

İnterferon Hala Kronik Hepatit B Tedavisinde Yüksek Etkinliğe Sahip mi?

Uzm. Dr. FİGEN SARIGÜL YILDIRIM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,

Antalya EAH

KLİMİK 2018

KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ

Features	PegIFN α	ETV, TDF, TAF
Route of administration	Subcutaneous injections	Oral
Treatment duration	48 weeks	Long-term until HBsAg loss (stopping NA after some years might be considered in selected cases) ¹
Tolerability	Low	High
Long-term safety concerns	Very rarely persistence of on-treatment adverse events (psychiatric, neurological, endocrinological)	Probably not (uncertainties regarding kidney function, bone diseases for some NA)
Contraindications	Many (<i>i.e.</i> , decompensated disease, co-morbidities etc.)	None (dose adjustment according to eGFR ²)
Strategy	Induction of a long-term immune control by finite treatment	Stopping hepatitis and disease progression by inhibiting viral replication
Level of viral suppression	Moderate (variable response pattern)	Universally high
Effect on HBeAg loss	Moderate, depending on baseline characteristics	Low in the first year, increases to moderate during long-term treatment
Effect on HBsAg levels	Variable, depending on baseline characteristics (overall higher as compared to NA)	Low: slowly increases with treatment time in HBeAg-positive patients ³ ; usually very low in HBeAg-negative patients
Risk of relapse after treatment cessation	Low for those with sustained response 6–12 months after therapy	Moderate if consolidation treatment provided after HBeAg seroconversion. High for HBeAg-negative disease
Early stopping rules	Yes	No
Risk of viral resistance development	No	Minimal to none ⁴

AMAÇ

- 2006-2016 yılları arasında,
- Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi
- Kronik Hepatit B'li hastalarda (KHB) Peg-IFN ve potent nukleos(t)id analoglarının (NAs) (entekavir ve tenofovir) etkinliğini ve kümülatif virolojik ve serolojik yanıtlarını karşılaştırması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

- Retrospektif,
- Kronik Hepatit B (KHB) 334 hasta
 - Peg-IFN (n=63)
 - entekavir (n=131)
 - tenofovir (n=140)
- KHB tanısı biyokimyasal, serolojik, virolojik, histolojik verilere göre yapıldı.
- Hastalar 1-3-6 ay boyunca HBsAg, HBeAg ve HBV DNA
- **Virolojik cevap**
 - NAs tedavisi → saptanamaz HBV DNA (PCR)
 - Peg-IFN → 2000 IU/ml den az HBV DNA
- **Kalıcı viral yanıt:** Peg-IFN için 48 haftalık tedavi sonunda 12. aydaki HBV DNA < 2000 IU/ml
- **Serolojik cevap**
 - HBeAg serokonversiyon en az iki ayrı tetkikte HBeAg negatif anti-HBe pozitif
 - HBsAg serokonversiyon HBsAg kaybı ve 6 aydan uzun süre antiHBs pozitifliği

Hastaların temel demografik ve laboratuvar özellikleri

Özellikler	Pegile- interferon	Nucleos(t)id analogları	
		Entekavir	Tenofovir
Hasta, n	62	131	138
Cinsiyet (K), n (%)	27 (44)	48 (37)	59 (43)
Yaş, ortalama (range)	40 (21-55)	36 (20-68)	39 (22-73)
Bazal ALT, ortalama U/L (range)	40 (12-330)	48 (15-300)	40 (10-300)
HBeAg pozitif, n (%) ^a	4 (6)	34 (26)	43 (31)
Bazal HBV DNA viral yük, ortalama IU/ml (range)	2.4+E6 (2.5+E3-1.3+E9)	1.0+E8 (2.0+E4-1.7+E10)	1.2+E9 (1.0+E1-1.7+E10)
Biopsi durumu, ortalama (range)	HAI		
	Fibrozis ^b		
Tedavi durumu (%) ^a	Naïv		
	Deneyimli		
Ajanın özelliği, n (%)	Original		
	Generic		
Hastaların ortalama takipleri –ay (range)			

K, kadın; ALT, alanine aminotranferase, HAI, hepatic aktivite indeksi,

^a Gruplar arası ortalama karşılaştırmalar için; p<0.001, ^b p<0.01

Pegile interferon ve nükleos (t) ide analog tedavilerinde HBV DNA supresyonunun karşılaştırılması.

