

Kronik Hepatit Tedavisinde Güncel Durum: Yeni Antiviraller Olgu Sunumu

16.Ocak.2014

Dr. Deniz Özkaya
Karşıyaka Devlet Hastanesi

1.Olgu

- 61 yaşında kadın hasta
- Yurt dışına (Hac ziyareti) çıkış sırasında yapılan tetkiklerde anti-HCV (+)'liği saptanması üzerine 13.1.2011'de KDH Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuruyor.

Özgeçmişi

- Son 1 yıldır HT nedeniyle antihipertansif ilaç kullanım öyküsü
- 40 yıl önce appendektomi
- Diş tedavi öyküsü (+)
- Aile öyküsü yok.

Fizik Muayene Bulguları

- Boy: 168 cm, Ağırlık: 74 kg.
- Sistem muayeneleri olağan.
- Patolojik bulgu saptanmadı

Laboratuvar bulguları

- **Hemogram:**

- Plt: 176000 /uL,
- WBC: 4400/uL,
- Hb: 12.6 g/dL,
- Htc: % 36.4

- **Biyokimya:**

- **ALT: 62 IU/L,**
- **AST: 63 IU/L,**
- **GGT: 29 IU/L**

Laboratuvar bulguları

- **Seroloji:**

- HbsAg(-), antiHBc IgG (+), antiHbs (+), Anti HAV IgG (+), Anti HIV(-), VDRL (-)
- **Anti HCV(+), HCV-RNA: 1.15 E+6 IU/ml, Genotip 1b**

- **Oto-antikorlar**

- ASMA, AMA, ANA, Anti-LKM: Negatif

- Alfa-fetoprotein: 3.1

- Troid fonksiyon testleri: Normal sınırlarda

Laboratuvar bulguları

- Batın Ultrasonografisi:
 - KC ve dalak normal boyutta.
 - KC parankiminde grade 1 hepatosteatoz mevcut.



21.6.2011'de Standart (PEG-IFN+Ribavirin) tedavi başlanıyor..

- **Başlangıç** HCV-RNA: 1.15 E+6 IU/ml, ALT: 68, AST:66, GGT:30
- **4. hafta** HCV-RNA: 1.37 E+5 IU/ml, ALT:40, AST: 51, GGT: 29
- **12. hafta** HCV-RNA:1.04 E+3 IU/ml, ALT:50, AST: 72, GGT: 38
- **24. hafta** HCV-RNA: **Virüs saptanmadı**.ALT:39, AST: 55, GGT: 41
(Ribavirin dozu düşürüldü).
- **36. hafta** HCV-RNA: **Virüs saptanmadı**. ALT:34, AST:53, GGT: 40
- **48. hafta** HCV-RNA: **Virüs saptanmadı**. ALT: 30, AST: 42, GGT:33

KHC tedavisinde tedaviye yanıtla ilgili terminoloji

- Yavaş Viral Yanıt (YVY)= Geç Viral Yanıt:
Tedavinin 12. haftasında;
 - HCV-RNA pozitif, ancak ≥ 2 log azalmış olan hastalarda,
 - 24. haftada HCV-RNA'nın negatif olması hali

G1 KHC Hastalarında Tedavi

- Geç (Yavaş) cevaplı hastalarda;

Tedavinin 72 haftaya uzatılması düşünülmelidir.

(12. haftada virolojik yanıt verenlerin %65'inde, yanıt vermeyenlerin sadece %3'ünde KVV gözlenmiştir.)

Hb Değerleri

- Başlangıç Hb: 12,9 g/dL, Htc: %37.5
- 1.ay: Hb: 10.2 g/dL, Htc: %30.3
- 2.ay: Hb: 10.0 g/dL, Htc: % 30.0
- 3.ay: Hb: 10.0 g/dL, Htc: % 31.1
- 6.ay: Hb: 9.1 g/dL, Htc: %28.3
Ribavirin dozu 200 mg azaltıldı.
- 12.ay: Hb:8.9 g/dL, Htc: %26.8

Anemi-Öneriler

Hb seviyesi (g/dl)	Öneriler
>10	Tedaviye devam
8.5-10	RBV 200 mg/g azalt
<8.5	RBV kalıcı olarak kesilir

Anemi

- İnterferon: Kİ baskılaması
- Ribavirin: Doza bağımlı geriye dönüşümlü ekstrasvasküler hemolitik anemi

