



KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE

İNTERFERONLAR



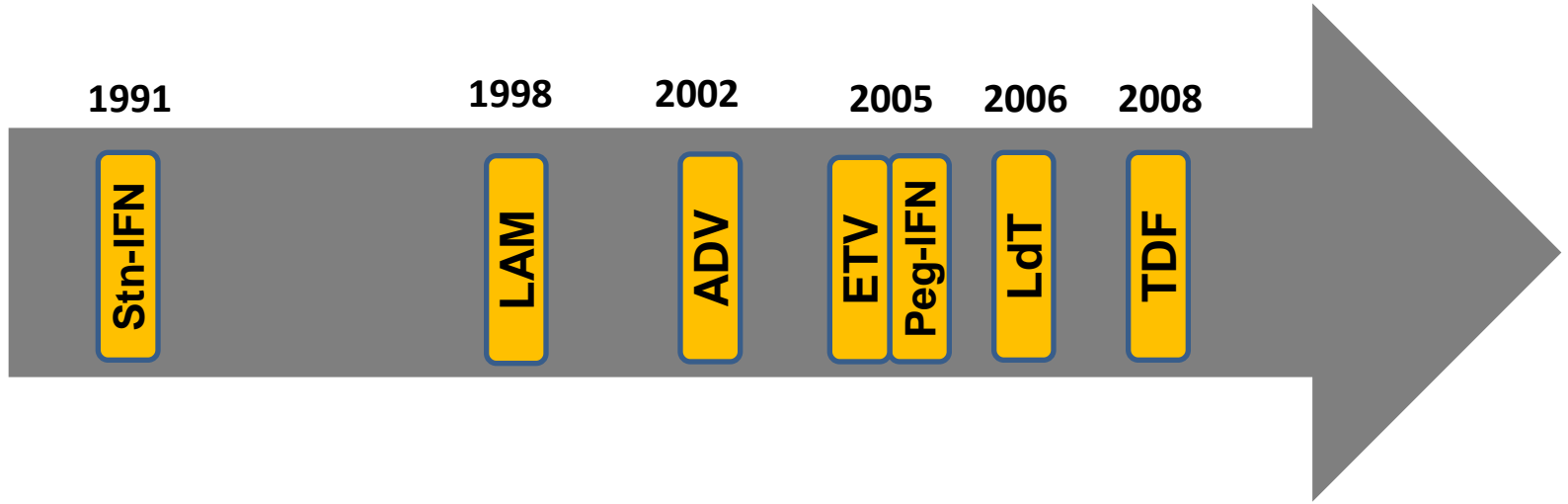
Dr. Nebahat DİKİCİ
Bursa Çekirge Devlet Hastanesi

Kimleri tedavi edelim?



	HBeAg Negatif	HBeAg Pozitif
EASL	HBV-DNA > 2000 IU/ml ALT Normalin 1 kat ve üstü KC hastalığının şiddeti Orta-ciddi derecede inflamasyon veya fibrozis	> 2000 IU/ml Normalin 1 kat ve üstü Orta-ciddi derecede inflamasyon veya fibrozis
AASLD	HBV-DNA > 20000 IU/ml ALT Normalin 2 kat ve üstü	> 20000 IU/ml Normalin 2 kat ve üstü -Tedavi için 3-6 ay beklenmelidir.
APASL	HBV-DNA > 2000 IU/ml ALT Normalin 2 kat ve üstü	> 20000 IU/ml Normalin 2 kat ve üstü (en az 1 ay ara ile izlem)
VHSD	HBV-DNA > 2000 IU/ml ALT Normalin 1 kat ve üstü KC hastalığının şiddeti HAI>5/Fibrozis>1	> 2000 IU/ml Normalin 1 kat ve üstü HAI>5/Fibrozis>1
	Not (ALT 1-2 kat, DNA 2000-20000 ise biyopsi, orta derecede inflamasyon veya fibrozis olduğunda tedavi düşünülmeli)	(ALT 1-2 kat, >40 yaş ise biyopsisi düşünülür, orta derecede inflamasyon veya fibrozis olduğunda tedavi düşünülmeli)

Elimizde hangi ilaçlar var?



Her birey için
en uygun tedavi belirlenmelidir.

İnterferonlar



- 1957
- Isaac & Lindenman
- “Interference-on”

1977-Safılaştırıldı

1980- IFN-alfa rekombinan
teknoloji ile üretildi

1986-Hairy cell lösemide
kullanım onayı



Standart IFN



1991

Stn-IFN



ETKİNLİK



HBeAg pozitif, 837 KHB olgusu

En az 3 ay IFN-alfa tedavisi almış ve 6 ay izlenmiş.

- *HBsAg serokonversiyonu*

- Tedavi alanlarda %7.8

İnterferon-alfa viral replikasyonu sonlandırmada etkilidir.

