

# Uzun Süreli Hepatit B Tedavisinde Kazanımlar ve Sorunlar

Prof. Dr. Yılmaz Çakalođlu

Memorial ŐiŐli Hastanesi

Gastroenteroloji-Hepatoloji Bölüm BŐk

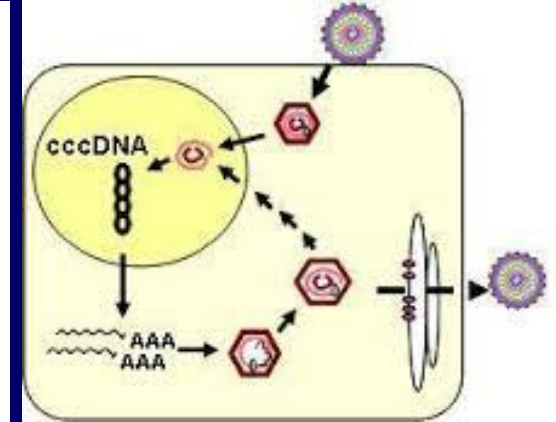
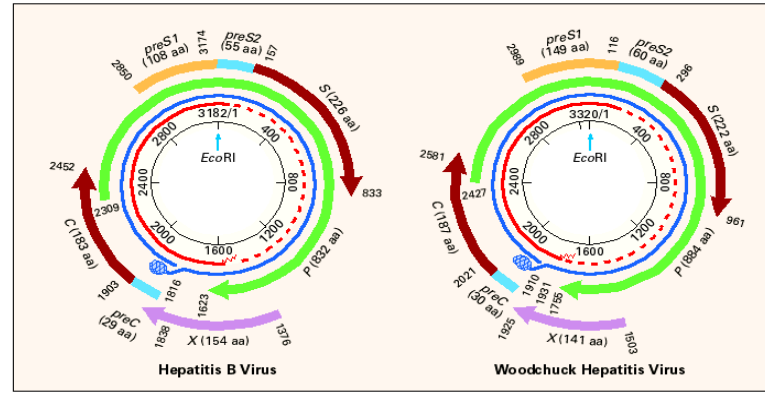
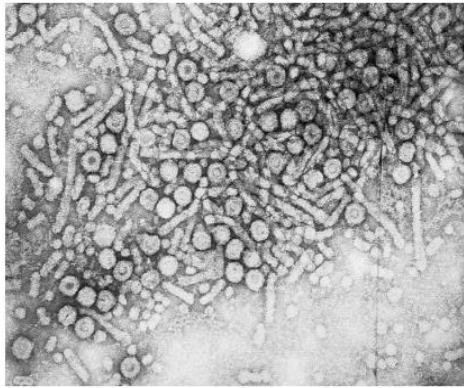
[www.yilmazcakaloglu.com](http://www.yilmazcakaloglu.com)

**33. Ulusal Gastroenteroloji Haftası**

22-27 Kasım 2015, BMS Uydu Toplantısı

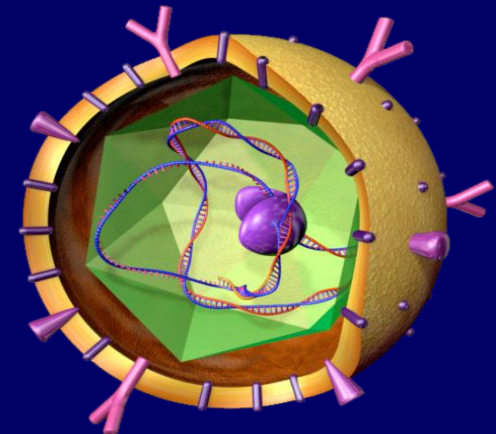
Regnum Carya Hotel, Belek, Antalya

# Hepatit B Virusu



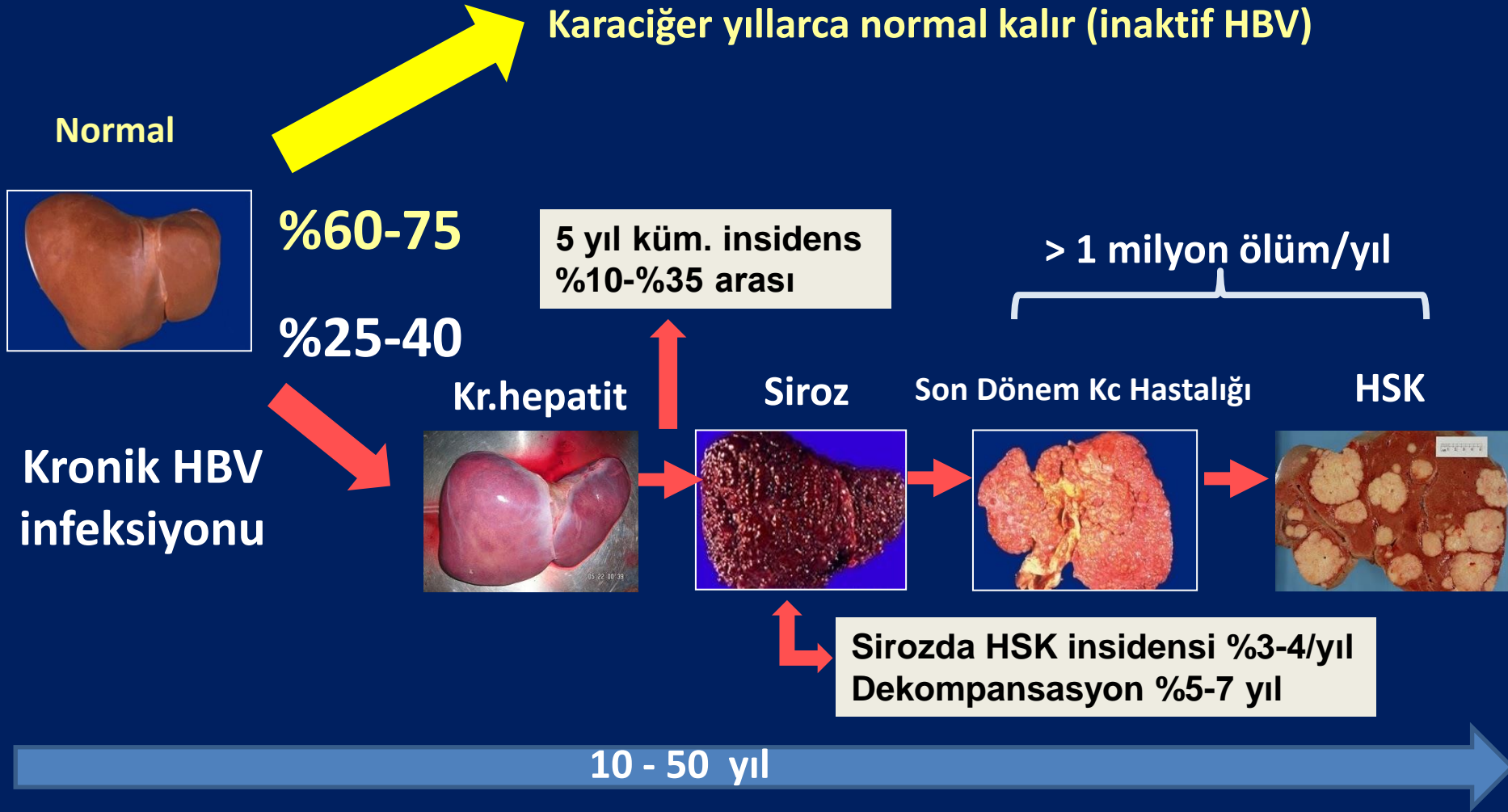
- “*Hepadnaviridae*” virus familyasına ait
- Karaciğer hücrelerini infekte eder (“*hepatotrop*”)
- Bilinen ve önlenabilir en önemli karsinojenlerden birisi
- HCV’den 10, HIV’den 100 kere daha bulaşıcı