HBV DNA takibi, (ay)	HBV DNA baskılanma				
	Pegile-interferon ^a , n (%)	Nucleos(t)ide analogları ^b , n (%)			
		Entekavir		Tenofovir	
		HBeAg (+)	HBeAg (-)	HBeAg (+)	HBeAg (-)
1	22 (35)	2 (6)	19 (20)	2 (5)	18 (19)
3	52 (84)	4 (12)	35 (36)	5 (12)	38 (40)
6	58 (94)	6 (18)	52 (54)	11 (26)	53 (56)
12	56 (90)	10 (29)	77 (78)	15 (35)	72 (76)
18	50 (80)	NA	NA	NA	NA
24 ^{&}	38 (61)	17 (50)	82 (85)	24 (56)	85 (90)
36	41 (66)	22 (65)	88 (92)	37 (86)	90 (96)
48	27 (44)	33 (97)	96 (100)	42 (98)	92 (98)

HBV baskılanması kuralı; ^a Peg-IFN tedavisinde; HBV DNA konsantrasyonu 2000 IU / ml'den az olmalıdır.,

^b oral antiviral tedavide; HBV DNA duyarlı PCR ile saptanamayabilir veya 10 IU / ml'den az olmalıdır

NA, ulaşamadı

[&] tedavi sonunda Peg-IFN'nin 12. ay virolojik cevabı

Hastalarının HBeAg ve HBsAg serokonversiyon oranı

Serokonversiyon durumu	Kronik hepatit B tedavisi		
	Pegile-interferon	Entekavir	Tenofovir
Tedavi öncesi HBeAg pozitif, n (%) ^a	4 (6)	34 (26)	43 (31)
HBeAg serokonversiyon, n (%) ^a	1 (25)	6 (16)	5 (13)
HBsAg serokonversiyon, n (%) ^a	5 (7.9)	1 (0.9)	ND

