

Резистентность к аналогам нуклеоз(т)идов: как управлять.

Безопасность и переносимость терапии хронического гепатита В.

«EASL endorsed conference «Difficult to treat patients with
viral hepatitis»

Russia, Saint-Petersburg, June 10-11, 2010

Sponsored by Bristol-Myers Squibb



UGCED

H.U. VALME
Sevilla

Unidad
de Gestión Clínica
de Enfermedades
Digestivas

ciberehd

Centro de Investigación
Biomédica en Res:
Enfermedades Hepáticas
y Digestivas

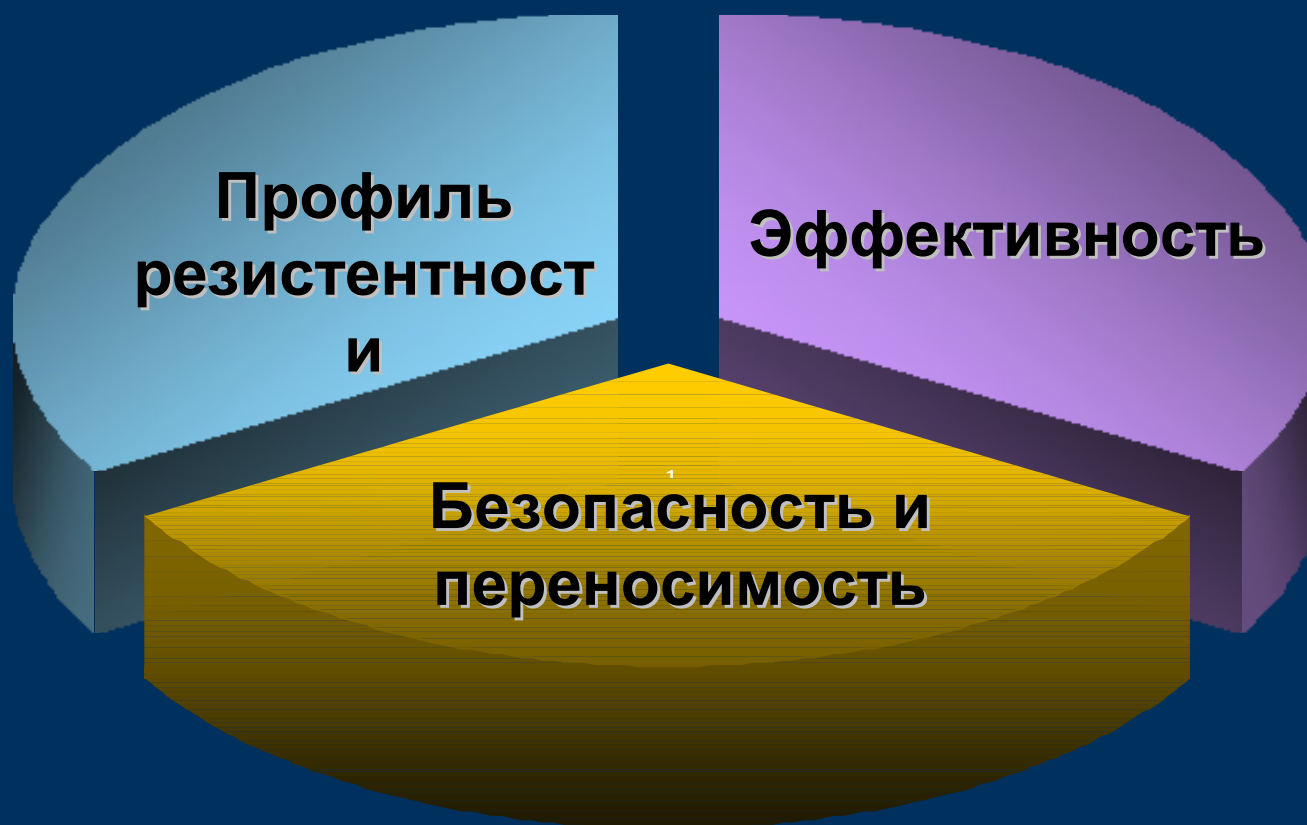
Prof. Manuel Romero-Gómez.

CM Digestive Diseases & ciberehd.

Valme University Hospital. University of Seville, Seville,

Долгосрочный успех противовирусной терапии определяется 3 составляющими:

Профиль резистентности



Лекарственная резистентность: клинические последствия

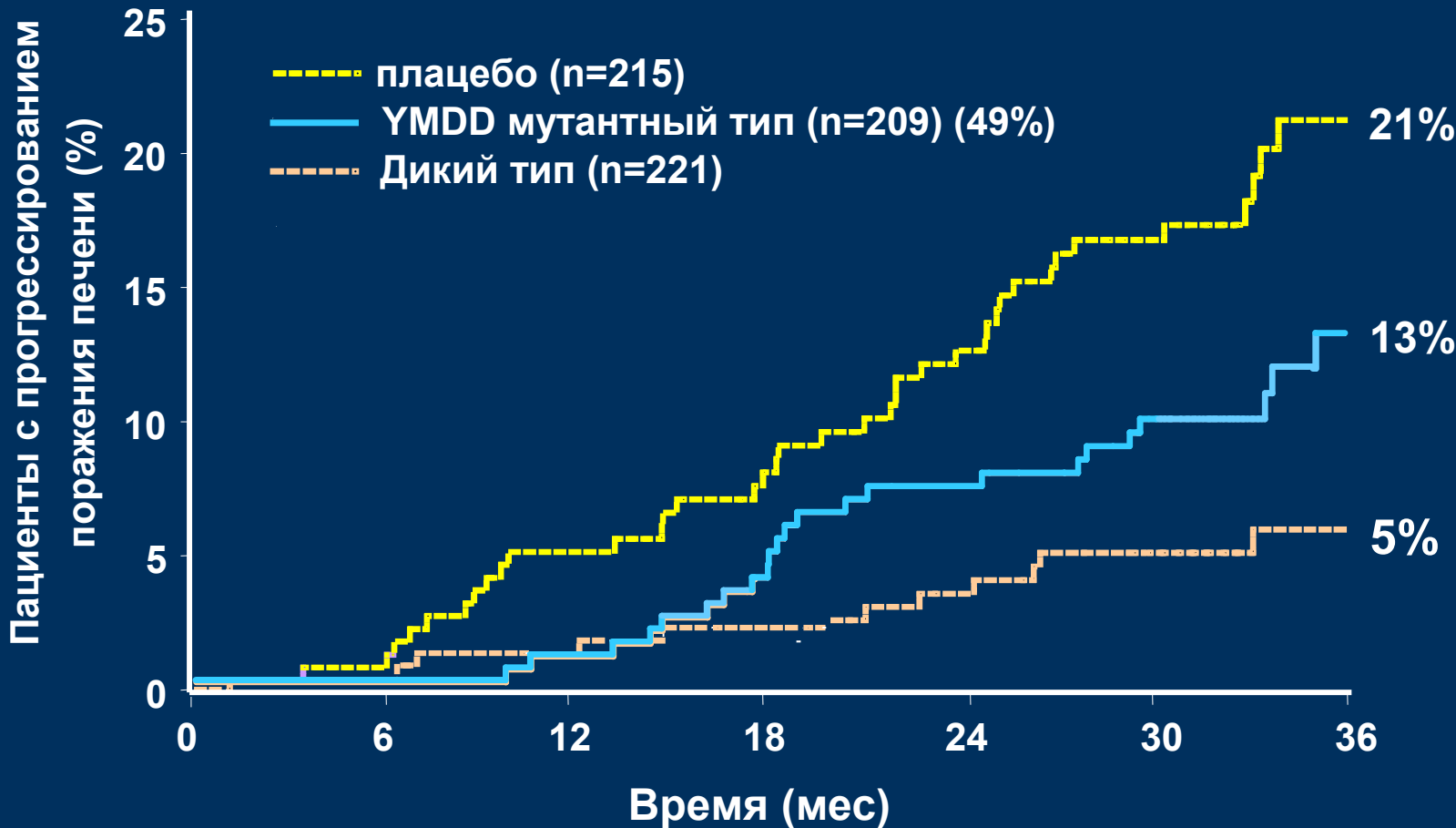
Развитие лекарственной резистентности приводит к негативному влиянию на течение ХГВ:

- Реактивация вирусной репликации¹
- Повышение уровня АЛТ или тяжелое биохимическое обострение^{1,2}
- Снижает вероятность НВе сероконверсии
- Резистентные штаммы вируса могут архивироваться в форме вновь синтезированной ккзДНК (cccDNA)
- Возможно развитие вакцин-ускользающих мутантов

