# Θεραπευτική Αντιμετώπιση Χρόνιας Ηπατίτιδας Β και Χρόνιας Ηπατίτιδας C

Ανδρέας Πρωτοπαπάς



## Χρόνια Ιογενής Ηπατίτιδα (ΗΒV,ΗCV)

Συνήθως ασυμπτωματική νόσος

Είναι αναγκαία η θεραπεία ?

Πότε πρέπει να γίνει η θεραπεία?

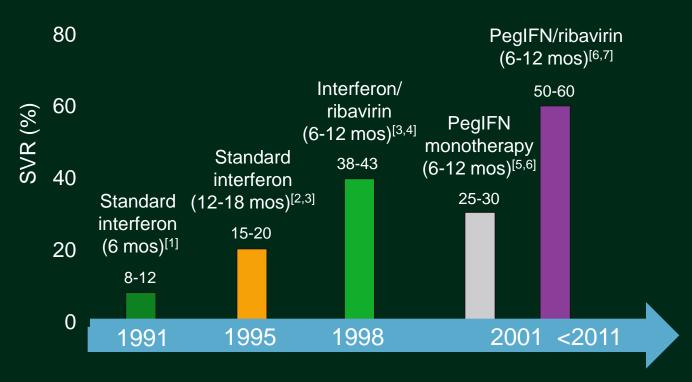
Ο ασθενής είναι κατάλληλος για θεραπεία τώρα ή στο μέλλον?



## 2012 Θεραπεία Χρόνιας Ηπατίτιδας C

# Θεραπεία της Χρόνιας Ηπατίτιδας C 2001-2011

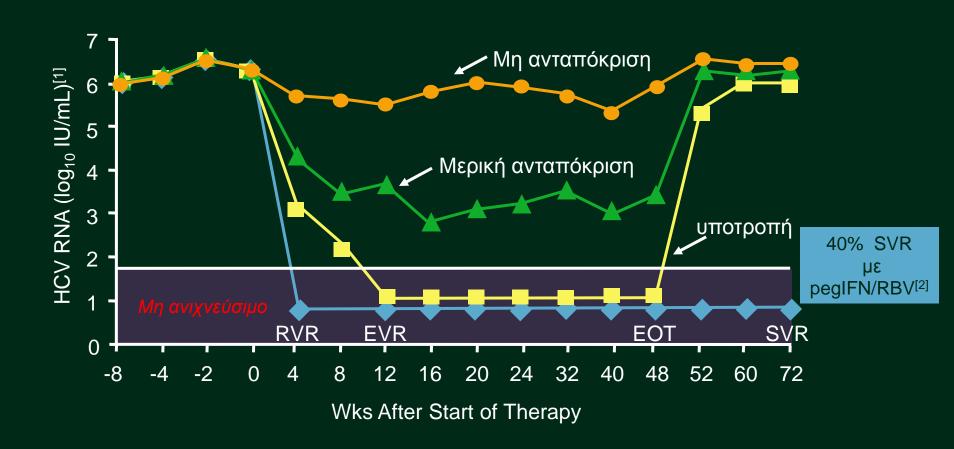
100



Carithers RL Jr., et al. Hepatology. 1997;26(3 suppl 1):83S-88S. 2. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2000;343:1666-1672. 3. Poynard T, et al. Lancet. 1998;352:1426-1432. 4. McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 1998;339:1485-1492.
 Lindsay KL, et al. Hepatology. 2001;34:395-403. 6. Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982. 7. Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965. 8. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. 9. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. 10. Sherman KE, et al. N Engl J Med. 2011;365:1014-1024.



## Θεραπεία: Τύποι (Ιολογικής) Ανταπόκρισης



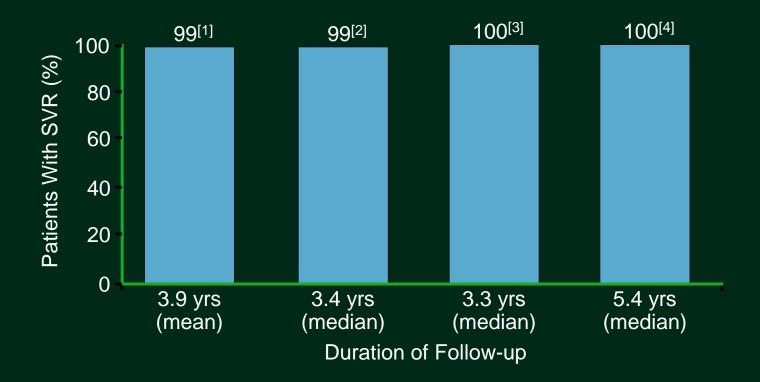


### Θεραπεία της Χρόνιας Ηπατίτιδας C

- Σκοπός θεραπείας HCV λοίμωξης
  - Πρόληψη επιπλοκών και του θανάτου από την HCV λοίμωξη.
- Ανταπόκριση στη θεραπεία: (παράμετροι)
  - Βιοχημικές (φυσιολογικά επίπεδα ALT )
  - Ιολογικές (μη προσδιοριζόμενο HCV RNA με PCR,SVR μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση)
  - Ιστολογικές (> 2 σημεία βελτίωσης της νεκροφλεγμονώδους σταδιοποίησης και μη επιδείνωση της ίνωσης )

### SVR αποτελεί δείκτη εκρίζωσης του ιού

Nearly 100% of patients who achieve SVR remain undetectable during long-term follow-up<sup>[1-4]</sup>





### Κατάλληλοι Ασθενείς για θεραπεία:

Ηλικία 18 και άνω

Θετικό HCV RNA

Βιοψία ήπατος: χρόνια ηπατίτιδα με σημαντική ίνωση (γεφυροποιός νέκρωση)

Επιθυμία για θεραπεία και συμμόρφωση σε αυτή

Καλά αντιρροπούμενη νόσος :λευκώματα ορού>3.4, Χολερυθρίνη <1,5 g/dl, INR<1.3 PLT >75000/mm³, απουσία εγκεφαλοπάθειας, ασκίτη

Αιματολογικοί και βιοχημικοί δέκτες: αιμοσφαιρίνη: άνδρες > 13 g/dL γυναίκες > 12 g/dL ουδετερόφιλα > 1500/mm³, κρεατινίνη ορού< 1.5 mg/dL

Απουσία αντενδείξεων



### Ειδικές ομάδες ασθενών

Αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία –μη ανταποκριθέντες, υποτροπιάζοντες (προ 2011)

Χρήστες ουσιών ή αλκοόλ που συμμετέχουν ή θα συμμετάσχουν σε προγράμματα απεξάρτησης μεθαδόνης ή απεξάρτησης από το αλκοόλ

Βιοψία ήπατος με ελάχιστες αλλοιώσεις ή με ήπια ίνωση

Οξεία Ηπατίτιδα C

Ηλικία < 18, Παιδιά

Συνλοίμωξη με ΗΙV, ΗΒV

Χρόνια Νεφρική Νόσος Αιμοκάθαρση

Μη αντιρροπούμενη Ηπατική Νόσος

Λήπτες Ηπατικού Μοσχεύματος



### Αντενδείξεις θεραπείας HCV λοίμωξης

- Μη ελεγχόμενη κατάθλιψη, επιληψία , ψύχωση
- Aναιμία (Hb < 12 g/dL)</li>
- Μεταμόσχευση νεφρών, καρδιάς, πνευμόνων
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (υποτροπή μετά από αγωγή με pegIFN και RBV)
- Νόσοι θυρεοειδούς χωρίς θεραπεία
- Κύηση ή αδυναμία λήψης επαρκών μέτρων αντισύλληψης (και από τον/την ερωτικό σύντροφο)
- Γνωστή ευαισθησία στα φάρμακα, pegIFN και RBV



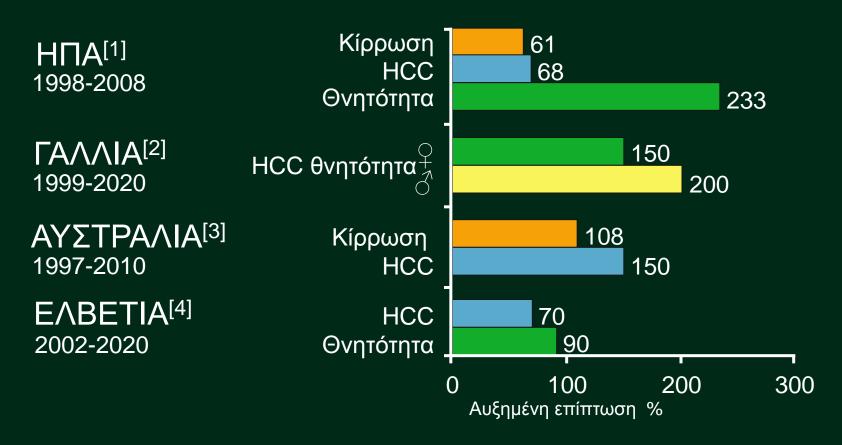
### Αυξανόμενο ποσοστό ασθενών μη ανταποκριθέντων

\*Περίπου 40-50% των ασθενών δεν επιτυγχάνουν SVR





# Αναμενόμενη αύξηση των επιπλοκών που σχετίζονται με την HCV λοίμωξη

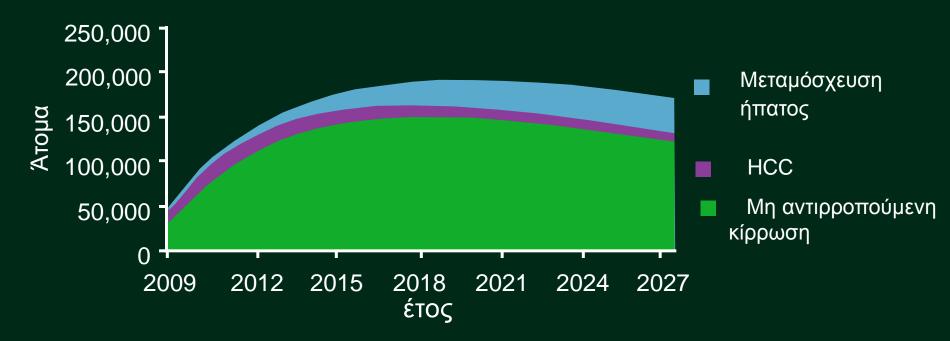


Davis GL, et al. AASLD 1998. Abstract 390. Deuffic S, et al. Hepatology. 1999;29:1596-1601. Law MG, et al. J Gastroenterol Hepatol. 1999;14:1100-1107. Sagmeister M, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14:25-34.



### Σοβαρής μορφής ηπατική νόσος σε ασθενείς με HCVλοίμωξη, ΗΠΑ 2009-2028

\* Απουσία αλλαγής της υπάρχουσας αγωγής

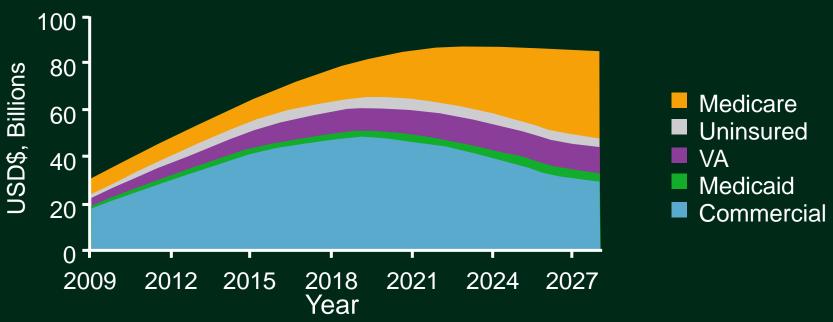


\*4-Χ των βαρέως πασχόντων από ηπατική νόσο



# Ετήσιο κόστος ιατρικής φροντίδας της Χρόνιας ΗCV λοίμωξης από 2009-2028

Assuming No Changes in SOC

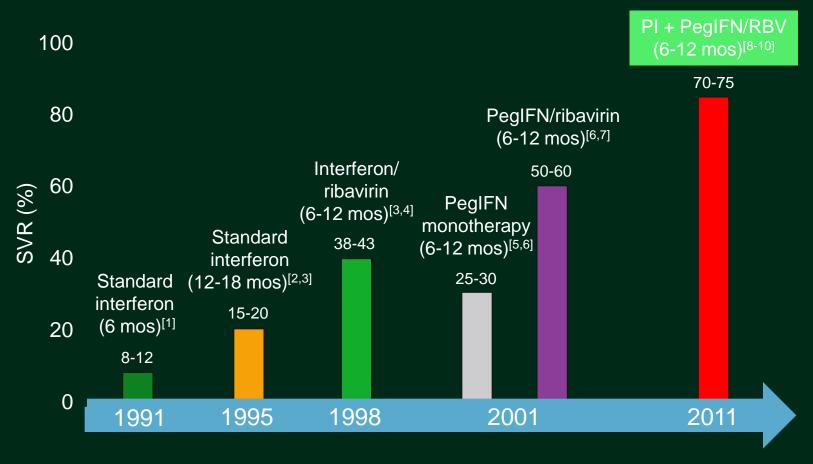


Total medical costs for patients with HCV infection are expected to more than double, from \$30 billion to more than \$85 billion USD over the next 20 yrs

## Νεώτερες στρατηγικές περιορισμού της επιδημίας και βελτίωσης της θεραπείας ΗCV

- Ανάπτυξη φαρμάκων με αποτέλεσμα επίτευξης υψηλής SVR σε όλους τους ασθενείς
  - Βραχύτερης διάρκειας αγωγής
  - Υπερκάλυψη των αρνητικών προγνωστικών παραγόντων του ξενιστή
- Αύξηση της συχνότητας διάγνωσης και θεραπείας της HCV λοίμωξης
  - Αυξημένο screening
  - Ευκαιρίες θεραπείας

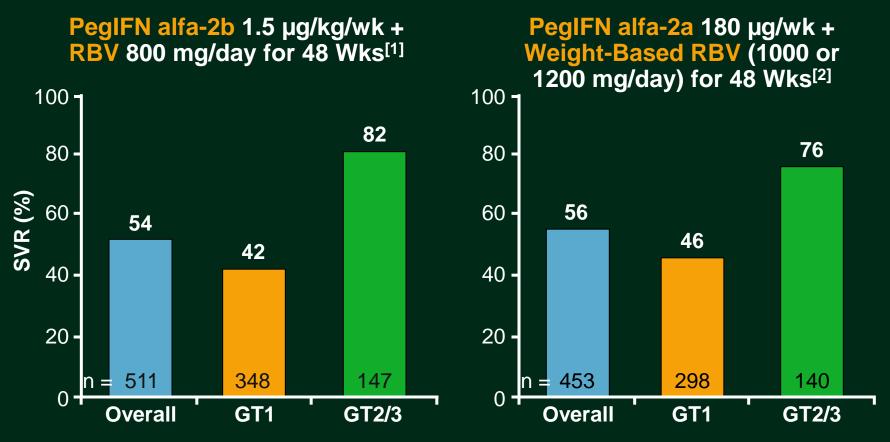
### Θεραπεία της Χρόνιας Ηπατίτιδας C 2011



Carithers RL Jr., et al. Hepatology. 1997;26(3 suppl 1):83S-88S. 2. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2000;343:1666-1672. 3. Poynard T, et al. Lancet. 1998;352:1426-1432. 4. McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 1998;339:1485-1492.
 Lindsay KL, et al. Hepatology. 2001;34:395-403. 6. Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982. 7. Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965. 8. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. 9. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. 10. Sherman KE, et al. N Engl J Med. 2011;365:1014-1024.