^a Gruplar arası ortalama karşılaştırmalar için $p < 0.001$

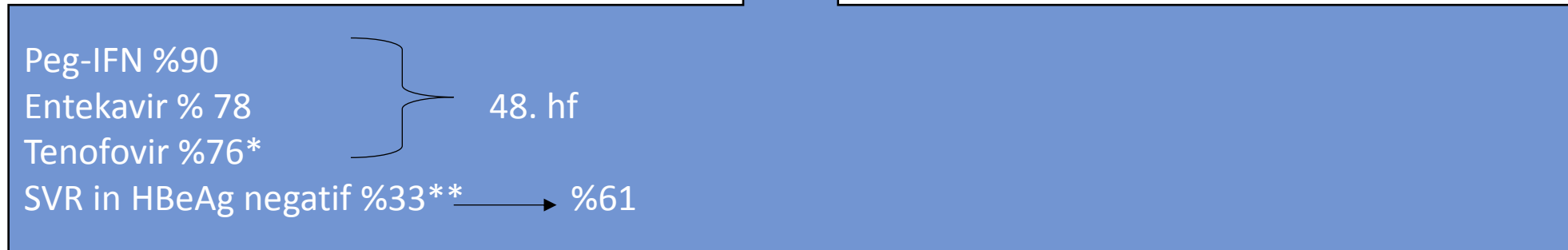
ND; tespit edilmedi

TARTIŞMA

Peg-IFN ve potent NAs KHB hastalarında 10 yıllık tedavileri karşılaştırıldı

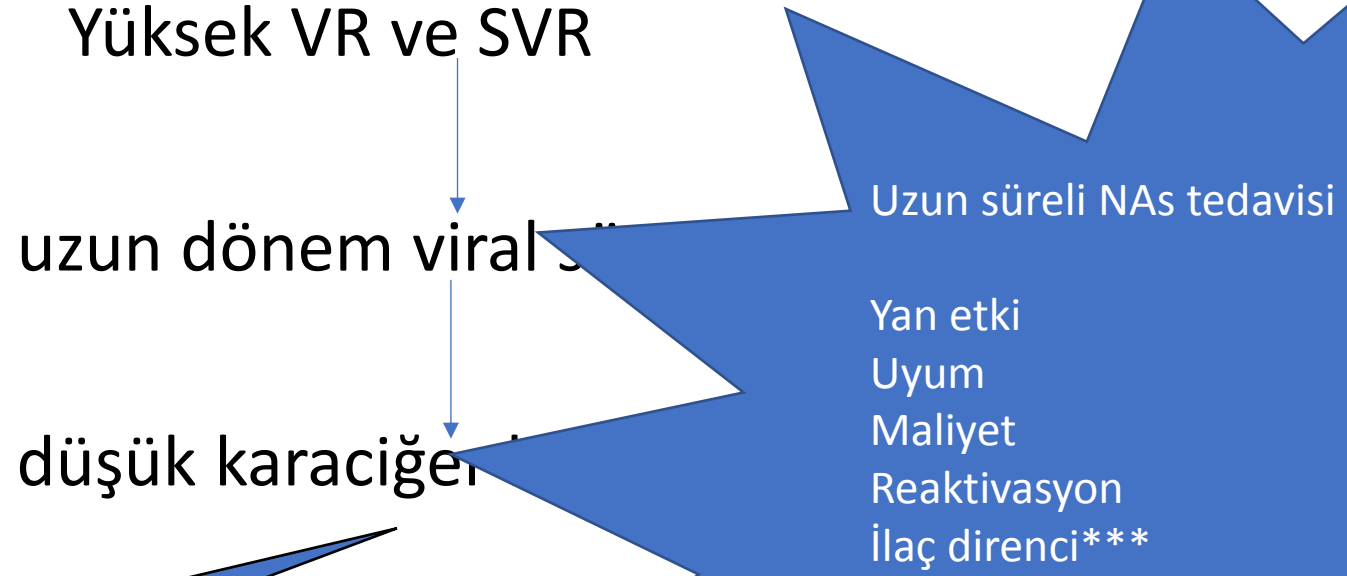
Virolojik yanıt(VR): Peg-IFN grubunda tedavinin 12 ayında %90
NAs grubunda entekavir %78 ve tenofovir %76

Kalıcı Viral yanıt (SVR) (Peg-IFN): tedavi sonu 12. ayda %61



- * Korkmaz P, Usluer G, Ozgunes I, *et al.* Comparison of adefovir dipivoxil and pegylated interferon alpha-2a treatment in chronic hepatitis B patients. North Clin Istanbul 2014; 1(1):26-32.
- ** Yamazhan T, Kurtaran B, Pullukçu H, *et al.* Pegylated interferon in HBeAg positive and negative chronic hepatitis B patients: post treatment 1-year results of three Turkish center. J Chemother 2014; 26(6): 339-342

TARTIŞMA



48. Ay
NAs
%90 HBV
süpresyonu**

*Iloje UH, Yang HI, Chen CJ. Naturel history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL Revealed. Liver Int 2012; 32(9): 1333-1341.

**Idilman R, Gunsar F, Koruk M, et al. Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the real-world setting. J Viral Hepat 2015; 22(5): 504-510.

***Yuen MF, Ann SH, Chen DS, et al. Chronic hepatitis B virus infection: disease revisit and management recommendations. J Clin Gastroenterol 2016; 50(4): 286-294.

EASL 2017

NA discontinuation

Recommendations

- NAs should be discontinued after confirmed HBsAg loss, with or without anti-HBs seroconversion (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- NAs can be discontinued in non-cirrhotic HBeAg-positive CHB patients who achieve stable HBeAg seroconversion and undetectable HBV DNA and who complete at least 12 months of consolidation therapy. Close post-NA monitoring is warranted (Evidence level II-2, grade of recommendation 2).
- Discontinuation of NAs in selected non-cirrhotic HBeAg-negative patients who have achieved long-term (≥ 3 years) virological suppression under NA(s) may be considered if close post-NA monitoring can be guaranteed (Evidence level II-2, grade of recommendation 2).