Ограничивает выбор последующих схем терапии⁴

Приводит к прогрессированию поражения печени³

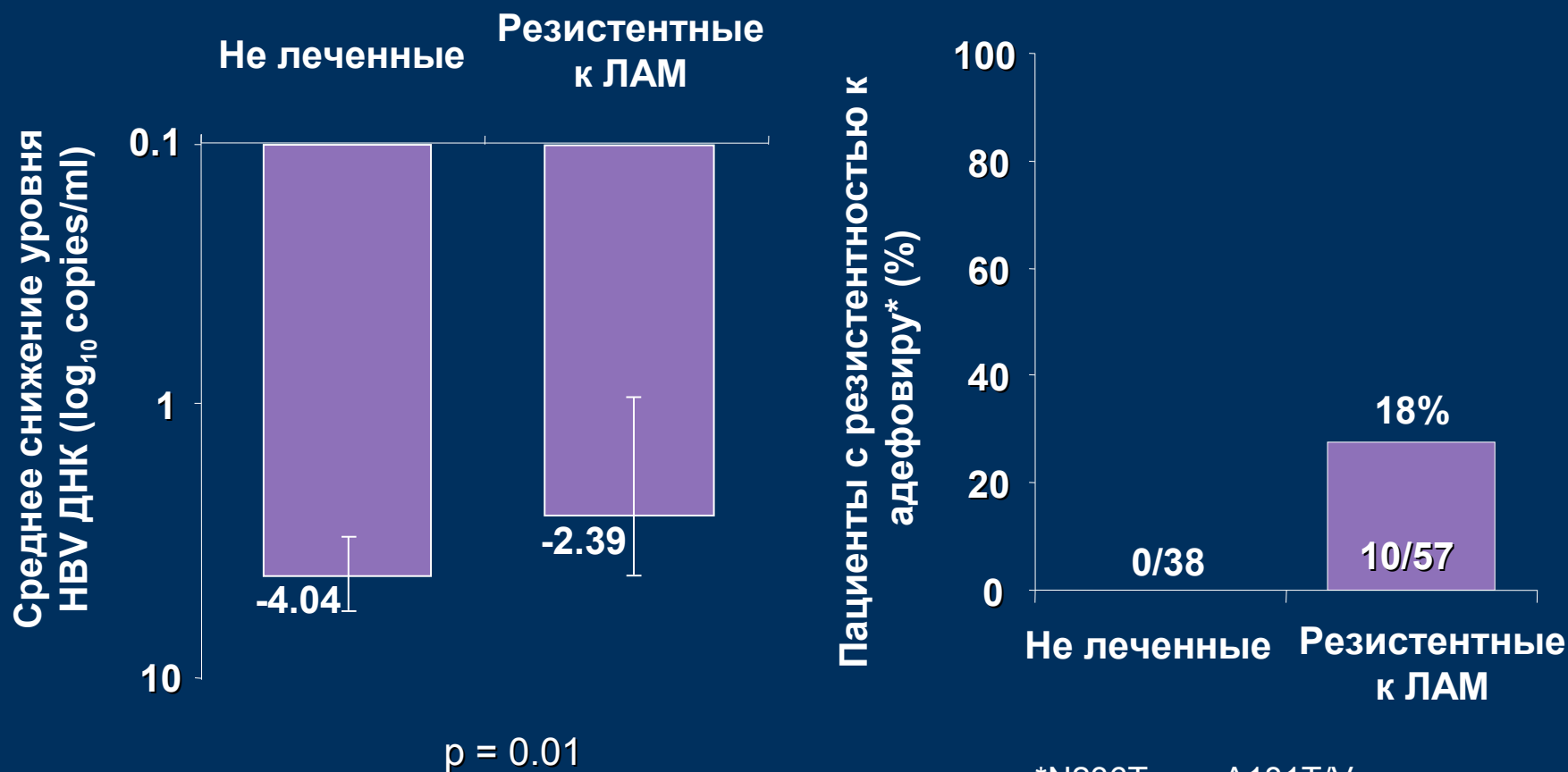
Клинические исходы при развитии резистентности: лечение ламивудином



(Liaw et al., N Eng J Med 2004)

Резистентность к ламивудину может ограничивать эффективность последующей терапии (формируется пул «трудных» больных)

Ответ на лечение **адефовиром в виде монотерапии** через 48 недель терапии не леченных (n = 38) и резистентных к ламивудину пациентов (n= 57)



Тенофовир у пациентов ХГВ, с неуспехом предшествующей терапии ламивудином и адефовиrom

N= 61
Мужчины: 75%
НВеАg +: 66%
Азиатская раса:
62%

	N=61
M204I/V	4
M204I/V + L180M	17
A181T/V	10
N236T	3
A181T/V + N236T	4

HBV ДНК (+) 48 w

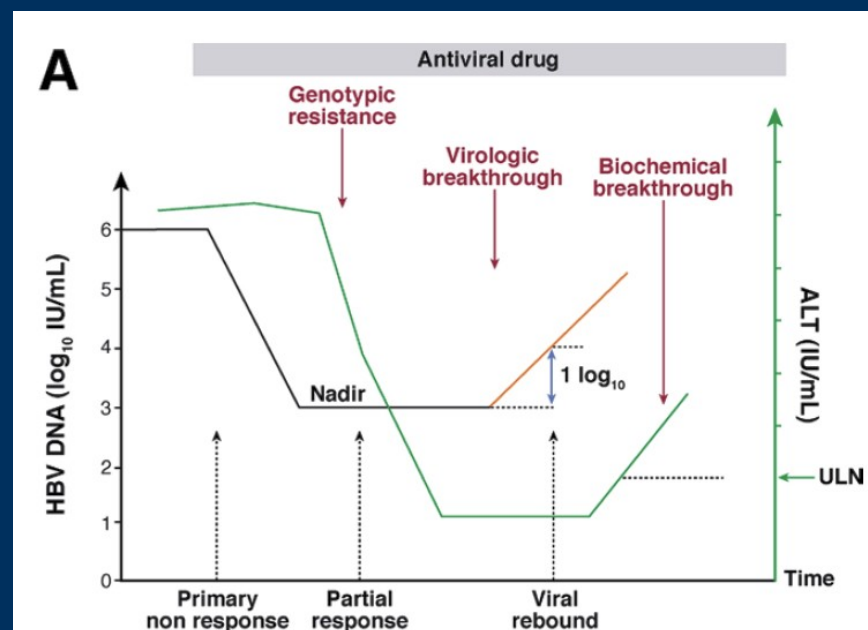
20% - 31%

Patterson et al. Hepatology 2009;50:484A.

Мониторинг резистентности

резистентность к аналогам нуклеоз(т)илов должна выявляться как можно раньше и обязательно до клинического обострения

- **Отсутствие первичного ответа:**
Снижение концентрации ДНК ВГВ менее чем на 1 log₁₀ МЕ/мл от начального уровня на 12 неделе лечения
- **Частичный вирусологический ответ:**
Наличие ДНК ВГВ на 24 (ламивудин, телбивудин) или 48 (энтекавир, адефовир, тенофовир) неделе лечения, при условии, что ее концентрация снизилась более чем на 1 log₁₀ МЕ/мл от начального уровня
- **Вирусологический рецидив:**
Подтвержденное возрастание концентрации ДНК ВГВ более чем на 1 log₁₀ МЕ/мл от минимального уровня, достигнутого в процессе лечения

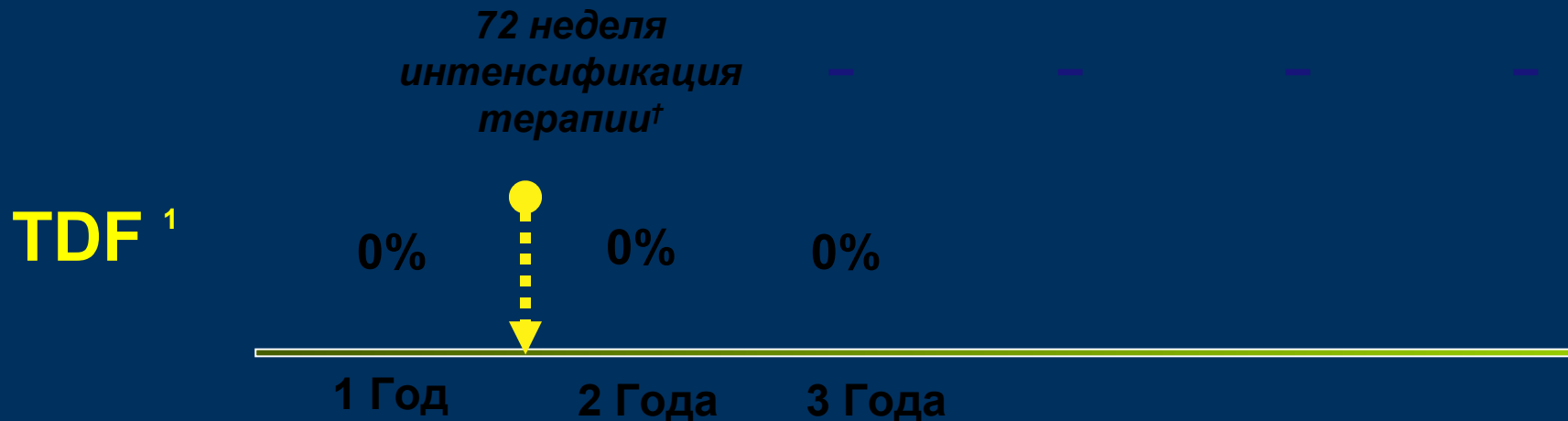


Кумулятивная вероятность развития резистентности к ETV у ранее не леченных HBeAg(+) и HBeAg(-) пациентов в течение 6 лет



• HBV DNA <300 коп//мл у 94% пациентов на 6 году (n=99)