# **HCV Standard of Care πριν τον Μάιος** 2011

GT1 (most common in US, Europe) least responsive to pegIFN/RBV



## Θεραπευτικοί αλγόριθμοι γονότυποι 2/3: PegIFN/RBV

AASLD 2009 <sup>[1]</sup> : γονότυποι 2/3	PegIFN alfa-2a	PegIFN alfa-2b
PegIFN δοσολογία /εβδομάδα	180 µg	1.5 µg/kg
RBV δοσολογία/ ημέρα	800 mg	800 mg
Διάρκεια θεραπείας	24 εβδομάδες	24 εβδομάδες

EASL 2011 <sup>[2]</sup> : γονότυποι 2/3	PegIFN alfa-2a	PegIFN alfa-2b
PegIFN δοσολογία /εβδομάδα	180 µg	1.5 µg/kg
RBV δοσολογία/ ημέρα	800 mg	800 mg
Διάρκεια θεραπείας*	24 εβδομάδες	24 εβδομάδες

<sup>\*12-16</sup> wks can be considered in patients who achieve RVR.

<sup>1.</sup> Ghany MG, et al. Hepatology. 2009;49:1335-1374.

<sup>2.</sup> Craxi A, et al. J Hepatol. 2011; [Epub ahead of print].



### EASL: 2011 ενδείξεις θεραπείας

- «"Όλοι οι πρωτοδιαγνωσθέντες ασθενείς με Χρόνια Ηπατίτιδα C καλά αντιρροπούμενη νόσο είναι υποψήφιοι προς θεραπεία»(Α2)
- «Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει άμεσα στους ασθενείς με προχωρημένη ίνωση (METAVIR score F3-F4)) όπως επίσης και σε ασθενείς με σημαντική ίνωση (METAVIR score F2) (B2)»
- «Ασθενείς με ηπιότερης μορφή νόσο η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται (C2)»



### Νεώτερες επιλογές θεραπείας ΗCV λοίμωξης

#### Προ 2011

- PegIFN/RBV αποτελούσε standard of care όλων των ασθενών με HCV λοίμωξη (όλοι οι γονότυποι έως το 2011)
  - Γονότυποι 1 και 4: θεραπεία 48 εβδομάδων
  - Γονότυποι 2 και 3: θεραπεία 24 εβδομάδων

#### **2011**

- Οι ασθενείς με γονότυπο 2 και 3 συνεχίζουν να λαμβάνουν αγωγή με pegIFN/RBV
- Οι ασθενείς με γονότυπο 1 έχουν την δυνατότητα αγωγής με δυο νέα φάρμακα –αναστολείς των πρωτεασών: telaprevir και boceprevir
  - Κάθε αναστολέας χορηγείται με τον συνδυασμό pegIFN/RBV (τριπλή θεραπεία)



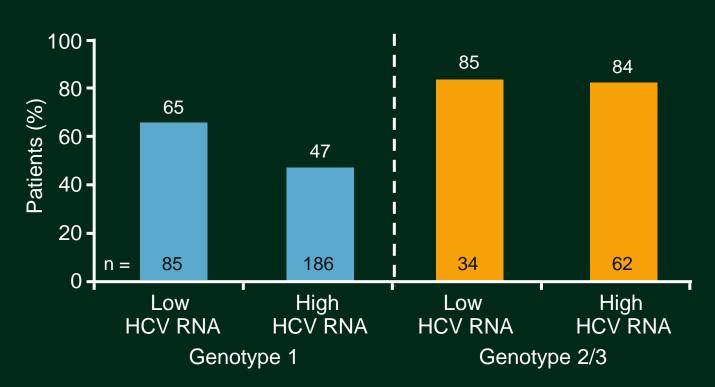
## Προετοιμασία ασθενούς προ της HCV θεραπείας

- Επαρκή μέτρα αντισύλληψης (ασθενούς, ερωτικού συντρόφου)
- Πρόγνωση νόσου
- Θεραπευτικές επιλογές
- Προγνωστικοί δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία /πιθανότητες ανταπόκρισης στη θεραπεία
- Αντιμετώπιση παρενεργειών θεραπείας
- Επαγγελματικές υποχρεώσεις
- Η σημασία της συμμόρφωσης, συχνές επισκέψεις, συχνές εργαστηριακές εξετάσεις
- Αποφυγή αλκοόλ, δυνητικών ηπατοτοξικών ουσιών
- Ενεργός συμμετοχή ασθενούς στη θεραπεία



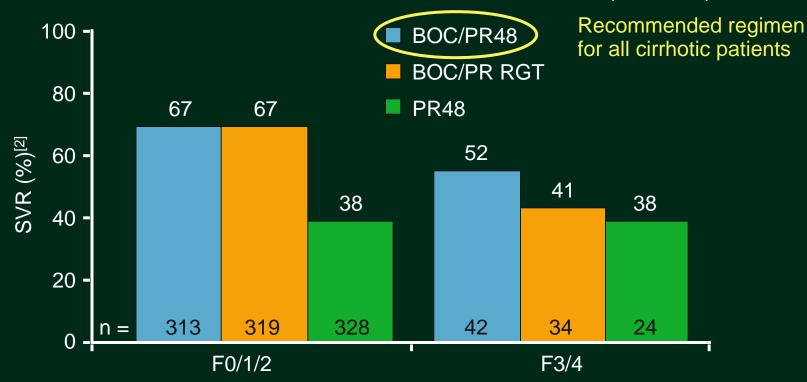
# Αρχικά επίπεδα HCV RNA και SVR με PegIFN/RBV

- 48 wks of pegIFN alfa-2a + RBV 1000-1200 mg/day
- 24 wks of pegIFN alfa-2a + RBV 800 mg/day



## SPRINT-2: SVR με Boceprevir και στάδιο ίνωσης/κίρρωσης

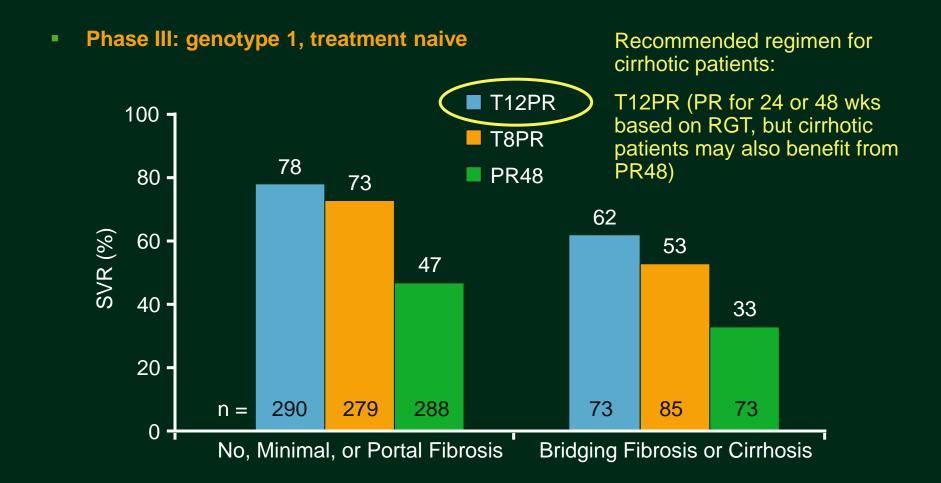
- Phase III: genotype 1, treatment naive
  - Odds ratio for SVR with no cirrhosis vs cirrhosis:  $2.5 (P = .003)^{[1]}$



1. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. 2. Bruno S, et al. EASL 2011. Abstract 7. Graphics used with permission.



# ADVANCE: SVR με Telaprevir και στάδιο ίνωσης/κίρρωσης

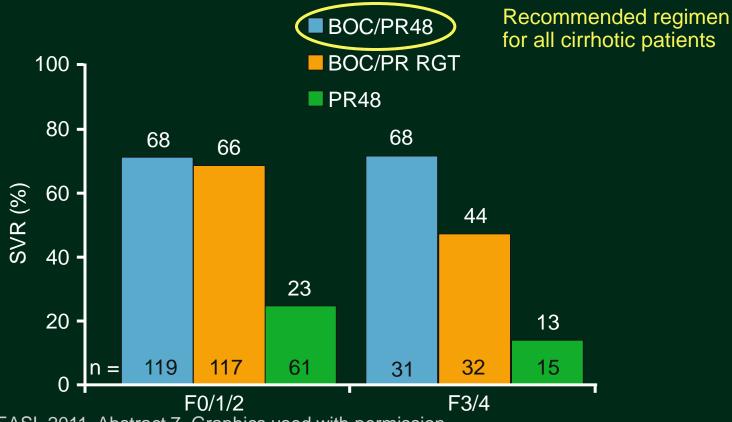


Jacobson IM, et al. AASLD 2010. Abstract 211. Graphics used with permission.

#### 闡

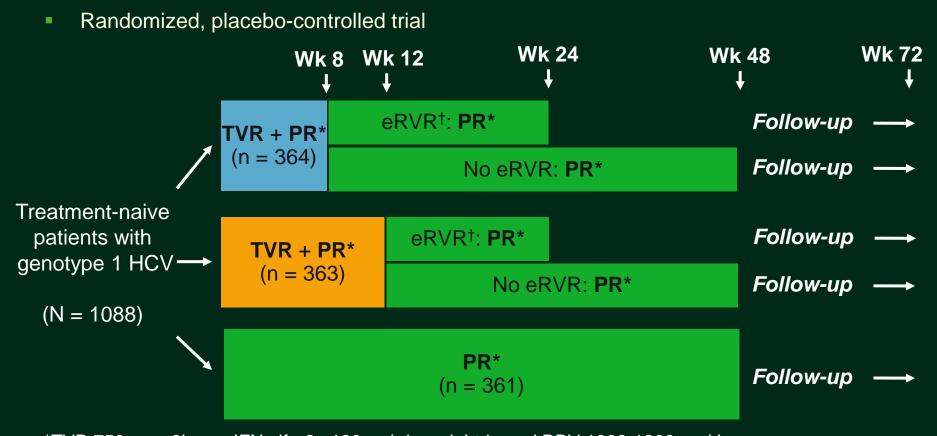
# RESPOND-2: SVR με Boceprevir- και στάδιο ίνωσης/κίρρωσης

 Phase III: genotype 1, previous relapse or partial response to pegIFN/RBV



Bruno S, et al. EASL 2011. Abstract 7. Graphics used with permission.

# Φάση III ADVANCE: Telaprevir + PegIFN/RBV πρωτοθεραπευόμενους HCV GT 1 ασθενείς



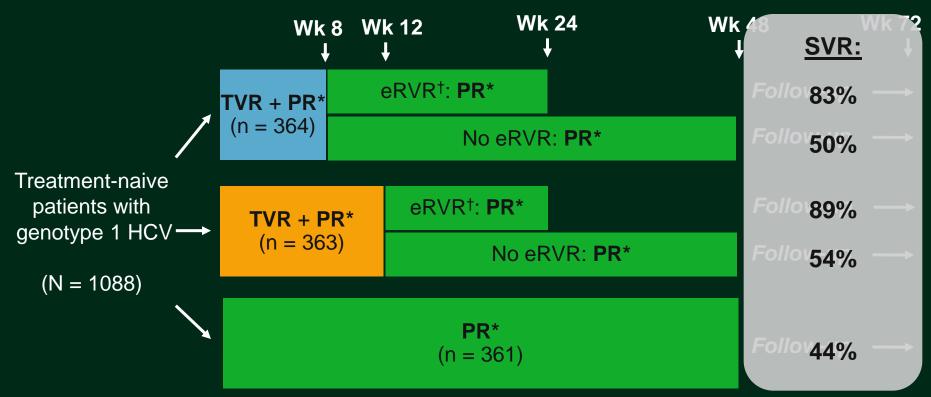
\*TVR 750 mg q8h; pegIFN alfa-2a 180 μg/wk; weight-based RBV 1000-1200 mg/day. 
†eRVR = undetectable HCV RNA at Wks 4 and 12.

Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416.



# Φάση III ADVANCE: Telaprevir + PegIFN/RBV πρωτοθεραπευόμενους HCV GT 1 ασθενείς

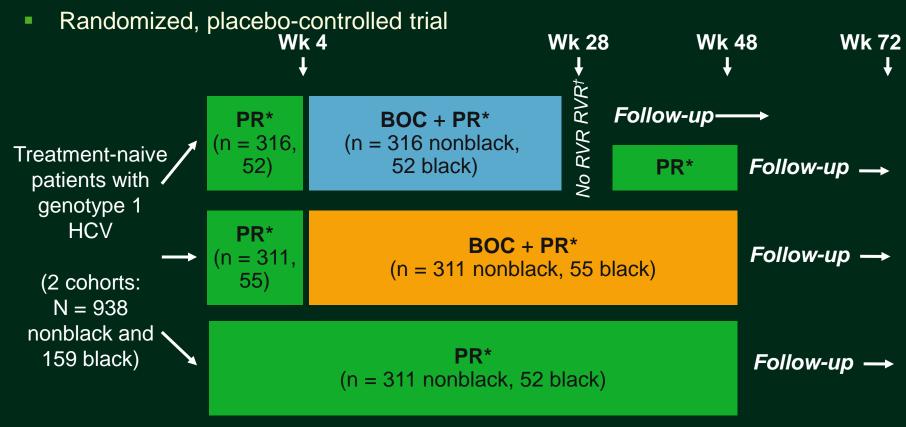
Randomized, placebo-controlled trial



\*TVR 750 mg q8h; pegIFN alfa-2a 180 μg/wk; weight-based RBV 1000-1200 mg/day. <sup>†</sup>eRVR = undetectable HCV RNA at Wks 4 and 12.

Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416.

## Φάση III SPRINT-2: Boceprevir + PegIFN/RBV πρωτοθεραπευόμενοι HCV GT 1 ασθενείς



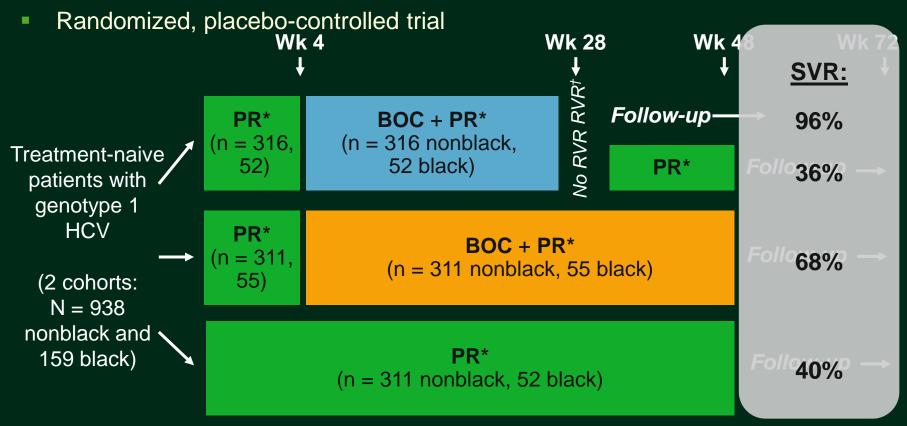
\*BOC 800 mg q8h; pegIFN alfa-2b 1.5 μg/kg/wk; weight-based RBV 600-1400 mg/day.

†Undetectable HCV RNA at Wk 4 of BOC treatment (ie, at Wk 8) and at all subsequent assays.

Poordad F, et al. N Eng J Med. 2011;364:1195-1206.



# Phase III SPRINT-2: Boceprevir + PegIFN/RBV in GT 1 Tx-Naive Patients



\*BOC 800 mg q8h; pegIFN alfa-2b 1.5 µg/kg/wk; weight-based RBV 600-1400 mg/day.

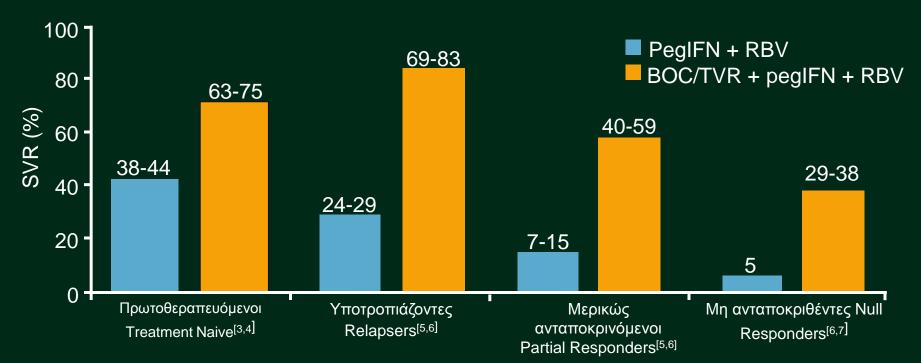
†Undetectable HCV RNA at Wk 4 of BOC treatment (ie, at Wk 8) and at all subsequent assays.

Poordad F, et al. N Eng J Med. 2011;364:1195-1206.



### Προσθήκη TVR ή BOC στο διπλό σχήμα PegIFN/RBV και SVR στο γονότυπο 1 (Μάιος 2011)

- HCV NS3/4A protease inhibitors BOC and TVR approved by FDA, May 2011<sup>[1,2]</sup>
  - Indicated in combination with pegIFN/RBV for treatment of genotype 1 HCV-infected patients who are previously untreated or who have failed previous therapy



Boceprevir [package insert]. May 2011.

<sup>2.</sup> Telaprevir [package insert]. May 2011.

Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206.

<sup>4.</sup> Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416.



## Κανόνες διακοπής θεραπείας

Χρόνος	Κριτήρια	Κανόνες διακοπής θεραπείας		
Telaprevir				
4 ή 12 εβδομάδα	HCV RNA > 1000 IU/mL	Διακοπή αγωγής		
24 εβδομάδα	Ανιχνεύσιμο HCV RNA	Διακοπή pegIFN/RBV		
Οποιαδήποτε στιγμή	Σε κάθε περίπτωση διακοπής pegIFN/RBV	Διακοπή και της TVR		
Boceprevir				
12 εβδομάδα	HCV RNA ≥ 100 IU/mL	Διακοπή αγωγής		
24 εβδομάδα	Ανιχνεύσιμο HCV RNA	Διακοπή αγωγής		
Οποιαδήποτε στιγμή	Σε κάθε περίπτωση διακοπής pegIFN/RBV	Διακοπή και της ΒΟC		



## Κλινικές παρενέργειες της θεραπείας PegIFN/RBV

- Όλοι οι ασθενείς θα παρουσιάσουν τουλάχιστον μία ή περισσότερες παρενέργειες κατά την διάρκεια της αγωγής <sup>[1]</sup>
- Η σημαντικότερη αιτία μείωσης ή διακοπής της θεραπείας<sup>[1]</sup>
- Συχνότητα 10-14% αιτία διακοπής της αγωγής σε μελέτες καταγραφής [2,3]
- Κυριότερες παρενέργειες
  - > 50% Γριππώδης συνδρομή (καταβολή, κεφαλαλγία, πυρετός ρίγος)
  - 22-31% ψυχιατρικές καταστάσεις όπως κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, διαταραχές ύπνου



## Εργαστηριακές διαταραχές -παρενέργειες της θεραπείας PegIFN/RBV

- Ουδετεροπενία < 1500/mm³ από 18 έως 20%<sup>[1,2]</sup>
  - Σοβαρής μορφής < 500/mm³ 4%
  - Πολύ σπάνιες σοβαρής μορφής λοιμώξεις ή ανάγκη χρήσης παράγοντα G-CSF<sup>[3]</sup>
- Aναιμία (Hb < 12 g/dL): ~ 30%<sup>[1,2]</sup>
  - Συνήθως κατά την 6 έως την 8 εβδομάδα
  - Σοβαρής μορφής αναιμία (Hb < 10 g/dL): 9-15%
- Οι εργαστηριακές διαταραχές αποτελούν την συχνότερη αιτία μείωσης της ή και διακοπής αυτής

## Κυριότερες παρενέργειες Boceprevir

Παρενέργειες ( <b>% )</b>	Πρωτοθεραπευόμενοι		Προηγούμενη θεραπεία	
	Boceprevir	Ομάδα ελέγχου	Boceprevir	Ομάδα ελέγχου
Αναιμία				
■ Hb < 10 g/dL	49	29	49	25
■ Hb < 8.5 g/dL	6	3	10	1
Δυσγευσία	35	16	44	11

## Κυριότερες παρενέργειες Telaprevir

Παρενέργειες ( <b>% )</b>	Telaprevir	Ομάδα ελέγχου
Αναιμία		
■ Hb ≤ 10 g/dL	36	17
■ Hb < 8.5 g/dL	14	5
Εξάνθημα	56	34
<ul><li>Σοβαρής μορφής</li></ul>	4	< 1
Ορθοπρωκτικές	11	3
διατραχές		
Διάρροια	26	17
Κνησμός	47	28
Ναυτία	39	28
Έμετοι	13	8
Δυσγευσία	10	3

### Αντιμετώπιση παρενεργειών: Αναιμία

- Αρχικά αντιμετωπίζεται με την μείωση της δόσης της ριπαβιρίνης<sup>[1]</sup>
- Η μείωση της δόσης της RBV επιτρέπεται
- Δεν επιτρέπεται η μείωση της δόσης των DAA
- Δεν διακόπτεται ο συνδυασμός pegIFN/RBV και χορηγείται μονοθεραπεία με DAA
- DAA δεν διακόπτονται και επανεισάγονται στη αγωγή
- Συχνή παρακολούθηση της πτώσης της Hb ( < 10 g/dL)</li>
- Η ερυθροποιητίνη δεν έχει εγκριθεί για την θεραπεία της HCV αναιμίας

### Εξάνθημα από Telaprevir







Ήπιο

Μέτριο

Σοβαρό (> 50% BSA)



### Εξάνθημα από Telaprevir: πρακτικές οδηγίες

- Συνήθης εμφάνιση σοβαρής μορφής δερματικού εξανθήματος: 1-4 εβδομάδα θεραπείας
- Γενικές προφυλάξεις:
  - Ενυδατικές κρέμες
  - Αποφυγή ξηρότητας δέρματος
  - Κατανάλωση μεγάλης ποσότητας υγρών
  - Περιορισμένη έκθεση στο ήλιο
  - Αντιισταμινικά φάρμακα
  - Τοπικές κρέμες κορτικοστεροειδών



### Εξάνθημα από Telaprevir: πρακτικές οδηγίες

Εκδήλωση	Αντιμετώπιση
Σοβαρής μορφή δερματική αντίδραση	<ul><li>Διακοπή όλων των φαρμάκων</li><li>Επείγουσα αντιμετώπιση</li></ul>
Ήπιο προς μέτριο δερματικό εξάνθημα	<ul> <li>Παρακολούθηση πιθανής επέκτασης</li> <li>Αντιισταμινικά per os/ τοπικά στεροειδή</li> <li>Αποφυγή χρήσης iv στεροειδών</li> </ul>
Μέτριο προς εξελισσόμενο εξάνθημα	<ul> <li>Μόνιμη διακοπή (όχι μείωση δόσης) telaprevir</li> <li>Δυνατότητα χρήσης peginterferon/ribavirin, διακοπή μετά 7 ημέρες σε περίπτωση μη βελτίωσης</li> <li>Συνεχής παρακολούθηση έως την λύση του εξανθήματος</li> </ul>

#### Ορθοπρωκτικές διαταραχές

- Τοπικά στεροειδή
- Τοπικά αναισθητικά
- Αντιισταμινικά προ βραδινού ύπνου προς αποφυγή του περιπρωκτικού κνησμού
- Αντιμετώπιση διάρροιας με loperamide

### Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και Αναστολείς των πρωτεασών

- Boceprevir και telaprevir μεταβολίζονται στο ήπαρ από το CYP3A4
- Φάρμακα τα οποία επάγουν CYP3A4 μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα των δύο φαρμάκων στο ορό με συνέπεια την μειωμένη αποτελεσματικότητα της HCV θεραπείας
- Τα επίπεδα κάθε φαρμάκου που μεταβολίζονται από το CYP3A4,
   επηρεάζονται από τους αναστολείς των πρωτεασών, που μπορεί να οδηγήσουν σε τοξικότητα
  - Περίπου το ήμισυ των φαρμάκων μεταβολίζονται από το CYP3A4
- Θα πρέπει να διακόπτεται η χρήση αυτών των φαρμάκων προ της έναρξη της θεραπείας με telaprevir ή boceprevir

# Αντενδείξεις χρήσης BOC και TVR (κατάλογος υπό κατασκευή)

Κατηγορία φαρμάκου	Αντένδειξη με BOC <sup>[1]</sup>	Αντένδειξη με TVR <sup>[2]</sup>
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin	Alfuzosin
Anticonvulsants	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	N/A
Antimycobacterials	Rifampin	Rifampin
Ergot derivatives	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine
GI motility agents	Cisapride	Cisapride
Herbal products	Hypericum perforatum (St John's wort)	Hypericum perforatum
HMG CoA reductase inhibitors	Lovastatin, simvastatin	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Oral contraceptives	Drospirenone	N/A
Neuroleptic	Pimozide	Pimozide
PDE5 inhibitor	Sildenafil or tadalafil when used for tx of pulmonary arterial HTN	Sildenafil or tadalafil when used for tx of pulmonary arterial HTN
Sedatives/hypnotics	Triazolam; orally administered midazolam	Orally administered midazolam, triazolam

### Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων





www.hep-druginteractions.org

**Interaction Charts** 

News & Archive

About Us

**Pharmacology Resources** 

Feedback

Home

#### LATEST ARTICLES

Reviews - Nature Outlook, Hepatitis C supplement.