- Tedavi edilmeyen grupta %12

- *HBeAg kaybı*

- Tedavi alanlarda %37

- Tedavi edilmeyen grupta %17

Standart IFN – Pegile IFN

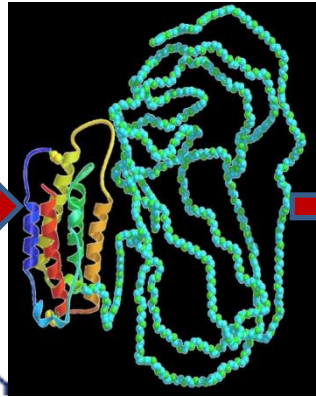


1991

Stn-IFN

2005

Peg-IFN

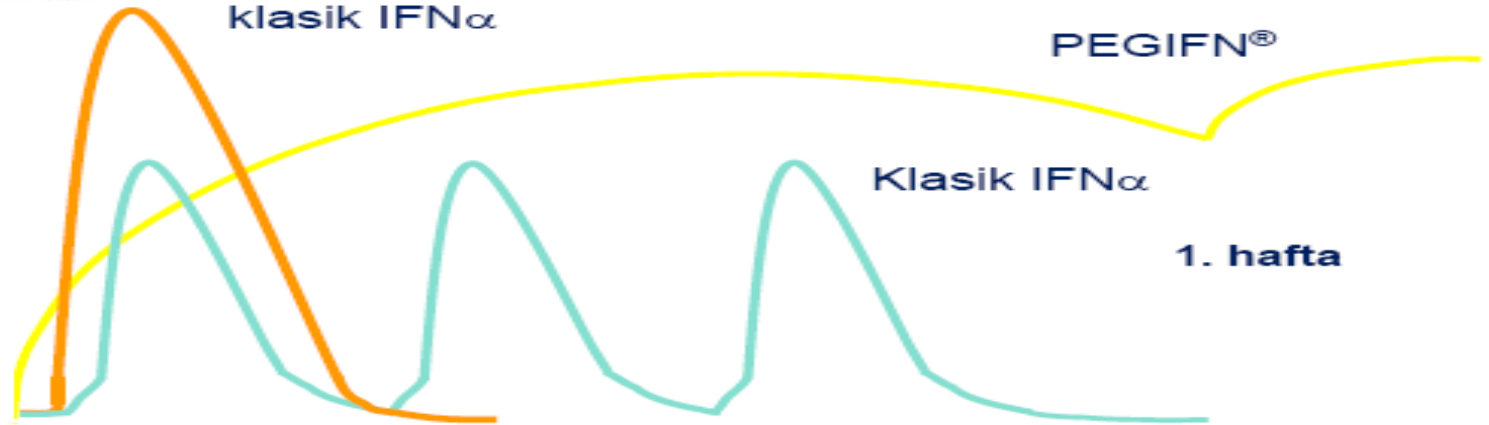


klasik IFN α



PEGIFN[®]

Serum IFN α Levels
(IU/mL)



Zaman

Standart IFN – Pegile IFN



- HBeAg pozitif 194 olgu
- 24 hafta Peginterferon alpha-2a 90, 180 veya 270 microgram, haftada 1 kez veya standart interferon alpha-2a 4.5 MIU, haftada 3 kez