Резистентность к тенофовиру: данные 3-х летней терапии



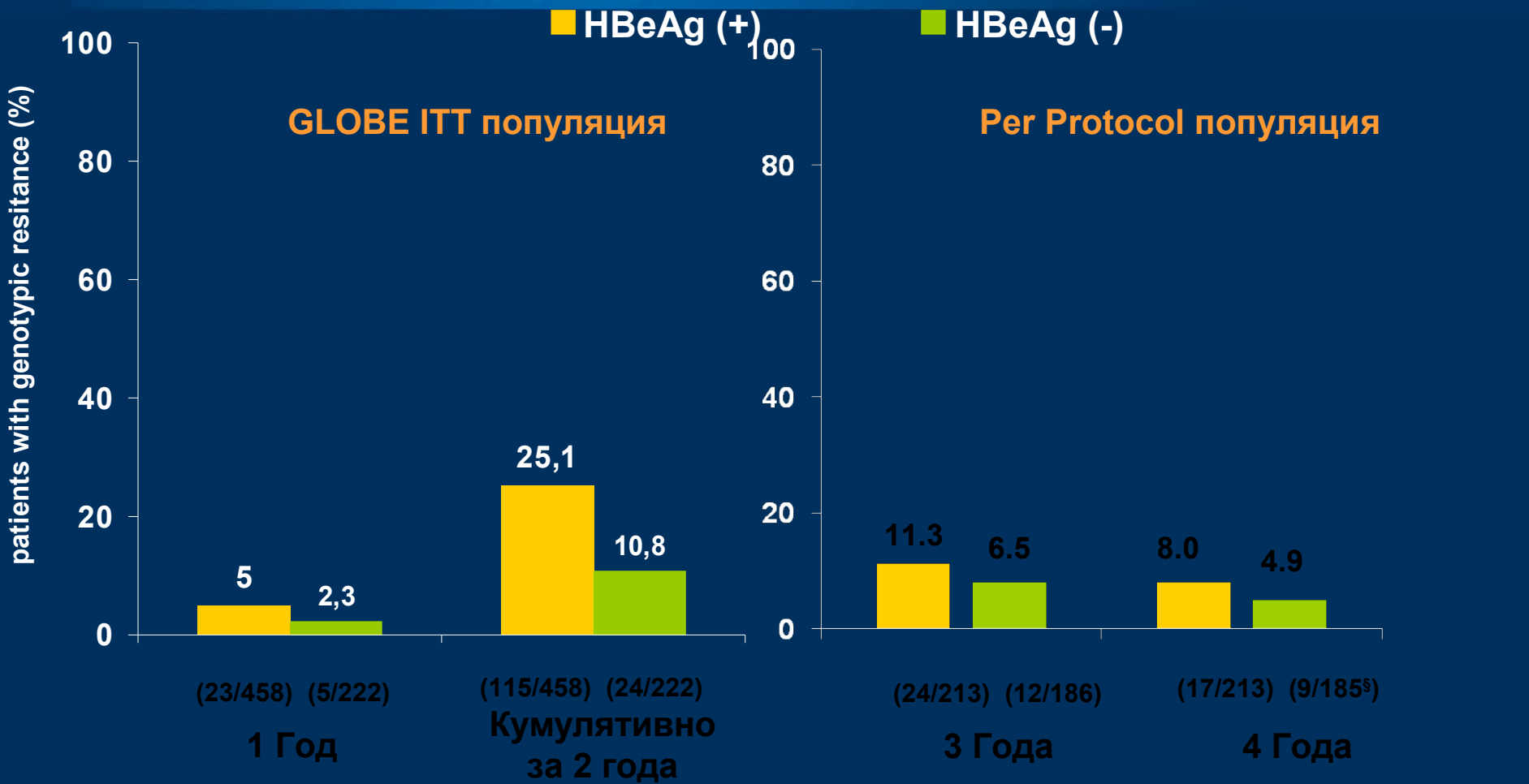
Пациенты с уровнем виремии HBV ≥ 400 коп/мл на 72 неделе лечения имели возможность интенсификации терапии посредством добавления эмтрицитабина. В связи с этим резистентность к монотерапии тенофовиром не может быть определена после 72 неделе терапии.

Уровень генотипической резистентности к ламивудину у не леченных пациентов

Выявление M204V/I мутаций у HBeAg(+) пациентов на фоне длительной терапии ламивудином



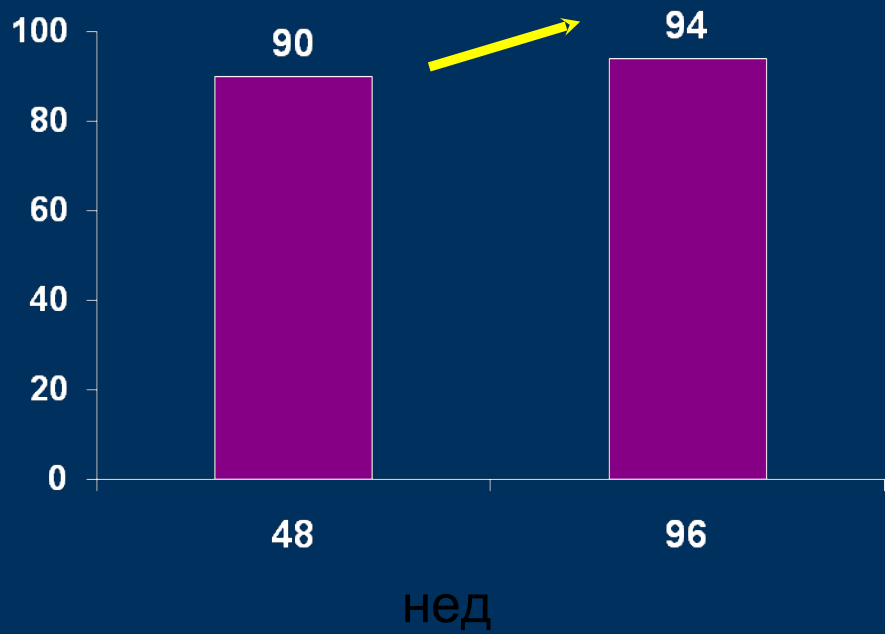
Резистентность к телбивудину в течение 4х лет терапии



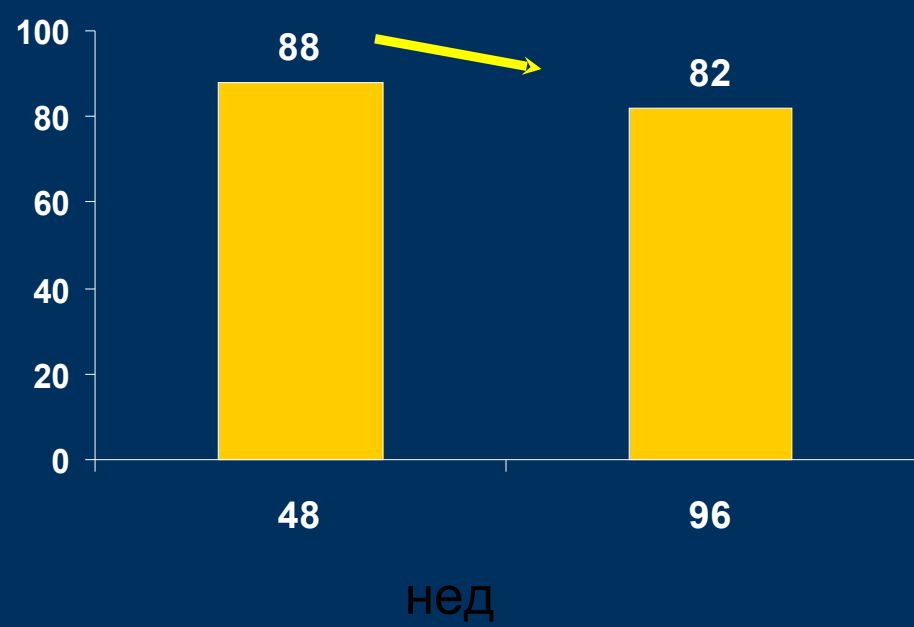
Wang Y et al. *Hepatology*. 2009;50(Suppl):Abstract 482.

Неопределяемый уровень вирусемии HBV в течение двух лет терапии HBeAg (-) пациентов

