Kronik Viral Enfeksiyonlarda Tanı ve Tedavi İzlemi

Viral hepatitler: Klinisyen gözüyle

Ulus Akarca

2nci Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi
12 Kasım 2013
Belek-ANTALYA

Viral Hepatitler ve Laboratuvar

- Viral hepatitlerin
  - Tanısı
  - Tedavisi
  - Takibi

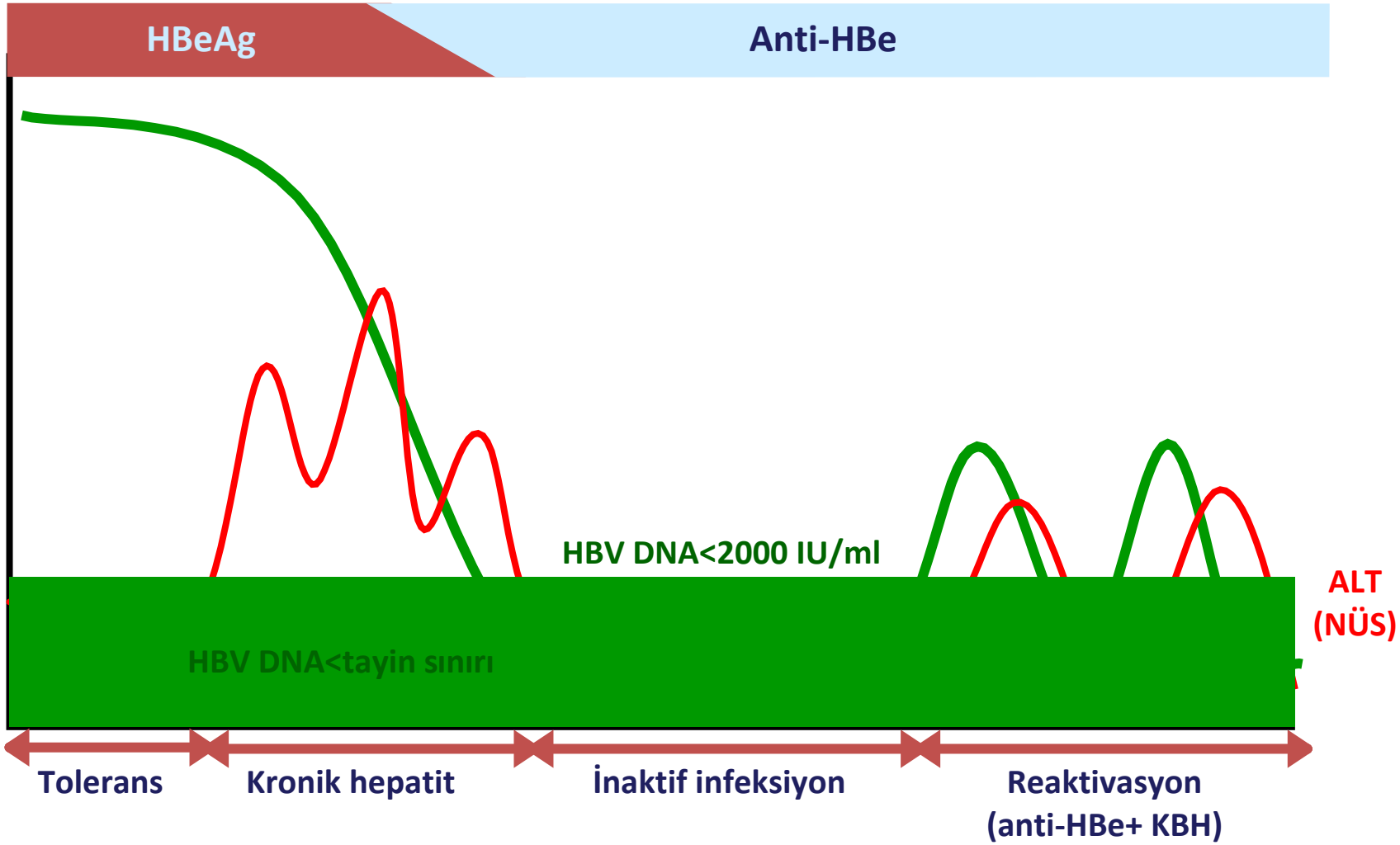
    laboratuvar testlerine bağımlıdır.

Hepatit B'nin Tanı ve Tedavisinde Laboratuvarın Yeri

HBsAg pozitif bir kişide neleri bilmek isteriz?

- İnfeksiyonun hangi evresindedir?
- Tedavi ihtiyacı var mıdır?
- Nasıl yönetmeliyiz?

HBV İnfeksiyonunun evreleri

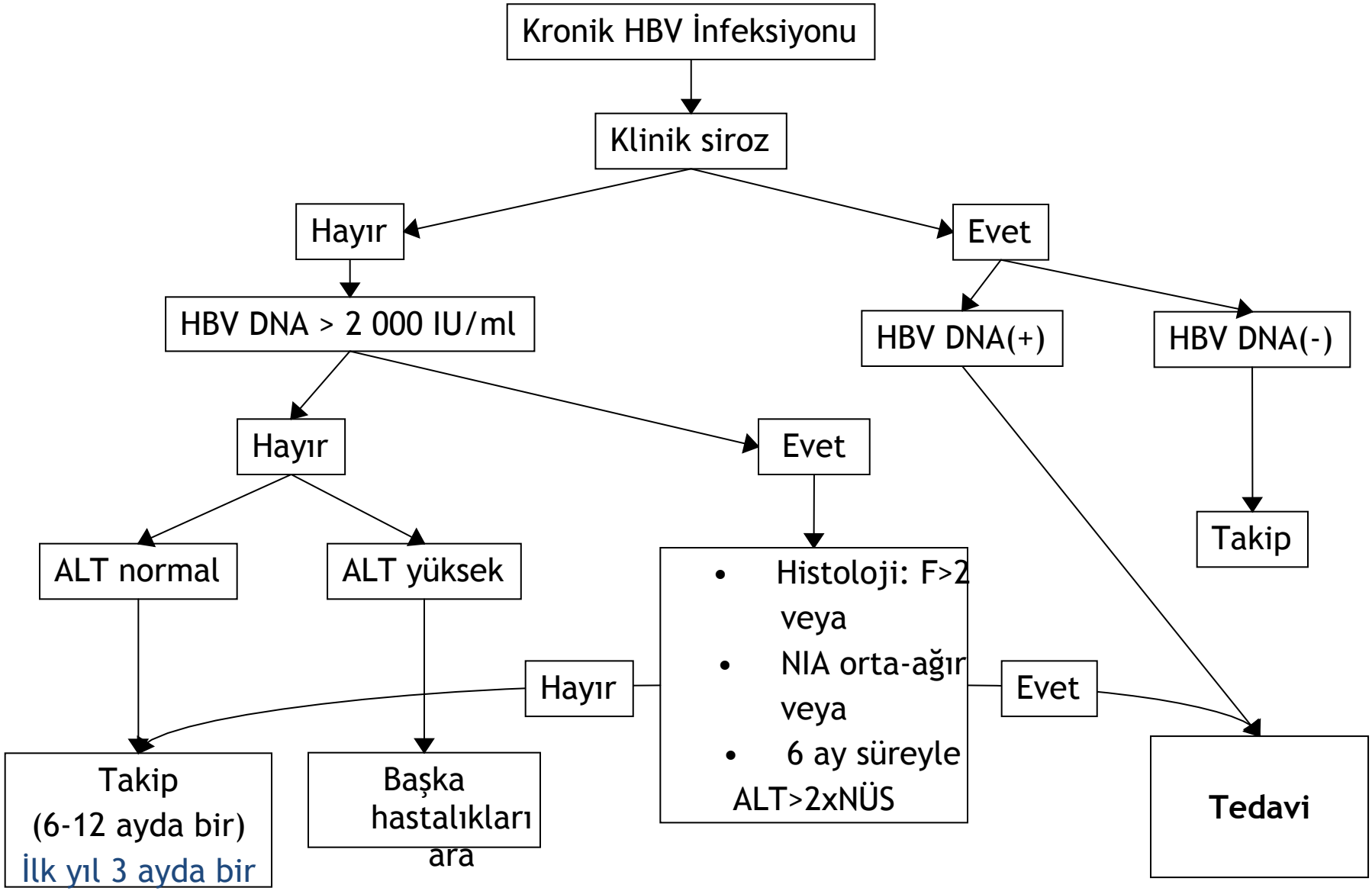


HBeAg istenmelidir

- HBeAg:
  - Pozitifse yüksek replikasyon anlamına gelir
  - Negatifse replikasyon olmadığı anlamına gelmez
- Anlamı:
  - Genellikle gençlerde pozitiftir ve immün sistemin işi ele alması şansı olduğunu düşündürür.
  - Genç (<30y) HBeAg pozitiflerde ALT yüksekliğine rağmen spontan serokonversiyon bir süre beklenmelidir.
  - Yaşlılarda (>40y) agresif bir hastalık ve yüksek HCC riski anlamına gelebilir.
- Bazal düzey bakılmasının klinik bir anlamı yoktur.

HBV DNA düzeyi bilinmelidir

- HBV DNA <2000 IU/ml
  - ALT normal İlk sene 3 ayda bir, daha sonra 6-12 ayda bir takip
  - ALT yüksek Diğer karaciğer hastalıklarını ara, 3 ayda bir takibe devam et
- HBV DNA 2000 – 20 000 IU/ml
  - ALT N 3 ayda bir takip
  - ALT yüksek biyopsi
- HBV DNA >20 000 IU/ml
  - ALT N biyopsi
  - ALT yüksek tedavi


Kronik HBV İnfeksiyonu
Klinik siroz
Hayır
Evet
HBV DNA > 2 000 IU/ml
HBV DNA(+)
HBV DNA(-)
Hayır
Evet
Takip
ALT normal
ALT yüksek
• Histoloji: F>2 veya
• NIA orta-ağır veya
• 6 ay süreyle ALT>2xNÜS
Hayır
Evet
Takip (6-12 ayda bir) İlk yıl 3 ayda bir
Başka hastalıkları ara
Tedavi

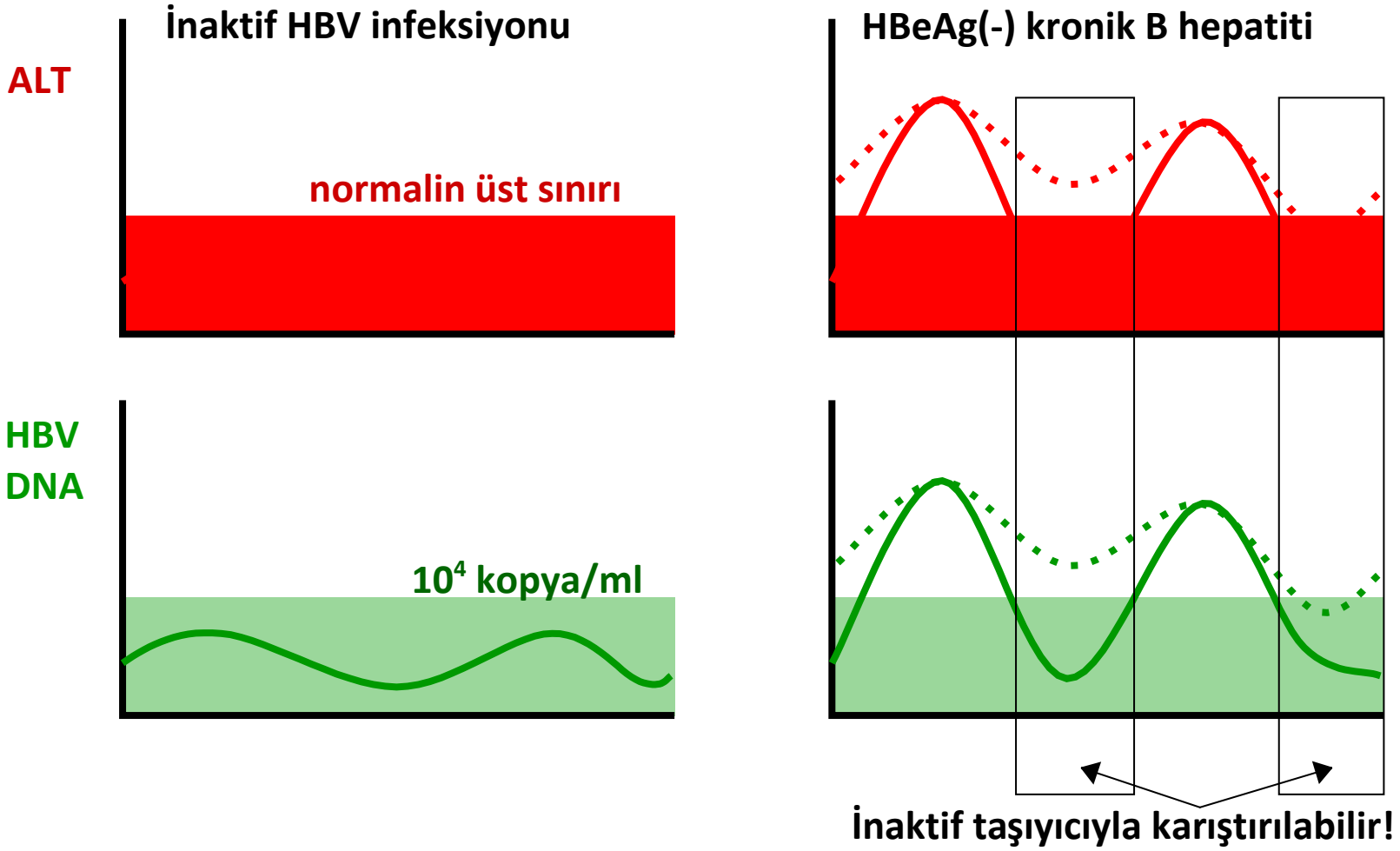
Diğer viral infeksiyonlar bilinmelidir

- Anti-delta Delta RNA
- Anti-HCV HCV RNA düzeyi

HBsAg düzeyi?