Ribavirine bağı aneminin mekanizması

RBV'in eritrosit içine alınması



İlerleyici fosforillenme



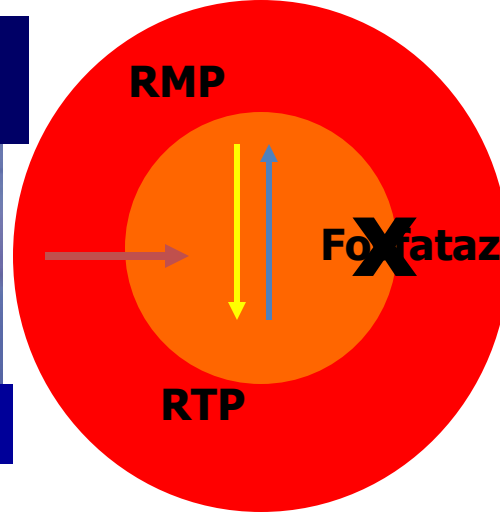
RTP'in birikimi ile ATP'nin azalması



Eritrosit membranının oksidatif streslere duyarlı hale gelmesi

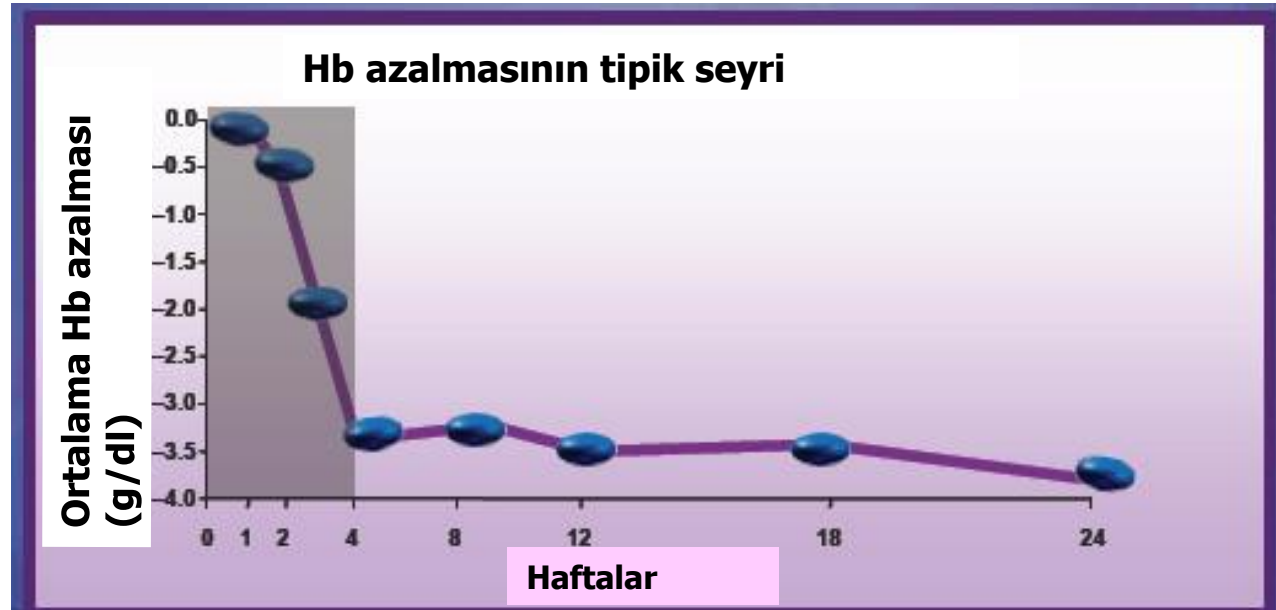


HEMOLİZ



RTP↑

ATP↓



HALT-C

(Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis)

- KVY açısından ilk 12 haftadaki RBV dozu önemli, 12-20 haftalar arası önemli değil.
- PEG-alfa 2a doz azaltımı ile KVY arasında ilişki bulunmamıştır.

• Shiffman ML. Gastroenterology, 2004.

Tedavi sonu 3. ay kontrolu

- HCV-RNA: 2.39 E+ 6 IU/ml
- ALT: 189 IU/L, AST: 157IU/L.



KHC tedavisinde tedaviye yanıtla ilgili terminoloji

- **Nüks (relapse):** Başarılı bir tedaviden sonra ilk 6 aylık takip döneminde HCV-RNA'nın yeniden pozitifleşmesi

- Öncesinde pegile veya non pegile İFN+ribavirin tedavisi alan tedavi cevapsız veya relaps olanlarda yeniden tedavi yaklaşımı PEG İFN+RBV tedavisidir.

1.7.2012 SUT

- **İnterferon + Ribavirin** veya **Pegile interferon+ Ribavirin** tedavisine cevap veren ancak nüks etmiş (tedavi bitiminde HCV-RNA negatif olan ancak izleminde HCV-RNA yeniden pozitifleşen) hastalarda bir defaya mahsus olmak üzere yeniden
 - İnterferon+ Ribavirin veya
 - Pegile interferon ve ribavirin tedavisi verilebilir.

Karaciğer İğne Biyopsisi

- Histolojik Aktivite İndeksi: 10
- Fibrozis 3 (İshak)



Hastamıza yeniden tedavi başlandı..

- **Başlangıç:** HCV-RNA: 2.39 E+6 IU/ml, ALT: 189
- **4. hafta:** HCV-RNA: 1.69 E+4 IU/ml, ALT:42
- **12. hafta:** HCV-RNA: 4.00 E+1 IU/ml, ALT:31
- **24.hafta:** HCV-RNA: Virüs saptanmadı.
- **36 hafta:** HCV-RNA: 1.74 E+5 IU/ml, ALT:32, AST:40

Virolojik Kırılma

Tedavi sonlandırıldı...

Hepatit C'de tedavi yanıtıyla ilgili tanımlar

- **Virolojik Kırılma (Breakthrough):** Erken veya yavaş viral yanıt geliştikten sonra tedavinin devam ettiği sırada (12/24-48 hafta arası) HCV-RNA'nın yeniden pozitifleşmesi.

Olgu-2

- 33 yaşında erkek hasta
- Nisan 2013'te işe giriş sırasında yapılan testlerde anti-HCV (+)'liği saptanması üzerine KDH Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuruyor.