• Teda

Peg-

Peg-

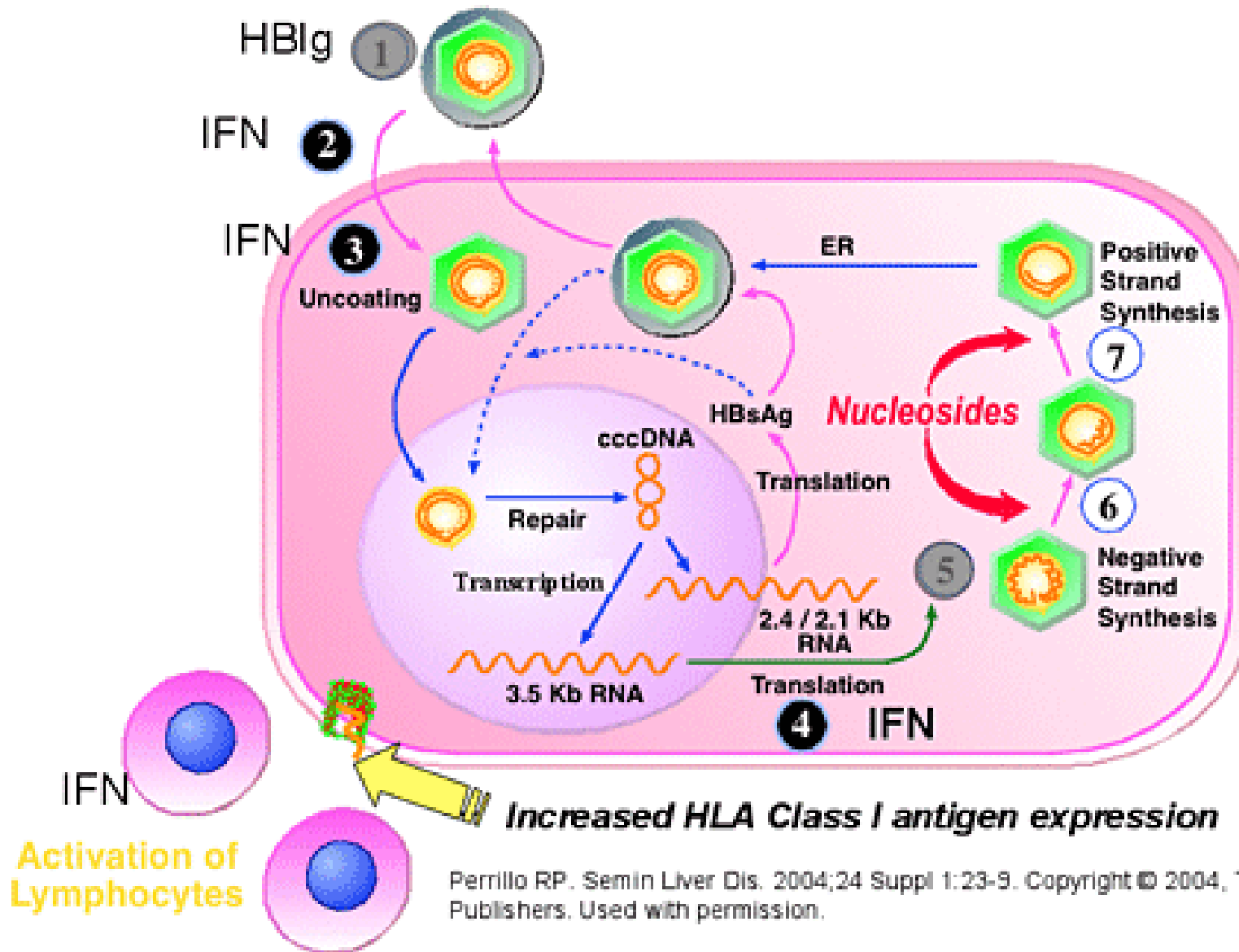
Peg-IFN 270 mg..... %29

Standart-IFN..... %25

KHB tedavisinde
Peg-IFN, standart IFN'dan üstündür

- **HBeAg kaybı, HBV DNA baskılanması ve ALT normalleşmesi**
Peg-IFN.....%24
Standart-IFN.....%12 (P = 0.036).
- Yan etkiler benzer

Etki Mekanizması



Perrillo RP. Semin Liver Dis. 2004;24 Suppl 1:23-9. Copyright © 2004, Thieme Medical Publishers. Used with permission.

İnterferon Tedavisinin Optimizasyonu



- Tedavi öncesi yanıt prediktörlerinin değerlendirilerek **en uygun hastanın seçilmesi**

**DOĞRU ZAMAN, DOĞRU HASTA,
DOĞRU İLAÇ**

- Tedavi süresince yanıt göstergelerinin dikkatlice izlenerek **gerekli tedavi değişimlerin zamanında yapılması**

MALİYET AZALTILABİLİR

TEDAVİ ÖNCESİ

Bazal karakteristiklere göre tedavi optimizasyonu



- **Düşük HBV DNA (2.10^8 IU/ml altında)**
- **Yüksek ALT düzeyi (normal üst sınırın 2-5 kat üstü)**
- **Karaciğer biyopsisinde artmış aktivite (en az A2),**
- **Kadın cinsiyet**
- **Genç yaş**
- **İnfeksiyon süresinin daha kısa olması**
- **Genotip (A,B>C,D)**
- **IL28B polimorfizmi**

TEDAVİ ÖNCESİ

Bazal karakteristiklere göre tedavi optimizasyonu



- HBeAg pozitif KHB

		Genotip A	Genotip B	Genotip C	Genotip D
HBeAg kaybı	%	47	44	28	25
HBsAg kaybı	%	14	9	3	2
3. yıl HBeAg negatif*	%	96	86	67	76
3. yıl HBsAg kaybı*	%	58	14	0	6

*Tedavi sonu HBeAg kaybı olanların

Flink HJ ve ark. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. Am J Gastroenterol. 2006;101(2):297-303.

Buster EH ve ark. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. Gastroenterology. 2008 ;135(2):459-67.



IL28B polimorfizmi

HbeAg negatif KHB

- Genotip D ile enfekte HBeAg negatif KHB olgularında tedaviye yanıt daha düşük olabilir.
- Referans kodon 12979860, KKVY genotipinde KVVY daha yüksek izlenmektedir.