- Bazal değerlendirmede yeri yoktur.
- Gerçek inaktif taşıyıcılığı ayırt etmekte kullanılabilir.
- Peginterferon tedavisi verilecekse tedavi öncesi değeri bilmenin yararı olabilir.

İnaktif taşıyıcı ve HBeAg(-) KBH



GASTROENTEROLOGY 2010;139:483–490

Hepatitis B Surface Antigen Serum Levels Help to Distinguish Active From Inactive Hepatitis B Virus Genotype D Carriers

MAURIZIA ROSSANA BRUNETTO,* FILIPPO OLIVERI,* PIERO COLOMBATTO,* FRANCESCO MORICONI,* PIETRO CICCOROSSI,* BARBARA COCO,* VERONICA ROMAGNOLI,* BEATRICE CHERUBINI,* GIOVANNA MOSCATO,‡ ANNA MARIA MAINA,* DANIELA CAVALLONE,* and FERRUCCIO BONINO§

Prediction of:	Inactive infection	
By level IU/mL (cut off)	HBsAg ≤650 and HBV-DNA ≤2000	HBsAg <1000 and HBV-DNA ≤2000
Population (No. carriers)	All 209	All 209
Sensitivity (%)	82.1	91.1
Specificity (%)	98.0	95.4
Positive predictive value (%)	93.9	87.9
Negative predictive value (%)	93.8	96.7
Diagnostic accuracy (%)	93.8	94.3
Likelihood ratio for positive test	41.89	19.91
Likelihood ratio for negative test	0.18	0.09

HBV Genotipi?

- Genotipe göre farklı tedavi olmadığı için
- Türkiye'de D dışında genotip olmadığı için bakılmasına gerek yoktur.

İlk gelişte mutasyon analizi?

- HBV mutasyonları
  - Pre-core ve core promoter mutasyonları
    - Tedavi şeklini ve kararını etkilemeyeceği için bakılmaz
  - Bazal direnç mutasyonları
    - Klinik önemi olmadığı sanıldığı için bakılmasına gerek yoktur.

Tedavi öncesi mutasyonlarla virolojik cevap arasındaki ilişki

74 vakada tedavi öncesi LAM, ADV veya ETV mutasyonları bakılıyor.

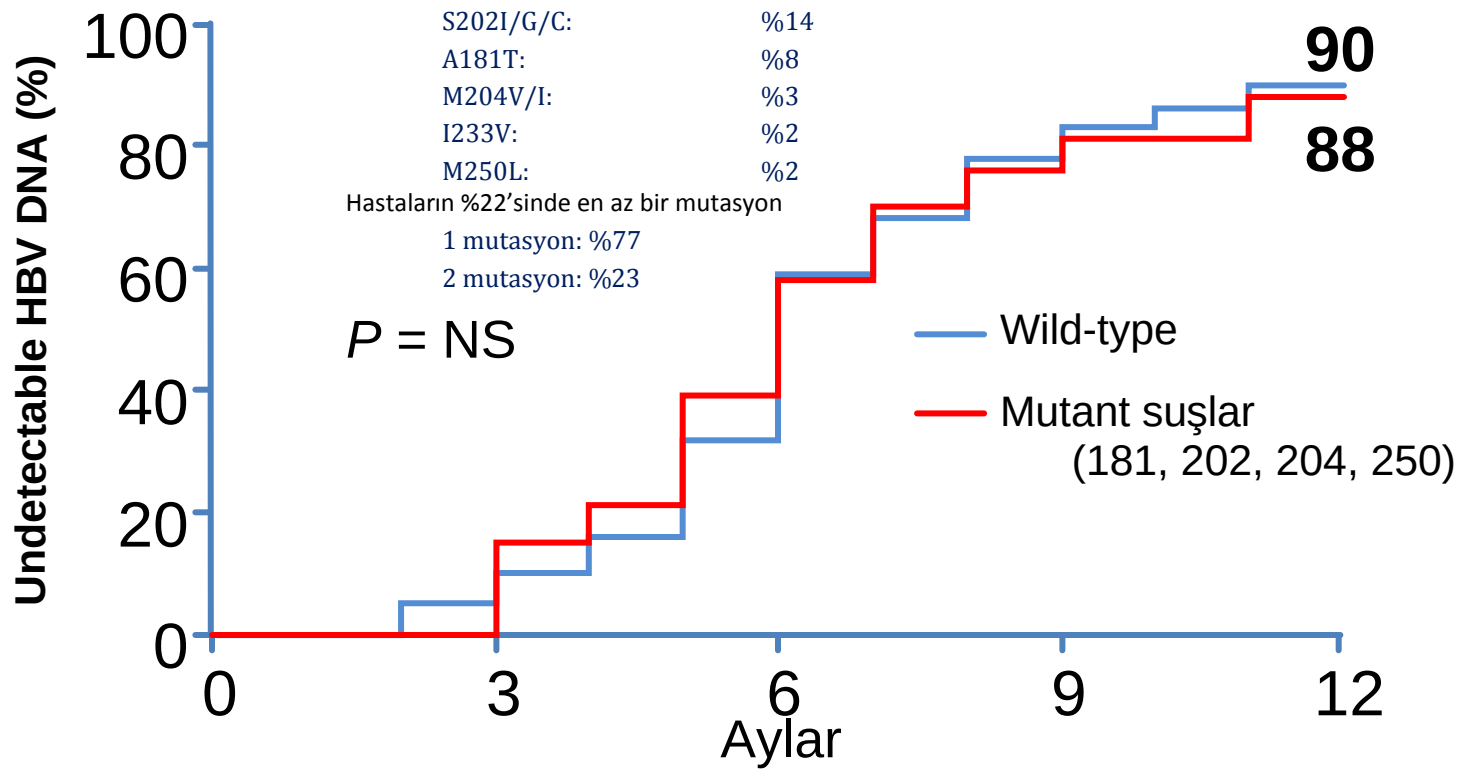
INNO-LIPA yöntemiyle

S202I/G/C:	%14
A181T:	%8
M204V/I:	%3
I233V:	%2
M250L:	%2

Hastaların %22'sinde en az bir mutasyon

1 mutasyon: %77

2 mutasyon: %23



Risk altındaki vaka					
	66	60	38	12	7
	20	20	10	5	3

Lampertico P, et al. AASLD 2008. Abstract 896.

Hepatit B tedavisi sırasında laboratuvarın yeri

SUT

4.2.13.A - Kronik Hepatit B tedavisi

(1) İlk tedaviye başlamak için; HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/ml (2.000 IU/ml) veya üzerinde olan hastalar, bu durumun belirtildiği rapor ve eki tetkik sonuçlarına (HBV DNA sonucu ve karaciğer biyopsi raporu) göre;

a) Erişkin hastalarda; karaciğer biyopsisinde Hastalık Aktivite İndeksi (HAI) ≥6 veya fibrozis ≥2

(3) Erişkin hastalarda interferonlar ve pegile interferonlar ALT değeri normalin üst sınırının 2 katını geçen, HBeAg negatif olan ve HBV DNA ≤ 10^7 kopya/ml olan hastalar ile HBeAg pozitif olan ve HBV DNA ≤ 10^9 olan hastalarda kullanılabilir. İnterferonlar ve pegile interferonlar kronik hepatit B hastalarında en fazla 48 hafta süreyle kullanılabilir.

(5) Erişkin hastalarda oral antiviral tedaviye;

a) HBV DNA ≤ 10^7 kopya/ml (2.000.000 IU/ml) ise günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin ile başlanır. Tedavinin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde olan hastalarda diğer oral antiviraller kullanılabilir.

b) HBV DNA >10^7 kopya/ml (2.000.000 IU/ml)olanlarda diğer oral antivirallerden biri ile tedaviye başlanabilir.

(6) Erişkin hastalar oral antiviral tedavi altındayken;

a) Oral antiviral tedavisi alan hastalarda negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi veya HBV DNA'nın 10 kat yükselmesi ile başka bir oral antiviral ajana geçilebilir veya almakta oldukları tedaviye ikinci bir oral antiviral eklenebilir. Başka bir antiviralden lamivudine geçişte ve entekavir veya adefovir tedavisinden tenofovir tedavisine geçişte bu koşullar aranmaz. Lamivudin veya telbivudin tedavisinin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde olan hastalarda diğer oral antiviraller kullanılabilir. Ancak bu tedavilerin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) altında ise başka bir oral antiviral ajana geçilemez veya eklenemez.

b) Tenofovir veya adefovir veya entekavir ile tedavi alan hastalarda birinci yılın sonunda halen "HBV DNA pozitif" olması durumunda tedaviye başka bir oral antiviral eklenebilir.

c) Oral antiviral tedavisi alan hastalarda gebelik durumunda oral antiviral değişiminde bu koşullar aranmaz.

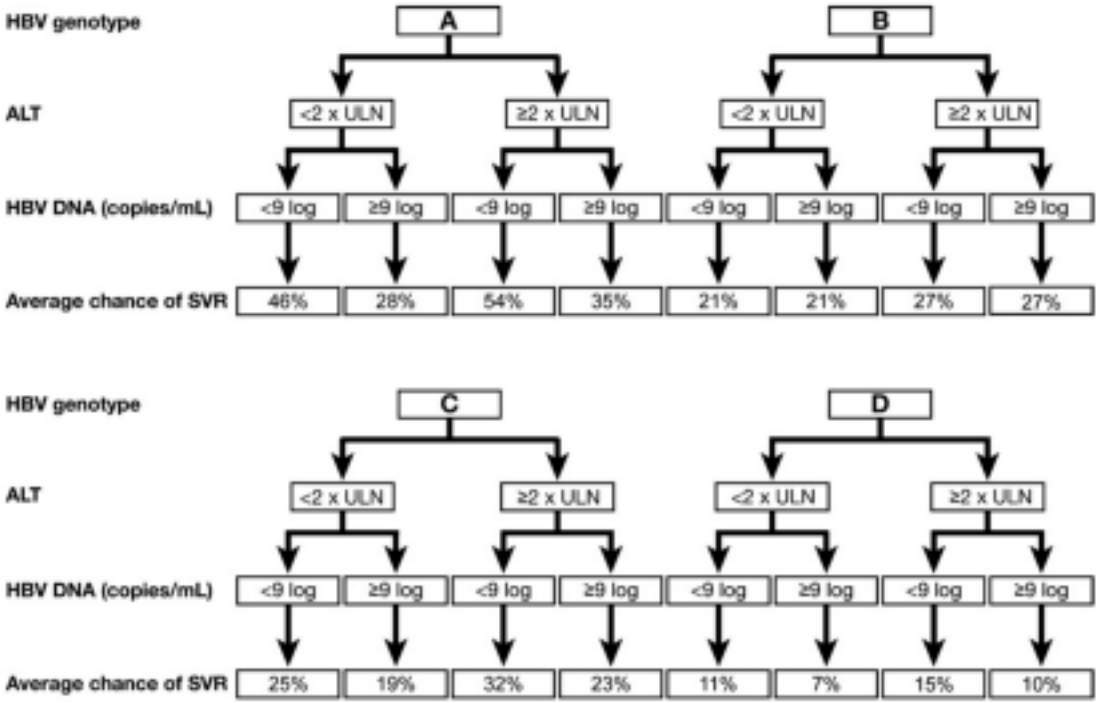
ç) Oral antiviral değişimi ya da tedaviye yeni oral antiviral eklenmesi için, düzenlenecek yeni veya mevcut raporda bu durum belirtilir.