Ott, et al. *J Pediatr Health Care*. 1999;13:211-216.  
CDC. *MMWR*. 2003;52(RR01):1-33.  
Ribeiro, et al. *Microbes Infect*. 2002;4:829-835.  
NIH 11<sup>th</sup> Report on Carcinogens, 2004.



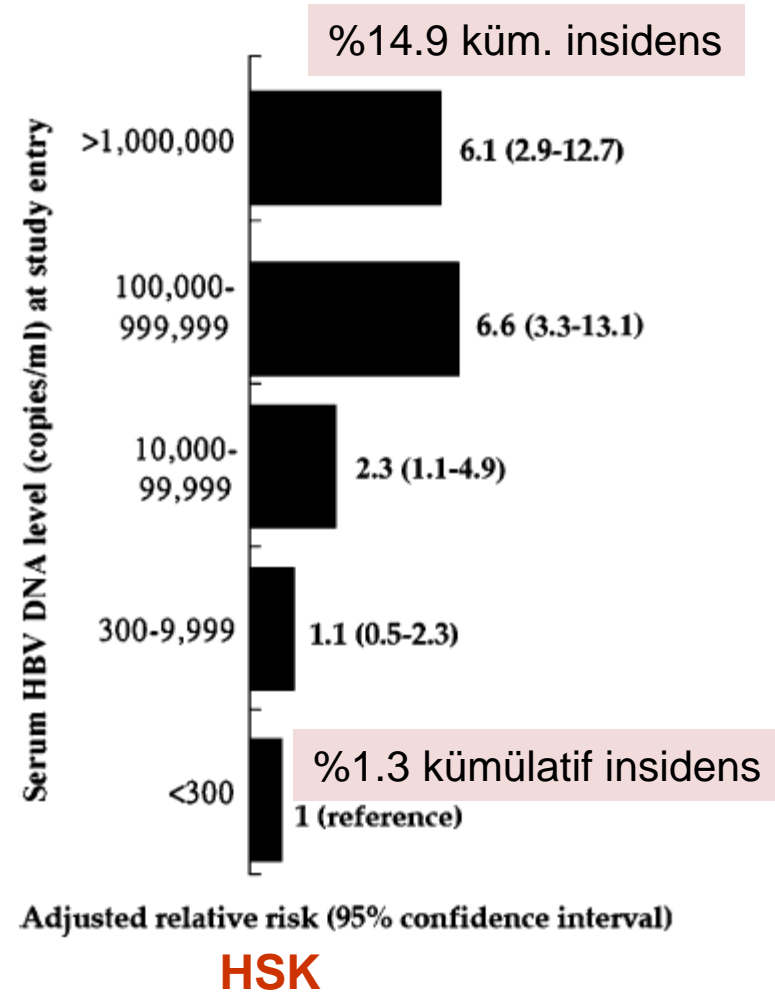
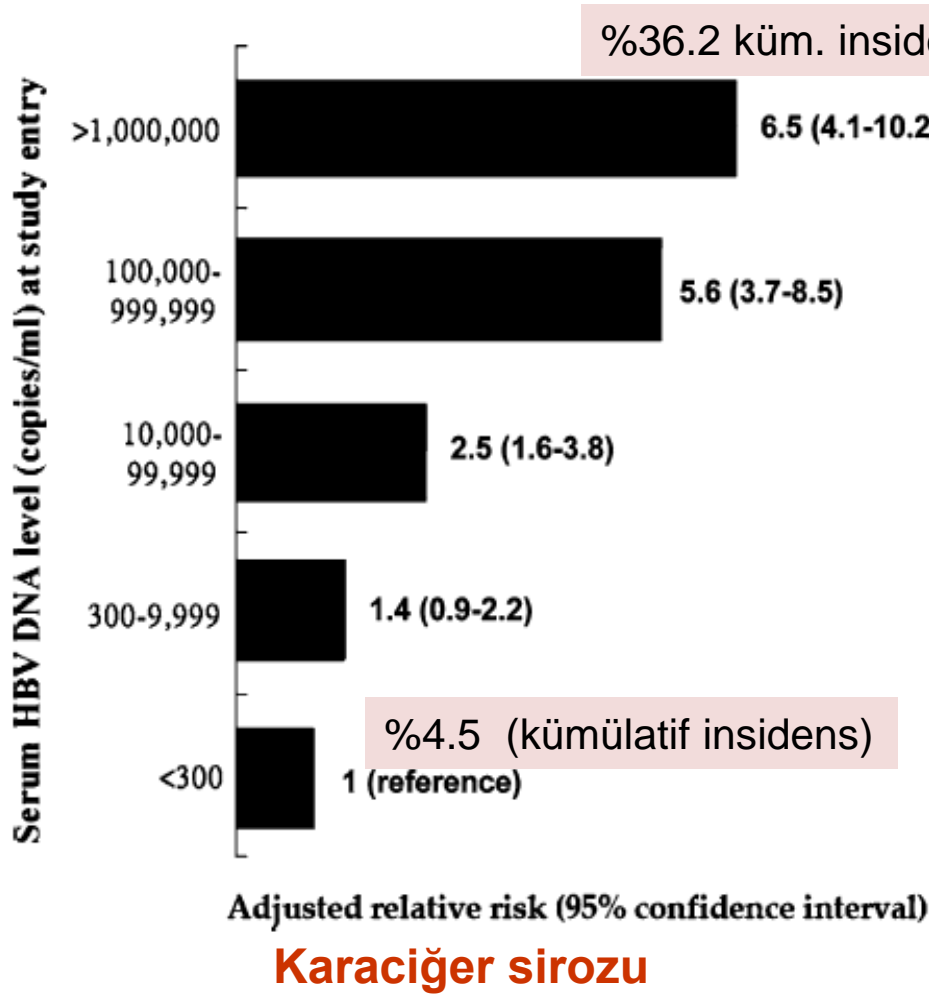
# Kronik HBV İnfeksiyonu