Özgeçmişi

- 8-13 yaşında- **AML** (20 yıldır remisyonda)
- Kan transfüzyonu öyküsü (+)
- Diş tedavisi öyküsü (+)
- A. Bronşiale nedeniyle hastanede yatma öyküsü (+)

Fizik Muayene Bulguları

- Boy: 172 cm, Ağırlık: 86 kg.
- Sistem muayeneleri olağan.
- Patolojik bulgu saptanmadı

Laboratuvar bulguları

- **Hemogram:**

- Plt: 173000 /uL,
- WBC: 7300/uL,
- Hb: 16.3 g/dL,
- Htc: % 49.3

- **Biyokimya:**

- **ALT: 67 IU/L,**
- **AST: 46 IU/L,**
- **GGT: 87 IU/L**

Laboratuvar bulguları

- **Seroloji:**

- HBsAg(-), anti-HBs(-), anti-Hbc IgG(-), anti-HAV IgG(+), anti-HIV(-), VDRL (-)
- **Anti-HCV (+), HCV-RNA: 1.08E+6 IU/ml ,Genotip: 1b**

- **Oto-antikorlar**

- ASMA, AMA, ANA, Anti-LKM: Negatif

- Alfa-fetoprotein: 4.3

- Troid Fonksiyon Testleri: Normal sınırlarda

Laboratuvar bulguları

- Batın Ultrasonografisi:
 - KC ve dalak normal boyutta.
 - KC parankiminde grade 2 hepatosteatoz mevcut.



25.4.2013'te standart tedavi (PEG-IFN + Ribavirin) başlanıyor.

- **Başlangıç** HCV-RNA: 1.08E+6 IU/ml
- ALT:67 IU/L, AST:46 IU/L, GGT:87 IU/L
- **4. hafta** HCV-RNA: 6.55E+5 IU/ml
- ALT:43, AST:37, GGT: 71
- **12. hafta** HCV-RNA: 1.33 E+4 IU/ml
- ALT: 23, AST: 26, GGT: 28
- **24. hafta** HVC-RNA: 3.44 E+5 IU/ml
- ALT:20, AST:22, GGT: 36



24. hafta
sonunda
hasta
yanıtsız kabul
edilerek
tedavi
kesiliyor

Hepatit C'de tedavi yanıtıyla ilgili tanımlar

- **Primer Yanıtsızlık (null responder):** Tedavinin 12. haftası sonunda HCV-RNA'da $< 2 \log$ azalma olması
- **Kısmi yanıtsızlık (partial nonresponse):** 12. haftada HCV-RNA'da $> 2 \log$ azalma olması, ancak 12 ve 24. haftada HCV-RNA'nın (+) bulunması

- Genotip 1b KHC hastalarında Peg-IFN+ Ribavirin'e verilen yanıtla göre yeniden 48 hafta süreyle Peg-IFN+ Ribavirin tedavisi sonrası KVV oranları;
 - Önceden relaps gözlenenlerde; %19
 - Önceden kısmi yanıt verenlerde; %10
 - Önceden tam yanıtınlarda; %5
- *Zeuzem S, et al. J Hepatol 2011; 54 (Suppl.1): S3*

10.1.2013 SUT

- İnterferon+Ribavirin veya Pegile
interferon+Ribavirin tedavisine cevap
vermeyen 18 yaşının üzerindeki hastalarda
yeniden Pegile interferon ve ribavirin tedavisi
yapılamaz.

SUT

10/01/2013

(2) İnterferon veya pegileinterferon monoterapisi alan ve cevapsız olan hastalarda tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak pegileinterferon + ribavirin tedavisi verilebilir.

(3) İnterferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisine cevap veren ancak nüks etmiş (tedavi bitiminde HCV RNA (-) olan ancak izleminde HCV RNA yeniden pozitifleşen) hastalarda bir defaya mahsus olmak üzere aşağıdaki tedavi şemalarından yalnızca biri kullanılabilir.

a) Yeniden interferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisi alabilirler. 16. haftadan sonra tedavinin sürdürülebilmesi için 12. haftada bakılan HCV RNA (-) ya da 2 log (100 kat) azalmış olmalıdır. Tedavi süresi 48 haftayı geçemez.

b) Pegileinterferon + ribavirin + telaprevir (üçlü) tedavisi alabilirler. Bu hastalarda tedavinin 4. haftasında HCV RNA bakılır.

1- Tedavinin 4. haftasında bakılan HCV RNA (-) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 24 haftaya tamamlanır.

2- Tedavinin 4. haftasında bakılan HCV RNA (+) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 48 haftaya tamamlanır. Ancak tedaviye başladıktan sonra 12. hafta sonunda HCV RNA düzeyleri 2 log (100 kat) azalmayanlarda tedavi süresi 16 haftayı geçemez. 24. haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28. hafta sonunda kesilir.

(4) İnterferon + Ribavirin veya Pegile interferon+Ribavirin tedavisine cevap vermeyen (Değişik: 06/8/2010-27664/8 md. Yürürlük:09/08/2010) 17 18 yaşının üzerindeki hastalarda yeniden pegileinterferon ve ribavirin tedavisi yapılamaz.

Tedavi yetersizliğinin tanımı

- Tedavi süresinin herhangi bir noktasında HCV-RNA'nın temizlenmemesi durumuna tedavi yanıtı hasta denir.
- 12. haftanın sonunda tedaviye yanıt vermeyen hastalar tedaviye yanıtı hasta olarak düşünölmelidir.
- 12. haftada görölen KVV oranları;
 - Virolojik yanıt verenlerin %65'inde,
 - Virolojik yanıt vermeyenlerin %3'ünde

Viral kinetikler

- **Hızlı viral yanıt (HVY):** (RVR “rapid virologic response”): Tedavinin 4. haftası sonunda HCV RNA’nın kalitatif olarak negatif bulunması (<50 IU/ml, hatta daha hassas testler tercih edilir). **Kalıcı viral cevap açısından pozitif prediktif değeri en yüksek testtir. Tedavi süresini belirler**
- **Erken viral yanıt (EVY):** Tedavinin 12.haftası sonunda HCV RNA negatif (tam EVC) veya ≥ 2 log10 (100 kat) azalma olması (kısmi EVC). **Kalıcı viral cevap açısından negatif prediktif değeri en yüksek olan testtir**
- **Yavaş viral yanıt (YVY):** Geç viral yanıt (GVY) da denir. Tedavinin 12.haftasında HCV RNA pozitif ancak ≥ 2 log10 azalmış olan hastalarda, 24.haftada HCV RNA’nın negatif olması halidir.