GASTROENTEROLOGY 2009;137:2002–2009

CLINICAL—LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

Factors That Predict Response of Patients With Hepatitis B e Antigen–Positive Chronic Hepatitis B to Peginterferon-Alfa

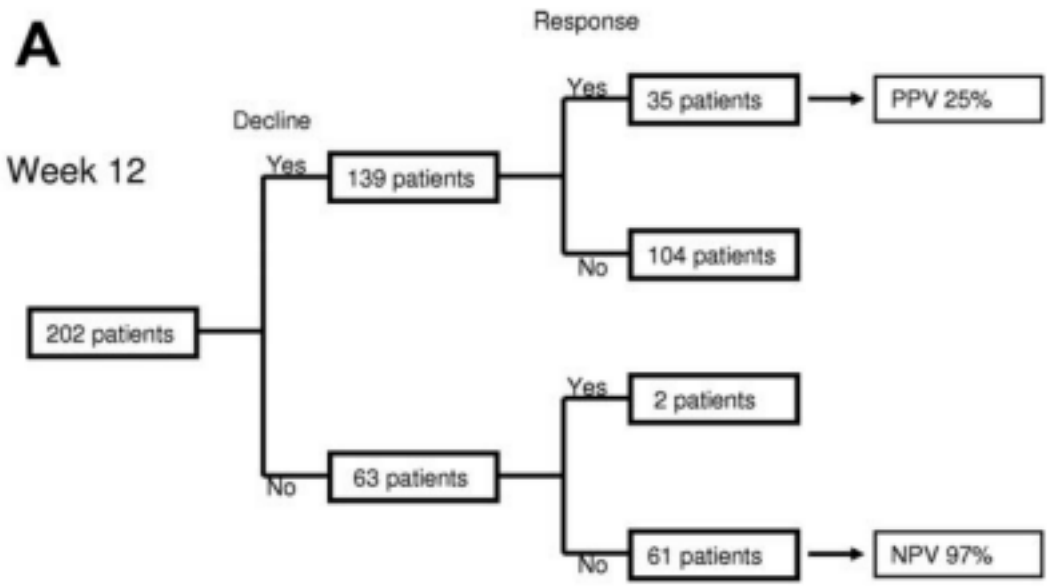
ERIK H. C. J. BUSTER,* BETTINA E. HANSEN,*,‡ GEORGE K. K. LAU,§ TEERHA PIRATVISUTH,‖ STEFAN ZEUZEM,¶ EWOUT W. STEYERBERG,# and HARRY L. A. JANSSEN*



Prediction of Sustained Response to Peginterferon Alfa-2b for Hepatitis B e Antigen–Positive Chronic Hepatitis B Using On-Treatment Hepatitis B Surface Antigen Decline

Milan J. Sonneveld,[1] Vincent Rijckborst,[1] Charles A. B. Boucher,[2] Bettina E. Hansen,[1,3] and Harry L. A. Janssen[1]

HEPATOLOGY 2010;52:1251-1257



Cevap: Tedavi bittikten 26 hafta sonra HBeAg negatif ve HBV DNA < 10 000 kopya/ml olması

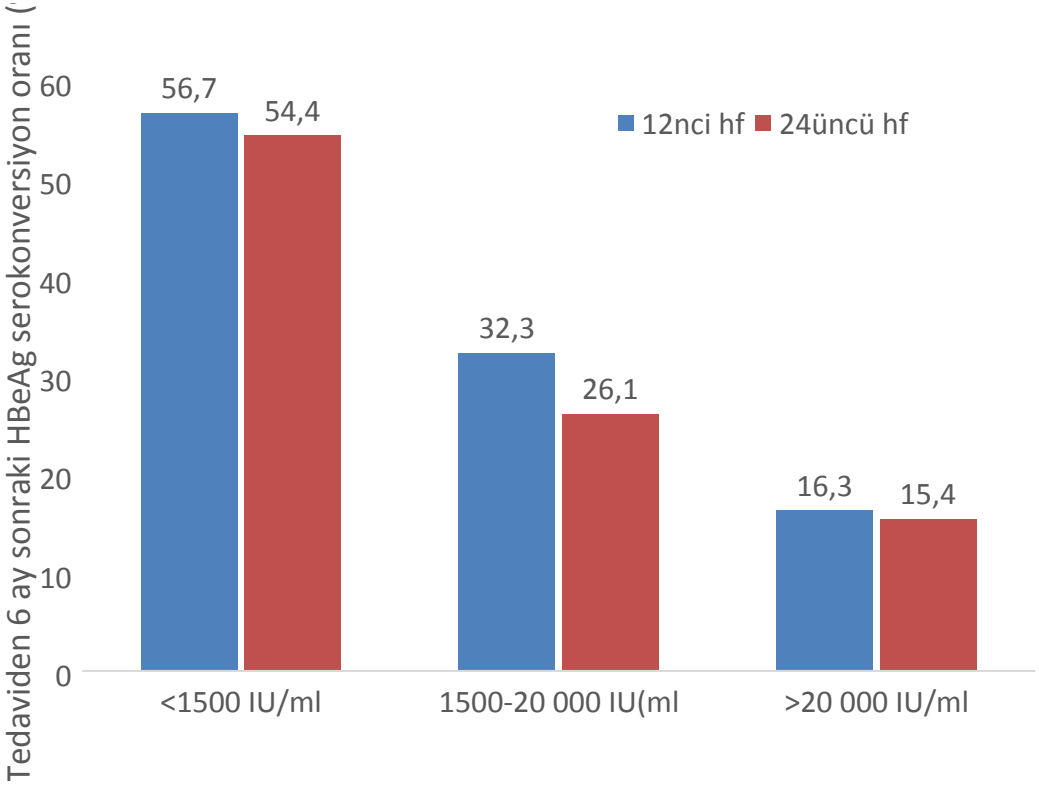
Hepatol Int
DOI 10.1007/s12072-011-9280-0

ORIGINAL ARTICLE

Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients

Teerha Piratvisuth · Patrick Marcellin · Matei Popescu · Hans-Peter Kapprell · Vivien Rothe · Zhi-Meng Lu

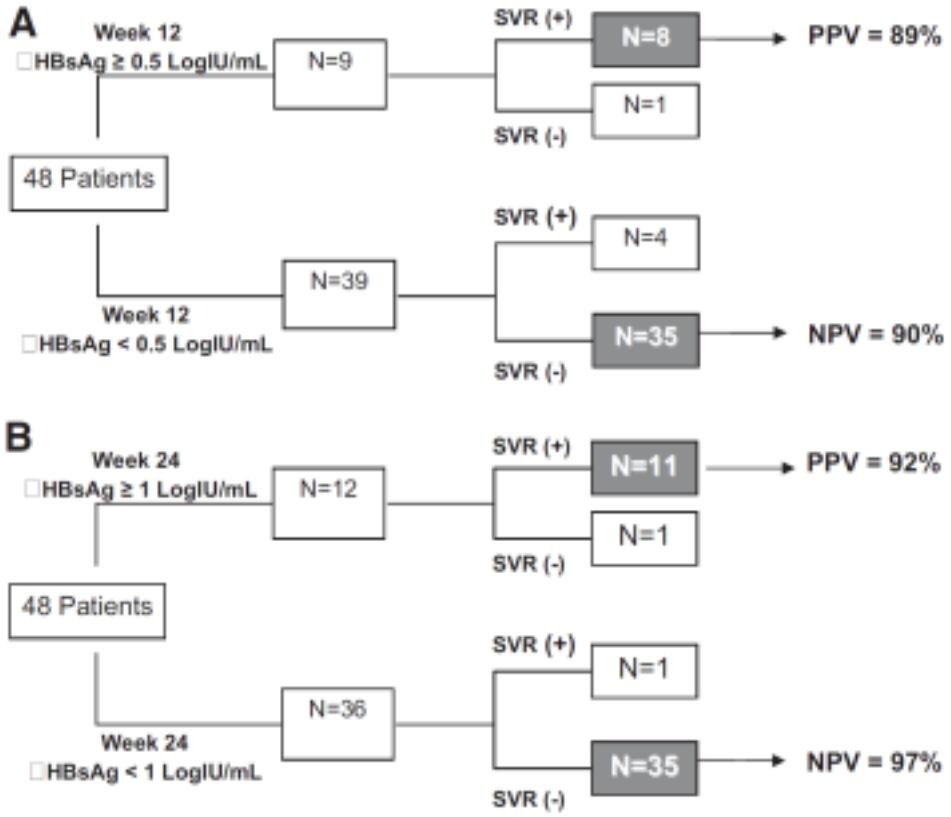
Hepatology International 2013;7:429-436



Early Serum HBsAg Drop: A Strong Predictor of Sustained Virological Response to Pegylated Interferon Alfa-2a in HBeAg-Negative Patients

Rami Moucari,[1,2,3] Vincent Mackiewicz,[4] Olivier Lada,[1,2,3] Marie-Pierre Ripault,[1,2,3] Corinne Castelnau,[1,2,3] Michelle Martinot-Peignoux,[1,2,3] Agnes Dauvergne,[5] Tarik Asselah,[1,2,3] Nathalie Boyer,[1,2,3] Pierre Bedossa,[6] Dominique Valla,[1,2,3] Michel Vidaud,[5] Marie-Hélène Nicolas-Chanoine,[4] and Patrick Marcellin[1,2,3]

HEPATOLOGY 2009;49:1151-1157

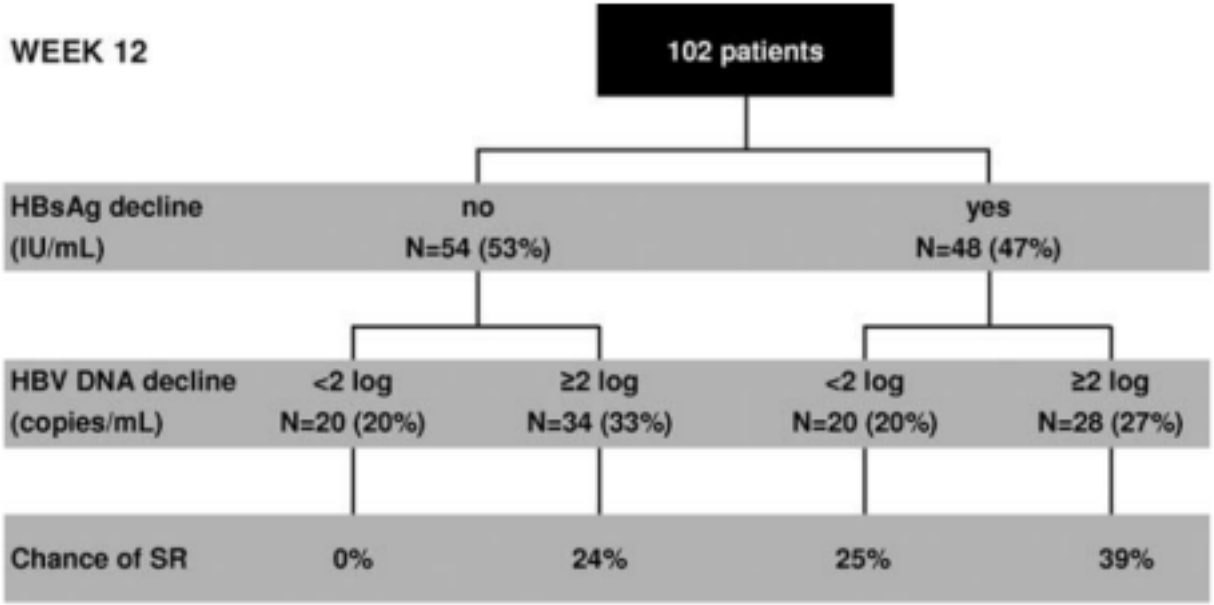


SVR: Tedavi bittikten 24 hafta sonra HBV DNA < 70 kopya/ml olması

Early On-Treatment Prediction of Response to Peginterferon Alfa-2a for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Using HBsAg and HBV DNA Levels

Vincent Rijckborst,[1]* Bettina E. Hansen,[1,2]* Yilmaz Cakaloglu,[4] Peter Ferenci,[5] Fehmi Tabak,[6] Meral Akdogan,[7] Krzysztof Simon,[8] Ulus S. Akarca,[9] Robert Flisiak,[10] Elke Verhey,[1] Anneke J. Van Vuuren,[1] Charles A. B. Boucher,[3] Martijn J. ter Borg,[1] and Harry L. A. Janssen[1]