- Doğal seyir değişken



# Viral Replikasyon (HBV DNA IU/ml); Doğal Seyre Etkisi

## «Reveal – HBV» Çalışması



➤ Taiwan'da ilaçsız olarak 1990-2000 arası izlenen 3582 (3653\*) hasta

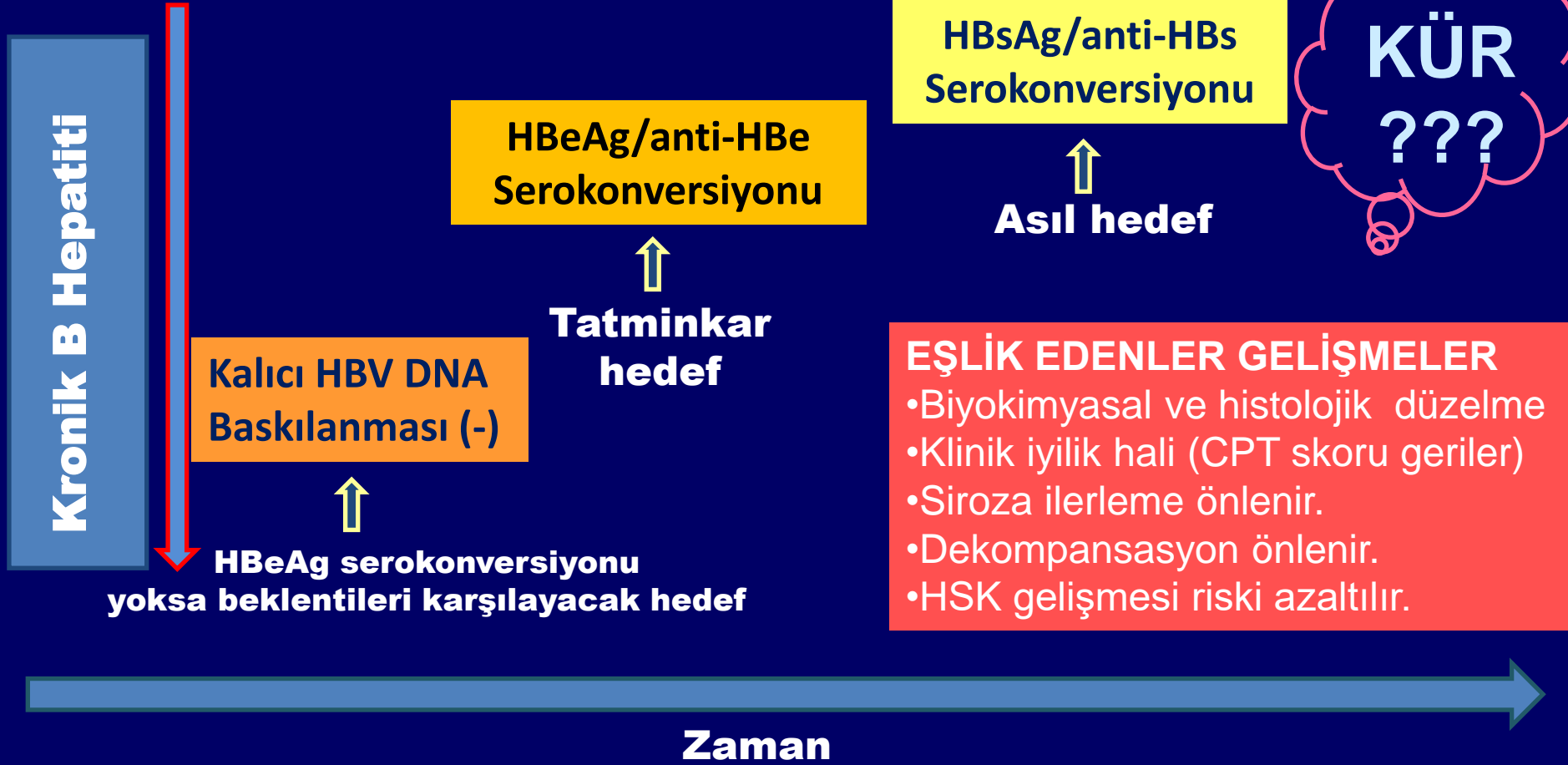
# Kronik HBV hastasında **Siroz ve HSK** için olumsuz etmenler

- Erkek cinsiyet, ileri yaş (>40 yıl)
- Ailede HSK hikayesi
- **HBV DNA düzeyi**
- HBV genotipi (genotip C, F)
- Mutasyonlar (\*BCP olması ve PC mutant olmaması)
- Viral koinfeksiyonlar (HDV, HCV, HIV)
- Aşırı alkol alınması, sigara
- Aflatoksine maruz kalma
- Şişmanlık, diabetes mellitus (NAFLD-NASH)

*\*BCP: Basal core promoter mutasyonları "A1762T ve G1764A"*

# Tedavide Virolojik Hedefler

Tedavi



**Kalıcı Viral Cevap (KVC):** Tedavi bittikten 6 ay sonra HBV DNA negatif veya <50 IU/ml (300 k/ml), HBeAg negatif, ALT normal.

# Kronik HBV İnfeksiyonunda Gerçek Kür Sağlanabilir mi?

## FONKSİYONEL KÜR

### Nucleos(t)ide Analogları

Viral replikasyon baskılanması ve ccc-DNA azalması

### Viral antijen inhibitörleri

HBV yaşam siklusu İnhibisyonu  
-Entry inhibitörler  
-sRNA molekülleri  
-capsid assembly inh.  
-Viral protein inh.