**Drug Interactions** - Telaprevir and ciclosporin or tacrolimus.

Meeting Report - 6th International Workshop on Hepatitis Clinical Pharmacology

New Drugs - Danoprevir and ritonavir

**Drug Interactions** - Studies with telaprevir and boceprevir.

FDA News - Telaprevir and Boceprevir

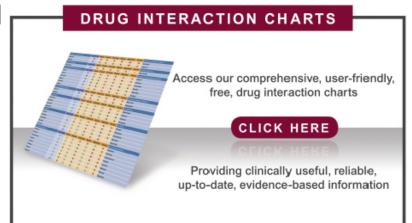
Click here for previous news items

#### SITE UPDATES

#### Boceprevir and Telaprevir

Boceprevir and telaprevir have been added as columns to the interaction charts. Where an interaction...

>>more



#### INTERACTIONS WITH TELAPREVIR AND BOCEPREVIR

#### Telaprevir & Boceprevir -

#### INTERACTIONS NOW FULLY LISTED

Telaprevir and boceprevir were licensed by the FDA in May and have been added as columns to the interaction charts. To view the interactions, click on the drug interaction chart section above.



#### ASSOCIATED SITES



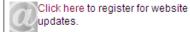
A comprehensive HIV drug-drug interaction resource, freely available to healthcare workers, patients and researchers.

#### FOLLOW US ON TWITTER



For the latest additions and updates to the site, click the button to follow hepinteractions on Twitter.

#### EMAIL UPDATES



Please add noreply@hep-druginteractions.org and hivgroup@liv.ac.uk to your address book to assist in uninterrupted delivery and check your SPAM or BULK folder to ensure emails are not being lost.

### Συμμόρφωση

	Dan		Busy Sales Professional		Mother With Small Children and Full-time Nurse		
	IVIOI	nday	Monday		Monday		
6:00 AM	TVR/BOC (wit	h food) + RBV	TVR/BOC (with food) + RBV		TVR/BOC (with food) + RBV		
					Wake, feed, and dress children		
7:00 AM					for school		
						ycare drop-off,	
8:00 AM			Daily Team Co	nference Call	commut	e to work	
0.00.00.0	Chemis	try Lab					
9:00 AM	M ·						
10:00 AM					Patient Ap	pointments	
10.00 AIVI					- raciciic Ap		
11:00 AM			Travel to and Meet With Client				
	English Co	mposition					
12:00 PM	Lur	nch			Lunch		
1:00 PM			Lunch				
2.00 0.4	Dielogy	TVR/BOC	Dentist Appt	TVR/BOC	Patient	TVR/BOC (with	
2:00 PM	Biology	(with food)		(with food)	<b>Appointments</b>	food)	
3:00 PM			Calls to	Clients			
3.001101							
4:00 PM							
	Wo	ork	Travel to and Meet With		Diele een biele e		
5:00 PM			Clients		Pick up kids, c	kids, commute home	
			Cheffts		Dinner		
6:00 PM	Dinner	RBV		RBV	2	RBV	
7:00 PM			Runnin	g Club		ady for and in to	
8:00 PM	_	_	Dinner		bed Dinner cleanup, make lunches		
3.00 F W	Study	Group			for next day		
9:00 PM			Researching Trade Articles				
10:00 PM	10:00 PM TVR/BOC (with food)		TVR/BOC (	with food)	TVR/BOC (	with food)	

# Στρατηγικές μείωσης της θεραπευτικής αποτυχίας και εμφάνισης ιικής αντοχής

- Οι κανόνες διακοπής της θεραπείας πρέπει να τηρούνται αυστηρά
- Boceprevir και telaprevir δεν χορηγούνται ως μονοθεραπεία
  - Εάν διακοπεί ο συνδυασμός pegIFN/RBV πρέπει να διακοπόύν και PI
- Boceprevir telaprevir δεν μειώνεται η δοσολογία τους όυτε όταν διακοπούν δύνανται να επαναχορηγηθούν
- Συμμόρφωση
- Δεν υπάρχουν στοιχεία που να επιτρέπουν την αλλαγή του ενός φάρμακου με το άλλο

## Ειδικές κατηγορίες ασθενών και αναστολείς πρωτεασών

- Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν διευκρινισθεί:
  - Μεταμοσχευθέντες ασθενείς
  - Ασθενείς με τελικού σταδίου ηπατική νόσο
  - − Ασθενείς με συνλοιμώξεις HIV και/ή HBV
  - Παιδιά
- Οι αναστολείς πρωτεασών δεν συστήνονται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ή σημαντικού βαθμού ηπατική βλάβη

#### Ποια είναι η ιδανική θεραπεία της ΧΗV

Απλή δοσολογία Βραχείας διάρκειας Απλοί κανόνες διακοπής θεραπείας

Εύκολη δοσολογία, Μια φορά/Η, Ελάχιστος αριθμός δισκίων

Όλα από του στόματος

Ιδία θεραπεία για όλους τους γονοτύπους

Μεγάλη αποτελεσματικότητα Αυξημένη αποτελεσματικότητα σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες (κίρρωση, μη ανταποκριθέντες)

Ασφαλής και ανεκτή- με ηπιότερες παρενέργειες

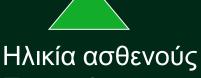


## Πότε πρέπει να αρχίσει η θεραπεία της Χρόνιας Ηπατίτιδας Β?

#### Πλεονεκτήματα

#### Πιθανότητα

- Δυσμενούς έκβασης χωρίς αγωγή
- Μακροχρόνια ανταπόκριση



Ηλικία ασθενους Προτιμήσεις Κόστος

#### Μειονεκτήματα

Φαρμ. Παρενέργειες Φαρμ. Αντοχή

#### Εκτίμηση:

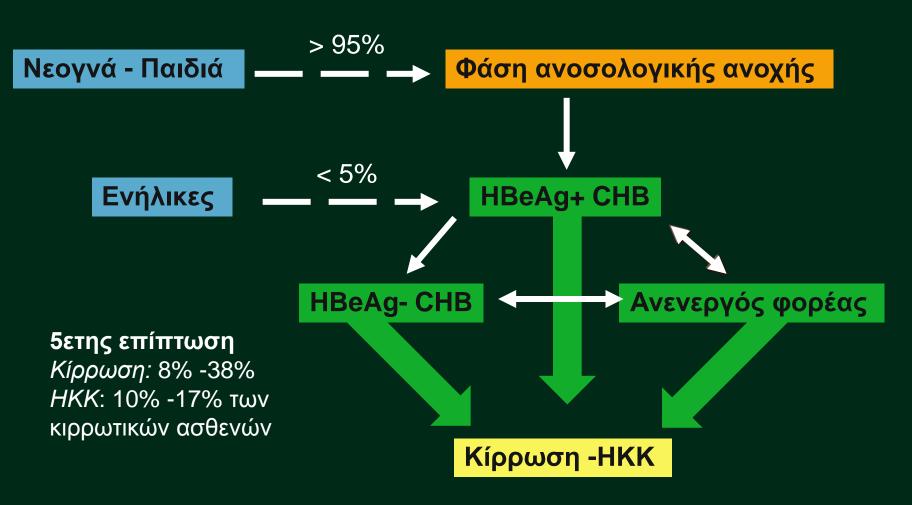
#### Πιθανότητα δυσμενούς έκβασης χωρίς αγωγή

Δραστηριότητα νόσου και στάδιο ηπατικής νόσου κατά την αρχική διάγνωση Κίνδυνος εμφάνισης κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου τα επόμενα 10-20 χρόνια

Πιθανότητα ευμενούς μακροχρόνιας έκβασης με αγωγή

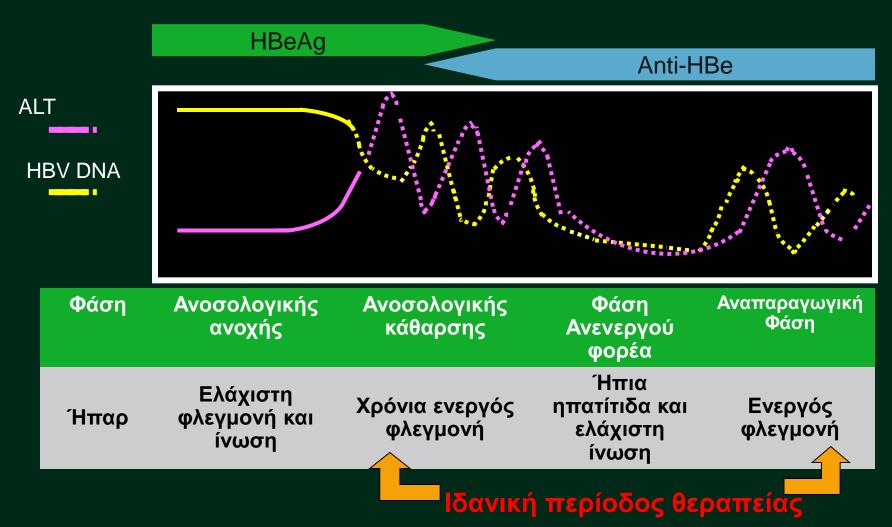


### Φυσική ιστορία της ΗΒΥ λοίμωξης





### Οι 4 φάσεις της ΗΒΥ λοίμωξης





### Στόχοι και οφέλη της θεραπείας της ΧΗΒ

- Διαρκής καταστολή του HBV DNA
- Πρόληψη των μακροχρόνιων αρνητικών κλινικών εξελίξεων συνήθως μιας ασυμπτωματικής νόσου
  - Κίρρωση ήπατος
  - Μεταμόσχευση ήπατος
  - Ηπατοκυτταρικός Καρκίνος
  - Θάνατος



# Στόχοι και οφέλη της θεραπείας της Χρόνιας ηπατίτιδας Β

- Κυριότερος στόχος θεραπείας
  - Συνεχής διατήρηση σε χαμηλά μη ανιχνεύσιμα επίπεδα του HBV DNA
- Δευτερεύοντες στόχοι θεραπείας
  - Μείωση ή ομαλοποίηση επιπέδων ALT
  - Βελτίωση ηπατικής ιστολογίας
  - Απώλεια HBeAg ή ορομετατροπή σε HBeAb στη HBeAg-θετική XHB
  - Απώλεια HBsAg ή ορομετατροπή (εμφάνιση HBsAb)
- Η θεραπεία είναι μακροχρόνια ή εφόρου ζωής ειδικότερα στους ασθενείς με ΗΒeAg-αρνητική ΧΗΒ



## Πως καθορίζουμε ποιοι ασθενείς θα πάρουν θεραπεία ?

- Μέτρηση δυο σημαντικών παραμέτρων:
  - HBV DNA
  - ALT
- Άλλοι παράγοντες –εξατομίκευση
  - HBV DNA και ALT
  - Οικογενειακό ιστορικό HCC
  - Βιοψία ήπατος ή απεικονιστικά στοιχεία αυξημένης ίνωσης

- Συνλοίμωξη HCV, HDV, HIV
- Κατάχρηση αλκοόλ
- Μεταβολικό σύνδρομο
- $-\alpha 1$ -FP



### Αξιολόγηση προ της θεραπείας

- HBeAg
- ALT
- HBV DNA
- Ιστολογία ήπατος
- Οικογενειακό ιστορικό



#### Χρόνια Ηπατίτιδα Β: τύποι

- ΗΒeAg θετική Χρόνια Ηπατίτιδα Β
  - Γνωστή και ως "wild type"
  - Αντισώματα έναντι HBeAg αρνητικά
  - HBV DNA > 20,000 IU/mL (> 10<sup>5</sup> copies/mL)
- ΗΒeAg αρνητική Χρόνια Ηπατίτιδα Β΄
  - Γνωστή και ως "precore mutant"
  - Αντισώματα έναντι HBeAb θετικά
  - HBV DNA > 2000 IU/mL (> 10<sup>4</sup> copies/mL)



## Αυξημένα επίπεδα ALT, ποιες είναι οι φυσιολογικές τιμές ?

- Reference ranges for ALT vary between 2 most widely used commercial laboratories
  - Men: 4-60 IU/L; women: 6-40 IU/L
  - Men: 0-55 IU/L; women: 0-40 IU/L
- Both AASLD and US treatment algorithms recommend lower ULN levels for ALT when making treatment-initiation decisions
  - Άνδρες: 30 IU/L
  - Γυναίκες:19 IU/L



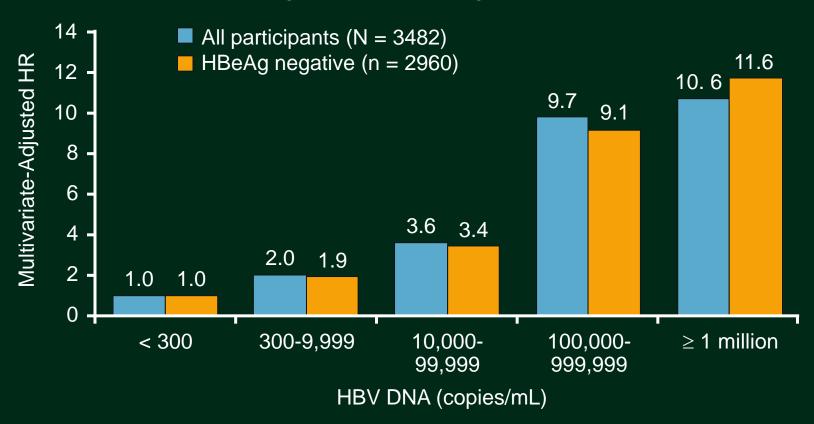
#### Ιστολογία

- Βιοψία ήπατος
  - Αρχική σταδιοποίηση της νόσου προ της έναρξη αγωγής
  - Αποκλεισμός άλλων αίτιων ηπατικής νόσου (αυτοάνοση ηπατίτιδα, ΝΑΣΗ. Αλκοολική ηπατίτιδα)
  - Περισσότερο ευαίσθητη και ακριβής έναντι των επιπέδων ALT
  - Ασθενείς που δεν έχουν τα κριτήρια διάγνωσης της χρόνιας ηπατίτιδας
  - Περιορισμοί:
    - Επεμβατική μέθοδος
    - Πιθανότητα λάθους
    - Υποκειμενικότητα εκτίμησης



