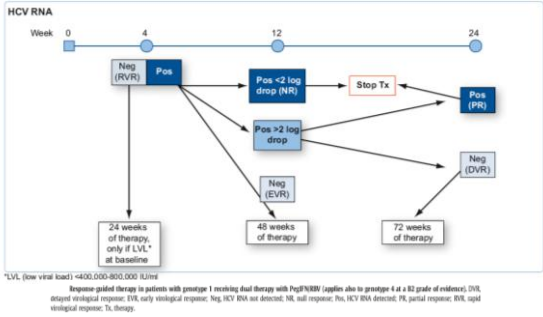
Hepatolojide Güncel Konular 2013

Ömer Şentürk

HCV

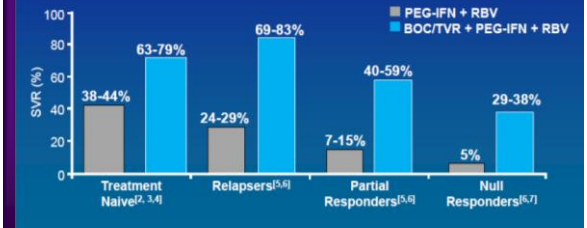
HCV G-I Dual Tedavi (PegIFN/RBV)



EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2014: 60; 392–420

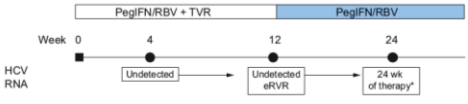
Addition of TVR or BOC to PEG-IFN/RBV Improves SVR in Genotype 1 Patients

Boceprevir (BOC) and Telaprevir (TVR) in combination with PEG-IFN/RBV for genotype 1 HCV patients previously untreated or who have failed previous PEG/RBV



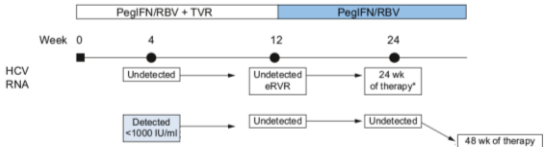
1. Boceprevir [package insert]. July 2012. 2. Telaprevir [package insert]. Oct 2012. 3. Poordad F, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-1206. 4. Jacobson IM, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-2416. 5. Bacon BR, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1207-1217. 6. Zeuzem S, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2417-2428. 7. Vierling J, et al. AASLD 2011. Abstract 931.

HCV G-I Triple Tedavi (PegIFN/RBV+TVR)



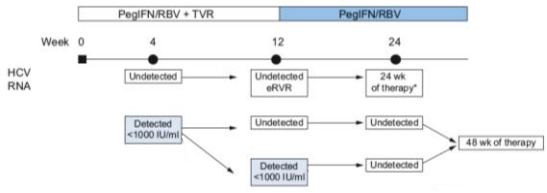
EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2014: 60; 392–420

HCV G-I Triple Tedavi (PegIFN/RBV+TVR)



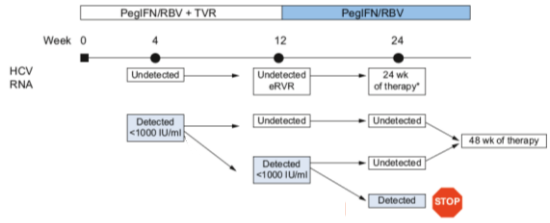
EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2014: 60; 392–420

HCV G-I Triple Tedavi (PegIFN/RBV+TVR)



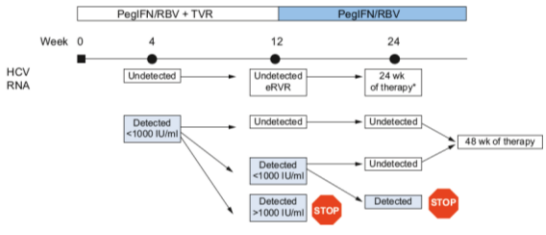
EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2014: 60; 392–420

HCV G-I Triple Tedavi (PegIFN/RBV+TVR)



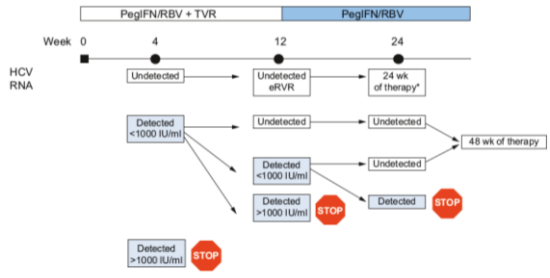
EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2014: 60; 392–420