энтекавир¹



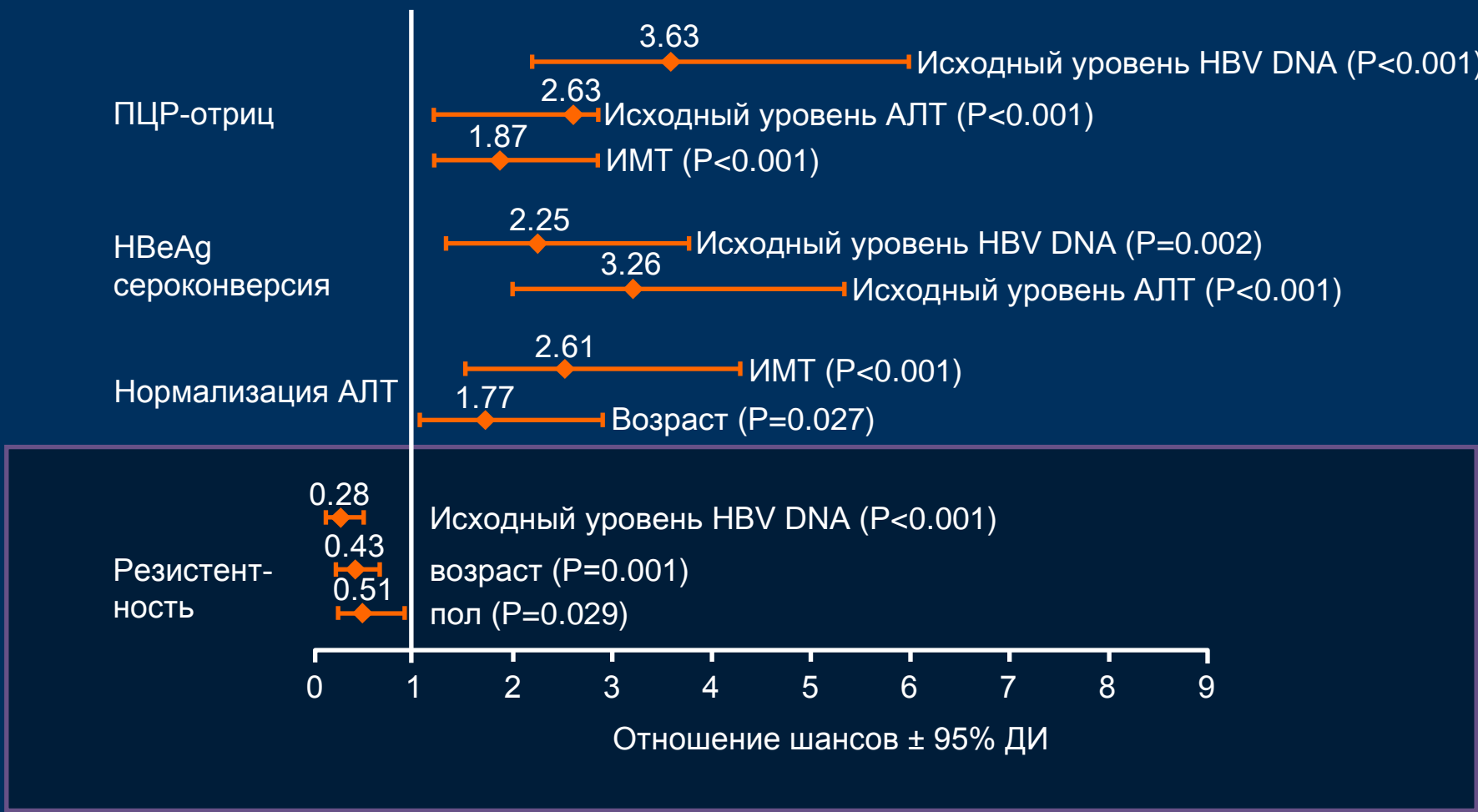
телбивудин²



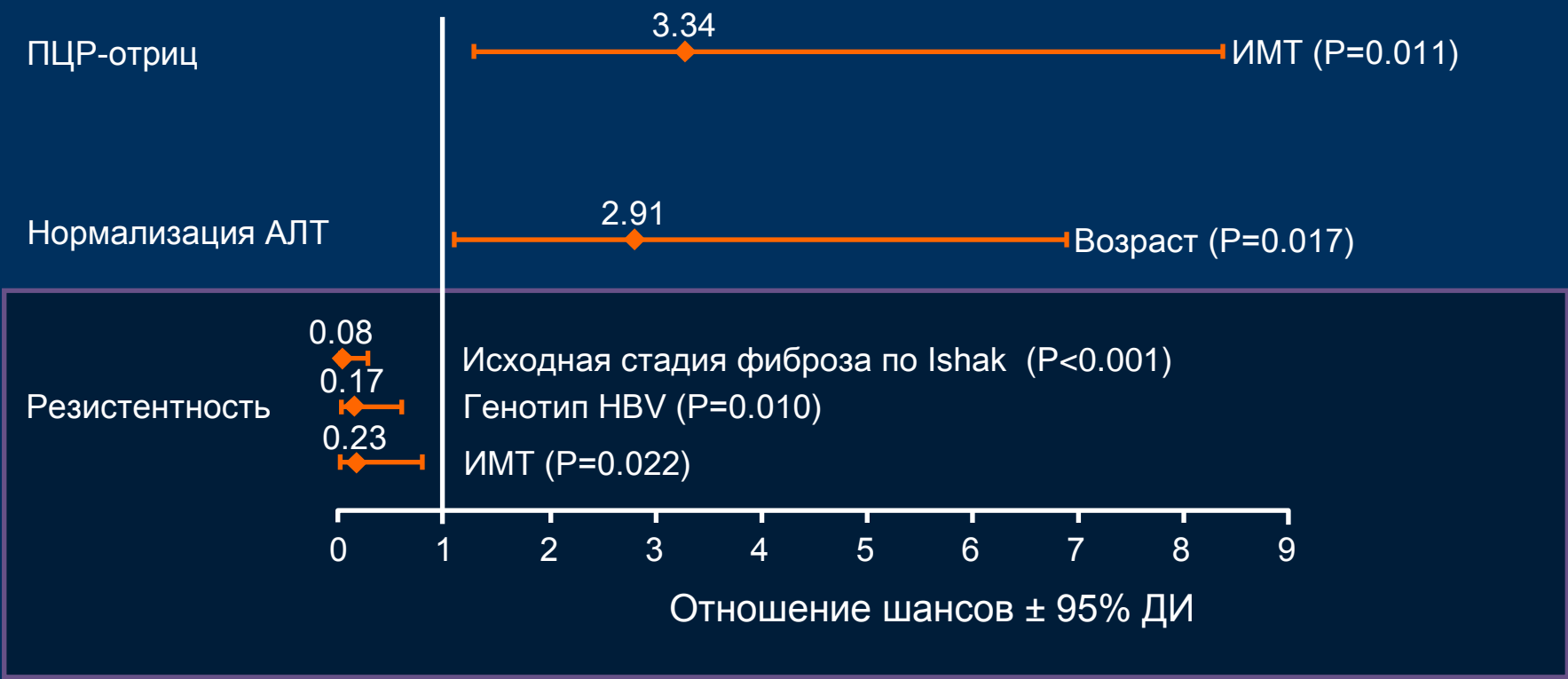
1. Adapted from Manns M, et al. 12th ISVHLD 2006; 1–5 July 2006; Paris, France. Poster P08. 2. Liaw YF, Gastroenterology. 2009 Feb;136(2):486-95.

12

Исходные параметры, влияющие на эффективность терапии телбивудином у HBeAg (+) пациентов в течение 104-недель



Исходные параметры, влияющие на эффективность терапии телбивудином у HBeAg (-) пациентов в течение 104 недель