Lamper
antigen

Sonuçlar yetersiz ve çelişkili olduğundan,
daha fazla çalışmalar yapılmadan
klirik pratiğe sokulmamalıdır..

genotype D hepatitis B e

205 HbeAg negatif KHB olgusu

- HbsAg serokonversiyonu AA>AG>GG
- Rs12980275 ile HbsAg kaybı ilişkili

TEDAVİ SÜRESİNCE

Yanıt göstergelerine göre tedavi optimizasyonu



**HBsAg
kaybı**

**Kalıcı viral yanıtın
sağlanması**



Serum HBsAg düzeyi takibi

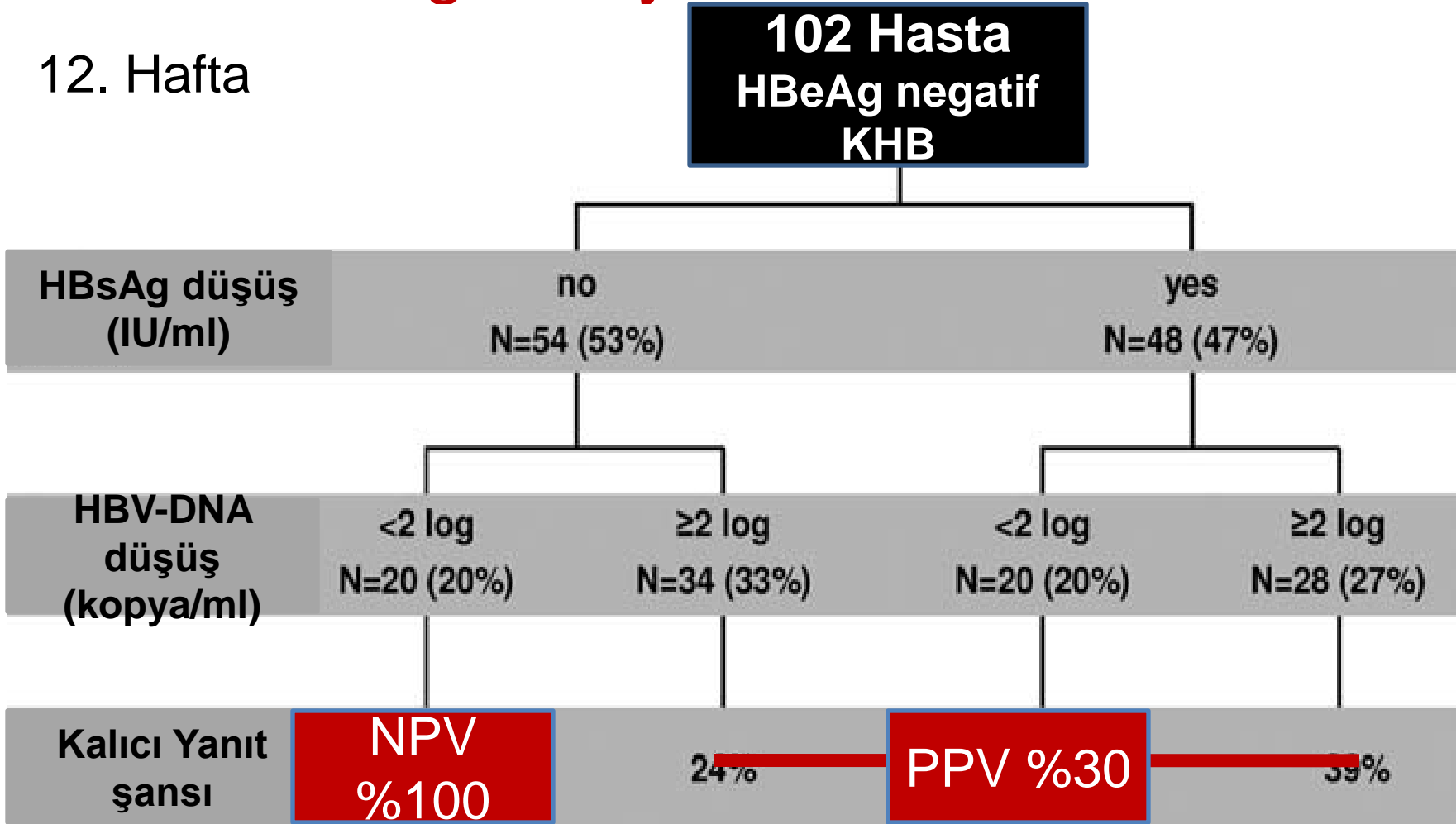
- HBsAg Düzeyi
 - cccDNA ve intrahepatik HBV-DNA düzeyleri ile uyumlu

HBV-DNA ve HBsAg düzeylerinin birlikte izlenmesi uzun dönem virolojik cevabın göstergesi olarak kullanılabilir



Serum HBsAg düzeyi takibi

12. Hafta



TEDAVİ SÜRESİNCE

Yanıt göstergelerine göre tedavi optimizasyonu



Serum HBsAg düzeyi takibi HBeAg pozitif, 399 hasta
48 hafta, PegIFN α 2a+/-

	HBsAg Düzeyi	Tedavi sonrası 6. ay HBeAg serkonversiyonu
12. hafta	<1500 Ü/ml	57
	1500-20000 IU/ml	32
	>20000 IU/ml	16
24. hafta	<1500 Ü/ml	54
	1500-20000 IU/ml	26
	>20000 IU/ml	15

Piratvisuth T ve ark. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. Hepatol Int. 2011 Jun 24.

