güvenli ve iyi tolere edilen bir ajandır. Bu retrospektif kohort çalışmada, lamivudin ve/veya adefovir başarısızlığı olan olgularda tenofovirin potansiyel başarısı (etkinlik ve güvenlik) sistematik olarak analiz edilmiş. Bu amaçla 2002-2007 yılları arasında 16 merkezde Almanya'da, daha önce nükleotid analogu tedavisi başarısız olan ve minimum 6 ay süre ile tenofovir tedavisi alan serum HBV DNA 4 log ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş. Başarısız NA tedavisi HBV DNA'nın 3. ayda 1 log artması veya 6. ayda HBV DNA'nın hala pozitif olması/ölçülebilir HBV DNA olması anlamına gelmektedir. Hastalar (toplam 131) en az 18 yaşında ve HBe antijen pozitif veya negatif olgularmış. 121 olguda daha önce lamivudin ve 110 olguda adefovir kullanılmış. Virolojik nüks nedeni ile %56 olgu lamivudin sonrası ardışık tedavi olarak adefovir, %22 olgu ise lamivudin ve adefovir kombine tedavisi almışlar.

Bu çalışmada primer olarak takip sonrası HBV DNA<400 kopya/ml'ye inen hastaların oranı yanında, Hbe serokonversiyonu, ALT normalleşmesi, genotipik rezistan gelişimi, etkinlik, güvenilirlik dataları elde edilmeye çalışılmış. 113 olguda HBV rezistans mutasyonları araştırılmış, 18 olguda serum olmadığı için mutasyon analizi yapılamamış. Rt V173L, rtL180M, ve rtM204I/V/S (lamivudin ve telbivudin), rtT184G, rtS202I, rtM250V (entekavir), rtA181V/T ve rtN236T (adefovir) direnç analizleri ve HBV genotip tayinleri yapılmıştır. 101 olgu en az 12 ay, ortanca 23 ay (6-60 ay) kullanmışlar. %79 olguda HBV DNA düzeyi 7.6 +1.4 log 10 kopya/ml'den tespit edilemeyecek düzeylere inmiş bulunmuş.

Yaş, cinsiyet, siroz varlığı, HBe antijen durumunun antiviral yanıt üzerine etkisi saptanmamış. 113 olgunun %62'sinde (70 olguda) lamivudin direnci, %19'unda (21 olgu) adefovir direnci saptanmış. 22 olgu wild tipte imiş.

Bu olgularda adefovire suboptimal yanıt tenofovire geçiş için en önemli neden imiş. Lamivudine direnç varlığı tenofovire yanıt açısından belirleyici bir faktör olarak görülmemiş. Adefovire genotipik direnç varlığında 12 aylık tedavi sonrası HBV DNA'nın saptanabilecek düzeyin altına düşme %33 olguda olurken, adefovir genotipik direnç yokluğunda bu oran %90 düzeyinde bulunmuş. Tüm tedavi süresi değerlendirildiğinde 400 kopya/ml altında HBV DNA düzeyi adefovir dirençli varyantlar için %52, adefovir direnci olmayan olgular için %100 sıklığında bildirilmiş. Adefovir dirençli olgularda tenofovire başlarken olan HBV DNA düzeyi tedavi sonucunu belirleyen en önemli etken olarak saptanmış. ALT düzeyi, yaş, cinsiyet, adefovir ile tedavi öyküsü (süre, ..) tenofovire yanıtı etkilemediği gösterilmiş. Rt A181V/T, rtN236T arasında farklılıkta bulunmamış. Bir olgu 36 aylık tedavi boyunca entekavir direnci gösterirken ve M204V, S202G ve L180M direnç paternleri varken 12 haftalık tenofovir tedavisi ile HBV DNA düzeyleri 400 kopya/ml altına düşmüş. %3 olguda Hbs antijen serokonversiyonu olmuş, %22 olguda ise Hbe antijen serokonversiyonu saptanmış. Takip süresi sonunda %84 olguda ALT düzeyleri normalize görülmüş. ALT düzeyinde 5 katı üstü artışlar saptanmamış, serum kreatinin 1 hastada hafif artış olmuş ve tedaviye rağmen artış devam etmemiş. Klinik takipte ciddi yan etki saptanmamış.