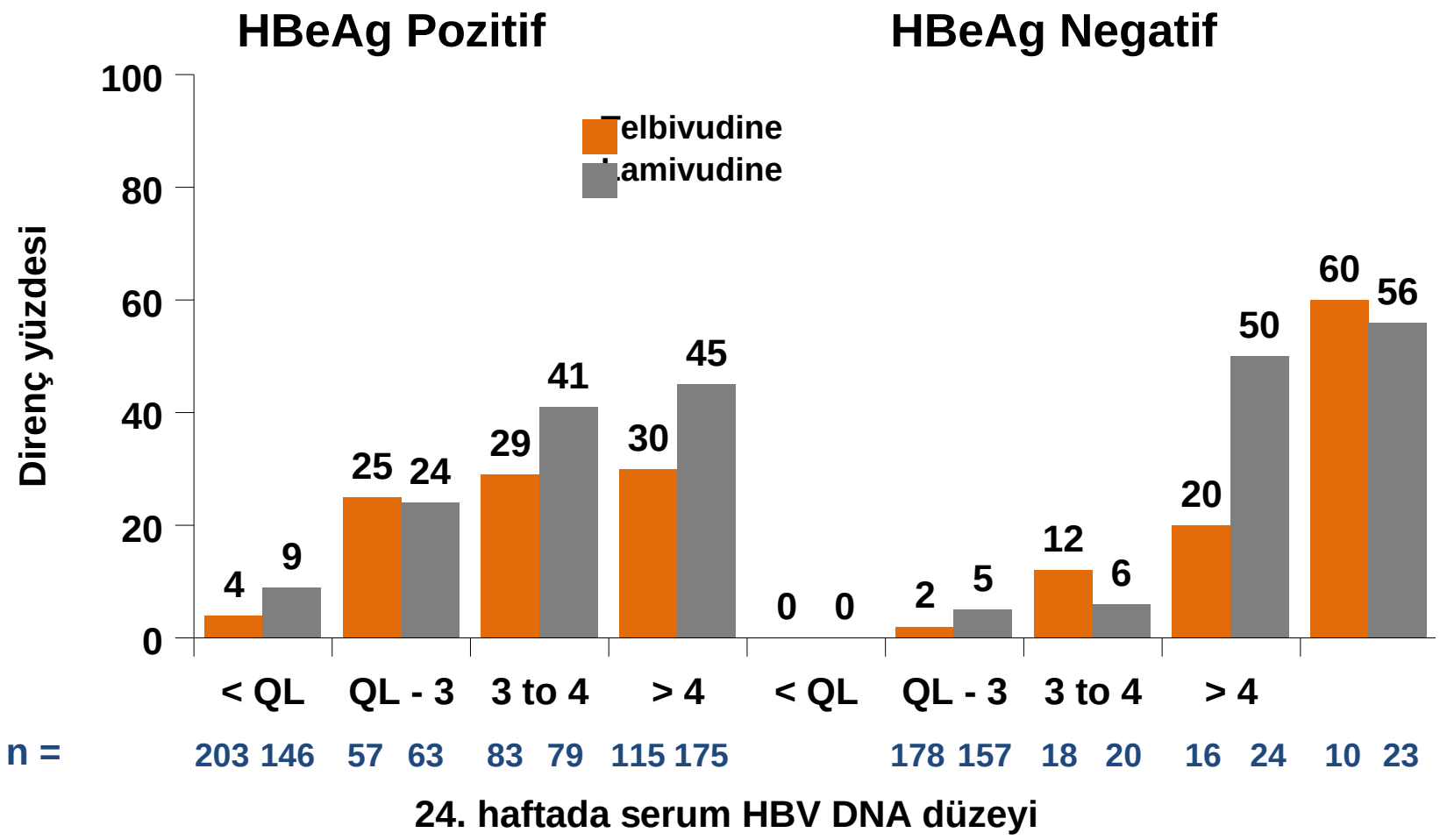
Hepatology 2010;52:454–461



Hepatit B'nin Nükleos(t)id analoglarıyla tedavisinin takibi

- Düşük antiviral etkili ilaçla tedaviye başlandıysa tedavinin 24üncü haftasında HBV DNA negatif olmayanlarda güçlü antivirallere geçilmelidir.

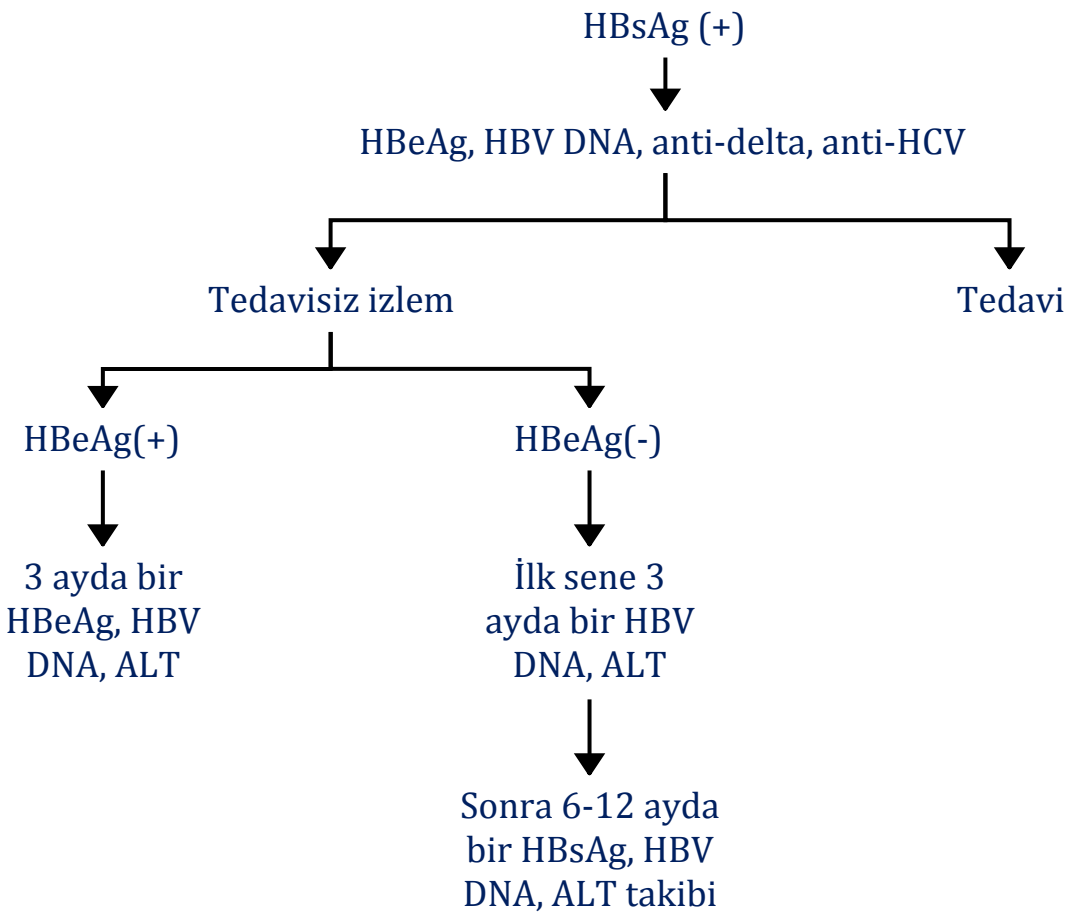
24üncü haftadaki HBV DNA düzeyinin 104üncü haftadaki direnç ile ilişkisi

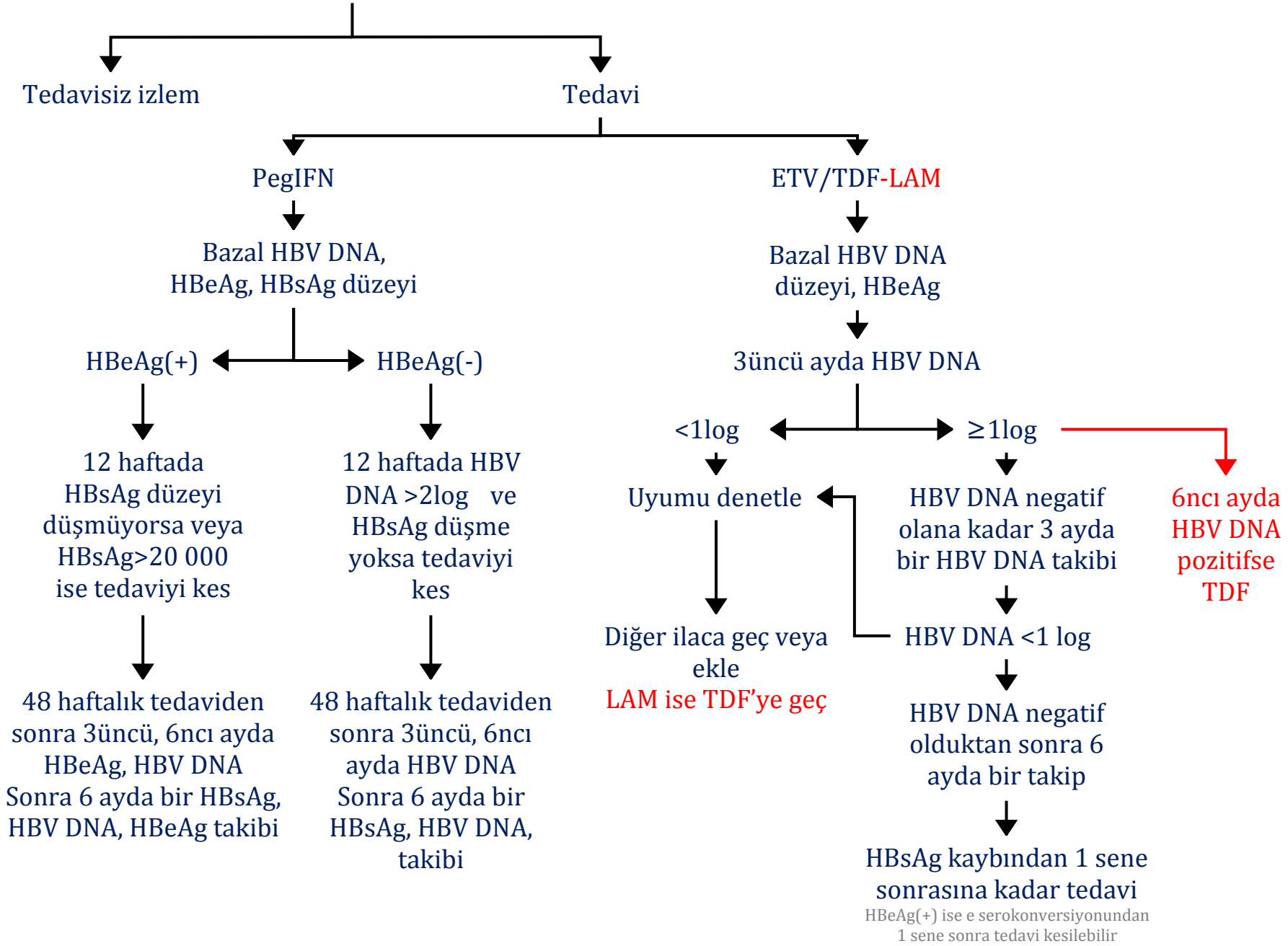


Tedavi sırasında HBV için direnç analizi?

- Primer cevapsız (12 haftada HBV DNA <1 log azalanlar) olanlarda ilaç uyumunu test etmek ve ilaca devam kararı alabilmek için direnç analizi yapılabilir.
- Breakthrough gelişenlerde (HBV DNA negatifken pozitif olanlar veya en alt düzeyden 1 log yükselenler) direnç analizi yapılmaksızın çapraz direnç olmayan antivirale geçilebilir. İlaç uyumu kuşkusu varsa direnç analizi yapılabilir.