TEDAVİ SÜRESİNCE

Yanıt göstergelerine göre tedavi optimizasyonu

Serum HBsAg takibi



Parameter	Value	No. of Patients	Patients with HBsAg Loss 3 Years After Treatment, n (%)
HBsAg level at week 48, IU/mL (n = 194)	≤ 10	23	12 (52)
Peg-IFN cevabını izlemede HBsAg düzeyleri, HBV-DNA'dan daha uygun bir marker			
Decline in 48, log ₁₀ IU/mL	≤ 1.0	155	4 (2.6)
HBV DNA level at week 48, copies/mL (n = 194)	≤ 400	161	15 (9)
	> 400	33	1 (3)



ORIGINAL ARTICLE

Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the Combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B

George K.K. Lau, M.D., Teerha Piratvisuth, M.D., Kang Xian Luo, M.D.,
Patrick Marcellin, M.D., Satawat Thongsawat, M.D., Graham Cooksley, M.D.,
Edward Gane, M.D., Michael W. Fried, M.D., Wan Cheng Chow, M.D.,
Seung Woon Paik, M.D., Wen Yu Chang, M.D., Thomas Berg, M.D.,
Robert Flisiak, M.D., Philip McCloud, Ph.D., and Nigel Pluck, M.D.,
for the Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group*

- 814 olgu
- 48 hafta: PegIFN (180 µg/hf)
LAM (100 mg/gün)
Kombine

	Peg-IFN (%)	Peg-IFN + LAM (%)	LAM (%)	
Tedavi sonu	HBV-DNA <400 kopya/ml	25	69	40
	HBeAg serokonversiyonu	27	24	20
	ALT normalleşmesi	39	46	62
Tedavi sonrası 6. ayda	HBVDNA <400 kopya	Peg-IFN alfa, HBeAg pozitif KHB tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılabilir.		
	HBeAg serokonversiyonu			19
	HBsAg kaybı	8	8	0
	ALT normalleşmesi	41	39	28
	Ciddi yan etki	Tedavi kesme oranları arasında farklılık yok.		

ETKİNLİK

HBeAg Pozitif Hastalar



- 172 olgu, Peg-IFN 2b +/- LAM
- Tedavi sonrası 3. yılda değerlendirilmiş
- HBeAg serokonversiyonunun sürekliliği
 - Tüm hastaların %37'si
 - 78. haftada HBeAg kaybı olanların **%81**'inde
- HBsAg kaybı
 - Tüm hastaların %11'inde,
 - 78. haftada HBeAg kaybı olanların **%30**'unda

Buster EH ve ark. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. Gastroenterology. 2008;135(2):459-67.

ETKİNLİK

HBeAg Pozitif Hastalar



- 85 olgu
- Peg-IFN alfa 2b (32 hafta) ve LAM (52/104 hafta)
- Tedavi sonrası 6.1 +/- 1.7 yıl izlem
- 5. yıl
 - %29'unda virolojik cevap devam ediyor (DNA<2000 IU)
 - **HBeAg serokonversiyonu %37'den %60'a yükselmiş**
 - Tedavi sonunda virolojik cevaplı olanların %82'sinde kalıcı HBeAg serokonversiyonu ve %57'sinde KVV
 - LAM tedavi süresi sonuçları etkilememiştir.



ORIGINAL ARTICLE

Peginterferon Alfa-2a Alone, Lamivudine Alone, and the Two in Combination in Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B

Patrick Marcellin, M.D., George K.K. Lau, M.D., Ferruccio Bonino, M.D., Patrizia Farci, M.D., Stephanos Hadziyannis, M.D., Rui Jin, M.D., Zhi-Meng Lu, M.D., Teerha Piratvisuth, M.D., Georgios Germanidis, M.D., Cihan Yurdaydin, M.D., Moises Diago, M.D., Selim Gurel, M.D., Ming-Yang Lai, M.D., Peter Button, M.Sc., and Nigel Pluck, M.D., for the Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group*

- 537 olgu
- 48 hafta: PegIFN alfa-2a(180 µg/hf)
LAM (100 mg/gün)
Kombine
- Tedavi sonrası 24. haftada izlem

		Peg-IFN (%)	Peg-IFN + LAM (%)	LAM (%)
Tedavi sonu	HBV-DNA <400 kopya/ml	63	87	73
	ALT normalleşmesi	38	49	73
	ALT normalleşmesi ve HBV-DNA <20000 kopya/ml	36	49	69
Tedavi sonrası 6. ayda	HBVDNA <400 kopya/ml	19	20	7
	ALT normalleşmesi	59	60	44
	ALT normalleşmesi ve HBV-DNA <20000 kopya/ml	36	38	23
	HBsAg kaybı	4	3	0
	Ciddi yan etki	5	7	3