Tedaviye yanıtızsız hastalar 4 grupta sınıflandırılır

- **1. Primer yanıtızsızlık (“null responders”)**:Tedavinin 12. haftası sonunda HCV RNA’da $<2 \log_{10}$ azalma olması.
- **2. Kısmi yanıtızsızlık (“partial nonresponse”)**:12.haftada HCV-RNA’da >2 azalma olması, ancak 12 ve 24. haftada HCV-RNA’nın pozitif bulunması
- **3. Nüks (“relapse”)**: Başarılı bir tedaviden sonra ilk 6 aylık takip döneminde HCV-RNA’nın yeniden pozitifleşmesi.
- **4. Kırılma (“Breakthrough”)**: Erken veya yavaş viral cevap geliştikten sonra tedavinin devam ettiği sırada (12/24-48 hafta arası) HCV RNA’nın yeniden pozitifleşmesi

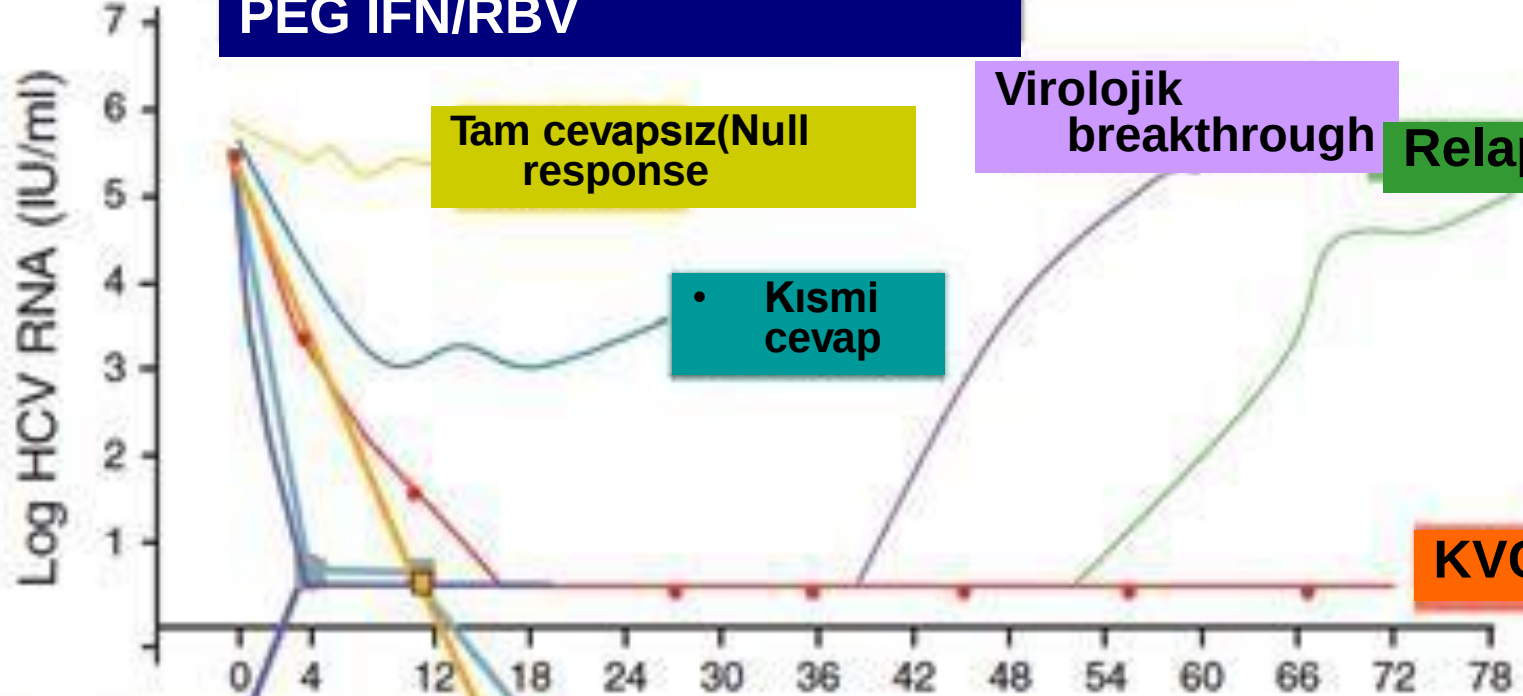


Virolojik Yanıt Paternleri

Tedavi

Tedaviyi takiben

PEG İFN/RBV



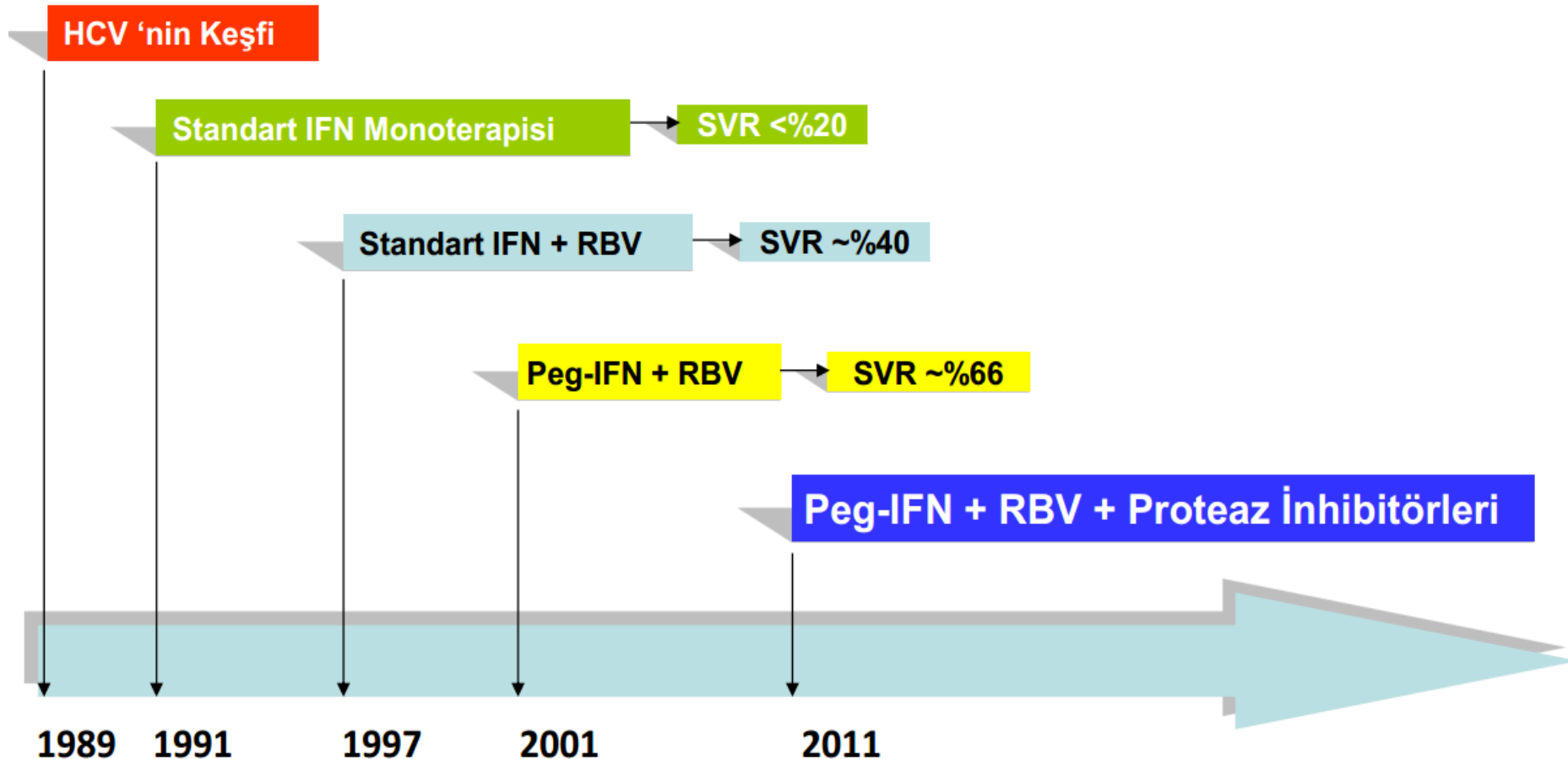
RVR Hızlı cevap

EVR Erken cevap

Tedavi haftaları

eRVR = extended rapid response

Hepatit C Tedavisindeki Gelişmeler



Mayıs 2011 FDA Onayı

Proteaz inhibitörleri

- Telaprevir (Incivo, Incivek)
- Boseprevir (Victrelis)

FDA tarafından Mayıs 2011'de kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonunun tedavisi için pegile interferon ve ribavirin ile birlikte kullanılmak üzere onay aldı.

AASLD 2011 HCV Kılavuzu