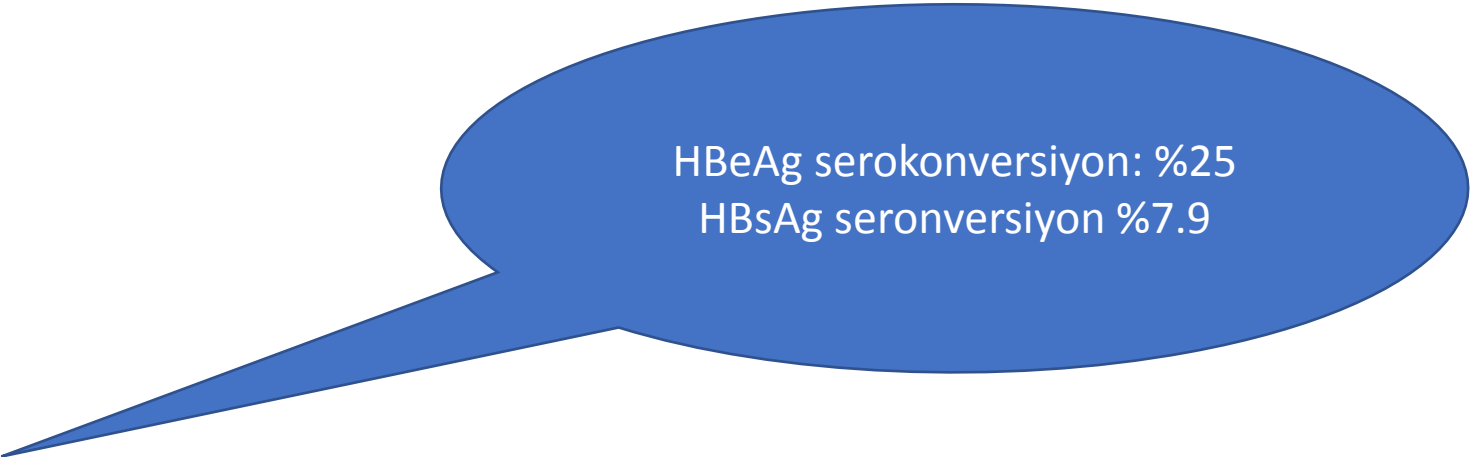
TARTIŞMA

- NAs KESİLEN HASTA
- REAKTİVASYON RİSKİ AÇISINDAN YAKIN TAKİP EDİLMELİ
- Düşük gelire sahip ülkelerde
- Başlama kesme tedavisi hem reaktivasyon riski hem de ilaca direnci açısından risklidir.

Nagata N, Kagawa T, Hirose S, *et al.* Off-treatment durability of antiviral response to nucleosid analogues in patients with chronic hepatitis B. BMC Gastroenterol 2016;

TARTIŞMA

- Marcellin
- Peg-IFN tedavisi
- HBeAg serokonversiyon oranı tedavi sonu %23 den tedavi sonu 3. yılda %38 e yükselmiştir.
- HBsAg kaybı tedavi sonu 3. yılda HBeAg pozitif hastalarda %2
HBeAg negatif hastalarda %5



HBeAg serokonversiyon: %25
HBsAg seronversiyon %7.9

Marcellin P, Xie Q, Paik SW, *et al.* [Effectiveness of peginterferon alfa-2a therapy in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B: final results 3 years post-treatment of the prospective, global, observational S-collate study.](#) *J Hepatol* 2016; 64(1): 598-599.

TARTIŞMA

- ENUMERATE en büyük gerçek yaşam verileri
- Entekavir tedavisi çalışması
- 5 yıllık HBeAg seroconversion % 33.7
- HBsAg kaybı ise %4.6

HBeAg serokonversiyon: %16
HBsAg serokonversiyon %0.9

- Ahn J, Lee HM, Lim JK, *et al.* Entecavir safety and effectiveness in a national cohort of treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the US- the ENUMERATE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(1): 134-144.

TARTIŞMA

- Tenofovir tedavisi
- 3 yıllık takip sonunda
- HBeAg seroconversion in 0.8%
- HBsAg seroconversion in 0.8%

HBeAg serokonversiyon: %13
HBsAg seronversiyon tespit edilmedi

Peg-IFN
Güçlü İmmünmodulator etki
Antiviral etki
HBV infeksiyonunda potent immünolojik etki

- Petersen J, Heyne R, Mauss S, et al. [Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: A3-year prospective field practice study in Germany.](#) Dig Dis Sci 2016; 61(10): 3061–3071.

KISITLAMALAR

1. Genotip D Peg-IFN tedavisine en kötü cevabı olan*
Türkiye 'de genotip D çoğunlukta**
2. Kantitatif HBsAg hastanemizde yapılamıyor.
Peg-IFN tedavisinde önemli bir yere sahip ***

*Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection. Antivir Ther 2010; 15(2): 133-143.