### İmmunmodülatör ilaçlar

HBV'yi hedef alan immün yanıtın aktivasyonu veya restorasyonu

### cccDNA inhibitörleri

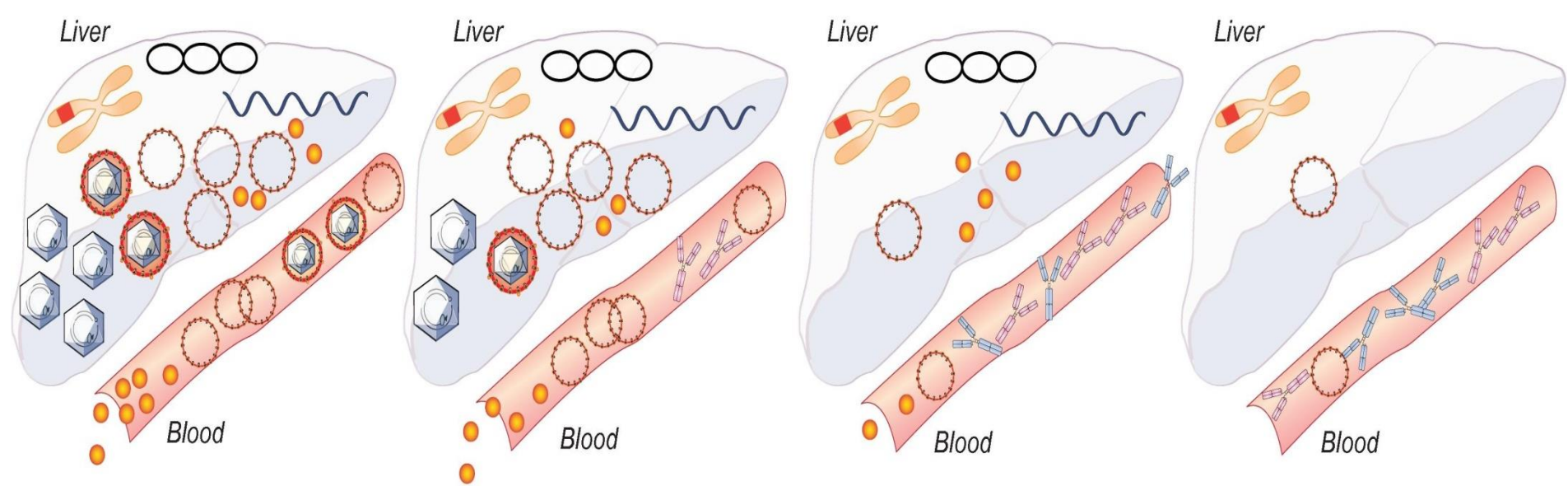
cccDNA eliminasyonu

Mümkün müdür ?

Viral baskılanma (HBV DNA -)

Fonksiyonel Kür (HBsAg -)

Komplet Kür ? (cccDNA -)



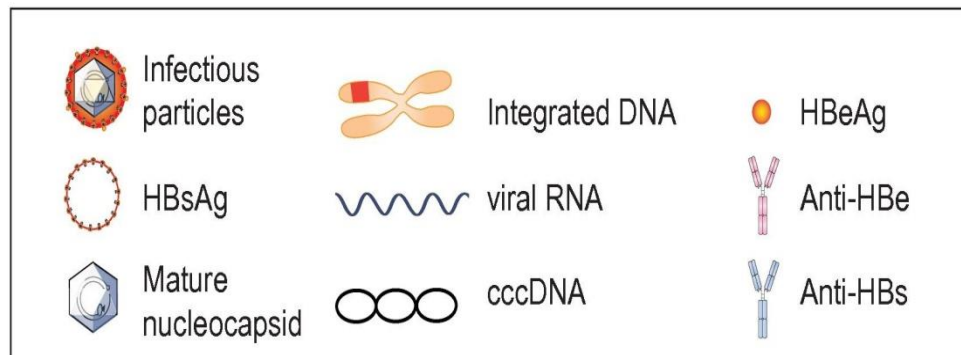
No treatment

Nucleos(t)ide analogue induced virus suppression (HBe seroconversion  $\approx$  20%)

Decreased viral RNA and protein synthesis  
HBsAg loss and seroconversion

Elimination of cccDNA but persistence of integrated viral DNA

Virus suppression
 
 Functional cure
 
 Complete cure





# “NUCs” ile Uzun Süreli Tedavi: Amaçlar

- HBV; gerçek kür-eredikasyon mümkün değil?
- Kür sağlamadan (Remisyon/Viral süpresyon)
  - Kalıcı HBV DNA baskılanması
  - HBeAg kaybı veya HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu
- Fonksiyonel Kür (Tam Cevap)
  - HBsAg kaybı veya HBsAg/anti-HBs serokonversiyonu
  - HDV süperinfeksiyonunun önlenmesi ?
- Gerçek kür (Komplet Kür)
  - Virolojik/Epigenetik: *Hepatositlerdeki cccDNA’yı yok etmek*
  - Mutlak/Genetik: *İntegrasyon öncesi cccDNA’yı yok etmek ?*

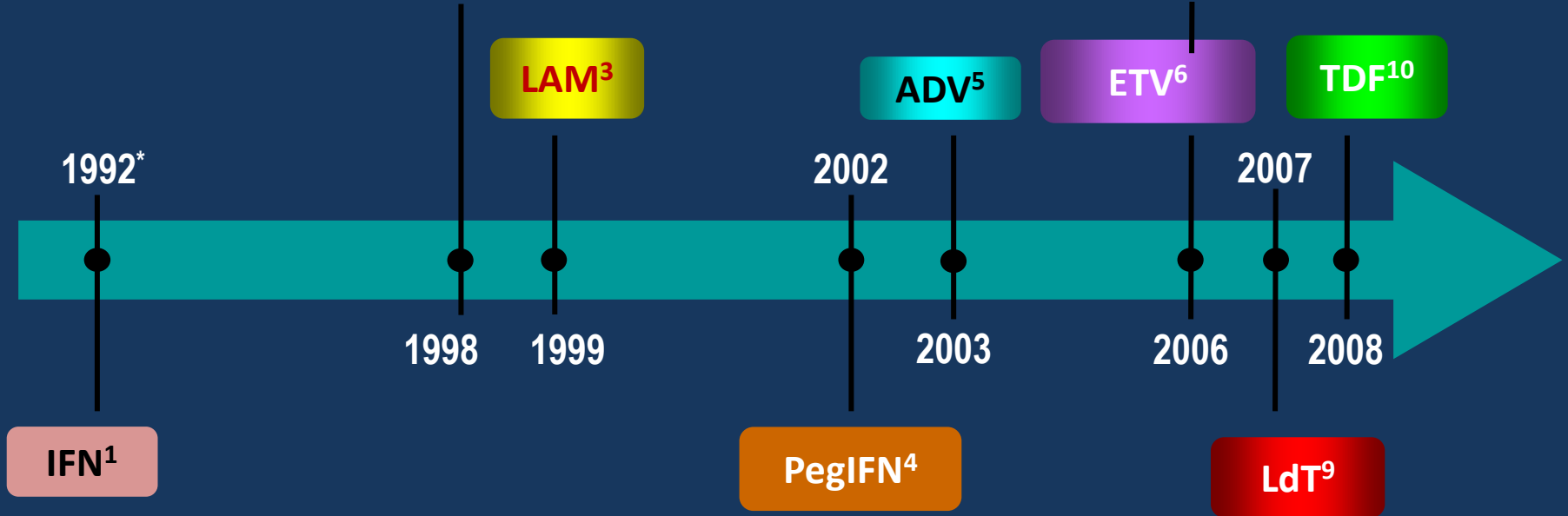
Hakan Bozkaya 2015,

Herrera JL. AASLD PG Course Syllabus 2015: 1-7

# HBV tedavisinde dönüm noktaları

NA ile hastalığın ilerlemesinin ve komplikasyonları önlemesi <sup>2</sup>

HBV viral yükü ile siroz ve HCC arasındaki ilişkinin daha net ortaya konması <sup>7,8</sup>