- G1 tüm KHC'li hastalarda yeni standart tedavi
 - PEG-IFN/ RBV + PI (Telaprevir, Boseprevir)
- Naif veya tedavi almış tüm hastalar

Mayıs 2011 FDA onayı

Ghany et al. AASLD practice Guideline. Hepatology 2011

Günümüzde direk etkili antiviral ajanların (DAA) bulunmadığı ülkelerde kronik C hepatit standart olarak PegIFN ve RBV kombinasyonu ile tedavi edilir.

Standart HCV Tedavisi

- Standart tedavi:
 - Peg-IFN + RBV'dir.
 - Süre genotip 1 için  48 hafta,
 - Genotip 2 ve 3 için  24 haftadır.
- Yanıt oranı ortalama %50 (%20-80)
 - Genotip 1 için; %36-46
 - Genotip 2/3 için; %61-82

Genotip 1 hastaların en az yarısı hala tedaviye yanıtızsızdır

Sabit faktörler	Değiştirilebilir faktörler
Genotip (1 ve 4)	Tedaviye hasta uyumu
Viral yük	Yan etkilerin uygun yönetimi
Siroz	Alkol kullanımı
Cinsiyet	İlaç dozunun uygun alınması
Yaş	Obezite/insülin direnci kontrolü
İrk	Hasta/doktor uyumu
IL28B genotipi	Diğer ilaçlar (statinler vd)

Ribavirin dozu virolojik cevabın artışında rol oynar

- RBV dozunun 200-400 mg/gün artışı KVV'ı %3-9 kadar arttırır.
- RBV breakthrough'yu önleyerek ve relapsı azaltarak KVV'yi arttırır.
- Yan etkiler nedeniyle RBV dozunun minimal azaltılması kümülatif dozun %60'ından daha az olmadıkça KVV'yi etkilemez.

Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. [Reddy KR](#), [Shiffman ML](#). [Clin Gastroenterol Hepatol](#).2007 Jan; 5(1): 124-9

Önceden tedavi almış KHC'li G1 hastalarında yeniden tedaviyi etkileyen faktörler

- **Önceki tedaviye cevap şekli**
 - Nüks, kısmi, tam yanıtsız ??
- **Viral Faktörler**
 - HCV genotipi, HCV-RNA düzeyi
- **Konağa ait faktörler**
 - ILB28 genotipi
 - Irk
 - Fibrozis, steatozis
- **Hastalığın prognozu**
- **Hastanın üçlü tedaviyi tolere edebilme kapasitesi**

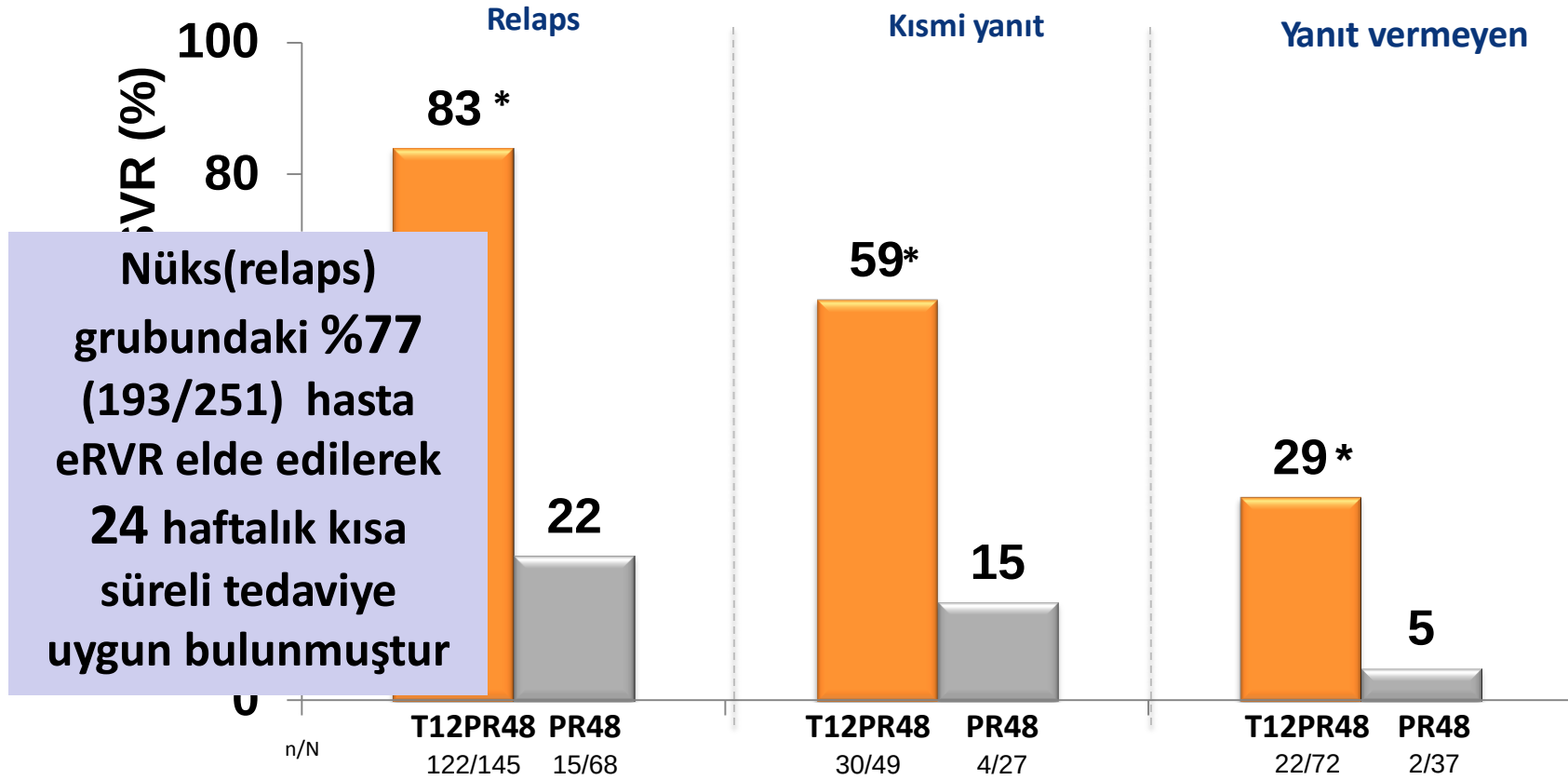
Yeniden tedavi kararı

- Altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyetine,
 - Önceki tedavideki uyuma,
 - Toleransa,
 - Yanıtın tipine,
 - Viral genotipe,
 - Yanıtın diğer prediktif faktörlerine
- bakılarak verilmelidir.