HCV G-I Triple Tedavi (PegIFN/RBV+TVR)



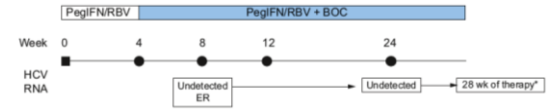
EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2014: 60; 392–420

HCV G-I Triple Tedavi (PegIFN/RBV+TVR)



EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2014: 60; 392–420

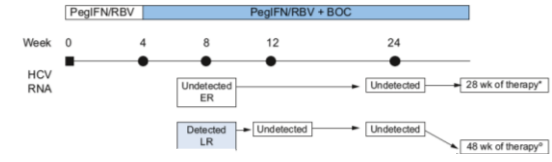
HCV G-I Triple Tedavi (PegIFN/RBV+BOC)



*only in fibrosis stage F0-F3 treatment naïves and relapsers
*fibrosis stage and previous response guide BOC duration

EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2014: 60; 392–420

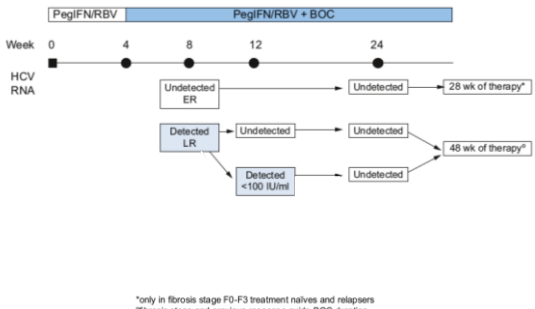
HCV G-I Triple Tedavi (PegIFN/RBV+BOC)



*only in fibrosis stage F0-F3 treatment naïves and relapsers
*fibrosis stage and previous response guide BOC duration

EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2014: 60; 392–420

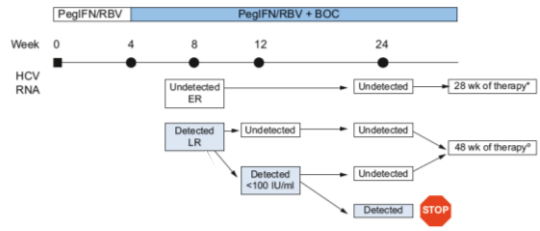
HCV G-I Triple Tedavi (PegIFN/RBV+BOC)



*only in fibrosis stage F0-F3 treatment naïves and relapsers
*fibrosis stage and previous response guide BOC duration

EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2014: 60; 392–420

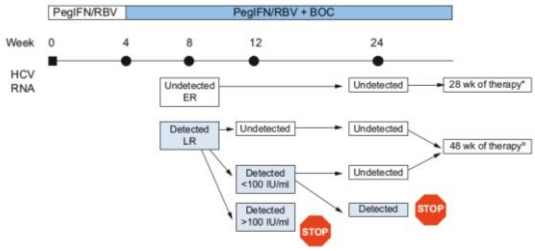
HCV G-I Triple Tedavi (PegIFN/RBV+BOC)



*only in fibrosis stage F0-F3 treatment naïves and relapsers
*fibrosis stage and previous response guide BOC duration

EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2014: 60; 392–420

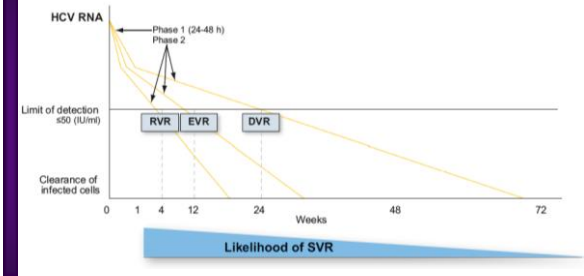
HCV G-I Triple Tedavi (PegIFN/RBV+BOC)



*only in fibrosis stage F0-F3 treatment naïves and relapsers
*fibrosis stage and previous response guide BOC duration

EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2014: 60; 392–420

İlk haftalarda alınan viral cevaba göre SVR'ın tahmin edilmesi



EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2014: 60; 392–420

Mevcut tedavinin dezavantajları
(PegIFN+RBV)

Tedavi süresi
- HCV G1'de en az 24 hafta
- Cevaba bağlı tedavi algoritmaları kompleks