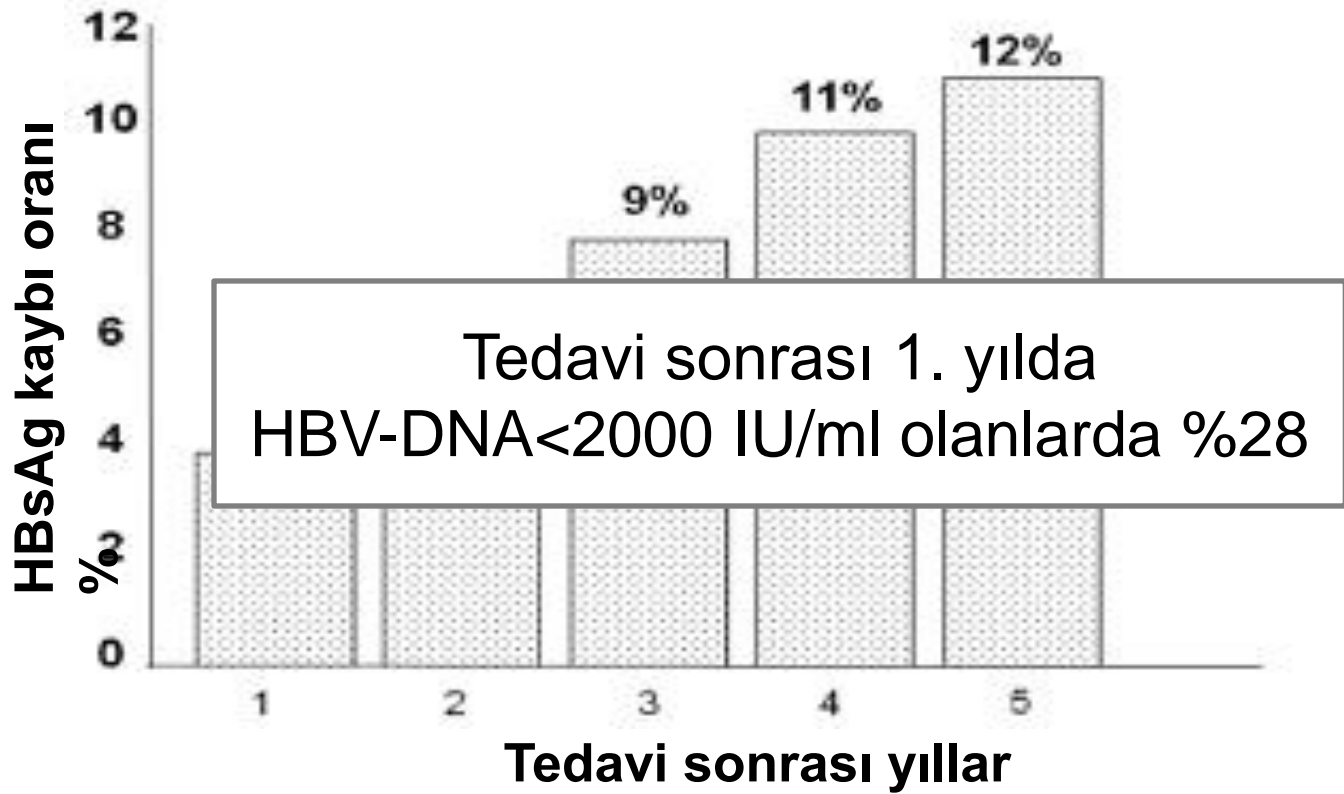
- 315 olgu
- Tedavi sonrası 3. yılda değerlendirilmiş
- *ALT normalleşmesi*
 - Peg-IFN %31
 - LAM %19
- *HBV-DNA < 2000 IU/ml*
 - Peg-IFN %23
 - LAM %9
- *HBsAg klirensi*
 - Peg-IFN %9 (1.yıl %4, 2. yıl %6)
 - LAM %0

ETKİNLİK

HBeAg Negatif Hastalar



- 230 olgu
- PegIFN+/-LAM



Piratvisuth T ve ark. Sustained immune control 1 year post-treatment with Peginterferon Alfa-2a [40KD] (PEGASYS) is durable up to 5 years post-treatment and is associated with a high rate of HBsAg clearance in HBeAg-negative chronic hepatitis B. Presented at the 20th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). Beijing, China, March 25–28, 2010.