Daha Önce Tedavi Almış Hastalarda
Telaprevir'in
Etkinliği ve Güvenliliği
(REALİZE Çalışması)

Daha Önce Tedavi Almış Hastalarda
Boceprevir'in
Etkinliği ve Güvenliliği
(RESPOND 2 Çalışması)

REALIZE: KVV

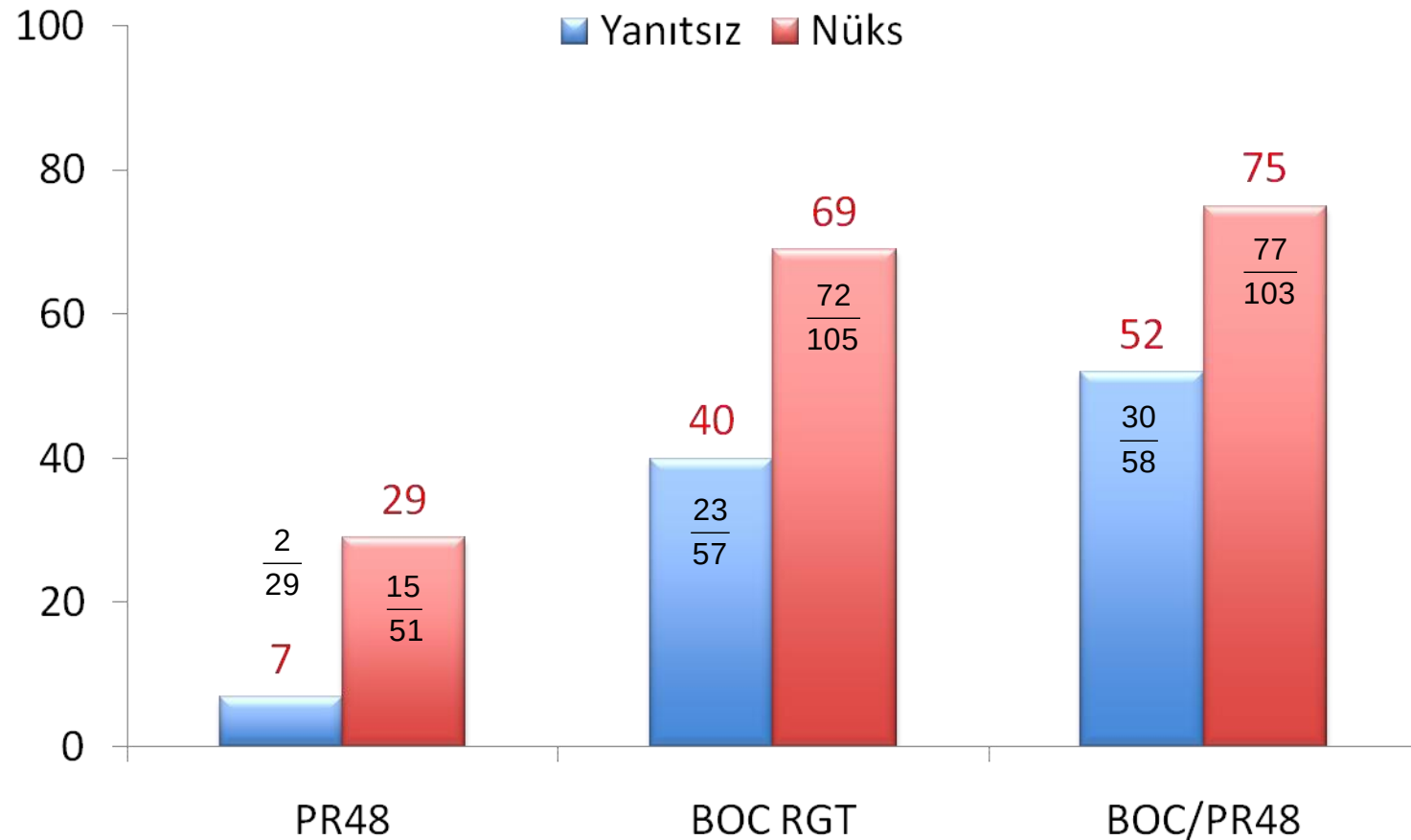


*p<0.001 vs PR48

SVR: 72. hafta kontrolünde yapılan son ölçümde , HCV-RNA'nın <25IU/mL'nin altında olması. Bu verinin olmadığı durumda takibin 12. haftasından sonraki son kontrolde ölçülen HCV-RNA değeri kullanılmıştır

Nüks ve Yanıtsız Hastalarda KVV

RESPOND 2



Sonuç

- Proteaz inhibitörleri ile üçlü tedavide;

- Relaps gösteren hastalarda,

- Yanıtsız ve parsiyel yanıtı hastalarda,

İkili tedaviye göre KVY oranı yüksek

Yeni Antiviraller

Faz 3 klinik çalışmalar

- Yeni Proteaz inhibitörleri:
 - Simeprevir
 - Faldaprevir
 - Tedavi süresi >%80 hastada: 24 hafta---- KVV %75-85
- Polimeraz inhibitörü
 - Sofosbuvir
 - Tüm genotiplere etkili.
 - PEG-IFN/RBV + SOF (Tedavi süresi 12 hafta)--- KVV > %90

KHC Tedavi Kararı

Şimdi Tedavi Et

- Beyaz ırk
- Düşük viral yük
- IL28B C/C
- F 0-2
- Naif
- Nüks veya kısmi yanıtlı

Bekle (Yeni ilaçlar)

- Siyah ırk
- Yüksek viral yük
- IL28B T/T
- F 3-4 (Metavir)
- Primer Yanıtsız
- Daha önce IFN intoleransı
- Üçlü tedavisi başarısız olan

Shiffmann ML, Benhamou Y.