NA ilaçların onaylanması-Avrupa

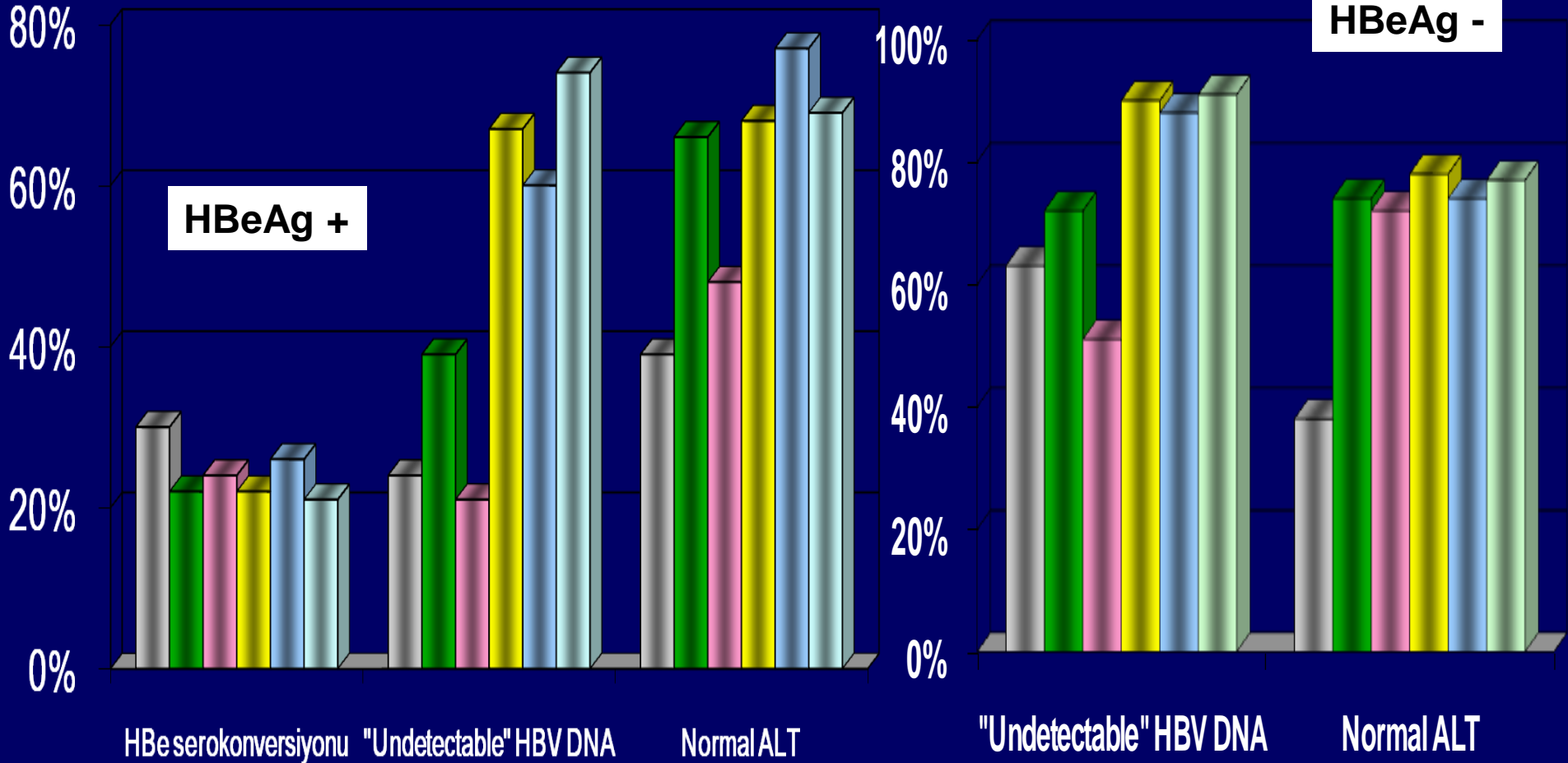
**\*HBV DNA tayin yöntemindeki ilerlemeler<sup>11</sup>**

1. Zoulim et al. *J Hepatol.* 2008;48(Suppl 1):S2-19;
2. Lai C-L et al. *N Engl J Med.* 1998;339:61-8;
3. EU Summary of Product Characteristics for Zeffix (lamivudine), Feb 2007;
4. EU Summary of Product Characteristics for Pegasys (pegylated interferon alfa-2a), Jun 2007;
5. EU Summary of Product Characteristics for Hepsera (adefovir), Apr 2008;
6. Baraclude<sup>®</sup> (entecavir) Summary of Product Characteristics. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, January 2008;
7. Chen et al. *JAMA.* 2006;295:65-73;
8. Iloeje et al. *Gastroenterology.* 2006;130:678-86;
9. EU Summary of Product Characteristics for Sebivo (telbivudine), Feb 2007;
10. EU Summary of Product Characteristics for Viread (tenofovir), Feb 2007;
11. Lok AS et al. *Hepatology.* 2007;45:507-39