Bu çalışmada yazarlar sonuç olarak, lamivudin dirençli olgularda tek başına tenofovir tedavisinin yeterli ve 'add on' stratejisinin gereksiz olduğunu, adefovire genotipik direnç varlığında tenofovirin etkinliğinin kısmen azaldığını, (HBV DNA<400 kopya/ml ancak %52 olguda gerçekleştirilebildiği) ifade etmektedirler.

YORUM

Öncelikle tenofovir ile ilgili bazı bilgilerimizi tekrarlamakta fayda bulunmaktadır. Tenofovir asiklik bir nükleotid

İletişim: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye • Tel: + 90 372 261 01 69
Faks: + 90 372 261 01 55 • E-mail: yucel_u@yahoo.com

Geliş Tarihi: 10.11.2010 • **Kabul Tarihi:** 20.11.2010

analoğudur. Viral kinaz aktivasyonu olmadan sadece 2 kez fosforilasyon ile aktive olur ve revers transkriptör inhibisyonu yapabilir. Tenofovir, viral DNA polimeraza insan DNA polimeraz enziminden daha çok afinite gösterir ve bu da tenofovirin düşük sitotoksositeye sahip güvenli bir ilaç olmasını açıklar. Adefovirden daha etkin bir ilaçtır (Hbe pozitif ve negatif olgularda, viral supresyon %76- vs %13, histolojik düzelme %67 vs %12, Hbs antijen kaybı %3.2 vs %0, sırasıyla). Lamivudin ve adefovir kombinasyonundan da daha etkin olan tenofovir, entekavire göre marjinal bir antiviral üstünlük gösterir (Brunelle M, et al. Hepatology 2005; 41: 1391-5.) Bir çalışmada, adefovire genotipik direnç olsun olmasın tenofovirin etkin olduğu (Berg T, et al J Hepatol 2008; 48: 34A) raporlanmıştır.

Lamivudin dirençli olgularda, mutasyon profilinden bağımsız olarak tenofovirin etkin bir ilaç olduğunu biliyoruz (Lada O, et al. Antiviral Ther 2004; 9: 353-63). Bu çalışmada (Bömmel F, et al. Hepatol 2010) ise lamivudin dirençli olan olgularda HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak tenofovir monoterapisinin etkin olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle yazarlar lamivudin dirençli olgularda 'add on' stratejisinin doğru olmadığını savunmaktadırlar. Literatürde daha önce lamivudin tedavisi ile virolojik akti-

vasyon gösteren ve ardından başlanan adefovir tedavisine yetersiz virolojik yanıt olan olgularda 300 mg tenofovir ile hızlı virolojik yanıt elde edilebildiği gösterilmiştir (Van Bömmel F, et al. Hepatology 2006; 44: 318-25). Bu makalede yazarlar (Bömmel F, et al. Hepatology 2010), adefovir dirençli olan olgularda HBV DNA düzeyi yüksek ise tenofovir monoterapisinin başarısının az olduğunu ifade etmektedirler. 3 hastalık başka bir seride ise Van Bömmel (Hepatology 2006; 44: 567A) adefovir rezistan HBV enfeksiyonunda, tenofovir monoterapisi ciddi antiviral etkinlik gösterirken, tenofovirin bu olgularda tam viral supresyon sağlayamadığını ortaya koymuştur. Kısaca in-vivo ve in-vitro veriler, makalede olduğu gibi, adefovir rezistan olgularda tenofovirin etkinliğinin azaldığını göstermiş ve çapraz direnç varlığı netleşmiştir. Bilindiği gibi adefovire rtN236T dirençli, tenofovirin etkinliğini azaltan mutasyon tipidir. Bu yazıda ise adefovir direncine neden olan farklı mutasyonların tenofovirin antiviral gücüne etkisi yönünde herhangi bir istatistiksel done ortaya konmamış ve bu konuda yazarlarca bir yorum yapılmamıştır. Diğer bir noktada ise tenofovirin maksimum 5 yıl boyunca kullanımının elde olunan sonuçları göstermektedir ki, tenofovir uzun dönem kullanıldığında güvenli ve kolay tolere edilen, minimal yan etkili bir potent antiviral ajandır.

Yücel ÜSTÜNDAĞ¹, Erkan PARLAK²

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Ankara