Liver Int 2012 , 2014

(TKAD Kılavuzu 2012) Tedavi almış G1 KCH

Tedavi için kontrendikasyon yok



Tedavi öncesi değerlendirme

(HCV-RNA düzeyi, Fibrozis, IL28B genotipi, İlaçlar, Yandaş hastalıklar)

Non-sirotik hasta

Sirozlu hasta

Nükseden hastalar

Kısmi,tam cevapsızlar

Nükseden,kısmi cevaplı

Tam cevapsız



TPV/BOC+PEG-IFN/RBV
ile yanıtı dayalı tedavi

TPV/BOC+PEG-IFN/RBV
ile tam süreli 48 hf tedavi

4 hf öncü tedavi
(PEG-IFN/RBV)

HCV-RNA testi

>1log 10 azalma

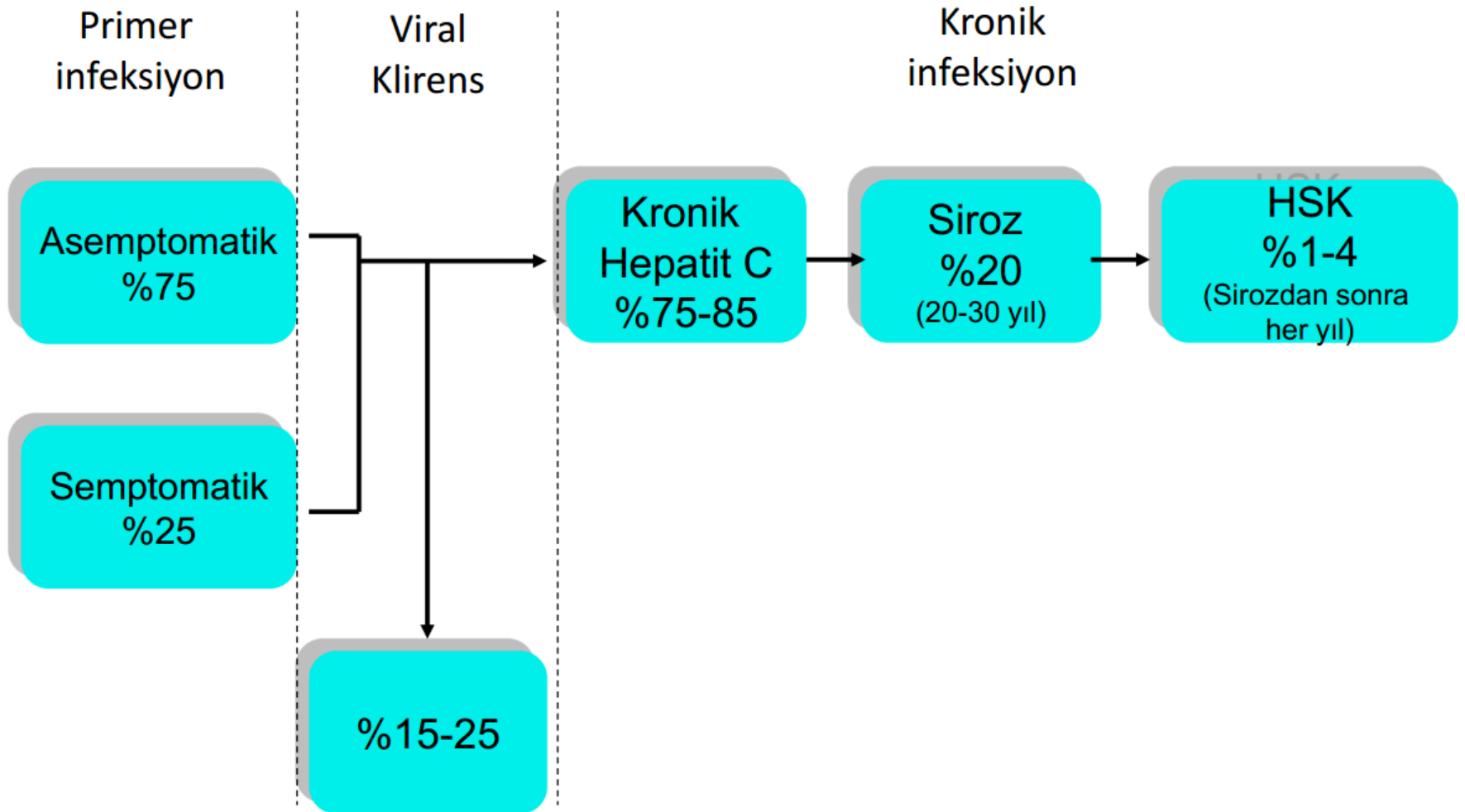
< 1log 10 azalma

Sonraki tedavi için BEKLE

Tedaviye yanıtsız veya relaps olan KHC enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir? VHSD

- PEG-İFN+RBV tedavisine nüks gelişen hastalarda karaciğer biyopsisi yapılmalı ve fibrozu 0-3 olan hastalarda yeni antiviraller beklenmeli.
- Fibrozu 4-6 olan hastalar PEG-İFN+RBV ile tedavi edilebilir.
- Tedavi süresinin uzatılması denenebilir.
- Önceki Peg-IFN+RBV tedavisi sonrası nüks eden, tedaviye kısmi yanıtı veya tam yanıtsız hastalara üçlü tedaviler verilebilir. Fibroz 0-3 olanlar için daha etkili antiviraller beklenebilir.

HCV infeksiyonunun doğal seyri



Yeni kuşak antiviraller

Yanıtsız ve Nükslü hastalardaki tedavi

başarısını nasıl etkileyecek?

Teşekkür Ederim...