# HBeAg ve Anti-HBe pozitif Kr. B hepatiti Tedavisi\*

PegIFN LAM ADV ETV LtD TDF

PegIFN LAM ADV ETV LtD TDF



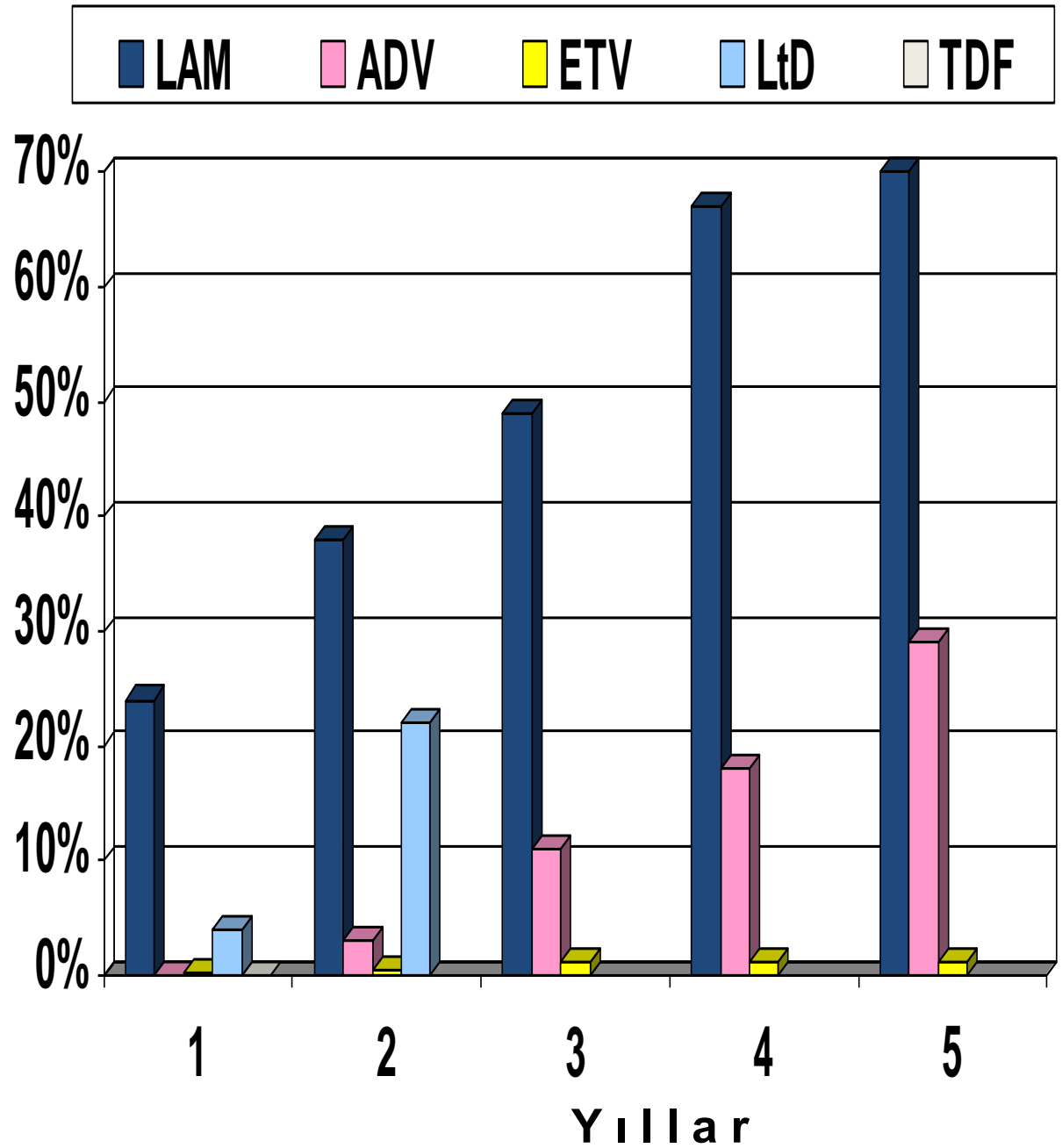
\*Bir yıllık tedavi sonuçları

EASL CPG: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 50(2009), doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.001

**Naif kronik  
B hepatitli  
hastalarda  
HBV direnci  
kümülatif  
oranları...**

**ETV ve TDF**

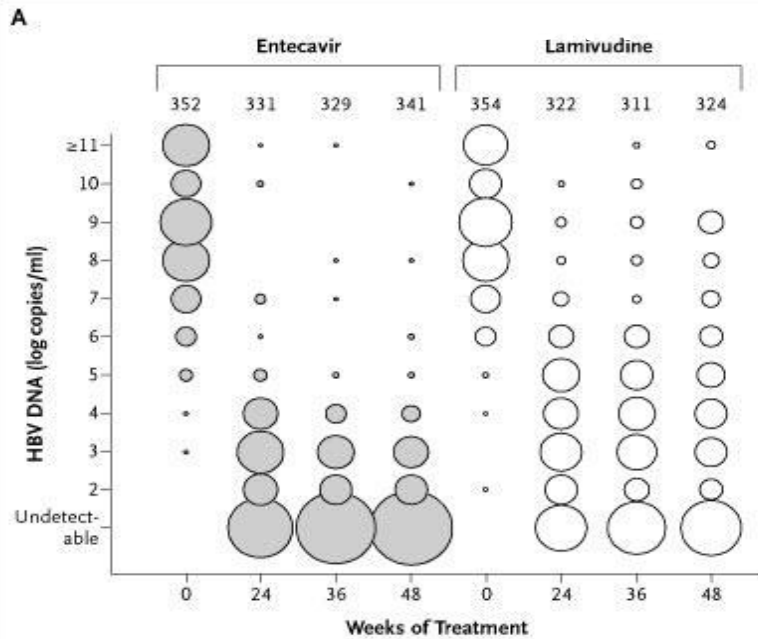
- Potent AV etki
- Dirence karşı yüksek genetik bariyer
- İlk tercih