**Sayan M. Dogan C. Genotype/subgenotype distribution of hepatitis B virus among hemodialysis patients with Chronical Hepatitis B. Ann Hepatol 2012; 11(6): 849-854.

***Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, Gregori G, Burdino E, Baietto L, et al. Kinetics and prediction of HBsAg loss during thrapy with analougues in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg negative and genotype D. Liver Int. 2013; 33: 580-585.

Recommendations

- In HBeAg-positive CHB patients, HBsAg levels >20,000 IU/ml for genotype B and C, or no decline of HBsAg levels for genotype A and D, at 12 weeks of PegIFN α therapy are associated with a very low probability of subsequent HBeAg seroconversion and can be used as PegIFN α stopping rules (Evidence level II-2, grade of recommendation 2).
- In HBeAg-positive CHB patients with genotype A-D, HBsAg levels >20,000 IU/ml at 24 weeks of PegIFN α therapy are associated with a very low probability of subsequent HBeAg seroconversion and can be used as PegIFN α stopping rules (Evidence level II-2, grade of recommendation 2).
- In HBeAg-negative CHB patients with genotype D, a combination of no decrease in HBsAg levels and <2 log₁₀ IU/ml reduction in serum HBV DNA levels at 12 weeks of PegIFN α therapy predicts no response and should be used as PegIFN α stopping rules (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).

Peg-IFN Tedavisi

Tedavi öncesi yanıtı

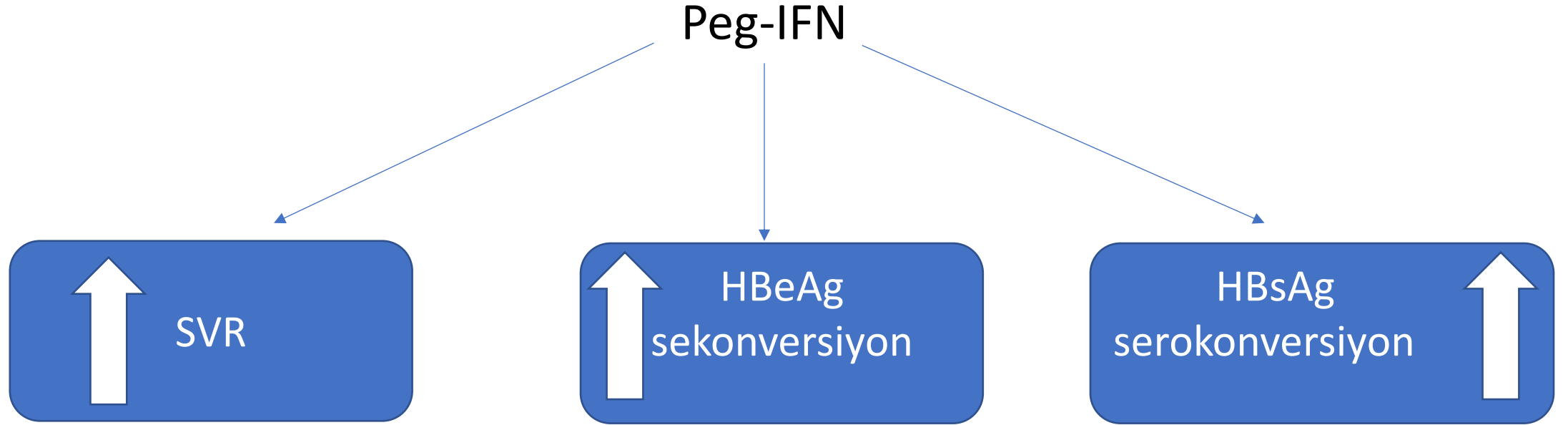
HBeAg-positive CHB hastalar,

- Düşük viral yük,
- Yüksek serum ALT düzeyi(2–5XULN),
- Yüksek aktivite skoru
- HBV genotip A and B yüksek HBeAg serokonversiyon ve HBsAg kaybı

HBeAg-negative CHB hastalar,

- Yüksek ALT,
- Düşük HBV DNA,
- Genç yaş,
- Kadın cinsiyet
- HBV genotip B or C

SONUÇ



Kronik Hepatit B tedavisinde kür sağlanıncaya kadar Peg-IFN **HALA** ilk seçenek tedavide yer alır, almalıdır.