İlaç güvenliği
- IFN'na bağlı yan etkiler
- Proteaz inhibitörleri ile artan yan etkiler (anemi, rash gibi)

Bazı gruplarda düşük etkinlik
- PEG/RBV tedavisine cevapsız olanlar
- Karaciğer sirozu
- *IL 28 B: TT/TC*

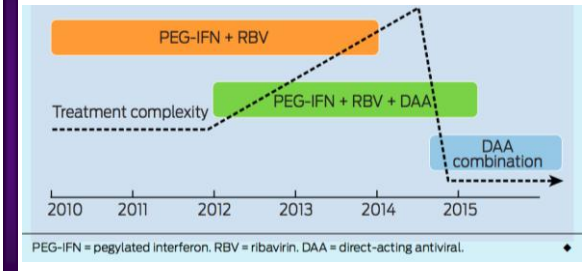
Tedavi planlaması üzerine etkili faktörler

		Şimdi tedavi et	Bekle
Hafif hastalık			✓
	Mevcut tedaviyi iyi tolere edebilir	✓	
	SVR şansı yüksek	✓	
	12-24 ay içerisinde hastalığın progresyon riski düşük		✓
İleri fibroz / Siroz		✓	
	Dekompansasyon riski var		✓
	Mevcut tedavinin etkinliği düşük		✓
	Yeni tedavileri beklerken dekompansasyon veya HCC riski yüksek	✓	

Diğer faktörler

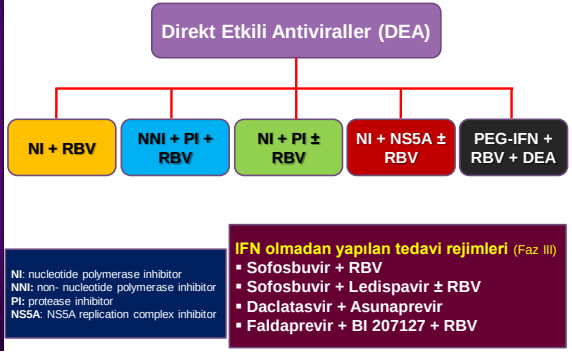
- Tıbbi
  - Daha önceki tedavi durumu ve aldığı cevap
  - Komorbid tıbbi durumlar
  - Ekstrahepatik manifestasyonlar (krioglobulinemi)
  - Pretransplant durum
- Sosyal
  - Finansal durum
  - Endişe/korku/kararsızlık
  - Yaşam
    - Çocuk
    - İş-yaşam ilişkisi/dengesi

HCV: Tedavideki gelişmeler…



Dore GJ J 2014

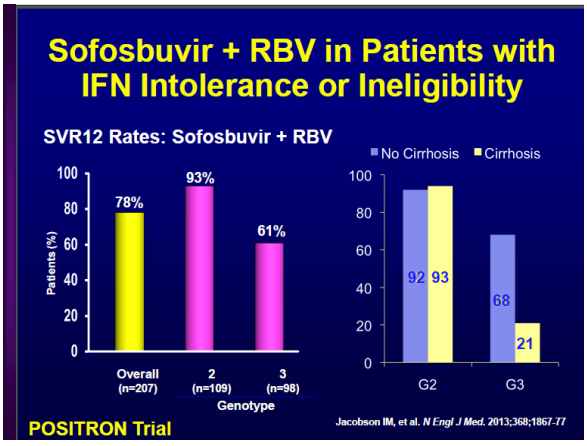
Neleri bekliyoruz?



NI: nucleotide polymerase inhibitor
NNI: non- nucleotide polymerase inhibitor
PI: protease inhibitor
NS5A: NS5A replication complex inhibitor

IFN olmadan yapılan tedavi rejimleri (Faz III)
- **Sofosbuvir + RBV**
- **Sofosbuvir + Ledispavir ± RBV**
- **Daclatasvir + Asunaprevir**
- **Faldaprevir + BI 207127 + RBV**

Sofosbuvir + RBV in Patients with IFN Intolerance or Ineligibility



Sofosbuvir + Simeprevir +/-RBV Interim Analysis: COSMOS

- Genotype 1, Prior null responders, F0-F2 0nly

	SVR4	SVR8
Simeprevir 150 mg QD + Sofosbuvir 400 mg QD + RBV x12 weeks (n = 27)	96 (26/27)	96 (26/27)
Simeprevir 150 mg QD + Sofosbuvir 400 mg QD x12 weeks (n = 14)	93 (13/14)	93 (13/14)