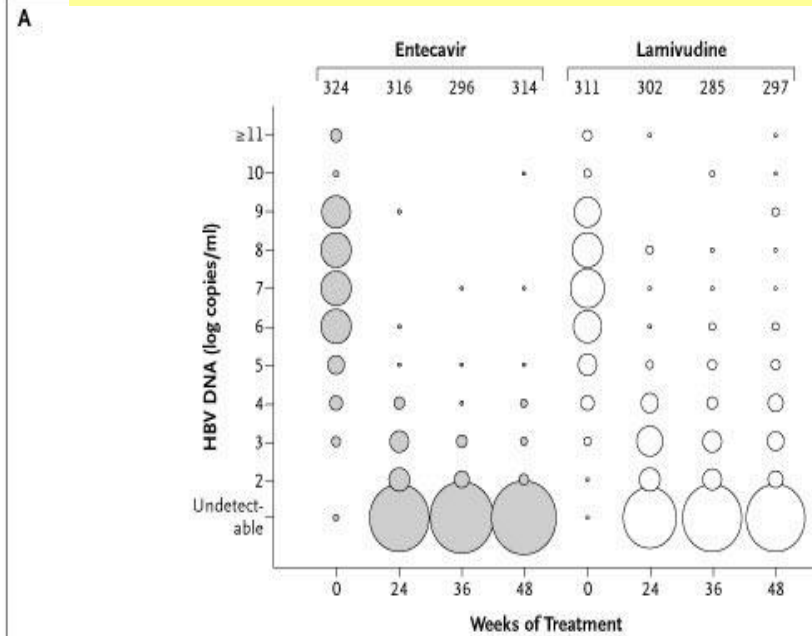
**KRONİK B HEPATİTİNDE ORAL AV İLAÇLARLA  
UZUN SÜRELİ TEDAVİ**

**“ENTECAVİR”**

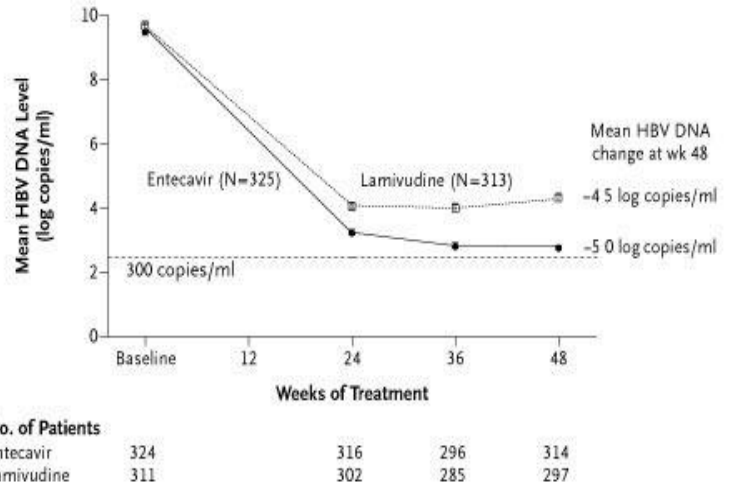
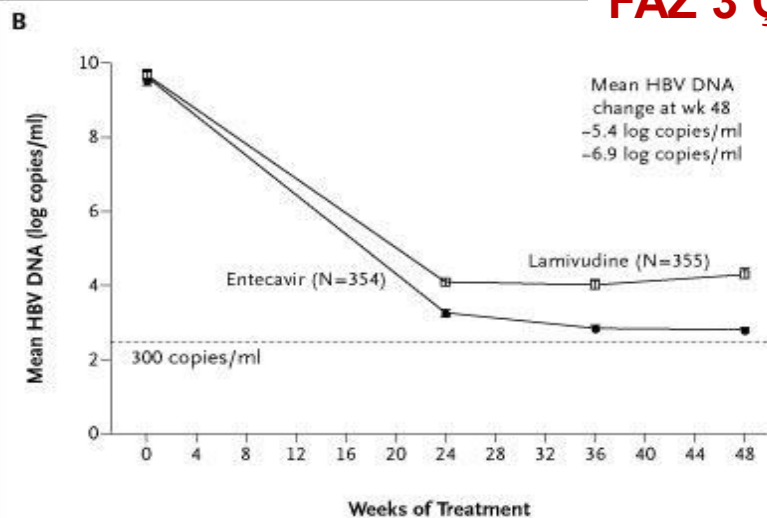
# HBeAg pozitif kronik B hepatiti