Как предотвратить резистентность к нуклеоз(т)идным аналогам

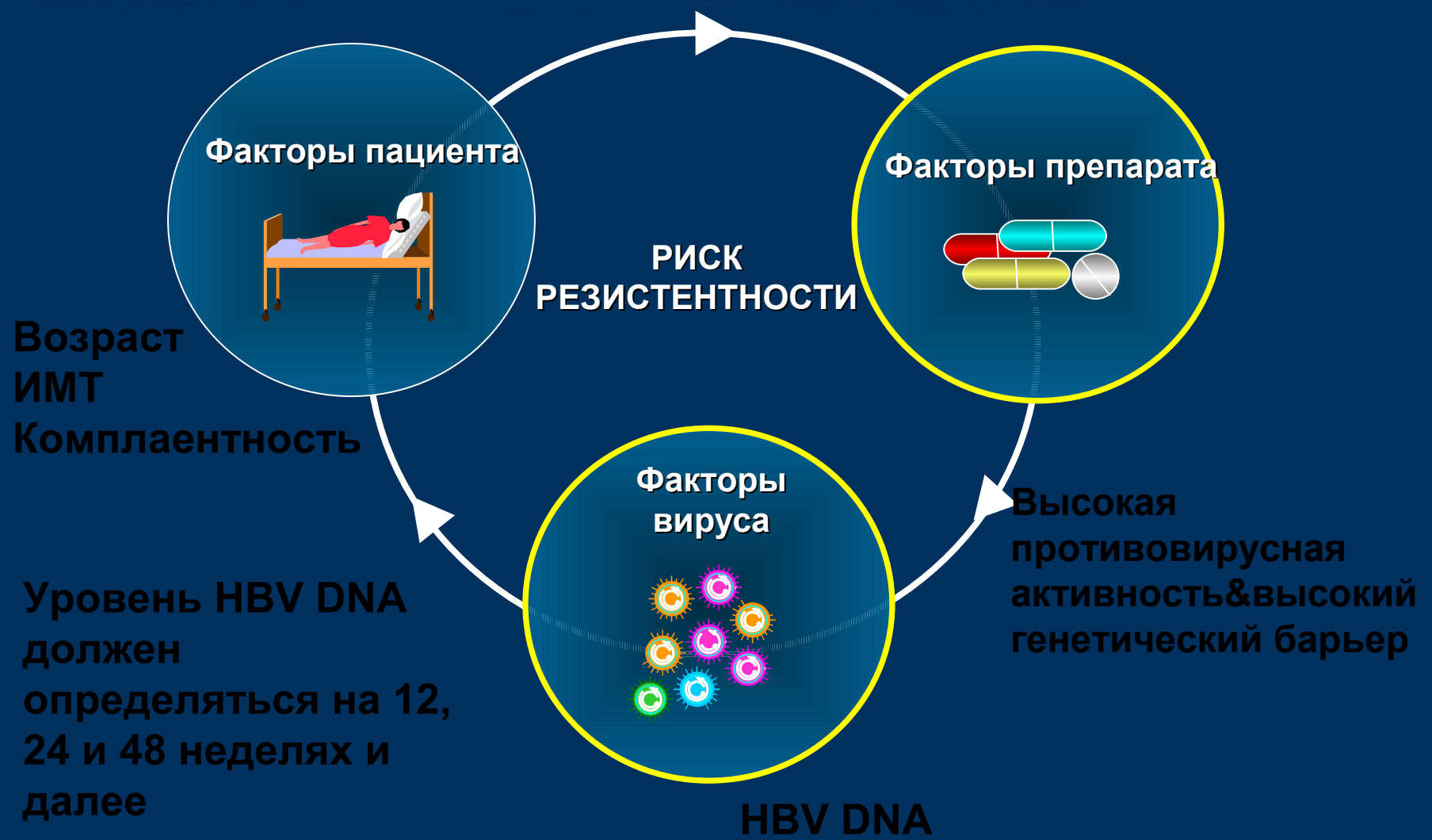
NR = NR

нет репликации

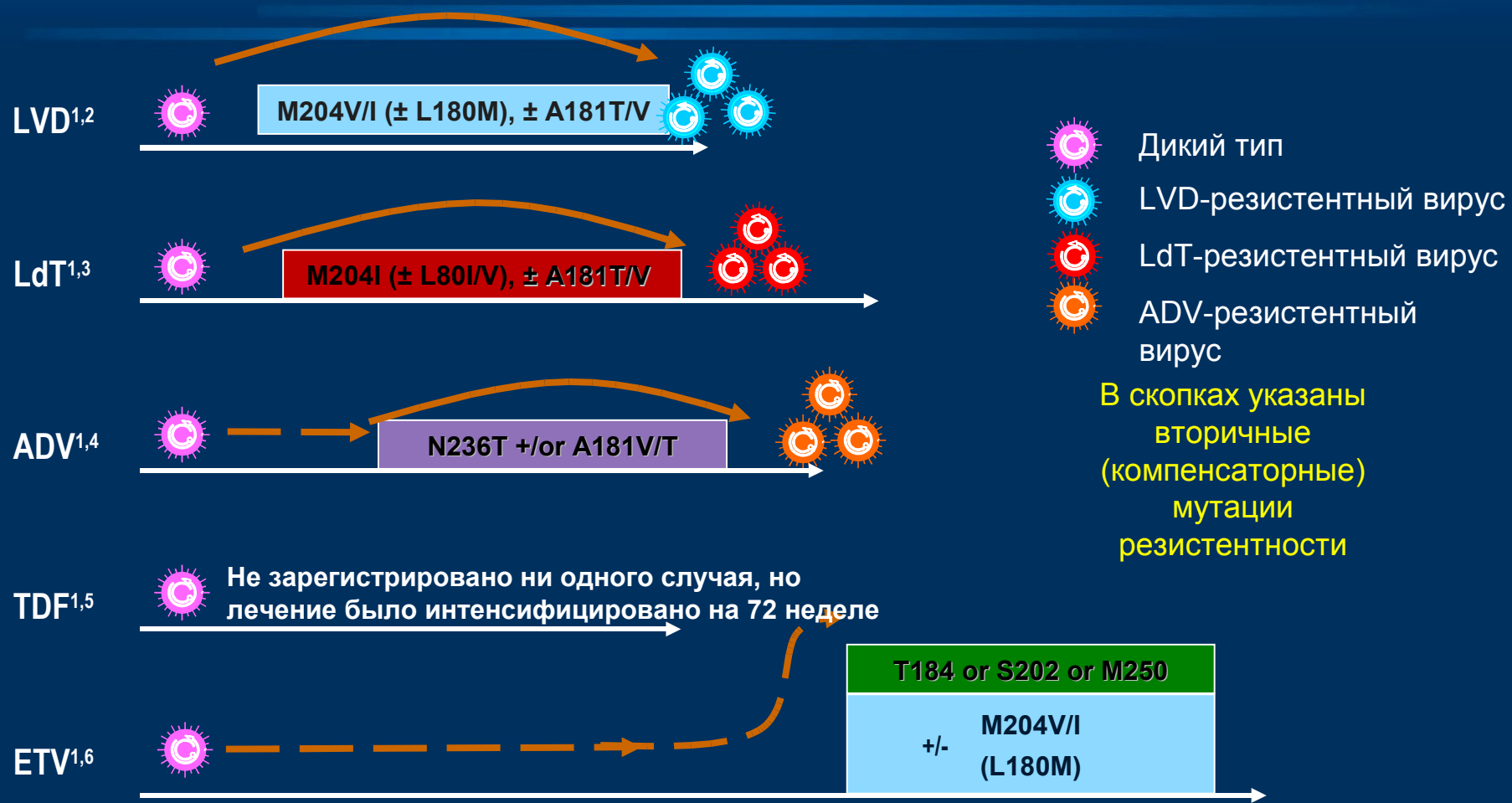
нет резистентности

- Риск резистентности может быть сведен к минимуму при использовании препаратов, подавляющих репликацию HBV **быстро, мощно и** стойко¹
и
- имеющих **высокий генетический барьер** к резистентности¹

Факторы, влияющие на развитие резистентности



Генетический барьер



1. Zoulim F and Locarnini S. *Gastroenterology* 2009;137:1593–1608. 2. Zeffix (lamivudine) SmPC August 2009. 3. Sebivo (telbivudine) SmPC January 2010. 4. Hepsera (adefovir) SmPC June 2009. 5. Viread (tenofovir disoproxil) SmPC July 2009. 6. Baraclude (entecavir) SmPC August 2009.

Лечение пациентов с резистентностью

Повторить определение HBV DNA через 4–12 нед для подтверждения вирусологического рецидива или частичного вирусологического ответа



Если подтверждено, то проводится определение мутации резистентности



Выбор препарата проводится с учетом перекрестной резистентности

	LAM	Telbi	ETV	ADV	TDF
Wild-type	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M + M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

Рекомендации EASL

Резистентность к ламивудину	<ul style="list-style-type: none">• Добавить тенофовир
Резистентность к адефовиру	<ul style="list-style-type: none">• Переключить на тенофовир и добавить второй препарат<ul style="list-style-type: none">— если N236T замена, добавить ламивудин, энтекавир* или телбивудин* или переключить на Труваду— если A181V/T замена, добавить энтекавир* или переключить на Труваду
Резистентность к телбивудину	<ul style="list-style-type: none">• Добавить тенофовир*
Резистентность к энтекавиру	<ul style="list-style-type: none">• Добавить тенофовир*
Резистентность к тенофовиру**	<ul style="list-style-type: none">• Провести генотипирование и фенотипирование в специализированной лаборатории с целью выявления кросс-резистентности• Добавить энтекавир*, телбивудин*, ламивудин или переключить на Труваду

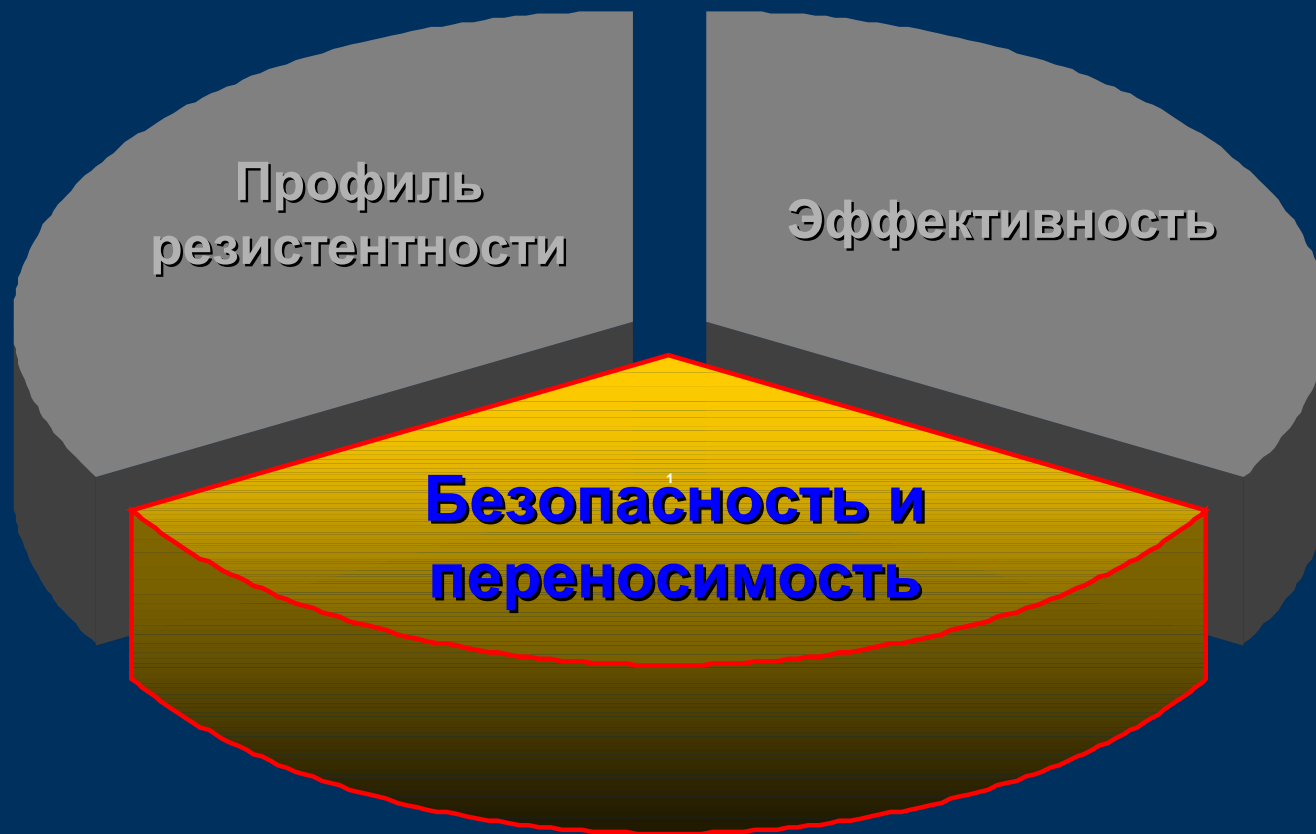
*the long-term safety of these combinations is unknown