0 Weeks 12

- No anemia in dual therapy arm (11% with RBV)
- No grade 3/4 AE or treatment discontinuations

Lawitz E, et al. CROI 2013

Sofosbuvir (NUC) + Daclatasvir (NS5A)

Treatment Naïve, Non-cirrhotic

SOF + Daclatasvir ± RBV*
N=211
*Combined 12 and 24 week treatment data

	Genotype 1 SVR12	Genotype 2/3 SVR12
	98%	91%

BOC/TVR Treatment Failures

	Genotype 1 SVR 12
SOF + Daclatasvir N=21	100%
SOF + Daclatasvir + RBV N=20	95%

0 1 12 24 Weeks

NS5A: NS5A replication complex inhibitor

Sulkowski, M, et al. AASLD, 2012; Sulkowski MS, et al. EASL, 2013;

Sofosbuvir (NI) + Ledipasvir (NS5A) + RBV Genotype 1 HCV: ELECTRON

- Interim analysis of nonrandomized phase II ELECTRON study
  - SVR12 outcomes with sofosbuvir + RBV previously reported
- No serious AEs related to study drugs
  - AE profile consistent with RBV toxicity profile

		SVR12, % (n/N)
	Wk 12 ↓	
Treatment naïve (n = 25)	Sofosbuvir + RBV	84 (21/25)
Null responders (n = 10)	Sofosbuvir + RBV	10 (1/10)
Treatment naïve (n = 25)	Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV	100 (25/25)
Null responders (n = 10)	Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV	100 (9/9)

1. Gane E, et al. CROI 2013. Abstract 41LB. 2. Gane EJ, et al. AASLD 2012. Abstract 229

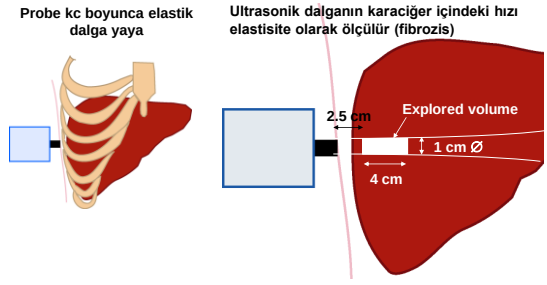
HCV Yeni İlaçlar

NS3/4A protease inhibitors	NS5A	NS5B polymerase nucleos(t)ide	NS5B	NNI Host targets
Asunaprevir	Daclatasvir	Mericitabine	Tegobuvir	Alisporovir
Vaniprevir	ABT-267	Sofasbuvir	Filibuvir	Mirvirsen
Danoprevir	GS-5885	IDX184	BI-207127	
MK-5172	PPI-461	PSI-938	VX-222	lambda IFN
BI-201335	BMS791325	Setrobuvir		
Simeprevir		ABT-333		
Tibotec	INX-189			
ABT-450				

HCV Tanısal yenilikler: Fibroscan

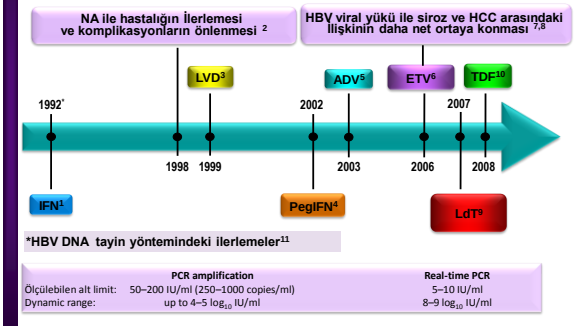
- Non-invasive karaciğer fibrozisini gösteren test
- Sirozu saptamada doğruluk oranı yüksek
- Klinik, lab., görüntüleme yöntemleri ile kombine edilmeli
- Özellikle sirozda kc biyopsisinin yerini alacak
- FDA onaylı