HBsAg pozitif bir hastanın takibi

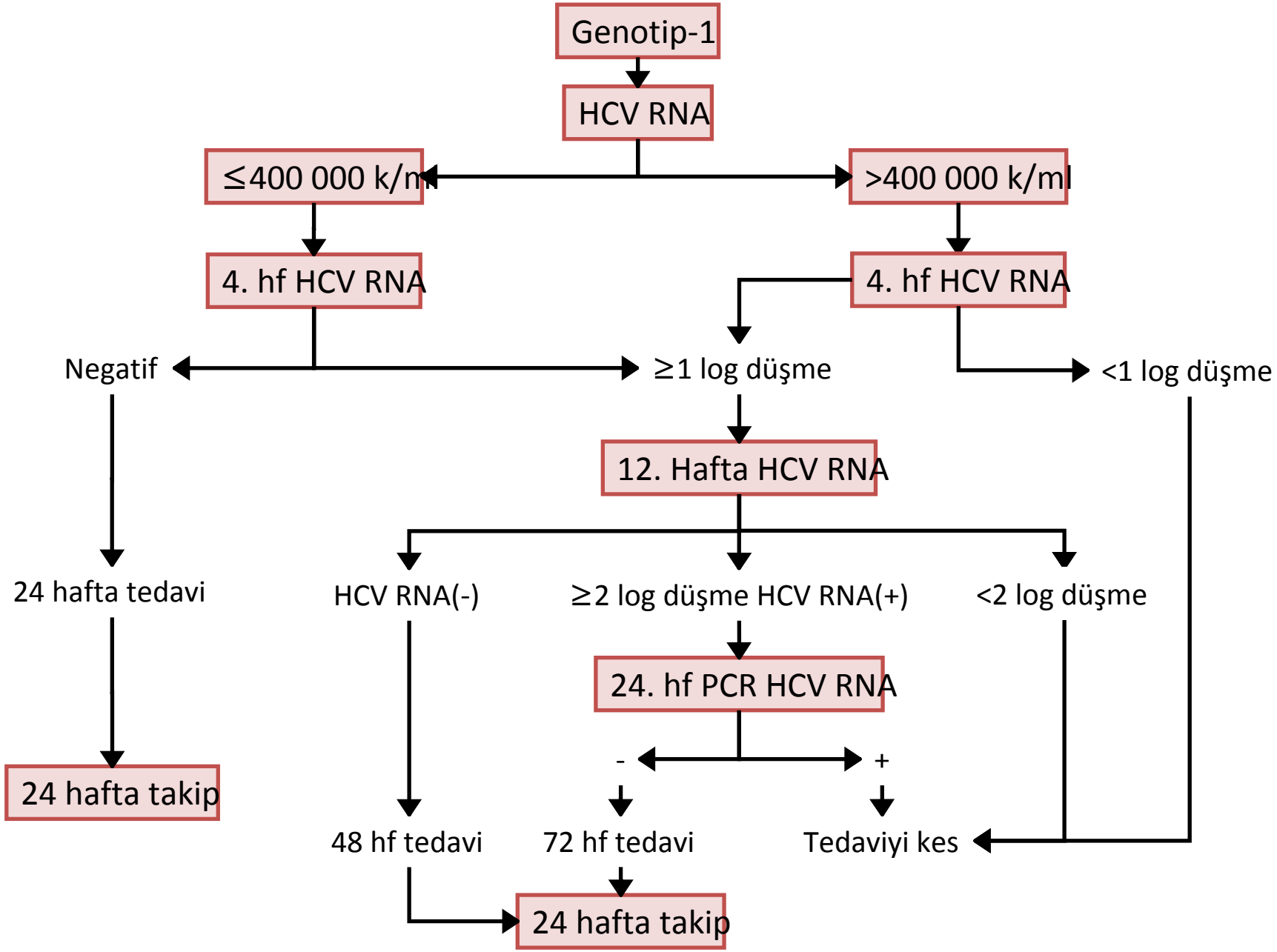



Tedavisiz izlem
Tedavi
PegIFN
ETV/TDF-LAM
Bazal HBV DNA, HBeAg, HBsAg düzeyi
Bazal HBV DNA düzeyi, HBeAg
HBeAg(+)
HBeAg(-)
3üncü ayda HBV DNA
<1log
≥1log
12 haftada HBsAg düzeyi düşmüyorsa veya HBsAg>20 000 ise tedaviyi kes
12 haftada HBV DNA >2log ve HBsAg düşme yoksa tedaviyi kes
Uyumu denetle
HBV DNA negatif olana kadar 3 ayda bir HBV DNA takibi
6ncı ayda HBV DNA pozitifse TDF
Diğer ilaca geç veya ekle
LAM ise TDF'ye geç
HBV DNA <1 log
48 haftalık tedaviden sonra 3üncü, 6ncı ayda HBeAg, HBV DNA Sonra 6 ayda bir HBsAg, HBV DNA, HBeAg takibi
48 haftalık tedaviden sonra 3üncü, 6ncı ayda HBV DNA Sonra 6 ayda bir HBsAg, HBV DNA, takibi
HBV DNA negatif olduktan sonra 6 ayda bir takip
HBsAg kaybından 1 sene sonrasına kadar tedavi
HBeAg(+) ise e serokonversiyonundan 1 sene sonra tedavi kesilebilir

Hepatit C’nin tanı, tedavi ve takibinde laboratuvar

Türkiye'de HCV tedavisinde SUT

- HCV RNA pozitif her hasta tedavi alabilir.
- Genotip 2-3 hastalar PegIFN+RBV ile 24 hafta tedavi edilirler.
- Genotip 1 hastalar
  - Naive
    - F0-3 olanlar PegIFN+RBV ile 48 hafta
    - F4-6 olanlar PegIFN+RBV+(Telaprevir veya Boceprevir)
  - Daha önce tedavi almış
    - Nüks ise PegIFN+RBV+(Telaprevir veya Boceprevir)
    - Kısmı veya tam cevapsız ise tedavi yok.


Genotip-1
HCV RNA
≤400 000 k/ml
>400 000 k/ml
4. hf HCV RNA
4. hf HCV RNA
Negatif
≥1 log düşme
<1 log düşme
12. Hafta HCV RNA
24 hafta tedavi
HCV RNA(-)
≥2 log düşme HCV RNA(+)
<2 log düşme
24. hf PCR HCV RNA
-
+
24 hafta takip
48 hf tedavi
72 hf tedavi
Tedaviyi kes
24 hafta takip

Clinical Practice Guidelines

EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection

European Association for the Study of the Liver [1]

4.4. Pre-therapeutic assessment ce method is direct sequence

Recommendation

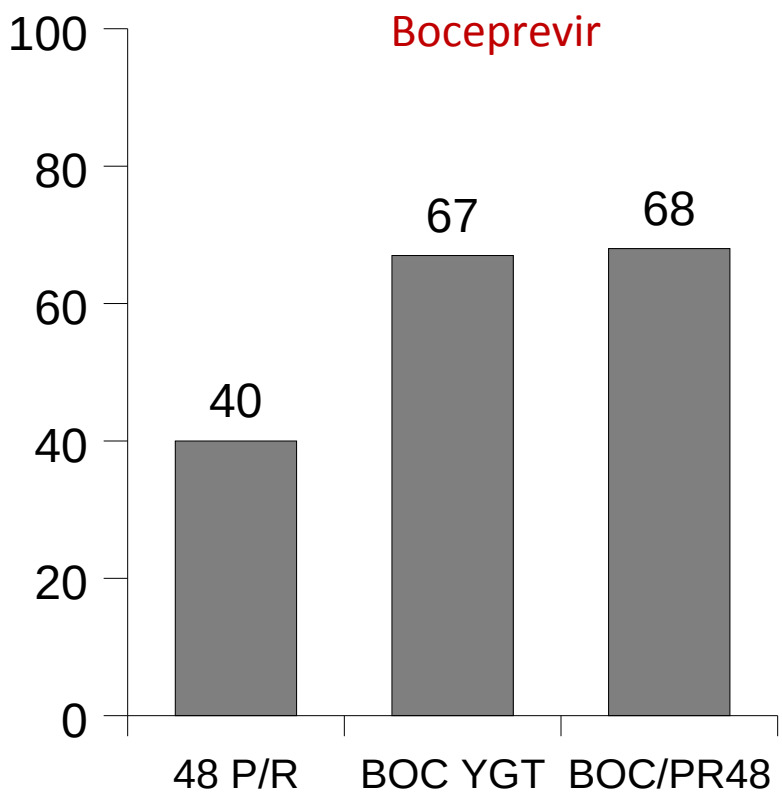
(1) HCV RNA detection and quantification should be made by a sensitive assay (lower limit of detection of 50 IU/ml or less), ideally a real-time PCR assay, and HCV RNA levels should be expressed in IU/ml (C1).

4.8.1. Monitoring of treatment efficacy

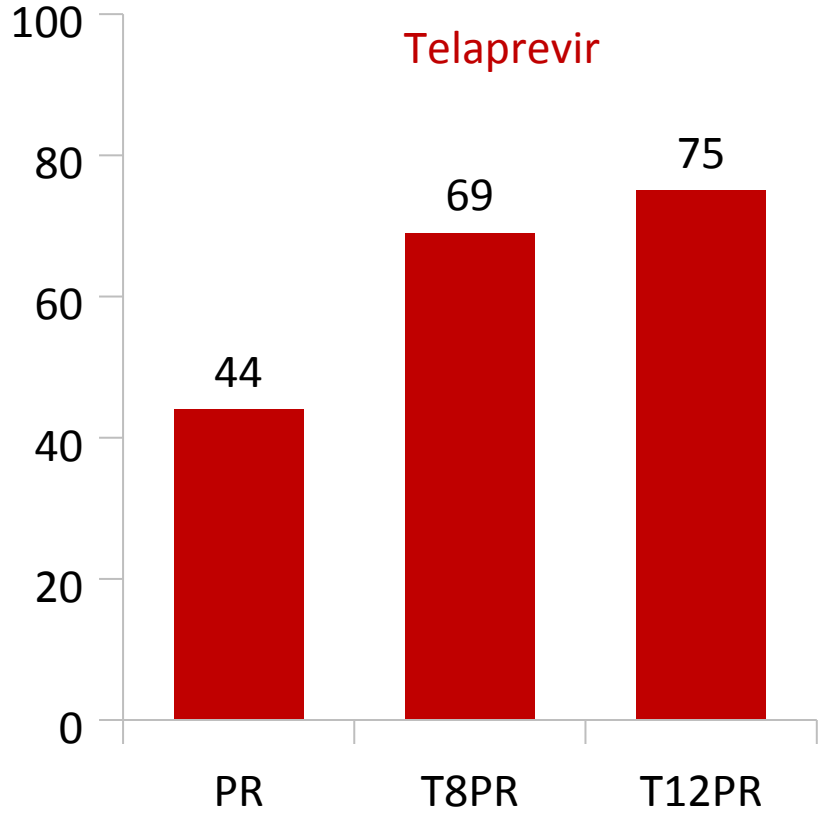
Recommendations

(1) A real-time PCR-based assay, with a lower limit of detection of 10–20 IU/ml is the best tool for monitoring therapy (B1).