**not seen so far

Заключение

- ✓ Наиболее мощные препараты с низким риском резистентности (энтекавир или тенофовир) должны использоваться в 1-ой линии терапии ХГВ
- ✓ Развитие резистентности должно быть выявлено на самом раннем этапе, до клинического обострения
- ✓ Необходимо определять мутации резистентности и изменять схему терапии с учетом перекрестной резистентности
- ✓ Для лечения пациентов с резистентностью необходимо использовать мощные препараты с минимальным риском формирования множественной резистентности

Безопасность и переносимость терапии ХГВ



Нежелательные явления и меры предосторожности, специфичные для НА

Ламивудин, Телбивудин, Адефовир, Энтекавир, Тенофовир :

повышение активности АЛТ

Лактацидоз^{1,2}

- **Энтекавир¹**

- Ламивудин-рефрактерные пациенты¹
 - Частый мониторинг уровня HBV ДНК.
- У ВИЧ/ВГВ коинфицированных пациентов
 - Энтекавир не должен применяться у ВГВ/ВИЧ-коинфицированных пациентов, не получающих ВААРТ

- **Телбивудин**

- Риск миопатии и миалгии²
- Повышенный риск невропатии при комбинации с PEG IFN- α 2a³

1. Baraclude® EU SmPC, March 2009. 2. Sebivo® EU SmPC February 2009.

3. European Medicines Agency. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sebivo/6043908en.pdf>

Нежелательные явления и меры предосторожности, специфичные для НА

• Тенофовир

- Отсутствие специфичных нежелательных явлений в течение двух лет терапии^{3,4}
- Поражение почек описано у ВИЧ-инфицированных пациентов²
- Риск остеомалации (проявляется болями в костях, редко - переломы)²
- Следует мониторировать уровень сывороточного креатинина (CrCl) и фосфата сыворотки, ежемесячно в течение 1го года, далее каждые 3 мес².

• Адефовир¹

- Может приводить к поражению почек
- Следует определять клиренс креатинина CrCl перед началом терапии, далее каждые 3 мес. Коррекция дозы у пациентов с клиренсом креатинина между 30– 49 мл/мин

1. Hepsera ® EU SmPC, February 2009. 2. Viread ® EU SmPC, January 2009. 3. Heathcote J, et al. 59th AASLD Meeting, Oct 31–Nov 4, 2008, San Francisco, USA. Oral 158. *Hepatology*. 2008;48(4, suppl):376A. 4. Marcellin P, et al. 59th AASLD Meeting, Oct 31–Nov 4, 2008, San Francisco, USA. Oral 146. *Hepatology*. 2008;48(4, suppl):370A.

Заключение о безопасности энтекавира

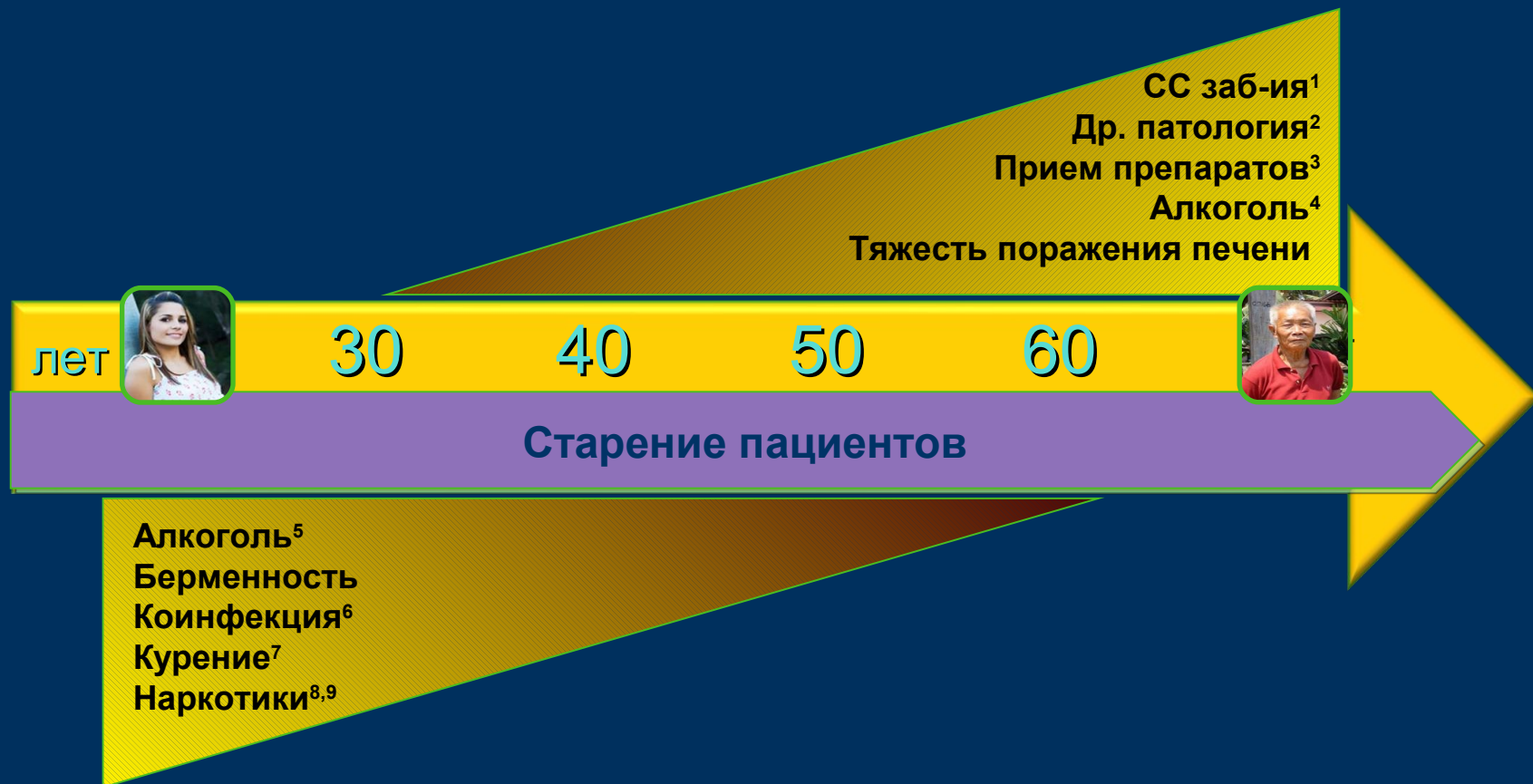
- Заключение основано на данных 4 клинических исследований, в ходе которых 1720 пациентов с ХГВ получали 0,5 мг ETV в сутки (n=679), 1,0 мг ETV в сутки (n=183) или LVD (n=858) сроком до 107 недель.
- Наиболее частыми нежелательными явлениями разной степени тяжести с как минимум возможной связью с применением ETV были:
 - головная боль(9%);
 - повышенная утомляемость (6%);
 - головокружение (4%);
 - тошнота (3%).
- 1% пациентов, получавших ETV, прекратили лечение по причине нежелательных явлений.