HCV Tanısal yenilikler: Fibroscan

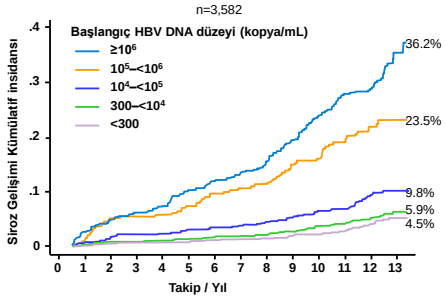


HBV

HBV Tedavisinde Dönüm Noktaları

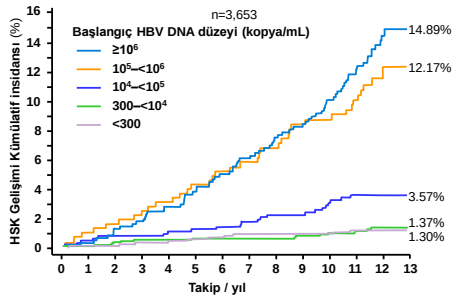


HBV Viral Yük – Siroz Gelişimi



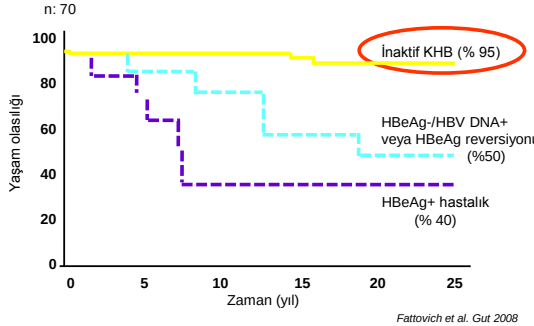
Iloeje UH, et al. Gastroenterology 2006

HBV Viral Yük – HSK Gelişimi



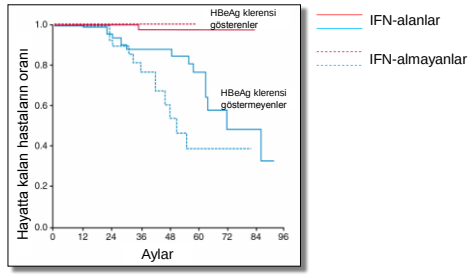
Chen CJ, et al. JAMA 2006

HBeAg pozitif KHB – 25 yıllık doğal seyir



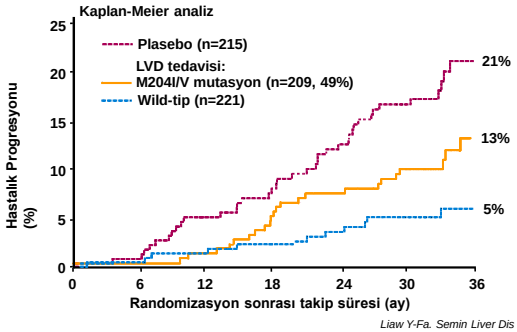
Fattovich et al. Gut 2008

Viral Replikasyonun Baskılanması Yaşam Süresini Uzatır



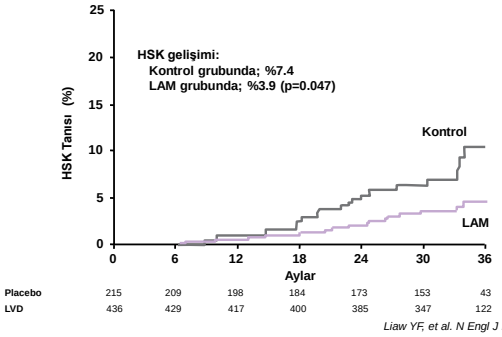
Niederau et al. N Engl J Med 1996

Antiviral Tedavi Etkili



Liaw Y-Fa. Semin Liver Dis 2005

HSK Progresyonunu Azaltır

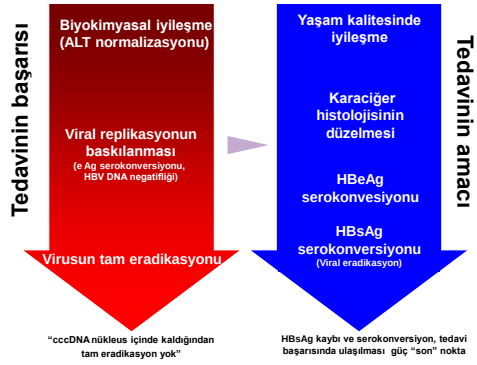


Liaw YF, et al. N Engl J Med 2004

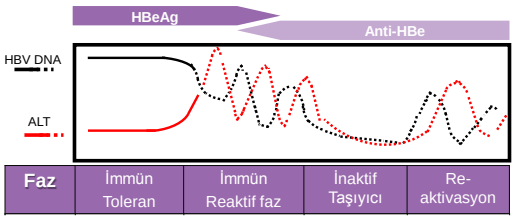
Hastalık Progresyonuna Etki Edenler

Kwon H, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011

Tedavinin Amacı



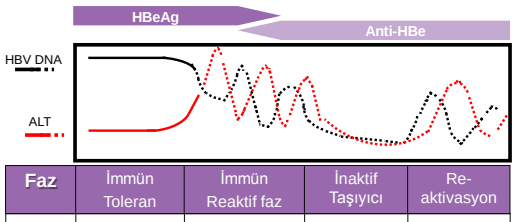
Hastalığın evreleri



Faz	İmmün Toleran	İmmün Reaktif faz	İnaktif Taşıyıcı	Re-aktivasyon

Yim HJ. Hepatology 2006

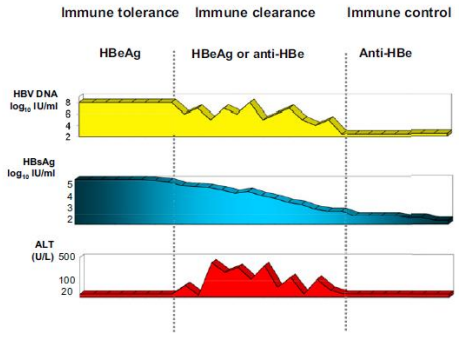
Ne zaman tedavi? Ne zaman izlem?



Faz	İmmün Toleran	İmmün Reaktif faz	İnaktif Taşıyıcı	Re-aktivasyon
Strateji	**İzlem**	**Tedavi**	**İzlem**	**Tedavi**

Yim HJ. Hepatology 2006

Hastalığın doğal seyrinde HBsAg düzeyleri



İmmun toleran hastayı ne zaman tedavi edelim?

- ✓ 40 yaş üzeri
- ✓ Histolojik olarak aktif veya ilerlemiş hastalığa sahip olma
- ✓ 2. veya 3.trimestirde gebe;
  - ✓ **HBV DNA >8 log**
  - ✓ Ne zaman tedavi: 6-8 hafta takip et
  - ✓ Hangi ilaç: lamivudine, telbivudine veya tenofovir