Yeni hepatit ilaçlarının PR'ye göre etkinliği
Naive hastalar



SPRINT 2

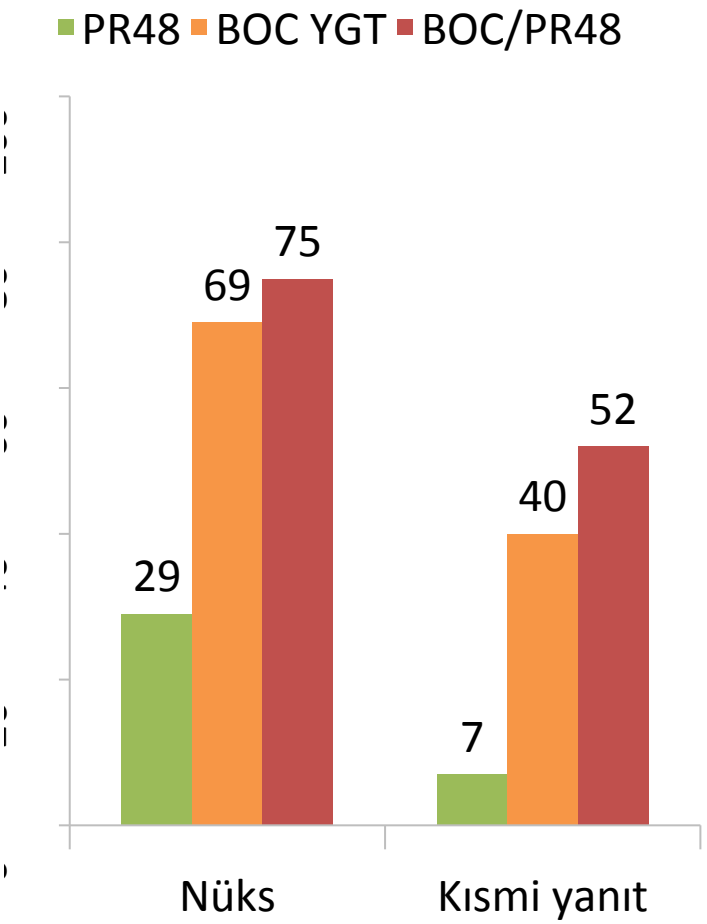


ADVANCE

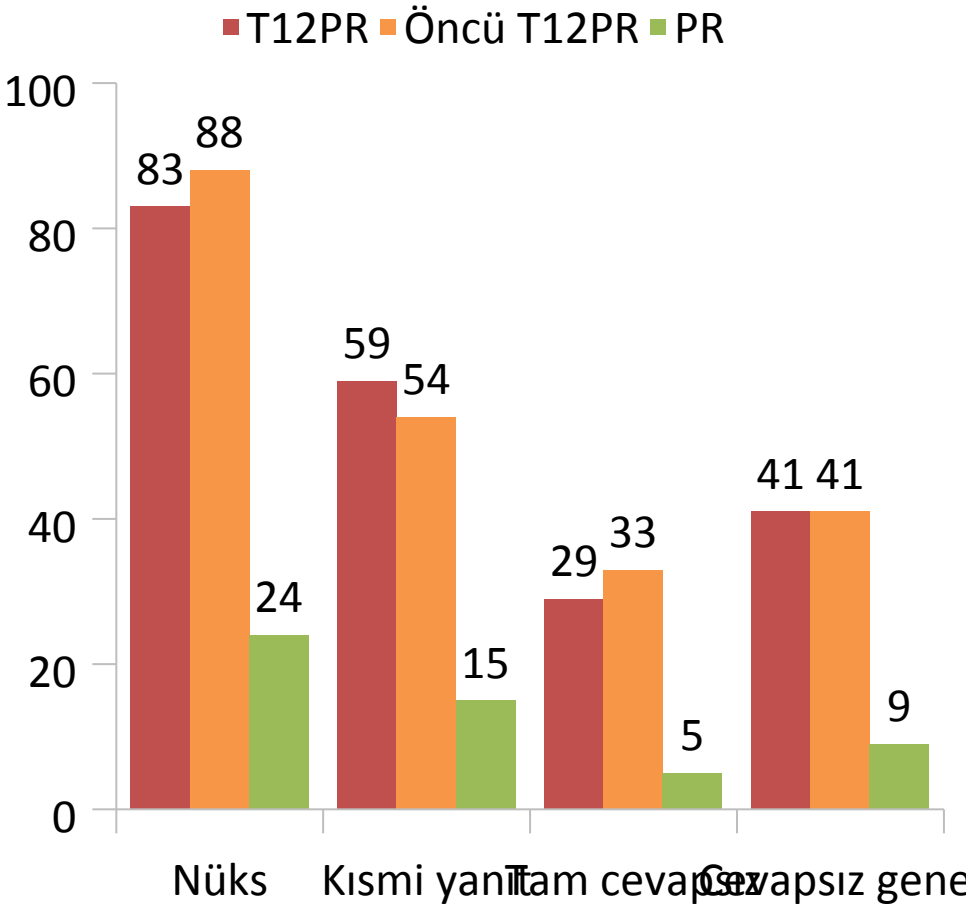
Kwo PY et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet 2010;376:705-16.
Jacobson IM et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405-16