Спектр и частота НЯ при терапии нуклеоз(т)идными аналогами

	головокружение	ЖК тракт	Головная боль	Недомогание	Диспное	Сыпь	Тромбоцитопения	Лактацидоз	гипофосфатемия	Снижение CrCl	Тубулярный некроз	панкреатит	Повышение КФК	Миалгия, рабдомиолиз	Периферическая невропатия	Повышение уровня амилазы и липазы
энтекавир																
телбивудин																
ламивудин																
адефовир																
тенофовир																

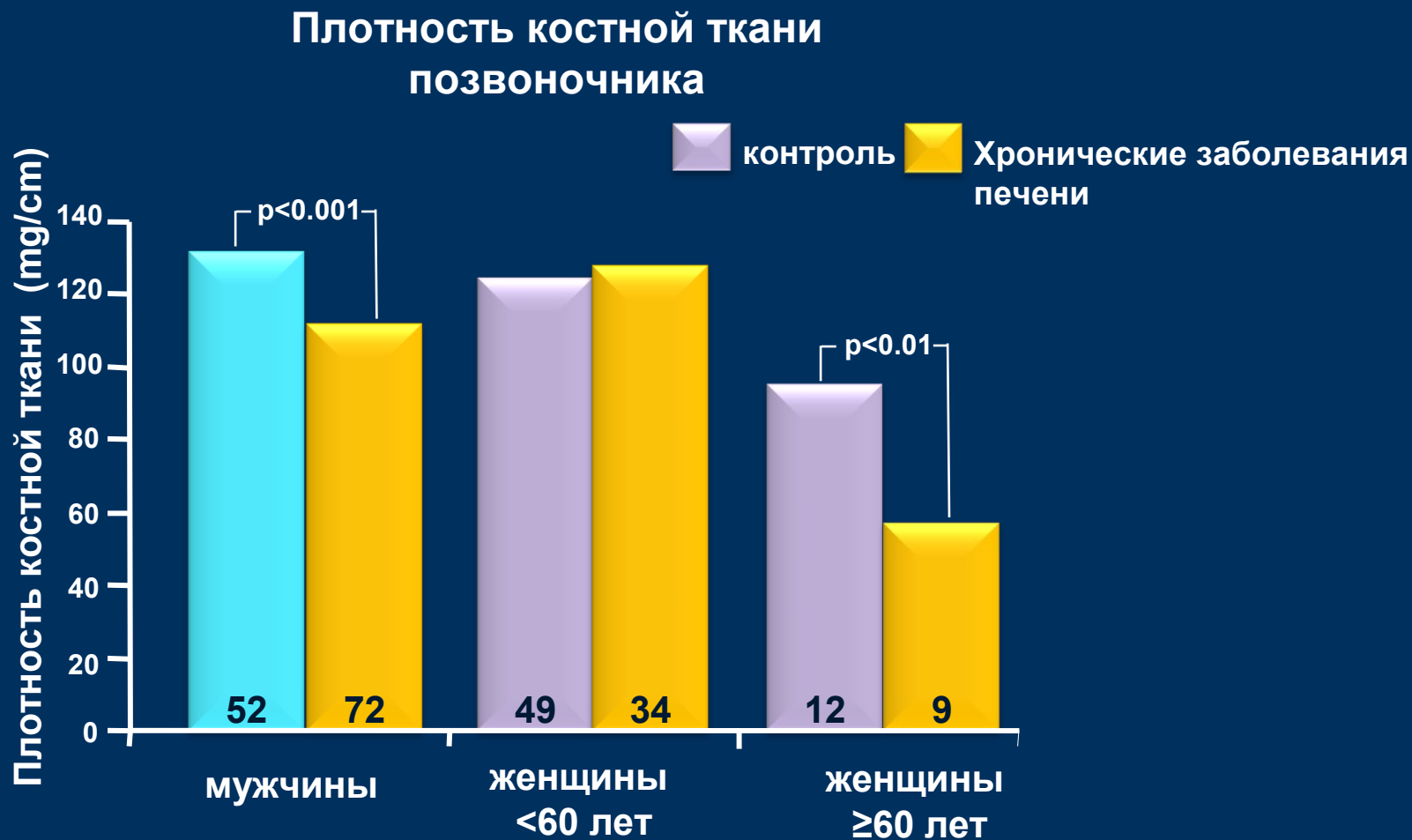


При проведении долгосрочной терапии ХГВ необходимо принимать во внимание наличие сопутствующих заболеваний/состояний, которые могут меняться со временем



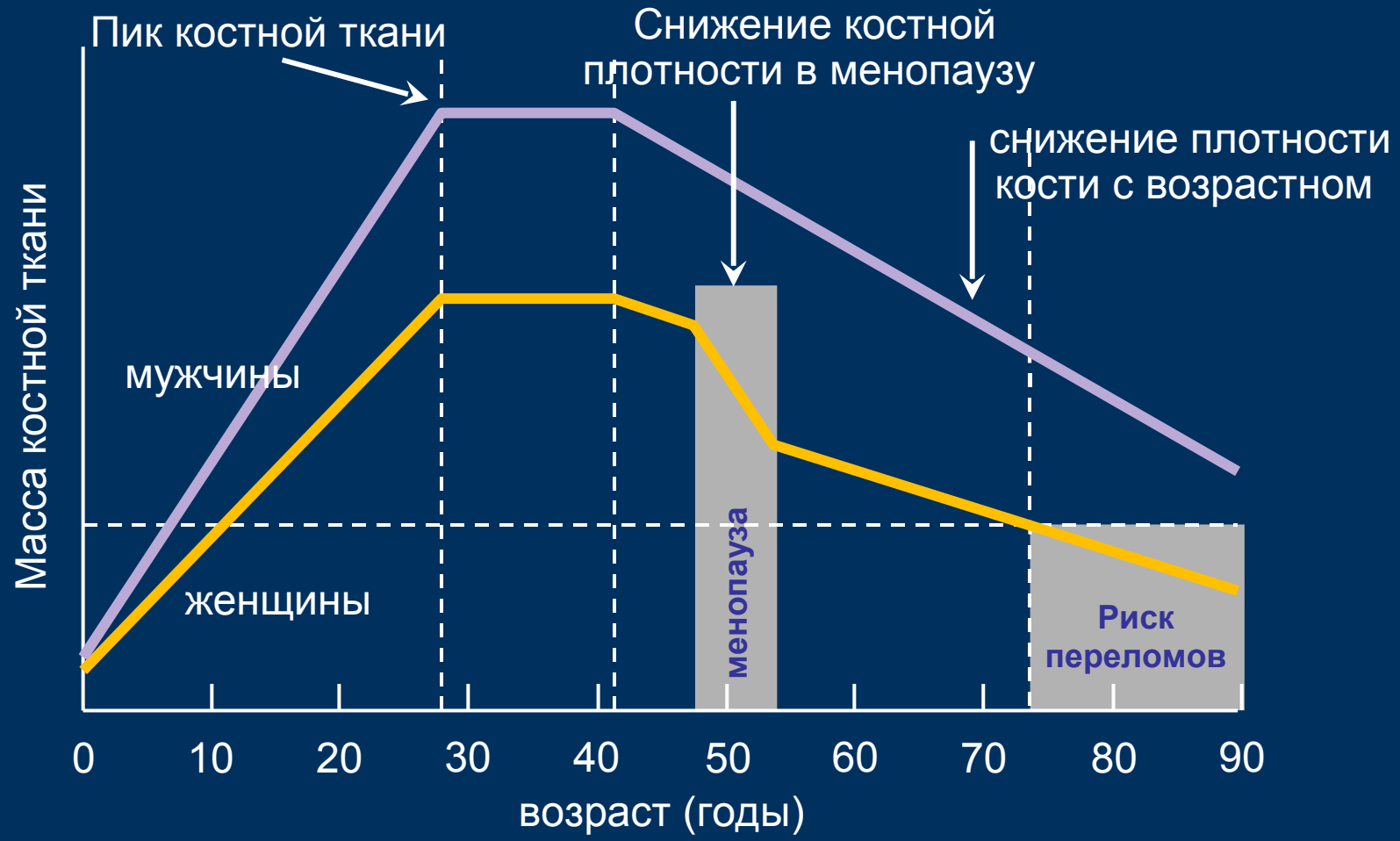
1. Risk Factors for Cardiovascular Disease. International Diabetes Federation. Available at: http://www.cvd.idf.org/Risk_Factors. (Accessed April 2010).
2. Li-Ng M et al. *Dig Liver Dis.* 2007;39:549–56. 3. Cooney D et al. *Clin Geriatric Med* 2009;25:221–33. 4. Mota A et al. *Alcohol* 2010;44:149–56. 5. Eigenbrodt ML et al. *Am J Epidemiol* 2001;153:1102–11. 6. Mohammadi M et al. *Virology Journal* 2009;6:202. 7. Office for National Statistics. General Lifestyle Study 2008. Available at: http://www.statistics.gov.uk/downloads/theme_compendia/GLF08/GLFSmoking&DrinkingAmongAdults2008.pdf. (Accessed April 2010). 8. Evans JL et al. *Drug Alcohol Dependence* 2009;101:152–7. 9. Galai N et al. *Am J Epidemiol* 2003;158:695–704.

Наличие хронического поражения печени связано со снижением минеральной плотности костной ткани



С возрастом отмечается снижение плотности костной ткани

Естественное изменение плотности костной ткани у мужчин и женщин



Adapted from Cembrowicz S and Allain, T. Osteoporosis, Edition 2. 2006;p19–36. London, Class, 2007.