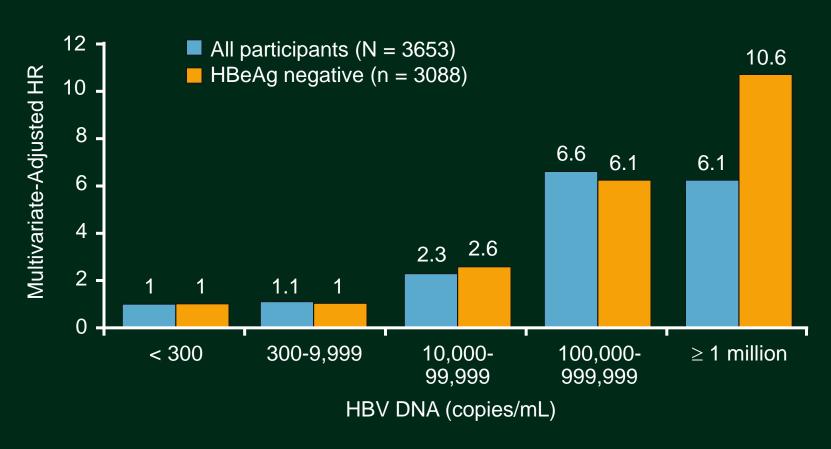
# Μελέτη REVEAL: επίπεδα HBV DNA και κίνδυνος κίρρωσης

 Long-term (mean follow-up: 11.4 yrs) cohort study to determine risk of cirrhosis and HCC among untreated HBsAg-positive individuals in Taiwan



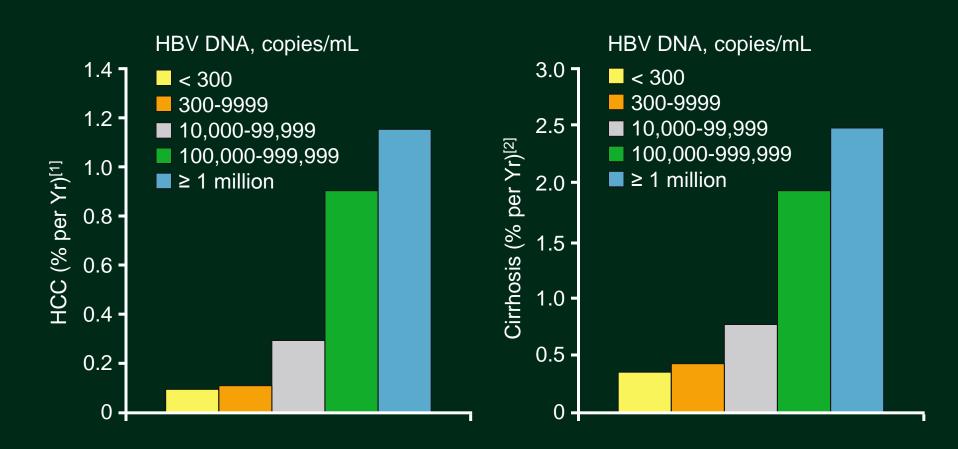


## Μελέτη REVEAL: επίπεδα HBV DNA και κίνδυνος HCC





## Μελέτη REVEAL: κίνδυνος HCC, κίρρωσης και αρχικά επίπεδα HBV DNA



<sup>1.</sup> Chen CJ, et al. JAMA. 2006;295:65-73.



#### Έλεγχος HBV DNA

- Ένδειξη χρονιότητας εφόσον παραμένει θετικό μετά πάροδο 6 μηνών από την διάγνωση «οξείας» HBV λοίμωξης
  - Διαφοροποιεί τον χρόνιο, «ανενεργό» φορέα (< 2000 IU/mL) από την αποκατασταθείσα λοίμωξη (μη ανιχνεύσιμο HBV DNA)</li>
- Παρακολούθηση πορείας θεραπείας -Αλλαγές των επιπέδων HBV DNA
- Αυξημένα επίπεδα HBV DNA κατά την διάρκεια της θεραπείας σηματοδοτούν την εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών ή μη συμμόρφωση
- Τα επίπεδα HBV DNA συσχετίζονται άμεσα με την εξέλιξη της ηπατικής νόσου
- Τα επίπεδα HBV DNA καταμετρώνται σε IU/mL ή copies/mL
  - Για την μετατροπή: 1 IU/mL = ~ 5 copies/mL



## Καθορισμός υποψηφίων προς θεραπεία: θεραπευτικοί αλγόριθμοι

Αλγόριθμος	ΗΒeAg θετική XHB		HBeAg αρνητική XHB		
	HBV DNA, IU/mL	ALT	HBV DNA, IU/mL	ALT	
AASLD 2009 <sup>[1]</sup>	> 20,000	> 2 x ULN ή θετική βιοψία*	≥ 20,000	≥ 2 x ULN ή θετική βιοψία*	
EASL 2009 <sup>[2]</sup>	> 2000	> ULN	> 2000	> ULN	
APASL 2008 <sup>[3]</sup>	≥ 20,000	> 2 x ULN	≥ 2000	> 2 x ULN	
NIH Consensus Conference 2009 <sup>[4]</sup>	> 20,000	> 2 x ULN ή θετική βιοψία*	≥ 20,000	≥ 2 x ULN ή θετική βιοψία*	

<sup>\*</sup>μέτρια/σοβαρή φλεγμονή ή σημαντική ίνωση

Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662.
 EASL. J Hepatol. 2009;50:227-242.

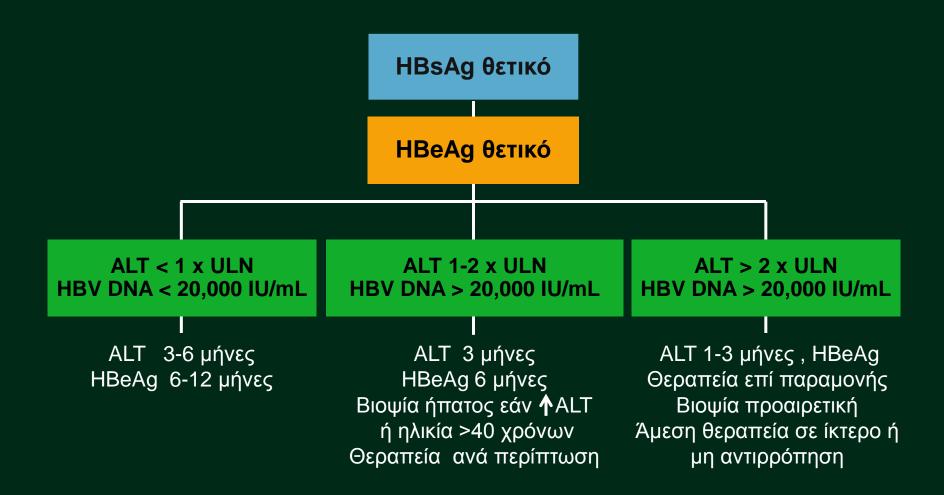
<sup>3.</sup> Liaw YF, et al. Hepatol Int. 2008;3:263-283. Degerekin B, et al. Hepatology. 2009;S129-S137.

Keeffe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:1315-1341.

<sup>6.</sup> Tong MJ, et al. Dig Dis Sci. 2011;56:3143-3162.

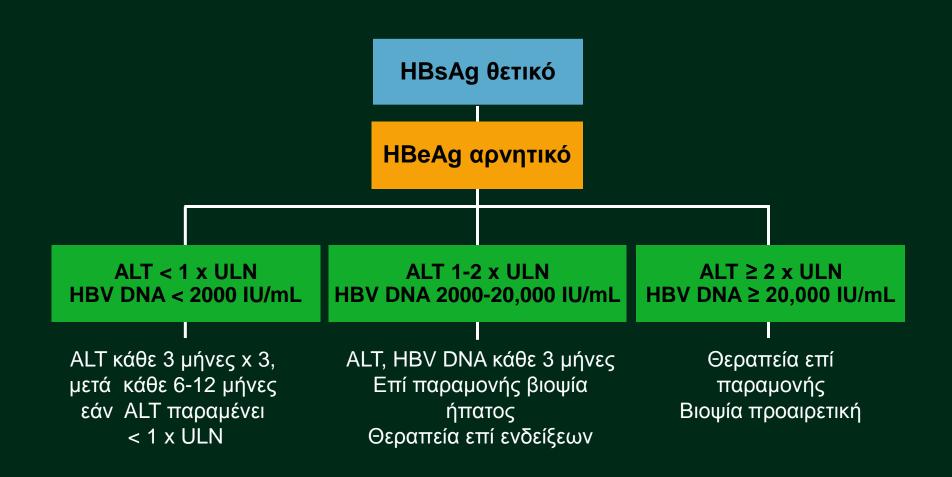


### 2009 AASLD Guidelines: θεραπεία HBeAgθετικών ασθενών





### 2009 AASLD Guidelines: θεραπεία ΗΒeAg-αρνητικών ασθενών

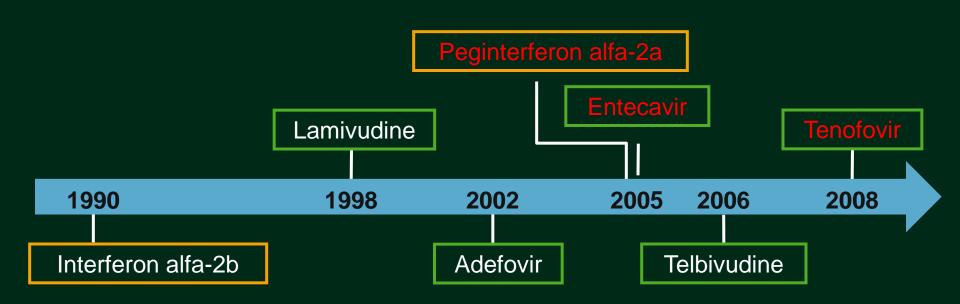


### Ποιος πρέπει να θεραπεύεται ? -Πότε πρέπει να θεραπεύεται ο ασθενής?

- Η ερώτηση δεν πρέπει να είναι ποιος θα θεραπευτεί αλλά πότε θα θεραπευτεί τώρα ή αργότερα (όταν θα υπάρχουν οι απαραίτητες ενδείξεις)
- Όλοι οι φορείς HBV είναι δυνητικά υποψήφιοι για θεραπεία
- Ο ασθενής που δεν είναι υποψήφιος για θεραπεία τώρα μπορεί να είναι δυνητικά στο απώτερο μέλλον (για αυτό πρέπει να βρίσκεται σε συνεχή επιτήρηση)
  - Αλλαγές στο αναδιπλασιασμό του HBV και/ή της ενεργότητας και της σταδιοποίησης της νόσου
  - Ανάπτυξη στο μέλλον νέων και βελτιωμένων θεραπειών



# Επιλογή της κατάλληλης θεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής HBV λοίμωξης 2012





# Σύγχρονοι θεραπευτικοί οδηγοί: ενδείξεις θεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής

- Peginterferon alfa-2a
- Entecavir
- Tenofovir



### PegIFN ή Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ?

PegIFN		Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα		
Υπέρ	Κατά	Υπέρ	Κατά	
<ul> <li>Συγκεκριμένη διάρκεια θεραπείας</li> <li>Απουσία ιικής αντοχής</li> <li>Υψηλά επίπεδα απώλειας HBeAg σε ένα χρόνο θεραπείας</li> <li>Αυξημένο ποσοστό απώλειας HBsAg με μικρής διάρκειας θεραπεία</li> </ul>	<ul> <li>Ενέσιμη χορήγηση</li> <li>Συχνές παρενέργειες</li> <li>Αντενδείξεις:         κίρρωση,         εγκυμοσύνη,         οξεία λοίμωξη HBV,         ανοσοκαταστολή.</li> </ul>	<ul> <li>Per os χορήγηση</li> <li>Σπάνιες παρενέργειες</li> <li>Ασφαλή σε όλα τα στάδια της νόσου: μη αντιρροπούμενη κίρρωση†</li> <li>Ασφαλή σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς</li> <li>Συγκεκριμένοι παράγοντες ασφαλή στη εγκυμοσύνη?</li> </ul>	<ul> <li>Μακροχρόνια θεραπεία</li> <li>Μειωμένη συμμόρφωση</li> <li>Πιθανότητα ανάπτυξης ιικής αντοχής</li> </ul>	



# Σύγχρονοι θεραπευτικοί οδηγοί: ενδείξεις θεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής

- Peginterferon alfa-2a
  - Εξαιρέσεις:
    - Εγκυμοσύνη
    - Χημειοθεραπευτική προφύλαξη
    - Μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος
    - Οξεία HBV λοίμωξη
- Entecavir
- Tenofovir



#### PegIFN: πότε?

- Ευνοϊκοί παράγοντες ανταπόκρισης [1,2]
  - Χαμηλά επίπεδα HBV DNA\*
  - Υψηλές τιμές ALT\*
  - Γονότυπος A ή B > C ή D<sup>[3-5]</sup>
  - Απουσία προχωρημένης νόσου

- Ειδικά δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενούς <sup>[1,2]</sup>
  - Νεαρά άτομα
    - Γυναίκες με πιθανότητα εγκυμοσύνης στο άμεσο μέλλον
  - Απουσία συνοσηρότητας
- Επιλογές ασθενούς <sup>[1,2]</sup>
- HCV συνλοίμωξη

<sup>\*</sup>ευνοϊκοί παράγοντες και για τα νουκλεοσιδικα ανάλογα.

Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662. 2.
 Lok AS. Hepatology. 2010;52:743-747.
 Janssen HL, et al, Lancet. 2005;365;123-129.
 Lau GK, et al. N Engl J Med. 2005;352:2682-2695.

<sup>5.</sup> Flink HJ, et al. Am J Gastroenterol. 2006;101:297-303.



#### Χρήση της PegIFN alfa-2a

- Δοσολογία / τρόπος χορήγησης
  - 180 μg/εβδομάδα υποδόρια ένεση
- Διάρκεια θεραπείας (συγκεκριμένη)
  - 48 εβδομάδες
- Τελικό σημείο διακοπής θεραπείας: καθορισμός αποτυχίας ή επιτυχίας της θεραπείας?
  - Συγκεκριμένη διάρκεια θεραπείας δεν βασίζεται σε κάποια ειδικά σημεία
  - Η ιολογική ανταπόκριση ορίζεται ως η μείωση του HBV DNA σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στο τέλος της θεραπείας, όπως επίσης η απώλεια του HBeAg σε ασθενείς με θετικό HBeAg προ της θεραπείας



### Οδηγίες παρακολούθησης κατά την θεραπεία με Peg-Interferon

	Ηπατικές δοκιμασίες, Γενική αίματος	HBV DNA, TSH	HBeAg, Anti-HBe	HBsAg
Κατά την θεραπεία	q4w	q12w	q24w*	a6m†
Μετά την θεραπεία	12 και 24 wks			q6m <sup>†</sup>

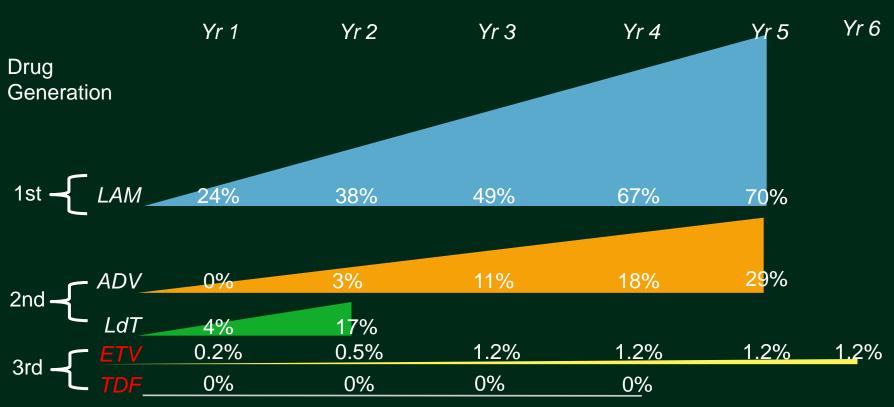
<sup>\*</sup> Σε HBeAg θετική XHB.

<sup>†</sup> Σε HBeAg αρνητική XHB με HBV DNA ορού μη ανιχνεύσιμο με PCR.



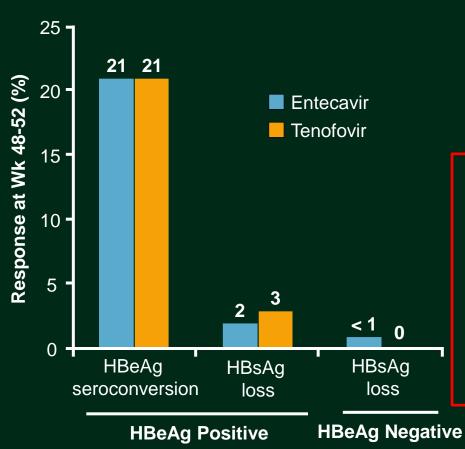
## 5-ετής επίπτωση ιικής αντοχής στα νουκλεοσ(τ)δικά ανάλογα σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς

#### Not head-to-head trials; different patient populations and trial designs





#### Επιλογή Entecavir ή Tenofovir



Parameter	Entecavir	Tenofovir
Log HBV DNA ↓ at Wk 48-52		
<ul><li>HBeAg positive</li></ul>	6.9	6.2
<ul><li>HBeAg negative</li></ul>	5.0	4.6
Genotypic resistance, %		
<ul><li>NA naive</li></ul>	1.2 (Yr 5)	0 (Yr 3)
<ul><li>Lamivudine experienced</li></ul>	51 (Yr 5)	NR
Pregnancy rating	Class C	Class B
AEs	None	Renal toxicity; ↓ BMD



#### Χρήση Entecavir ή Tenofovir

- Δοσολογία και τρόπος χορήγησης
  - Entecavir: per os χορήγηση
    - Ασθενείς που δεν έχουν λάβει λαμιβουδίνη: 0.5 mg /H
    - Ασθενείς με ιική αντοχή στη λαμιβουδίνη: 1.0mg / H
    - Τροποποίηση δοσολογίας όταν eGFR < 50 mL /min</li>
  - Tenofovir: per os χορήγηση
    - 300 mg/H
    - Τροποποίηση δοσολογίας όταν eGFR < 50 mL /min</li>



#### Χρήση Entecavir ή Tenofovir

- Διάρκεια αγωγής
  - ΗΒεΑg θετική ΧΗΒ: συνεχής θεραπεία με μη ανιχνεύσιμο HBV
     DNA και επίτευξη ορομετατροπής του HBeAg (εμφάνιση HBeAb) .
     Συνέχεια αγωγής άλλους 6 μήνες μετά την εμφάνιση των αντισωμάτων HBeAb
    - Αυξημένη επαγρύπνηση-παρακολούθηση μετά την διακοπή της αγωγής λόγω κινδύνου υποτροπής
  - HBeAg αρνητική XHB: συνεχής θεραπεία έως την κάθαρση του HBsAg



# Παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν αγωγή με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα

Χρόνος	Παρακολούθηση
Κάθε 12 εβδομάδες	■ Ηπατικές δοκιμασίες ■ Κρεατινίνη ορού (λήψη TDF ή ADV)
Κάθε 12-24 εβδομάδες	■ Επίπεδα HBV DNA
Κάθε 24 εβδομάδες	■ HBeAg/anti-HBe (σε HBeAg θετική XHB)
Κάθε 6 -12 μήνες	<ul> <li>HBsAg σε HBeAg-αρνητική XHB με συνεχές μη ανιχνεύσιμο HBV DNA</li> </ul>

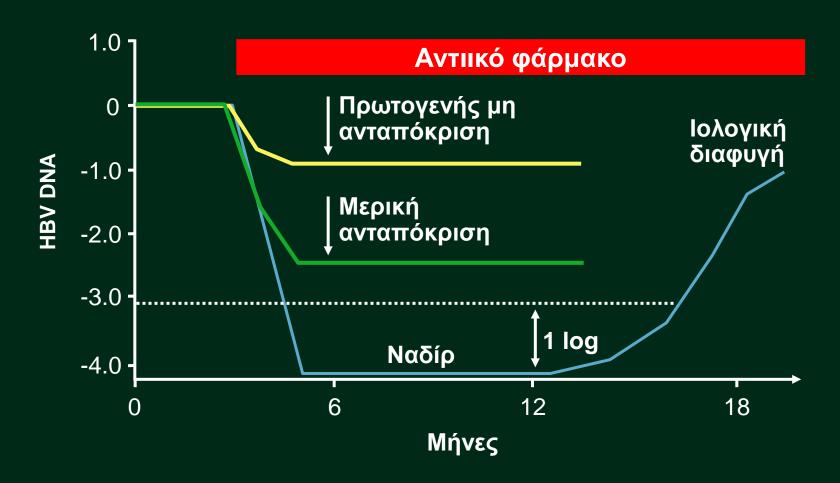


## Δυνητικά εμπόδια στη θεραπεία της Χρόνιας Ηπατίτιδας Β

- Άρνηση ασθενούς ή πολιτισμικές αντιλήψεις του ασθενούς έναντι της θεραπείας
- Θεραπεία μιας ασυμπτωματικής νόσου
- Παρενέργειες θεραπείας (ιντερφερόνη)
- Προκλήσεις μιας μακροχρόνιας θεραπείας –κόστος φαρμάκων , παρακολούθησης, ιική αντοχή
- Πότε διακόπτεται η θεραπεία τρόπος παρακολούθησης
- Απουσία πλήρους θεραπείας της νόσου στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με την διαθέσιμη φαρμακευτική αγωγή
- Συμμόρφωση

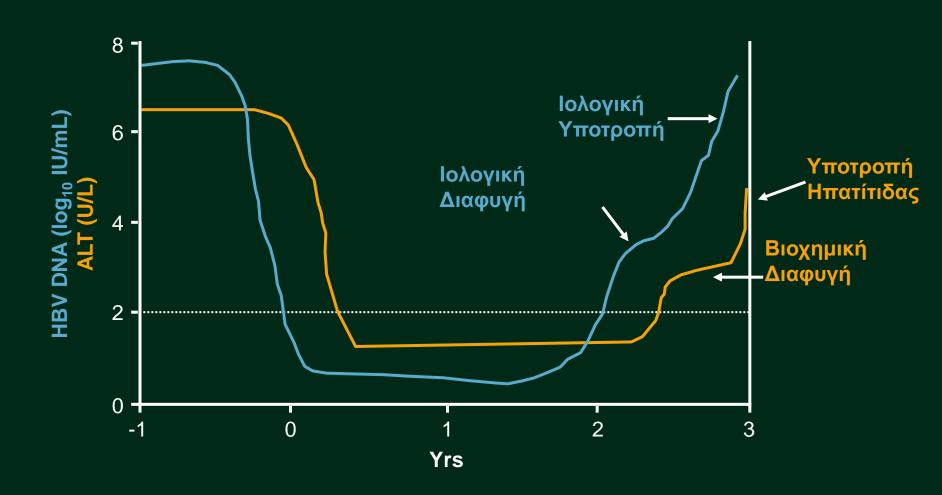


#### Σενάρια Ανταπόκρισης στη θεραπεία

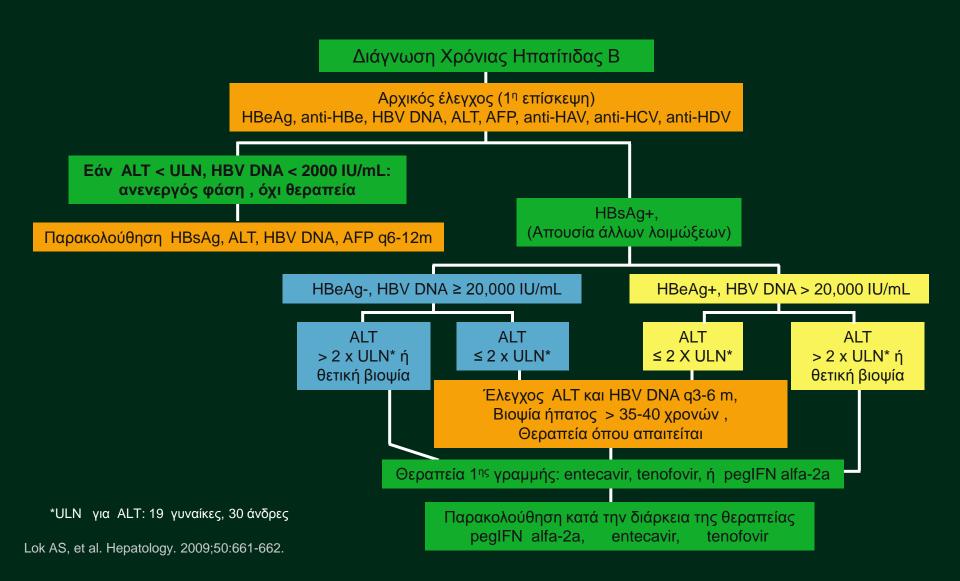




#### Σενάρια Ανταπόκρισης στη θεραπεία



#### Αντιμετώπιση χρόνιας ηπατίτιδας Β



# Παρακολούθηση HBV ασθενών που δεν είναι υποψήφιοι για θεραπεία



# Ασθενείς με φυσιολογική ALT μπορεί να έχουν σημαντική ίνωση ή φλεγμονή

- In prospective study of 305 HBsAg-positive patients with persistently normal ALT levels for ≥ 1 yr, fibrosis ≥ stage 2 observed in<sup>[1]</sup>
  - -40% of HBeAg-positive patients (n = 189)
  - 14% of HBeAg-negative patients (n = 116)
- 37% με συνεχή φυσιολογικά επίπεδα ALT είχαν στη βιοψία ήπατος σημαντικού βαθμού ίνωση (στάδιο 2-4) ή φλεγμονή (βαθμός 2-3)<sup>[2]</sup>
- In large cohort (> 140,000 Koreans), ALT ≥ 20 IU/L associated with increased risk of death from chronic liver disease in men during 8 yrs of follow-up<sup>[3]</sup>



## Παρακολούθηση ασθενών που δεν υποψήφιοι για αγωγή (σε αυτή την φάση)

#### Κλινικό στάδιο

- HBeAg θετικό
- HBV DNA> 20,000 IU/mL
- ALΤ φυσιολογική

#### Ενδείξεις παρακολούθησης

- ALT κάθε 3-6 μήνες(συχνότερα εάν αυξημένη ALT)
- ALT αυξημένη 1-2 x ΑΦΤ, έλεγχος ALT κάθε 1-3 μήνες;
   Ένδειξη βιοψίας ήπατος >40 ετών, παρουσία σημαντικής φλεγμονής / ίνωσης, θεραπεία
- ALT > 2 x ΑΦΤ για 3-6 μήνες με HBeAg θετικό,
   HBV DNA > 20,000 IU/mL, ένδειξη βιοψίας και θεραπείας
- Προληπτικός έλεγχος ΗΚΚ ατόμων υψηλού κινδύνου