  - ✓ Ne zaman stop: Doğum sonrası herhangi bir zamanda, postpartum alevlenmeleri takip et
  - ✓ Emzirme güvenli mi: Anne sütünde konsantrasyonu oldukça düşük

HBV Tedavisi: Kimi tedavi edelim? Kimi etmeyelim?

1.hasta – K/29, asemptomatik, ALT 22, HBeAg+, HBV DNA 1,178,000,000 IU/mL

2.hasta – E/62, ALT 40, HBeAg-, HBV DNA 760 IU/mL

3.hasta – E/46, asemptomatik, ALT 36, HBeAg+, HBV DNA 210,000 IU/mL

HCC riskinin saptanması

	Model	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Cinsiyet	0/2	K (0)	E (2)	E (2)
Yaş	0-6	29 (0)	62 (6)	46 (3)
ALT	0-2	22 (1)	40 (1)	36 (1)
HBeAg	0-2	Poz (2)	Neg (0)	Poz (2)
HBV DNA	0-5	9.2 log (4)	2.7 log (0)	5.3 log (5)
Total skor	0-17	7	9	13
10 yıllık HCC riski		%1.2	%3.2	%21

1.hasta – K/29, asemptomatik, ALT 22, HBeAg+, HBV DNA 1,178,000,000 IU/mL
2.hasta – E/62, ALT 40, HBeAg-, HBV DNA 760 IU/mL
3.hasta – E/46, asemptomatik, ALT 36, HBeAg+, HBV DNA 210,000 IU/mL

Yang HI, Lancet Oncol 2011

	Hazard ratio (95% CI)	β coefficient	p value	Risk score
Sex				
Female	1·00	1·00	..	0
Male	2·2 (1·4–3·4)	0·78798	0·0004	2
Age (years)				
Per 5 years	1·64 (1·48–1·81)	0·49295	<0·0001	1
30–34	..	..	..	0
35–39	..	..	..	1
40–44	..	..	..	2
45–49	..	..	..	3
50–54	..	..	..	4
55–59	..	..	..	5
60–65	..	..	..	6
ALT (U/L)				
<15	1·00	1·00	..	0
15–44	1·5 (1·0–2·2)	0·38823	0·0559	1
≥45	2·6 (1·5–4·4)	0·96311	0·0003	2
HBeAg				
Negative	1·00	1·00	..	0
Positive	2·3 (1·3–3·8)	0·81308	0·0026	2
HBV DNA level (copies per mL)				
<300 (undetectable)	1·00	1·00	..	0
300–9999	1·1 (0·4–2·9)	0·11648	0·8063	0
10 000–99 999	3·7 (1·6–8·5)	1·31467	0·0017	3
100 000–999 999	9·7 (4·4–21·3)	2·27028	<0·0001	5
≥10⁶	8·1 (3·5–19·0)	2·09258	<0·0001	4*