Yeni hepatit ilaçlarının PR'ye göre etkinliği
Daha önce ilaç kullananlar

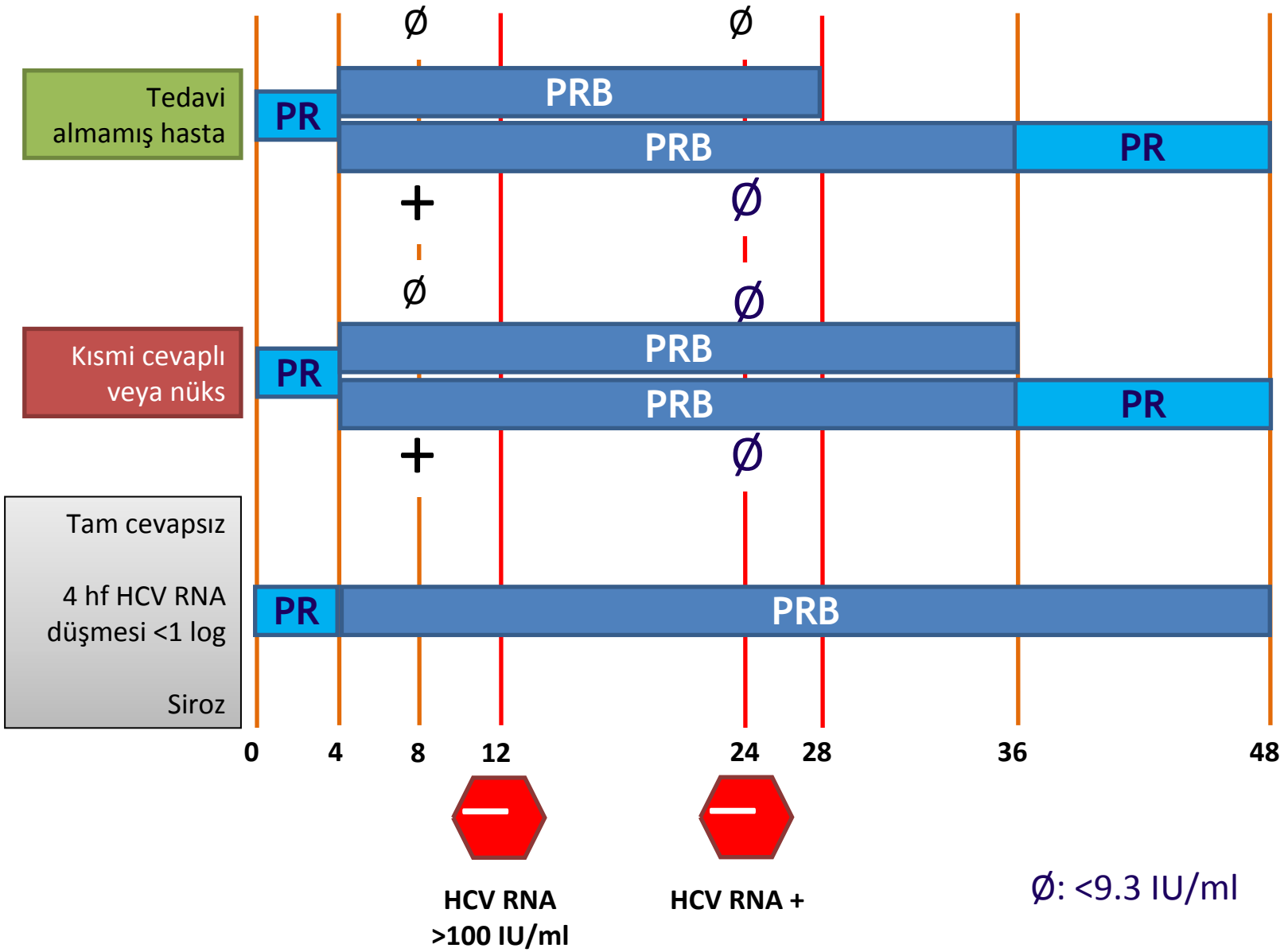
Boceprevir



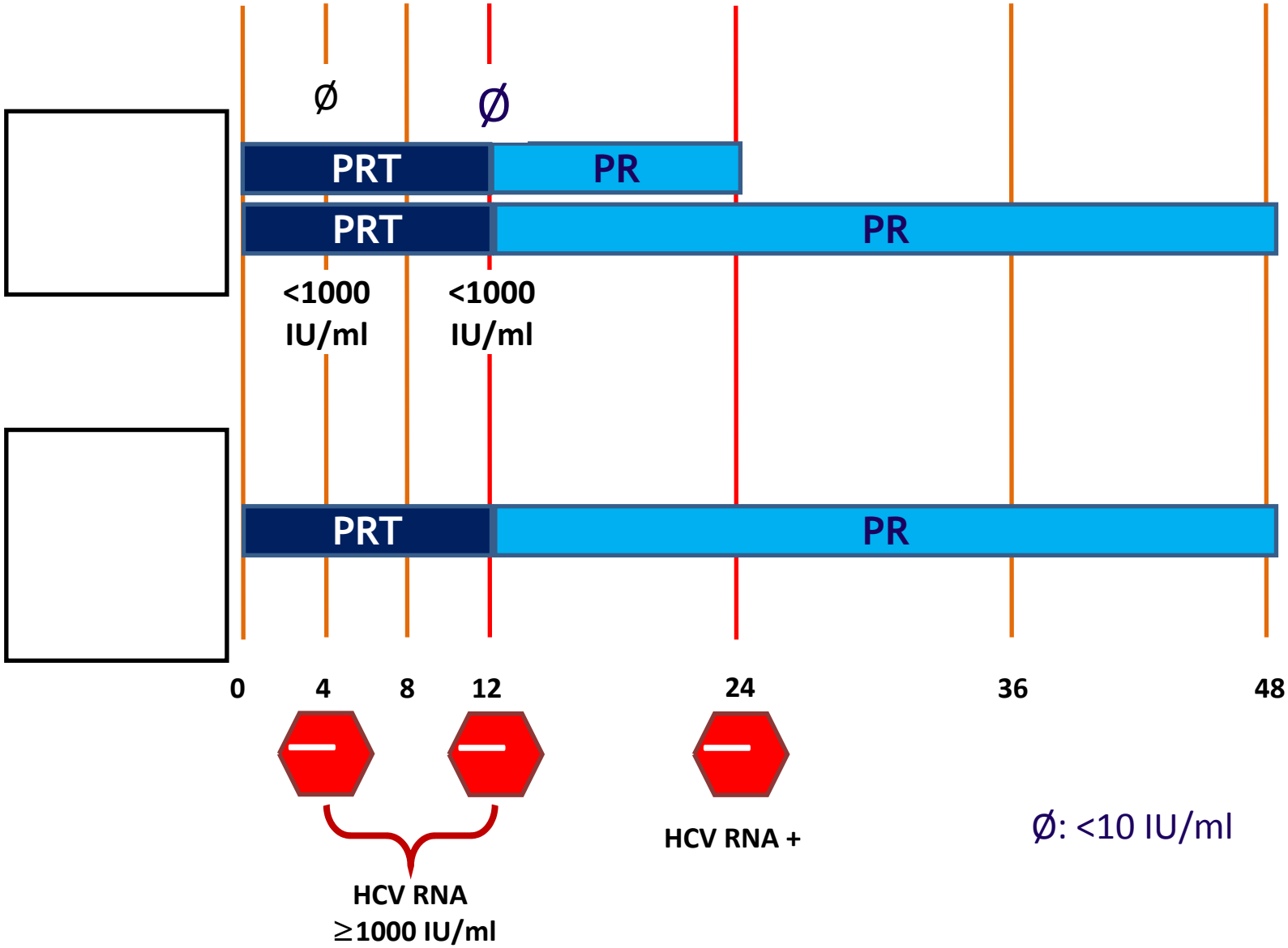
Telaprevir



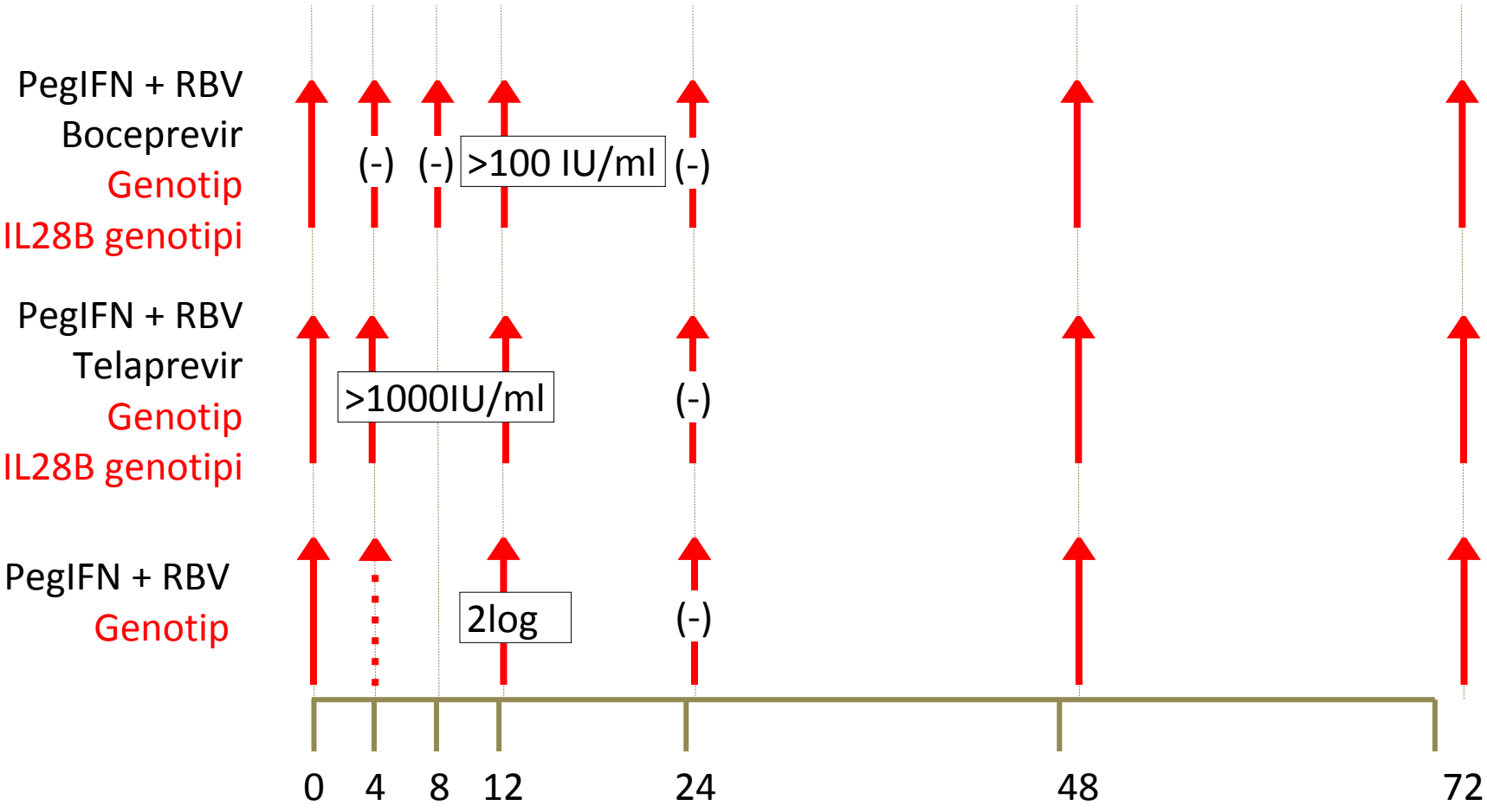
Boceprevir'li tedavi



Telaprevir'li tedavi



Kronik C hepatiti tedavisinin monitorizasyonu



Yeni antivirallerin eksiklikleri

- Önceki tedavi takibi ve sonucu hakkında detaylı bilgiye sahip olma gerekliliği,
- Yan etki artışı,
- Maliyet,
- Uyum sorunu,
- Diğer ilaçlarla etkileşim sorunu,
- Yetersiz kaldığında gelişen direnç ve sonraki tedavilerin başarısızlığı.

Boceprevir ve telaprevir ile kullanımı kontrendike olan ilaçlar

İlaç Sınıfı	Boceprevir ile kontrendike olanlar	Telaprevir ile kontrendike olanlar
Alpha 1-adrenoreseptor antagonist	Alfuzosin	Alfuzosin
Antikonvülzanlar	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	-
Antimikobakteriyel	Rifampin	Rifampin
Ergot türevleri	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine
GI motilite ilaçları	Cisapride	Cisapride
Herbal ürünler	Hypericum perforatum (Sarı kantaron)	Hypericum perforatum
HMG CoA reductaz inhibitörleri	Lovastatin, simvastatin	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Oral kontraseptifler	Drospirenone	-
Nöroleptik	Pimozide	Pimozide
PDE5 inhibitor	Sildenafil veya tadalafil pulmoner arter hipertansiyonu için kullanıldığında	Sildenafil veya tadalafil pulmoner arter hipertansiyonu için kullanıldığında
Sedatif ve hipnotikler	Triazolam; oral kullanılan midazolam	Oral kullanılan midazolam, triazolam

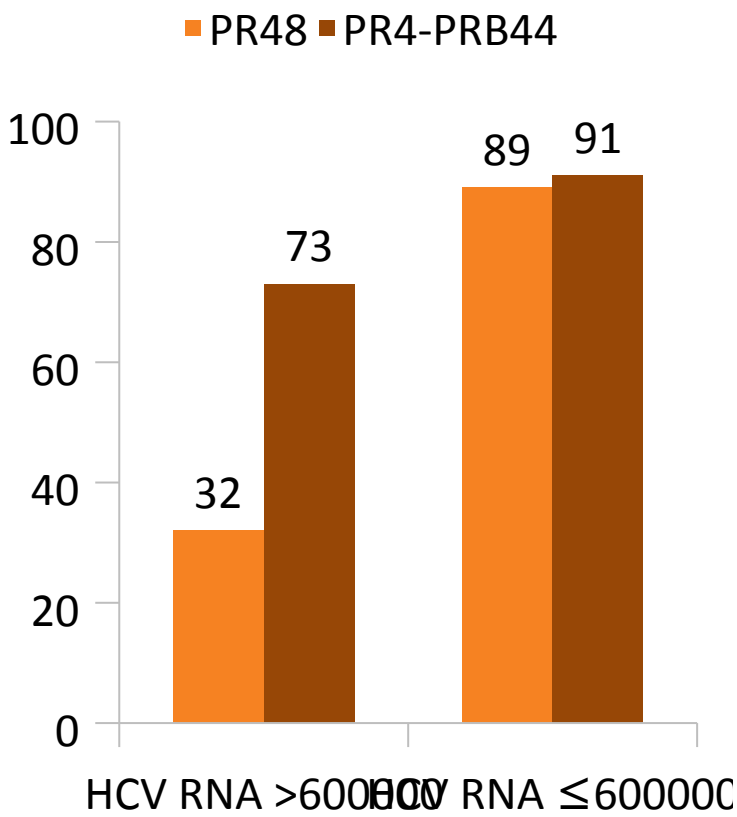
Klinik çalışmalarda Boceprevir ve Telaprevir yan etkileri

Yan etkiler, %	Boceprevir + PegIFN/RBV	PegIFN/RBV
Tedavi almamış hastalar	(n = 1225)	(n = 467)
▪Anemi	50	30
▪Nötropeni	25	19
▪Tad bozukluğu	35	16
Tedavi almış hastalar	(n = 323)	(n = 80)
▪Anemi	45	20
▪Tad bozukluğu	44	11

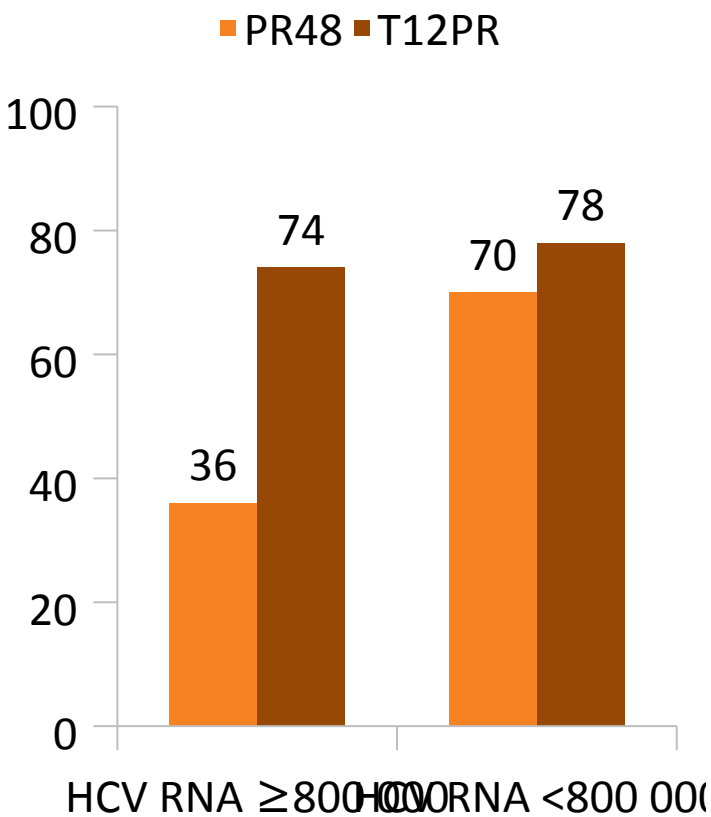
Yan etkiler, %	Telaprevir + PegIFN/RBV (n = 1797)	PegIFN/RBV (n = 493)
Raş	56	34
Anemi	36	17
Anorektal semptomlar	29	7

Bazı hastalarda yeni antiviralleri kullanmayabilir miyiz?

Düşük viral yüklü hastalarda PR=PR-B/T ?