## Παρακολούθηση ασθενών που δεν υποψήφιοι για αγωγή (σε αυτή την φάση)

# Κλινικό στάδιο Ανενεργός φορέας ΗΒsAg (όχι «υγιής» φυσιολογικές τιμές, ALT κάθε 6-12 μήνες φυσιολογικές τιμές, ALT κάθε 6-12 μήνες Ένδειξη βιοψίας: ALT > 1-2 x ΑΦΤ, έλεγχος επιπέδων ΗΒV DNA, αποκλεισμός άλλων αίτιων ηπατικής νόσου. Οριακή ή ήπια αύξηση ALT σε συνεχείς μετρήσεις και επίπεδα HBV DNA ≥ 2000 IU/mL; Παρουσία μέτριας/σοβαρής φλεγμονή ή σημαντικής ίνωσης: θεραπεία Προληπτικός έλεγχος ΗΚΚ ατόμων υψηλού κινδύνου



#### Κίνδυνος ΗΚΚ σε Ασιάτες ΗΒΥ ασθενείς

- Prospective follow-up of 22,707 Taiwanese male civil servants
  - 3454 HBsAg positive (15.2%)
- Incidence of HCC higher among HBsAg-positive patients (n = 3454) vs HBsAg-negative patients during 75,000 man-yrs of follow-up
  - 1158/100,000 vs 5/100,000
  - Relative risk: 223
- HCC and cirrhosis accounted for 54.3% of 105 deaths among HBsAg-positive patients carriers vs only 1.5% of 202 deaths among HBsAg-negative patients



## ΗΚΚ: Ενδείξεις προληπτικού ελέγχου HBV ασθενών

- Echo ήπατος κάθε 6-12 μήνες:
  - Ασιάτες άνδρες >40 ετών
  - Ασιάτισσες γυναίκες >50 ετών
  - Όλους τους HBV κιρρωτικούς ασθενείς
  - Άτομα με οικογενειακό ιστορικό HKK
  - Αφρικανοί >20 ετών
  - Κάθε HBV ασθενής >40 ετών με επίμονη ή διαλείπουσα αύξηση της ALT και/ή αυξημένα επίπεδα HBV DNA > 2000 IU/mL
  - Κάθε HBV ασθενής με άλλους παράγοντες κινδύνου HKK



#### Προληπτικός έλεγχος ΗΚΚ

- AASLD
  - παρακολούθηση των HBsAg θετικών ασθενών υψηλού κινδύνου εμφάνισης HKK με υπερηχογράφημα κάθε 6 μήνες και μόνο α1-FP όταν δεν είναι διαθέσιμο και το κόστος του υπερηχογραφήματος είναι απαγορευτικό
  - Η ειδικότητα, ευαισθησία και η διαγνωστική ακρίβεια του υπερηχογραφήματος είναι πολύ μεγαλύτερες της α1-FP
- Υπερηχογράφημα ήπατος: εξαρτάται από την ικανότητα γιατρού (υποκειμενική εξέταση)
- Ταυτόχρονη χρήση υπερηχογραφήματος και α1-FP (εφαρμόζεται χωρίς να προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα)



# Εκτίμηση – παρακολούθηση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο κίρρωσης και ΗΚΚ

Παράγοντας κινδύνου	Δράση
Κάπνισμα	Διακοπή
Αλκοόλ	Διακοπή
Λιπώδες Ήπαρ	Απώλεια βάρους
Ηλικία	Καμία επέμβαση
Φύλλο	Καμία επέμβαση
Αυξημένα επίπεδα HBV DNA,ALT	1 <sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία
Αυξημένα επίπεδα ALT	Επιβεβαίωση αιτίας-ιών αύξησης
Ίνωση	Εκτίμηση σταδιοποίηση
Κίρρωση	Προσοχή συχνά είναι ασυμπτωματική
Συνλοιμώξης HIV/HCV/HDV	Έλεγχος όλων των ασθενών (περιοδικός έλεγχος?)
Οικογενειακό ιστορικό HCC	Επηρεασμός λήψης θεραπείας



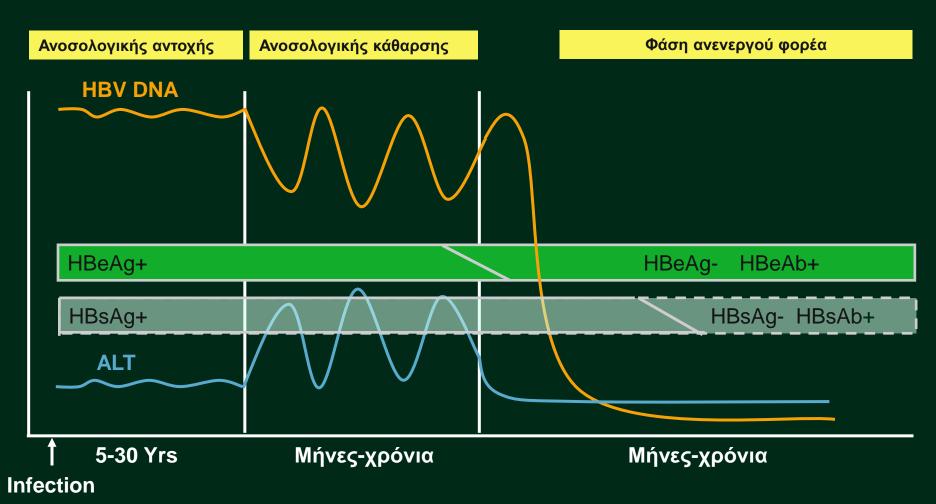
# Ενεργοποίηση - Υποτροπή της Χρόνια Ηπατίτιδας Β

#### Μπορεί να συμβεί:

- αυτόματα σε άτομα θετικά για XHB (αυτόματες παροξύνσεις στη φυσική πορεία της νόσου) και
- μετά από χορήγηση χημειοθεραπείας ή/και ανοσοθεραπείας για λεμφώματα, λευχαιμίες ή μεταμόσχευση μυελού και μετά από ανοσοκατασταλτική αγωγή για αυτοάνοσες παθήσεις



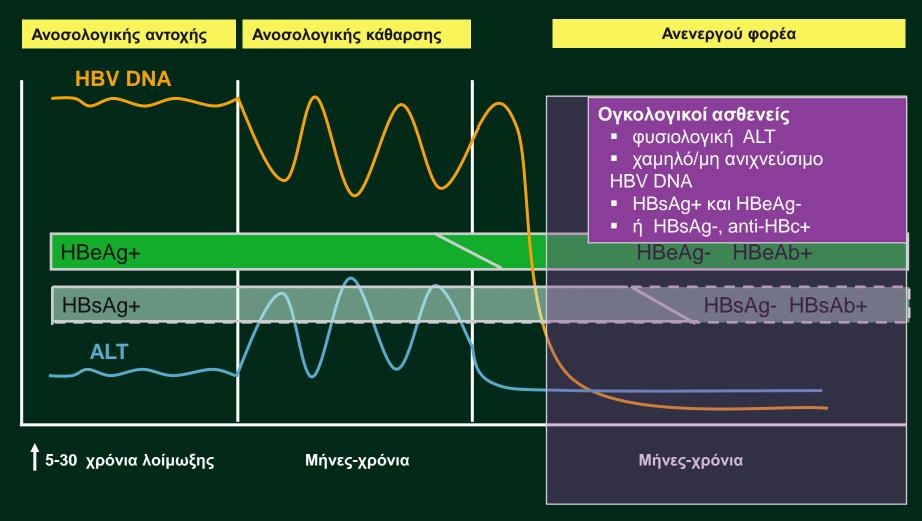
### Φυσική ιστορία χρόνιας ΗΒΥ λοίμωξης



Yim HJ, et al. Hepatology. 2006;43:S173-S181.

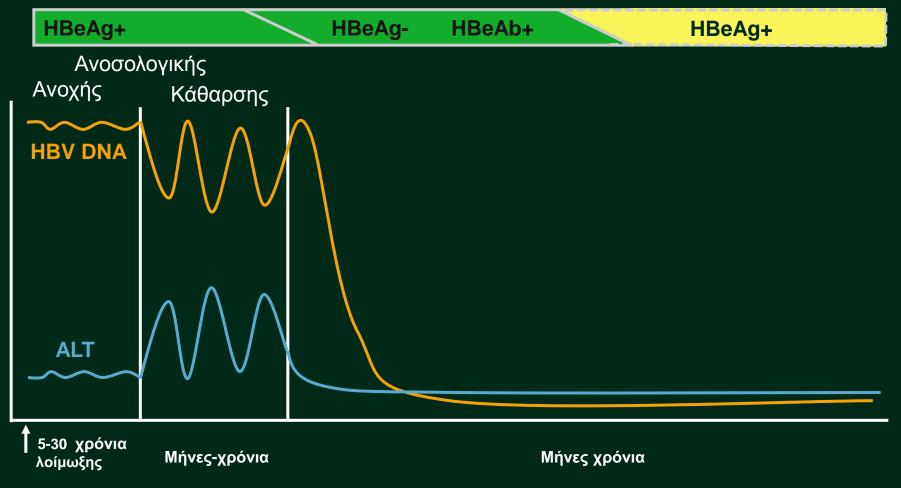


#### Φυσική ιστορία χρόνιας ΗΒΥ λοίμωξης



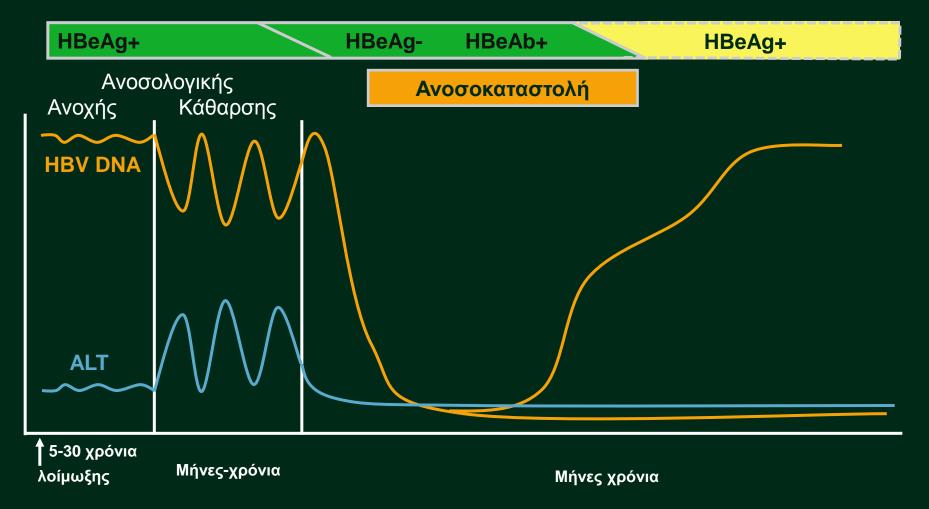


### ΗΒΥ υποτροπή



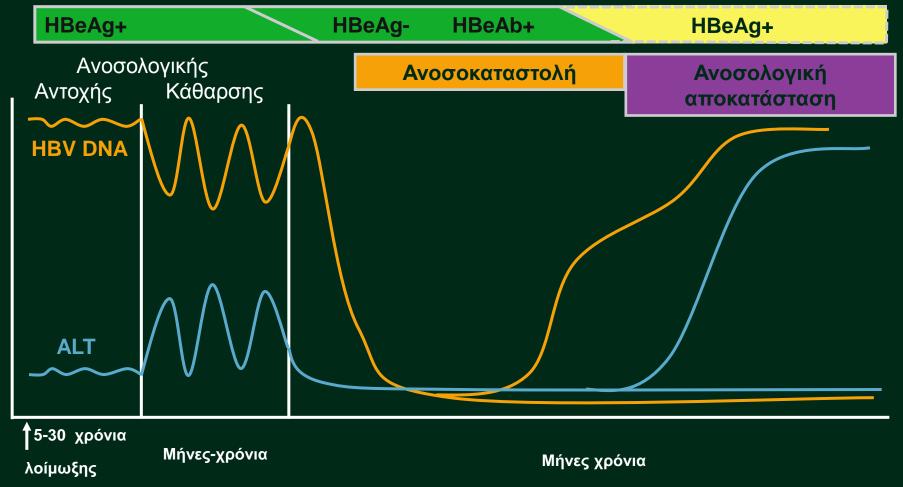


#### ΗΒν υποτροπή





#### ΗΒν υποτροπή





#### ΗΒν υποτροπή

#### Ορισμός:

- Απώλεια του ανασολογικού ελέγχου της HBV λοίμωξης σε ανενεργούς ασθενείς (παρουσία HBsAg) ή σε ασθενείς που «αποκατάστησαν» την νόσο (εμφάνιση HBsAb και HBcAb ή εμφάνιση μόνο HBcAb)
- Απότομη επανεμφάνιση ή αυξημένη ιική αναπαραγωγή με ηπατική βλάβη που εμφανίζεται κατά την διάρκεια και/ή μετά την ανοσολογική αποκατάσταση (του ασθενούς)

#### Κλινική εικόνα

- Κυμαίνεται από υποκλινική άνευ σημασίας έως σοβαρής θανατηφόρας μορφής ηπατίτιδας
- Αυξημένα επίπεδα HBV DNA ± υποτροπή HBeAg
- Αυξημένα επίπεδα ALT (ήπια αύξηση έως τεράστια)
- Κίνδυνος ανάπτυξης ηπατικής ανεπάρκειας, θανάτου παρά την εφαρμογή αντιικής αγωγής