Kullanım Şekli ve Dozu



135 ve 180 mcg



50, 80, 100, 120 ve 150 mcg

- Peg-IFN alfa 2a 180 mcg,
Peg-IFN alfa 2b 1.5 mcg/kg,
- Cilt altına,
- Haftada bir tek doz,
- 48 hafta

İZLEM



- Her ay- Tam kan sayımı, ALT
- 3 ayda bir –TSH
- Tedavinin 6, 12. ayı ve tedavi bitiminden 6, 12 ay sonra
 - HBV-DNA
 - HBeAg (+) ise HBeAg, Anti-Hbe
- 12 ayda bir – HBsAg
- HBsAg negatifleşenlerde AntiHBs
- *3. ayda HBsAg düzeyi*

	Peg-alfa-2a	Peg-alfa-2b
Lökosit		
<1500/mm ³	Dozu azalt (135 mcg)	Dozu %50 azalt
<1000/mm ³	Tedaviyi sonlandır ve izle.	Tedaviyi sonlandır ve izle.
Nötrofil		
<750/mm ³	Dozu azalt (135 mcg)	Dozu %50 azalt
<500/mm ³	Tedaviyi sonlandır ve izle. (>1000/mm ³ , 90 mcg olarak başla ve yakından izle)	Tedaviyi sonlandır ve izle. (>1000/mm ³ , dozun %50'si olarak başla ve yakından izle)
Trombosit		
<80000/mm ³	-----	Dozu %50 azalt
<50000/mm ³	Dozu azalt (90 mcg)	Tedaviyi sonlandır .
<25000/mm ³	Tedaviyi sonlandır ve izle.	Tedaviyi sonlandır .

Peg-IFN Kontrendikasyonları



- Dekompanse siroz
- İntihar eğilimi olan hastalar, ciddi depresyon
- Lökopeni ($PNL < 1500/mm^3$)
- Trombositopeni ($< 100000/mm^3$)
- Gebelik veya laktasyon
- Otoimmün hastalıklar
- Ciddi kalp hastalığı
- Organ transplant alıcıları
- Kadınlar için kontrasepsiyonu reddetme

Peg-IFN etkinliği arttırılabilir mi?



- *Tedavi optimizasyonu*
- *Oral antiviraller ile kombine tedaviler*
 - Üstünlüđü tam olarak gösterilememiştir
- *Oral antiviral cevaplılarda peg-IFN eklenmesi*
 - Ümit verici görünmesine rağmen henüz klinik pratiğe girmemiştir.
- *Peg-IFN'un uygulama süresinin uzatılması*
 - Relapse riskini azalttığı, KVY oranını arttırdığı gösterilmiş ve iyi tolere edilmiştir.

Diğer Kullanım Alanları



- **Kompanse siroz:** Bakteriyel infeksiyon ve dekompanseasyon riski
- **Hepatit D koenfeksiyonu:** Etkili tek ilaçtır.
- **Hepatit C koenfeksiyonu :** Genellikle KHC tedavi edilir. Tedavi sonrası HBV-DNA takibi, reaktivasyon olursa OAV'lerle tedavi edilir.
- **HIV koenfeksiyonu :** CD4>500 bazen HIV tedavi öncesi peg-IFN verilebilir.
- **Diyaliz:** Diyaliz IFN veya OAV kullanılabilir.
- **Renal transplant:** Rejeksiyon riski.
- **Ekstrahepatik tutulum:** Daha da kötüleştirebilir.
- **Fulminan hepatit:** Rolü yok.

HBeAg pozitif KHB

	Plasebo/ Kontrol	PegIFN 2a	PegIFN 2b	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
AntiHbe serokonversiyon%	4-6	32	★ 29	16-18	22	21	12-18	21
HBVDNA <60-80IU/ml %	0-17	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT normalleşmesi %	7-24	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg kaybı %	0-1	3	★ 7	0-1	0.5	2	0	3

HBeAg negatif KHB

	Plasebo/ Kontrol	PegIFN 2a	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
HBVDNA <60-80IU/ml %	0-20	19	72-73	88	90	51-63	93
ALT normalleşmesi %	10-29	59	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg kaybı %	-	4	★ 0	0	0	0	0

Peg-İnterferon

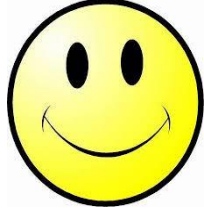


- Sınırlı tedavi süresi
- Direnç olmaması
- Daha yüksek (OAV'e göre)
 - HBeAg serokonversiyon
 - HBsAg kaybı(Zamanla artış)
 - KY oranı (Uzun süreli KY)
- KHB'nin immun ilişkili kontrolü
- Tedavi uyumu daha iyi



- Enjeksiyon gerekliliği
- Kontrendike olduğu durumlar
- Sık ve ciddi olabilen yan etki
- Orta düzeyde HBV-DNA baskılanması
- Pahalı
- Sık klinik/ laboratuvar izlem gerekliliği
- Düşük KVY oranı
- Yüksek viremili hastalarda cevap hızı düşük

Oral Antiviraller



- Güçlü ve hızlı HBV-DNA baskılanması
- Toleransı iyi
- Kontrendikasyonunun olmaması
- Oral alınması
- Daha az sıklıkta klinik/laboratuvar izlem



- Belirsiz tedavi süresi
- Daha düşük HBsAg kaybı oranı
- Tedavi sonrası uzun süreli cevap yok
- Uzun süre kullanım
 - Antiviral direnç riski
 - Güvenlik endişeleri
 - Maliyet
 - Uyum problemi
- Doğurganlık çağında endişe

Kılavuzlar ne diyor?