ALT=alanine aminotransferase. HBV=hepatitis B virus. *The risk score attributed to HBV DNA ≥10⁶ copies per mL was less than that for HBV DNA of 100 000–999 999 copies per mL because most patients with HBV DNA ≥10⁶ copies per mL were also HBeAg positive, thus sharing the associated higher score for this category.

HBV Tedavisi: Kimi tedavi edelim? Kimi etmeyelim?

1.hasta – K/29, **28 haftalık gebe,** asemptomatik, bil 0.5, ALT 22, plt 240 000, INR 0.9, HBeAg+, HBV DNA 1,178,000,000 IU/mL,

2.hasta – E/62, ALT 40, HBeAg-, HBV DNA 760 IU/mL

3.hasta – E/46, asemptomatik, bil 0.5, ALT 36, INR 1.0, HBeAg+, HBV DNA 210,000 IU/mL

Gebelik ve HBV

Gebelikte antiviral tedavi

Tedavide amaç?

– Anne için: HBV replikasyonunu baskılamak, karaciğer hasarını azaltmak

– Bebek için: Perinatal enfeksiyonu önlemek

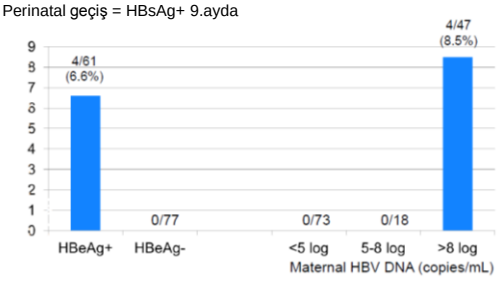
İlaç güvenliği

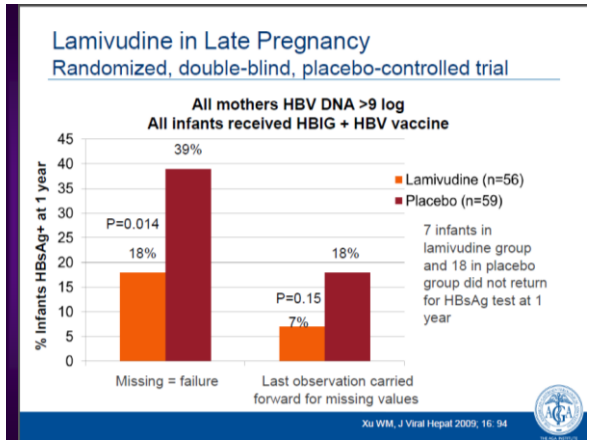
– Lamivudine, adefovir, entecavir → **Kategori C**

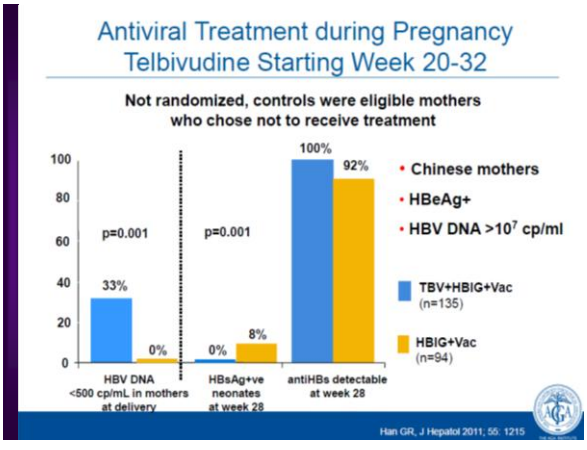
– Telbivudine ve tenofovir → **Kategori B**

Pasif-Aktif profilaksiye rağmen HBV enfeksiyonu perinatal geçebilir

Doğumdan sonra 12 saat içerisinde tüm infantlara HBIG + 1.doz HBV aşısı, 2, 4 ve 6.aylarda aşı tekrarı
Perinatal geçiş = HBsAg+ 9.ayda