## Δυνητικοί παράγοντες πρόκλησης υποτροπή της HBV λοίμωξης

Κατηγορία	Παράγοντες
Corticosteroids	Dexamethasone, methylprednisolone, prednisolone
Antitumor antibiotics	Actinomycin D, bleomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin-C
Plant alkaloids	Vinblastine, vincristine
Alkylating agents	Carboplatin, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide
Antimetabolites	Azauridine, cytarabine, fluouracil, gemcitabine, mercaptopurine, methotrexate, thioguanine
Monoclonal antibodies	Alemtuzumab, rituximab
Άλλα	Colaspase, docetaxel, etoposide, fludarabine, folinic acid, interferon, procarbazine



## Συνέπειες καθυστερημένης αναγνώρισης της ΗΒΥ υποτροπής

#### Ηπατίτιδα

- Μπορεί να είναι σοβαρής μορφής ή κεραυνοβόλος
- Δεν γίνεται αντιληπτή η αύξηση των επιπέδων του HBV DNA, η επακόλουθη εμφάνιση αυξημένων επιπέδων ALT συνοδεύεται από μειωμένα επίπεδα HBV DNA
  - Οδηγεί σε λανθασμένη διάγνωση και θεραπεία
- Συχνά καταστάσεις όπως οξείας κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας δεν δύνανται εύκολα να αντιμετωπισθούν παρά την αντιική θεραπεία

#### Διακοπή της χημειοθεραπευτικής αγωγής

Αρνητικές συνέπειες ως προς την επιτυχή αντιμετώπιση του καρκίνου



# Συμπαγείς όγκοι: συχνότητα υποτροπής σε ΗΒV ασθενείς

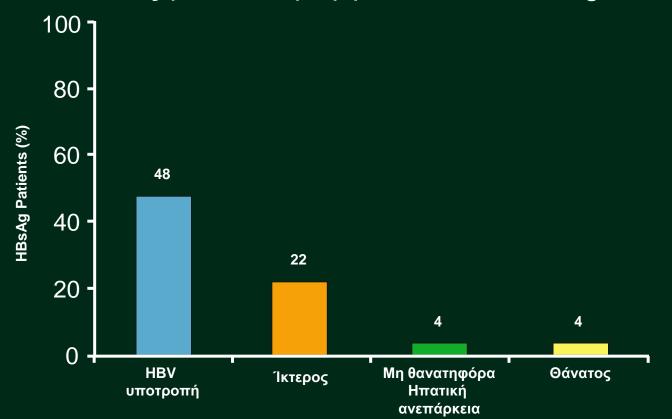
- ΗΒsAg-θετικοί ασθενείς με καρκίνο μαστού υπό χημειοθεραπεία
  - − Συχνότητα οξείας HBV ηπατίτιδας: 21%<sup>[1]</sup>
  - Υπό συχνή παρακολούθηση επιπέδων HBV DNA: 41% υποτροπή HBV<sup>[2]</sup>
  - Μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA όταν παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ALT
  - Περιορισμένα στοιχεία για άλλους συμπαγείς όγκους

Από αυτούς που υποτροπίασαν<sup>[2]</sup>: 35% προσωρινή διακοπή χημειοθεραπείας 35% πρώιμη πλήρης διακοπή χημειοθεραπείας



# Αιματολογικές κακοήθειες: αυξημένος κίνδυνος

100 ασθενείς με NHL αγωγή CHOP; 27 HBsAg-θετικοί





#### Παράγοντες κινδύνου ΗΒΥ υποτροπής

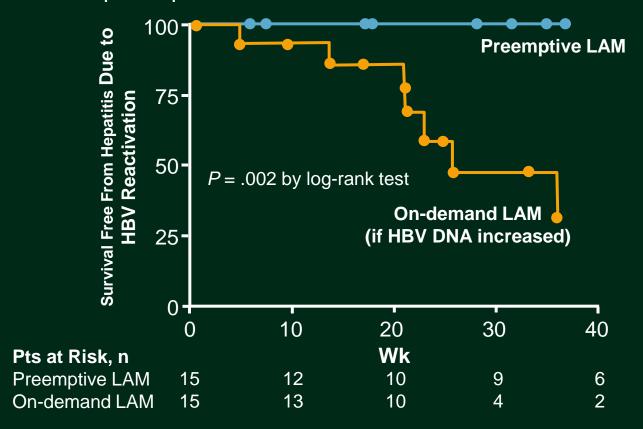
- Νεοπλασίες
  - NHL: 40% έως 58% σε HBsAg θετικούς ασθενείς
  - Καρκίνος μαστού : >41%ΗΒsAg θετικούς ασθενείς
- Χημειοθεραπεία
  - Αυξημένος κίνδυνος με prednisone, anthracyclines, rituximab
  - «Ισχύς της ανοσοκαταστολής»

- HBV DNA
  - HBV DNA >  $3 \times 10^5$  copies/mL
  - Αυξημένος κίνδυνος παρουσία θετικού HBeAg
- Δημογραφικά στοιχεία
  - Ανδρες > Γυναίκες



## Θεραπεία: Η προληπτική χρήση της λαμιβουτίνης μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής της HBV λοίμωξης

 HBsAg-positive patients with lymphoma treated with high-dose chemotherapy randomized to "preemptive" vs "on-demand" lamivudine





# Επιλογή αντιικής θεραπείας και τρόπος παρακολούθησης

- Επιλογή θεραπείας –επίπεδα HBV DNA
  - HBV DNA < 2000 IU/mL: οποιαδήποτε θεραπεία (περιλαμβανομένης και της λαμιβουδίνης)
  - HBV DNA > 2000 IU/mL: θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής, entecavir ή tenofovir
- Επιλογή θεραπείας και διάρκεια θεραπείας
  - > 12 μήνες: entecavir ή tenofovir (όπως στη Χρόνια Ηπατίτιδα Β)
- HBV DNA ,ALT: κάθε 3 μήνες



## Χρονική στιγμή (timing) αντιικής θεραπείας

- Πότε πρέπει να αρχίζει?
  - Προ της έναρξης (2 εβδομάδες) ή τουλάχιστον μαζί με την χημειοθεραπεία
  - Δεν πρέπει να καθυστερεί την έναρξη της χημειοθεραπείας
- Πότε πρέπει να διακόπτεται?
  - Αρχική μέτρηση HBV DNA > 2000 IU/mL: υπαρκτός κίνδυνος έξαρσηςυποτροπής ηπατίτιδας μετά την διακοπή της αντιικής αγωγής
    - Λήψη αντιικής αγωγής όπως και στη Χρόνια Ηπατίτιδα Β
  - Αρχική μέτρηση HBV DNA < 2000 IU/mL</li>
    - Αντιική αγωγή 6-12 μήνες μετά την διακοπή της χημειοθεραπείας
- Συνεχής ανά μήνα έλεγχος επιπέδων HBV DNA και ALT προς έγκαιρη εντόπιση υποτροπής της ηπατίτιδας μετά την διακοπή της αντιικής αγωγής



## Ποιοι ανοσοκατασταλμένεοι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται?

- Ενδείξεις AASLD ατόμων υψηλού κινδύνου<sup>[1]</sup>
  - Μεταγ
- Λεταν Ευρώπη, Ανατολική Ευρώπη, Νότια και Κεντρική Ανατολίκη Ευρώπη, Νότια και Κεντρική Ανατολή Ανατολίκη Ιθαγενείς Παιδιά μεταναστών υποβληθούν ο ολωγες Ανδρες με σεξουαλική επαιούν ο εχημείοθερο σοθενών τοιήση τοιήση τοιήση

  - ΗΙV/ΗCV θετικοί ασθενείς

  - Αιμοκάθαρση

# Ποιος είναι ο βέλτιστος τρόπος προληπτικού ελέγχου?

- Ο έλεγχος των ατόμων υψηλού κινδύνου προϋποθέτει την αναγνώριση αυτών των ατόμων
- Ο έλεγχος όλων των ατόμων είναι περισσότερο εφικτός αλλά και οικονομικά αποδοτικότερος
- Έλεγχος HBsAg όλων των ασθενών
- Έλεγχος HBV DNA μόνο στους HBsAg-θετικούς ασθενείς
- Ο ρόλος του anti-HBc είναι ασαφής, οι συστάσεις από τις διάφορες επιστημονικές εταιρείες ποικίλουν:
  - EASL: HBsAg και anti-HBc<sup>[1]</sup>
  - AASLD: HBsAg και anti-HBc<sup>[2]</sup>
  - CDC: HBsAg, anti-HBc και anti-HBs<sup>[3]</sup>
  - ASCO: HBsAg <sup>[4]</sup>



## Σημασία της παρουσίας (μόνο) Anti-HBc θετικού

- Ένδειξη έκθεσης στο HBV
- Συνήθως παραμένει εφόρου ζωής με σταδιακή απώλεια με την πάροδο των χρόνων
- Συχνά ψευδώς θετικά αποτελέσματα ειδικότερα σε περιοχές μη ενδημικές της νόσου
- Απουσία θεραπευτικών αλγορίθμων
- Κίνδυνοι επανενεργοποίησης
  - Μειωμένος κίνδυνος σε περιπτώσεις θεραπείας όγκων συμπαγών οργάνων
  - Επιλογή προληπτικής αγωγής έναντι HBV παρουσία κίρρωσης
  - Επιλογή προληπτικής αγωγής έναντι HBV εάν:
    - Θεραπεία με Rituximab
    - Μεταμόσχευση μυελού ή αρχέγονων κυττάρων

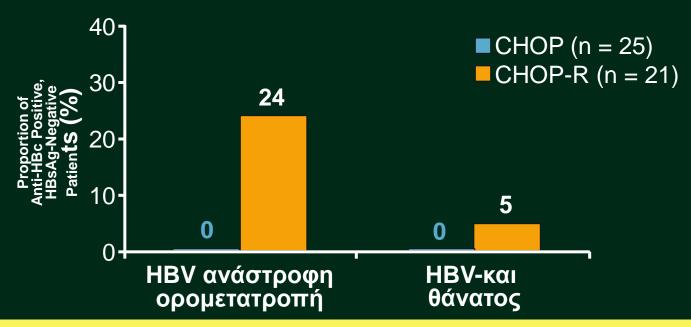


#### Rituximab: ένα ξεχωριστό πρόβλημα

- Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι CD20 (δείκτης των Β-λεμφοκυττάρων )
- Μείωση των Β-κυττάρων και επιπέδων αντισωμάτων
- Αυξανόμενη χρήση σε σχήματα CHOP-R, EPOCH-R
- Αυξημένος κίνδυνος υποτροπής της HBV και σε ασθενής με αρνητικό HBsAg και θετικό HBcAb
- «Ανάστροφη» ορομετατροπή: επανεμφάνιση HBsAg σε ασθενείς με αρνητικό HBsAg λόγω απώλειας του ανοσολογικού ελέγχου

## Rituximab: υποτροπή HBV σε ασθενείς HBsAg-αρνητικούς και HBcAb θετικού

- Patients with diffuse large B-cell lymphoma
  - HBsAg-negative, anti-HBc-positive individuals treated with **CHOP or CHOP-R**



Ο κίνδυνος υποτροπής είναι πολύ αυξημένος σε ασθενείς anti-HBc θετικούς υπό rituximab



# Αντιμετώπιση anti-HBc-θετικών ασθενών που πρέπει να λαμβάνουν Rituximab

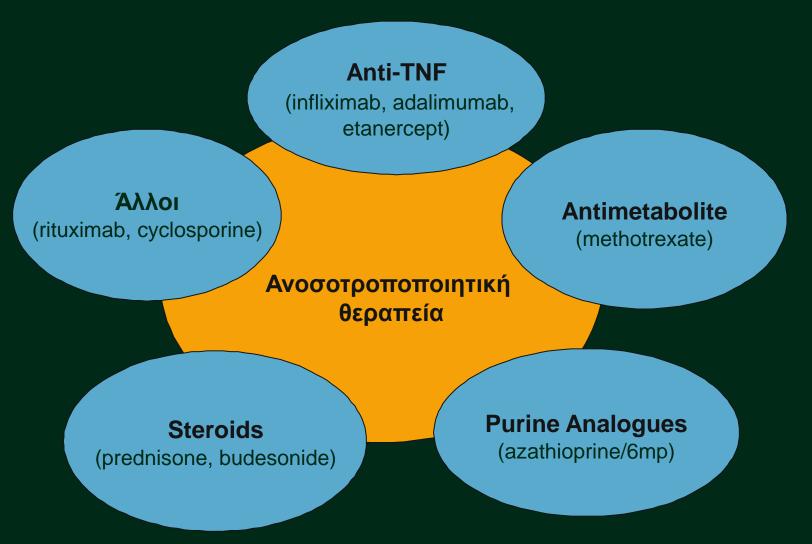
- Απουσία consensus, περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία
- Επιλογές:
  - Έναρξη αντιικής αγωγής προ της χημειοθεραπείας
  - Συχνή παρακολούθηση του HBV DNA και έναρξη αντιικής αγωγής σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος (μήνας?)
  - Συχνή παρακολούθηση του HBsAg και έναρξη αντιικής αγωγής σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος (μήνας?)
  - Συνδυασμένη παρακολούθηση: HBsAg και HBV DNA (μήνας?)



#### Υποτροπή ΗΒV: άλλοι παράγοντες

- Βιολογικοί παράγοντες ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες
  - Ρευματολογία (ΣΕΛ,ΡΑ,Αγγειίτιδες)
  - Δερματολογία (psoriasis, pemphigus)
  - Γαστρεντερολογία (IΦΝΕ,ΑΙΗ)
- Απουσία consensus

## Αναφερόμενοι παράγοντες επανενργοποίησης της ΗΒΥ λοίμωξης





### Συνοπτική αντιμετώπιση