	HBeAg Negatif	HBeAg Pozitif
EASL	HBV-DNA > 2000 IU/ml ALT Normalin 1 kat ve üstü KC hastalığının şiddeti orta-ciddi derecede inflamasyon veya fibrozis	> 2000 IU/ml Normalin 1 kat ve üstü KC hastalığının şiddeti orta-ciddi derecede inflamasyon veya fibrozis
AASLD	HBV-DNA > 20000 IU/ml ALT Normalin 2 kat ve üstü	> 20000 IU/ml Normalin 2 kat ve üstü -Tedavi için 3-6 ay beklenmelidir.
APASL	HBV-DNA > 2000 IU/ml ALT Normalin 2 kat ve üstü	> 20000 IU/ml Normalin 2 kat ve üstü (En a 1ay ara ile izlem)

IFN, TNF, ETV tercih edilir

Kılavuzlar ne diyor?



NICE kılavuzu

- HBeAg pozitif/negatif,
 - İlk seçenek pegIFN
 - 24. hafta HBV-DNA, HBsAg düzeyi takibi
 - Cevapsızlarda (HBV-DNA'da 2 log'dan az düşüş, HBsAg > 20000 IU/ml)
 - 2. basamak tedaviler



İlk tedavi başlama

- HBV DNA $\geq 10^4$ kopya/ml (2 000 IU/ml)
- Karaciğer biyopsisi-HAI ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2

IFN veya Peg-IFN tedavisi

- ALT normalden en az 2 kat yüksek
- HBeAg negatif ise HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml (2 000 000 IU/ml)
- HBeAg pozitif ise $\leq 10^9$ kopya/ml (200 000 000 IU/ml)
- En fazla 48 hafta

İdeal Peg-IFN Hastası



HBeAg pozitif

Düşük viral yük ($<10^7$ IU/ml)

Genotip A

Genç

Komorbiditeleri olmayan

Yan etkilere dayanabilecek

İleride hamilelik düşüncesi

İnterferon tedavisi tercihi

Virüs

Hasta

Karaciğer
Hastalığı

Yüksek serum ALT düzeyi (>3 NUS)

Biyopside yüksek aktivite skoru ($>A2$)

Biyopside presirotik evre

Niçin başlamayalım?



? Maliyet

Uygun olan her hastaya
kontrendikasyon yoksa
PEG-IFN alfa **ŞANSI VERİLMELİDİR.**

? Hastanın tercihi

TEŞEKKÜRLER

Fiyatlar

- Her kutuda 4 flakon

Pegintron 50 mcg. - 524,55 tl.

Pegintron 80 mcg. - 935,04 tl. (Top: 11220TL)

Pegintron 100 mcg. - 1.164,25 tl. (Top: 13968 TL)

Pegintron 120 mcg. - 1.390,76 tl. (Top: 16680 TL)

Pegintron 150 mcg. - 1.735,04 tl. (Top: 20820 TL)

- Pegasys Kamu 135 mcg 319,05 TI (375,35 TL)

toplam tedavi : 15314,40 TI

- Pegasys 180 mcg 359,61 TI (433,27 TI)

toplam tedavi : 17261,28 TI

Fiyatlar

- Baraclude 1 mg kamu 365,03 TI Psf 506,99 TI
0,5 mg kamu 323,27 TI Psf 448,99 tl (50 ay)
- Viread kamu 226,14 TI psf 383,29TI (70 ay)
- Zeffix Kamu 64,39TI Psf 89,43 TI (250 ay)
- Sebivo Kamu 155,90 tl 421,34 TI (103 ay)
- Hepsera Kamu 482,98 TI Psf 818,61 TI (33 ay)

ETKİNLİK

Lamivudin-PegIFN

- HBeAg negatif/pozitif KHB
- HBeAg serkonversiyonu
HBV DNA baskılanması
HBsAg kaybı
- Peg-IFN, lamivudinden üstündür.

Marcellin P ve ark. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2004;16;351(12):1206-17.

Janssen HL ve ark. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet. 2005;8-14;365(9454):123-9.

Lau GK ve ark. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005; 352: 2682-2695

TEDAVİ SONUÇLARI

Yanıt göstergelerine göre tedavi optimizasyonu

- On ikinci hafta
 - HBeAg pozitif hasta
 - HBsAg düzeylerinde herhangi bir düşüş izlenmeyen veya <20000 IU'a inmeyen,
 - HBeAg negatif hasta
 - HBsAg düzeylerinde herhangi bir düşüş izlenmeyen ve HBV-DNA düzeylerinde 2 logdan daha az düşüş



**PEG-IFN TEDAVİSİ
SONLANDIRILABİLİR**