SPRINT 1

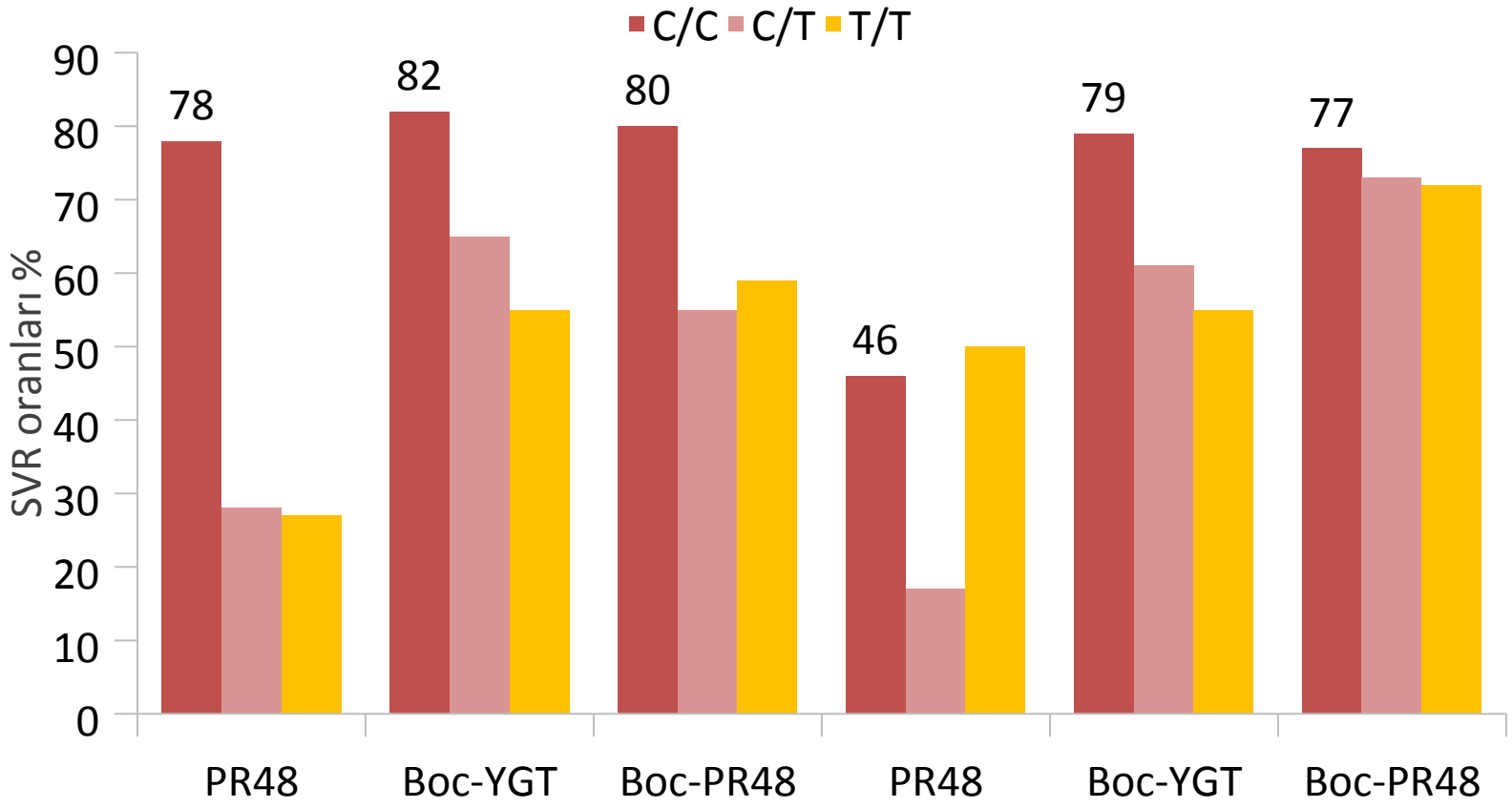


ADVANCE

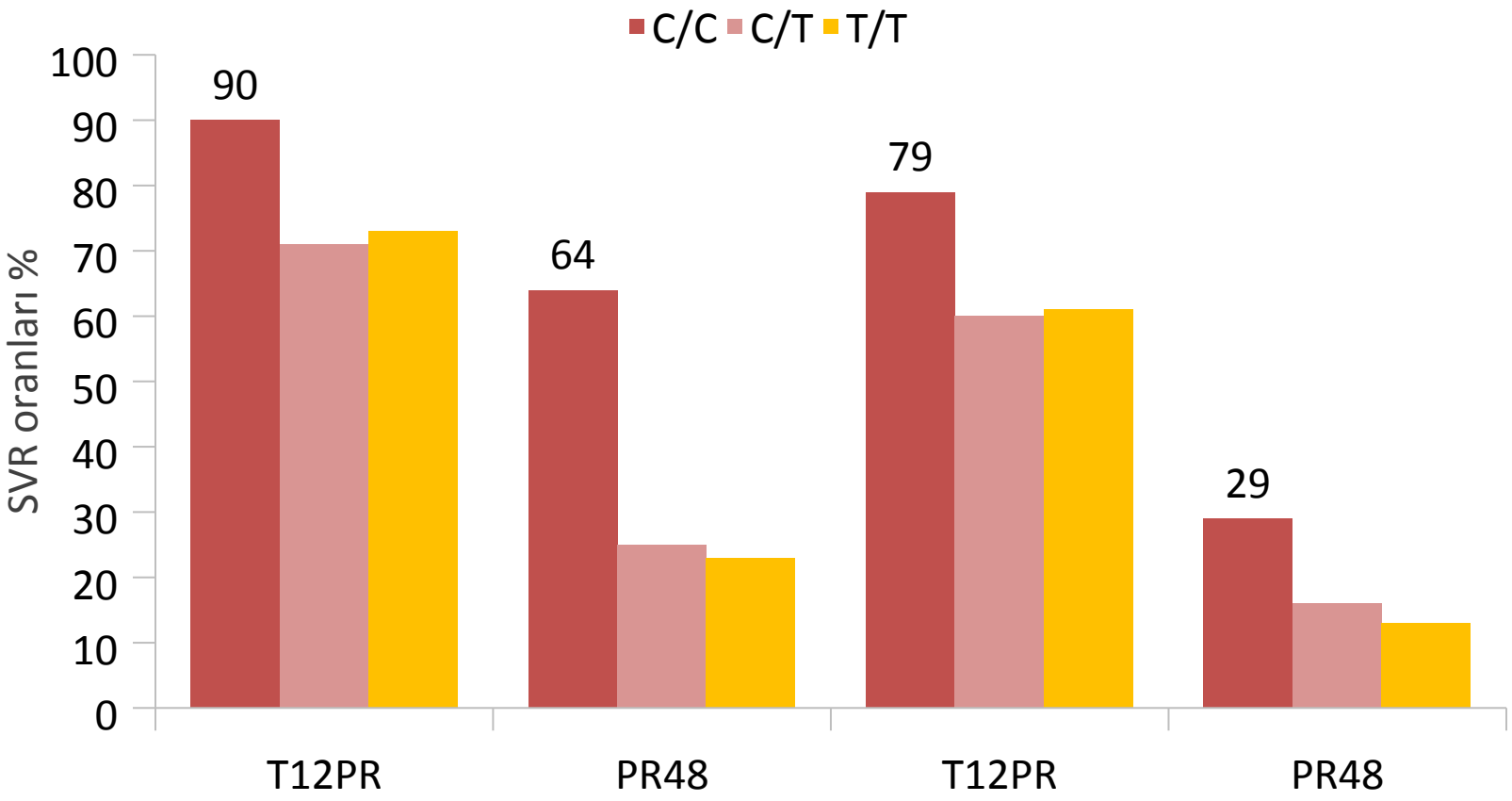
Kwo PY et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet 2010;376:705-16.

Jacobson IM et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405-16.

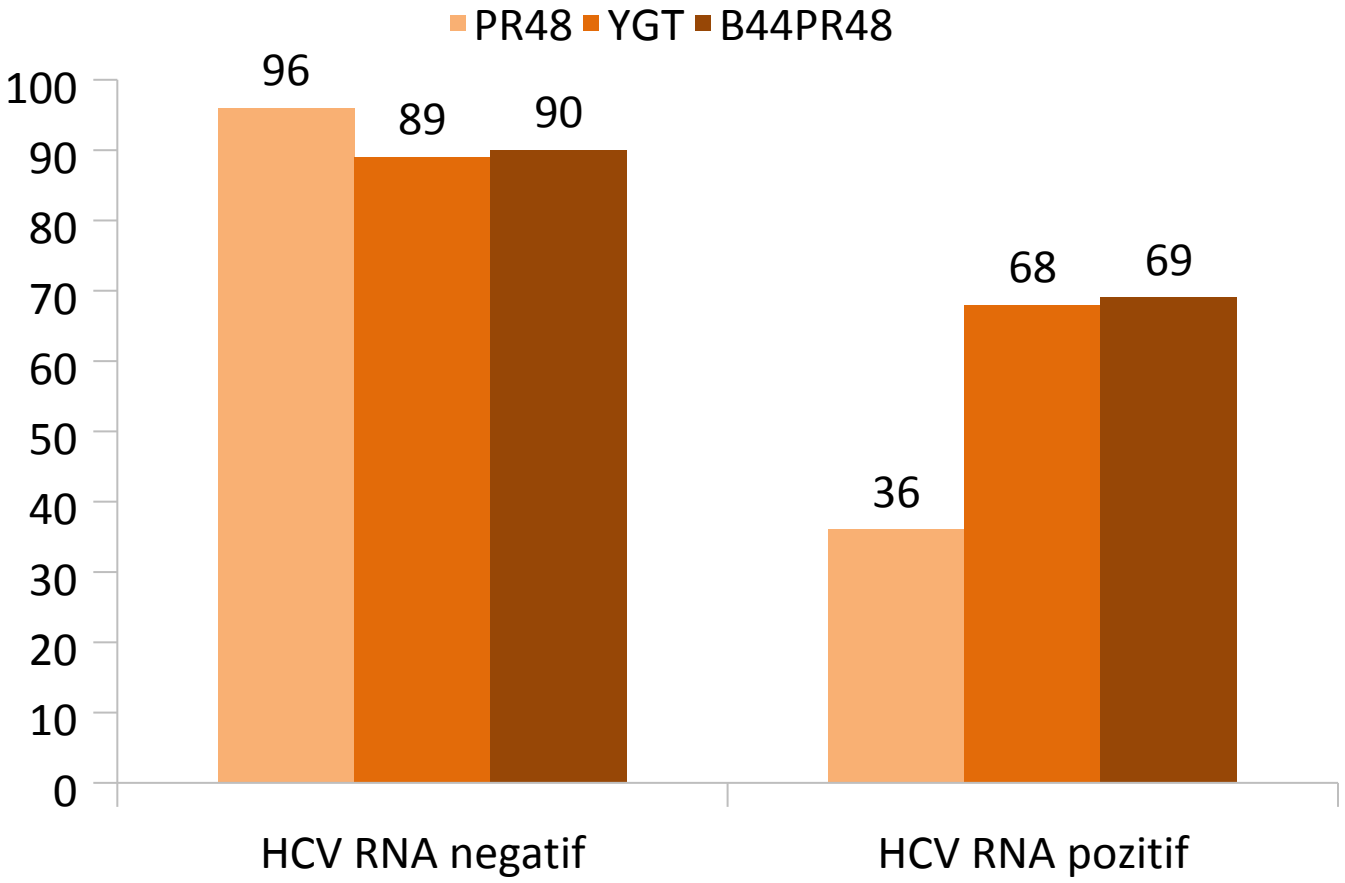
IL28B polimorfizmi ve Boceprevir



IL28B polimorfizmi ve Telaprevir

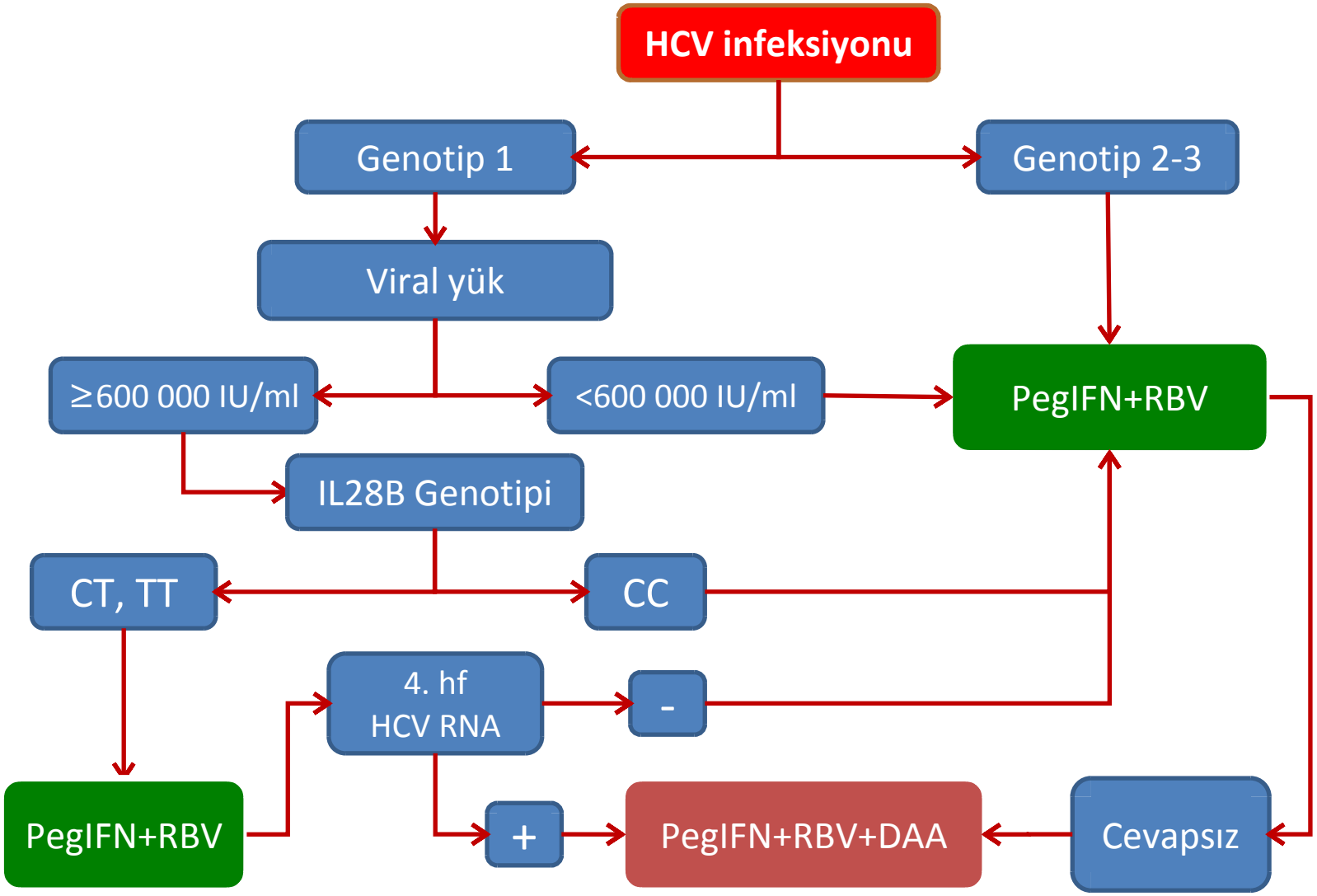


Öncü ikili tedavi sonunda HCV RNA durumuna göre kalıcı cevap oranı



Poordad F et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195-206.

Yeni antivirallerin kullanıma girmesiyle ülkemiz için uygun olan tedavi yaklaşımı – Naive hastalar



Bu durumda klinisyenin laboratuvardan beklentileri nelerdir?

- Hızlı sonuç
  - Tekniğin gelişmesi
  - Testlerin (belki de tedavilerin) belli merkezlerde yoğunlaşması
- Karşılaştırılabilir (standart) sonuç
- Yüksek hassasiyet
- <12 IU/ml'in anlamı?

SONUÇ

- Kronik C hepatitinin tedavisi, tedavi şeklinin seçiminden, takibine kadar tamamen laboratuvar tetkiklerine bağımlıdır.
- Yeni antivirallerin kullanıma girmesiyle birlikte kişiye özel tedavi kavramı uygulamaya girmiştir.
- Kişiye özel uygulama ile virolojik tetkikler tedavinin her aşamasında günlük pratiğe girmektedir.