Снижение функции почек влияет на выбор противовирусного лечения

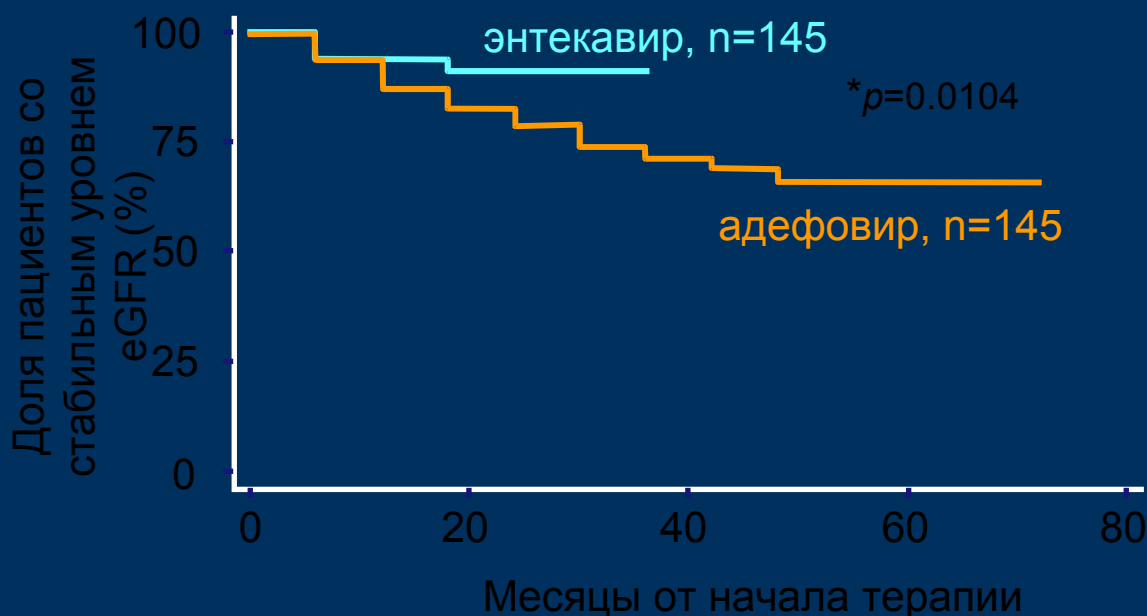
- Снижение функции почек может происходить вследствие:
 - Существующей патологии почек
 - HBV-инфекции¹
 - Старения²
 - Развития поражения почек *de novo*
 - Применения нефротоксичных препаратов^{3–5}

У пациентов с сопутствующими факторами поражения почек, следует мониторировать скорость клубочковой фильтрации⁶

1. Liang TJ. *Hepatology* 2009;49:S13–S21. 2. Coresh J et al. *Am J Kid Dis*. 2003;41:1–12. 3. Izzedine H et al. *Am J Kidney Dis* 2005;45:804–17. 4. Rollot F et al. *Clin Infect Dis* 2003;37:e174–e176. 5. Prograf SmPC May 2009. 6. Chronic Kidney Disease NICE Clinical Guideline 73 (2008): Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG73> (Accessed April 2010).

Снижение СКФ отмечается при применении адефовира, но не энтекавира

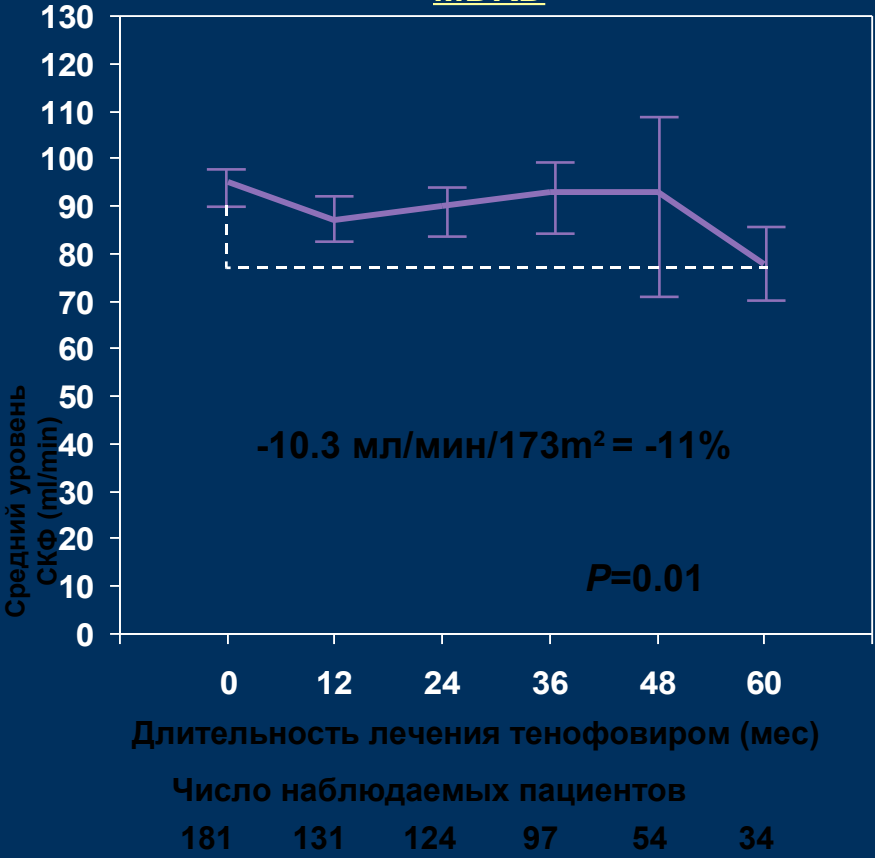
- Клинические рекомендации Национальной организации по заболеваниям почек (National Kidney Foundation) говорят о том, что изолированное определение сывороточной концентрации креатинина Сг не может быть адекватным критерием оценки функции почек¹
- Определение скорости клубочковой фильтрации (eGFR) является лучшей оценкой функции почек в данный момент времени¹



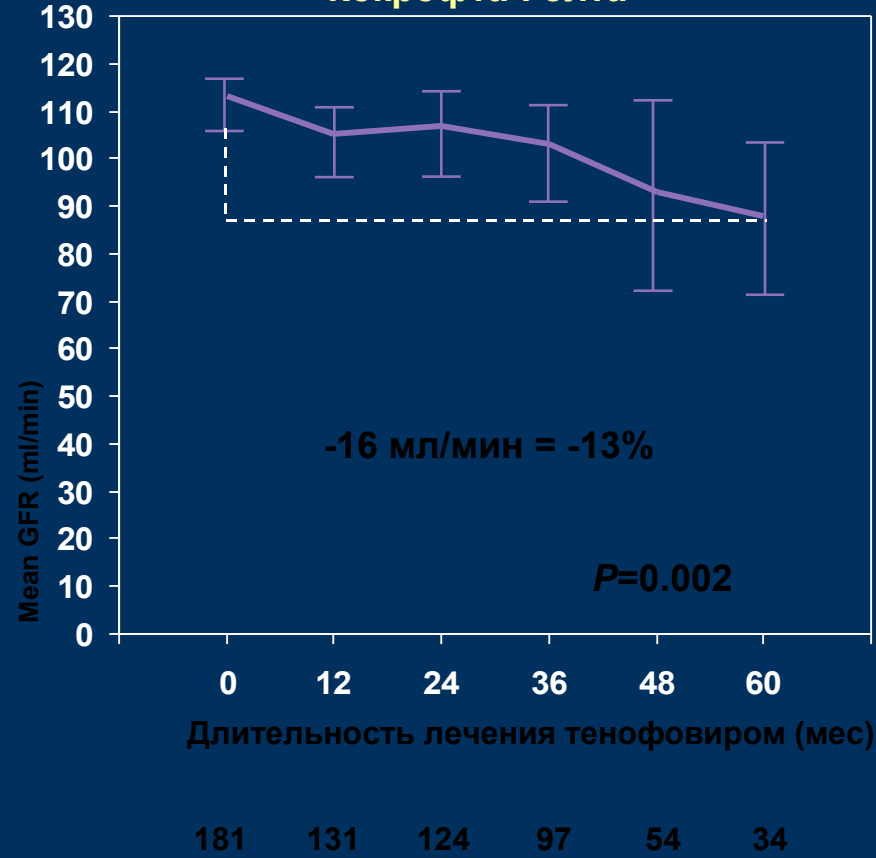
Пациенты, у которых уровень СКФ сохранялся в пределах 20% от исходного уровня²

Изменение среднего уровня СКФ, определяемого по MDRD или Кокрофту-Голту на фоне терапии тенофовиrom

СКФ, оцениваемая по формуле MDRD



СКФ, оцениваемая по формуле Кокрофта-Голта



: 95% ДИ

Нефротоксичность. Специфические предупреждения и меры предосторожности

	Общие меры предосторожности	Специфические предупреждения
Аналоги нуклеотидов	Корректировка дозы или интервалов между приемами препарата рекомендована для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин ^{1,2}	
Адефовир		Адефовир не рекомендован пациентам с клиренсом креатинина <30 мл/мин или находящимся на гемодиализе ³
Тенофовир		Тенофовир не рекомендован пациентам с клиренсом креатинина <30 мл/мин или находящимся на гемодиализе;если альтернативная терапия недоступна, рекомендовано увеличение интервалов между приемами препарата ⁴
Аналоги нуклеозидов		Специфические предупреждения отсутствуют
Ламивудин		
Телбивудин		
Энтекавир		

Поражения со стороны почек были получены при терапии тенофовиром или адефовиром 10 мг в день. Соответствующий мониторинг и корректировка дозы препарата показаны в случае необходимости^{1,5}

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–42. 2. Lok AS and McMahon BJ. *Hepatology* 2009;50:661–2. 3. Hepsera (adefovir) SmPC June 2009. 4. Viread (tenofovir disoproxil) SmPC July 2009. 5. Gitman MD et al. *Expert Opin Drug Safety* 2007;6:155–64.

32

Требования к мониторингованию функции почек в рамках длительной терапии ХГВ различны и зависят от выбора препарата

Частота мониторингования функции почек¹⁻⁴



1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–42. 2. Viread (tenofovir disoproxil) SmPC July 2009. 3. Hepsera (adefovir) SmPC June 2009. 4. Baraclude (entecavir) SmPC August 2009.

Большое спасибо

Thank you



Muchas gracias