Gebelikte antiviral ilaçlar kullanımı

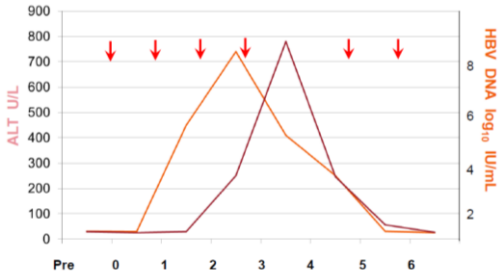
Yüksek viral yükü olan gebelere gebeliğin 3.trimestirinde antiviral tedavi başlanması HBV'nin maternal-infant geçişini azaltır…

İmmunosupressif Tedavi ve HBV

HBV taşıyan hangi hastalarda hastalık aktivasyonu olur

- Sistemik kemoterapi alan kanser hastaları
- Hematopoietic stem cell alan veya solid organ transplantı olan hastalar
- Transarterial kemo-embolizasyon (TACE) yapılan HCC hastaları
- Onkolojik, gastroenterolojik, romatolojik veya dermatolojik nedenlerden ötürü **rituximab, anti-TNF, uzun süreli steroid** veya **diğer immunosupressif** tedavileri alan hastalar

Kanser kemoterapisi esnasında HBV reaktivasyonu



Kemoterapiye başladıktan sonra geçen aylar

HBV reaktivasyonunun sıklığı ve sonuçları

Durum	Toplam n/N (%)	Oran (%)
HBV reaktivasyonu	164/424 (%38.7)	%24-88
HBV ile ilişkili hepatit	159/476 (%33)	%24-88
HBV ile ilişkili kc yetmezliği	21/162 (%13)	%5-33
HBV ile ilişkili ölüm	27/494 (%5.5)	%0-63

Loomba R, Ann Intern Med 2008

HBV reaktivasyonu için risk faktörleri

- Kişiye ait faktörler
  - – Erkek cinsiyet?
- Hastalığa ait faktörler
  - – Hematolojik maligniteler, özellikle lenfomalar
- Tedaviye ait faktörler

İmmunosupresyonun sıklığı (yoğunluğu)
  - – Hematopoietic stem cell transplantasyon
  - – Rituximab, steroid, anthracyclines kullanımı
- Viral faktörler
  - – HBsAg+ > anti-HBc+ > HBV seronegative
  - – Tedavi öncesi yüksek HBV DNA düzeyi

Kanser kemoterapisi esnasında HBV reaktivasyonunun önlenmesi

	Profilaktik Lamivudin	Terapotik Lamivudin
Hepatit*	15	15
Hepatit alevlenmesi	3	10
HBV ile ilişkili hepatit	0	7
HBV ile ilişkili ALF	0	1
Hepatit**	26	25
Hepatit alevlenmesi	4	15
HBV ile ilişkili hepatit	2	12
HBV ile ilişkili ALF	0	5

**Lau G, Gastroenterol 2003 **Hsu C, Hepatology 2008*

İmmunosupressif tedavi esnasında HBV reaktivasyonunun önlenmesi

- Kim taranmalı?

– Tüm hastalar

– Sadece risk faktörü taşıyan hastaların taranması birçok hastanın gözden kaçırılmasına neden olur

- Hangi testi isteyelim?

– HBsAg ve anti-HBc

- Hangi hastaya profilaktik antiviral verelim?

–Yüksek riskli tüm hastalar, orta riske sahip hastalarda profilaksi bireyselleştirilir

İmmunosupressif tedavi esnasında HBV reaktivasyonunun önlenmesi

- Hangi antiviral ajanı kullanalım?

– Lamivudine: en fazla veriye sahip, güvenilirliği gösterilmiştir, ancak ilaca rezistans riski yüksek. Tedavi öncesi HBV DNA saptanamıyorsa kullanılabilir

– Entecavir / tenofovir tedavi öncesi HBV DNA yüksek ise tercih edilir veya tedavi süresi uzun tutulacaksa bu ilaçlar verilir

- İlaca ne zaman başlayalım?

– En kısa zamanda, mümkünse immunosupressif tedaviden önce

- Ne zaman ilacı keselim?

– İmmunosupressif tedavi tamamlandıktan 6 ay sonra, rituximab kullanılıyorsa 12 ay