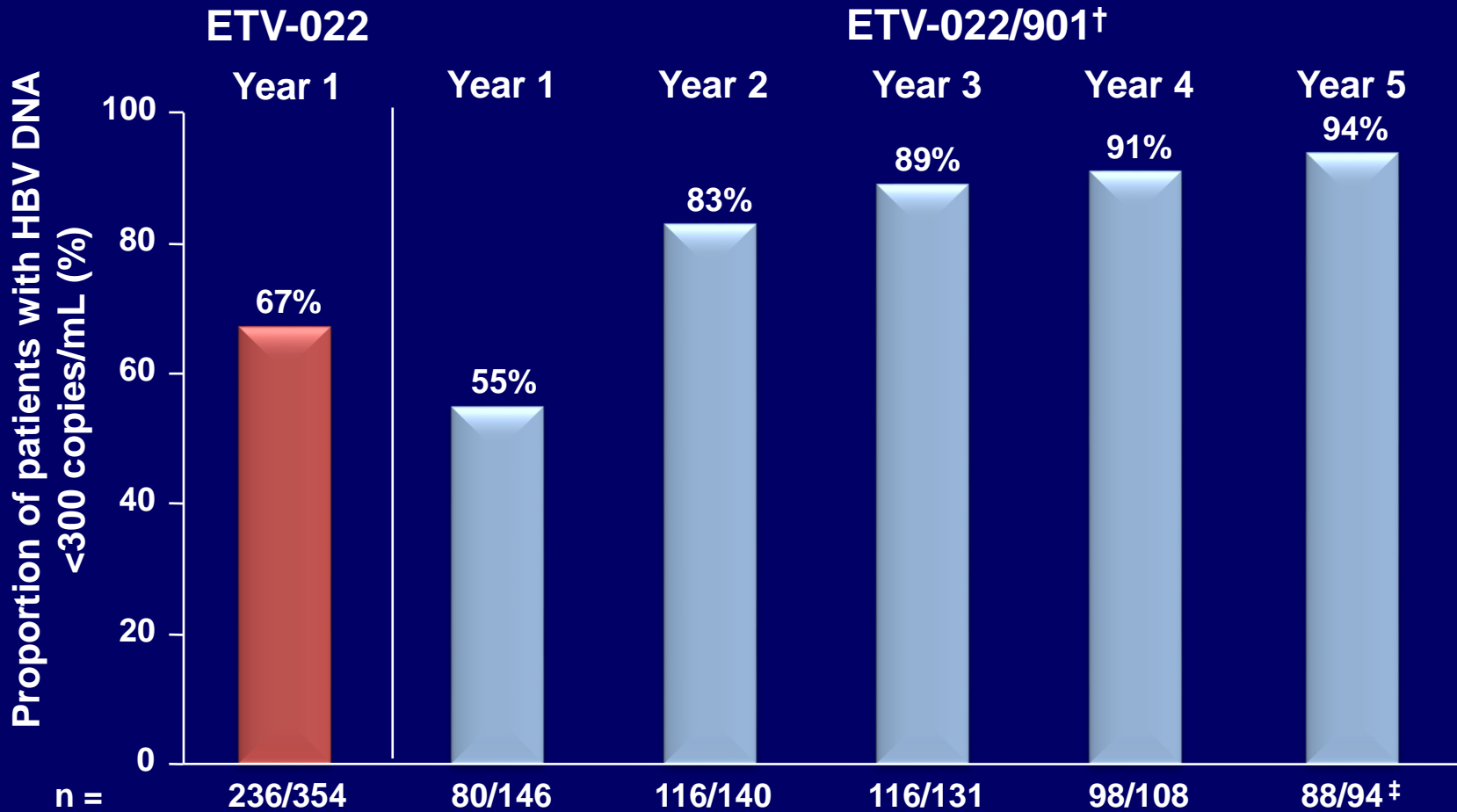
# HBeAg negatif kronik B hepatiti



## FAZ 3 ÇALIŞMALAR



# ETV 5-yıl tedavi ile HBV DNA baskılanması (<300 copies/ml) oranları: HBeAg(+) hastalarda....

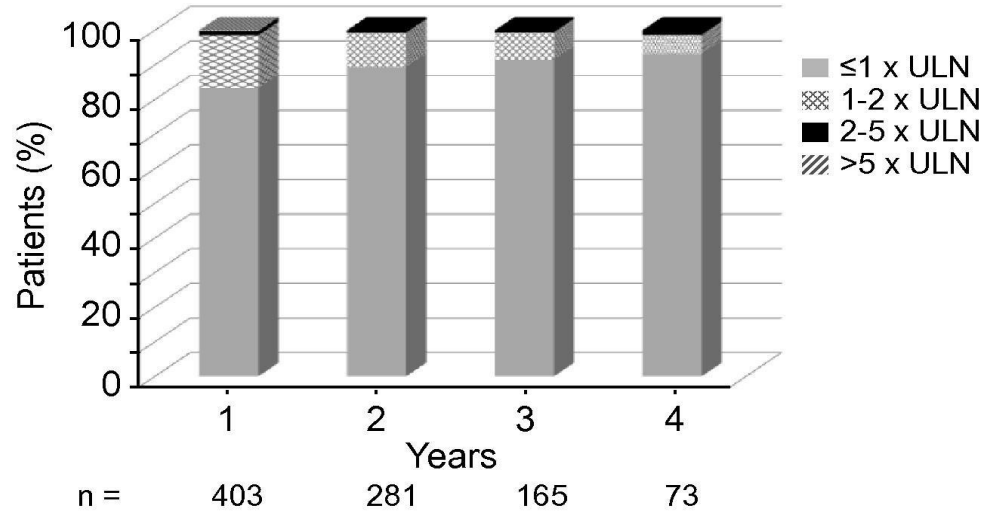
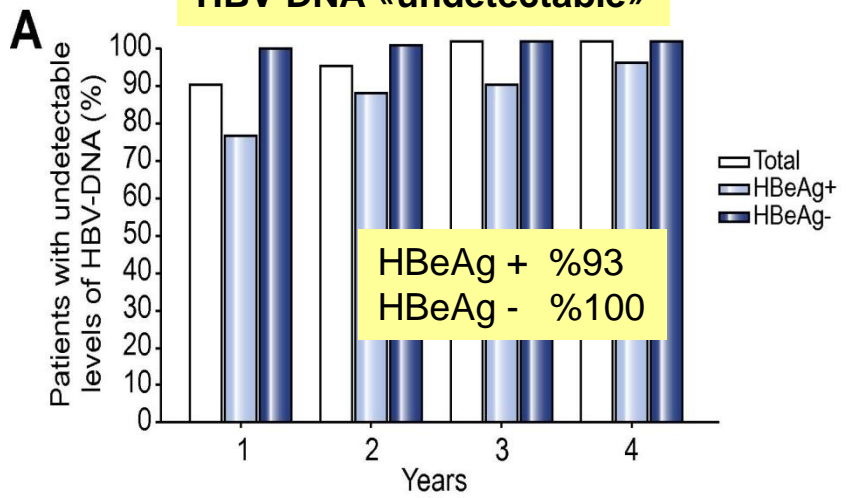


†In the randomised controlled study (ETV-022), patients received 0.5mg ETV. In the 901 rollover study, patients received 1mg ETV. <sup>1</sup>

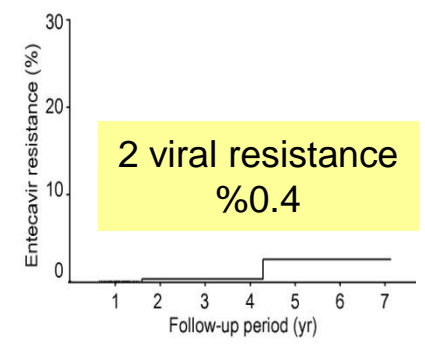
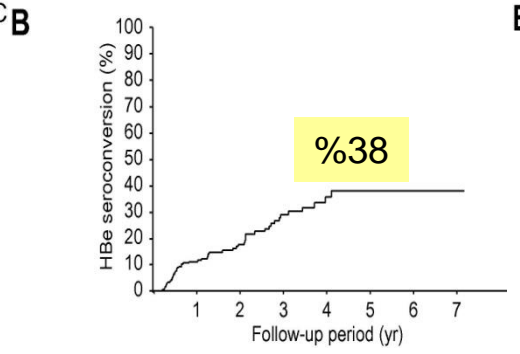
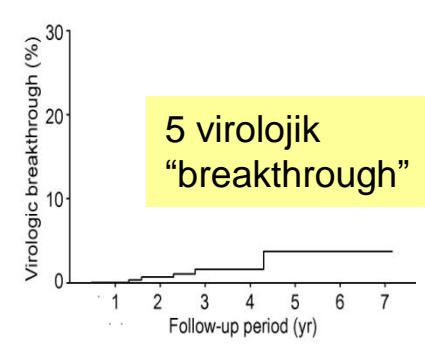
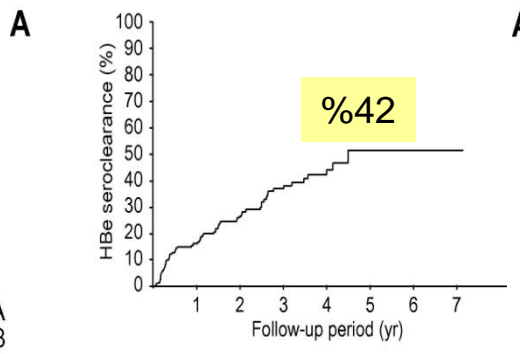
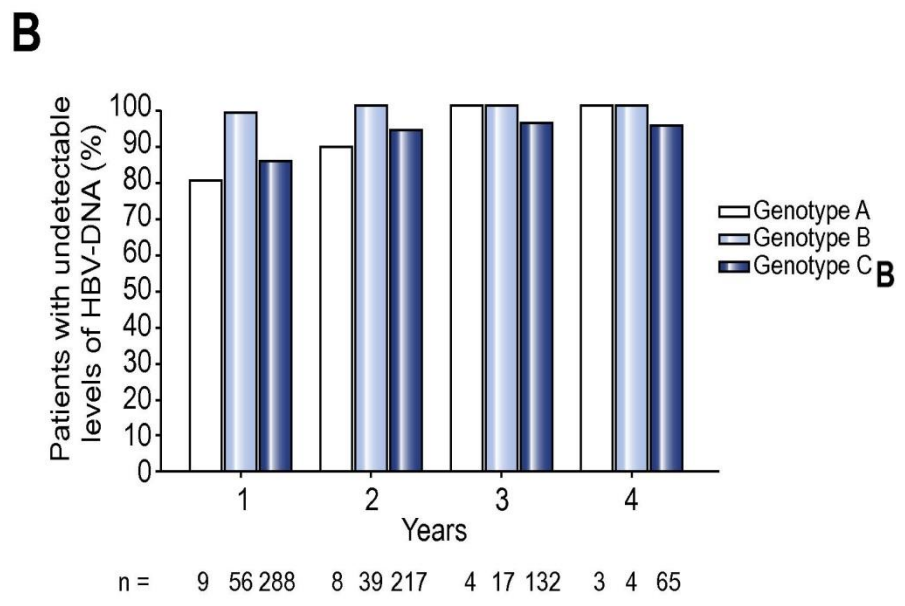
‡Five patients who remained on treatment at the Year 5 visit had missing PCR values (NC=M)

# 474 naif kr B hepatitli hasta (%47 HBeAg +): 4 yıl ETV tedavisi

## HBV DNA «undetectable»



n = 402 184 217 281 132 148 165 84 80 73 41 32  
Unknown 1 1 1

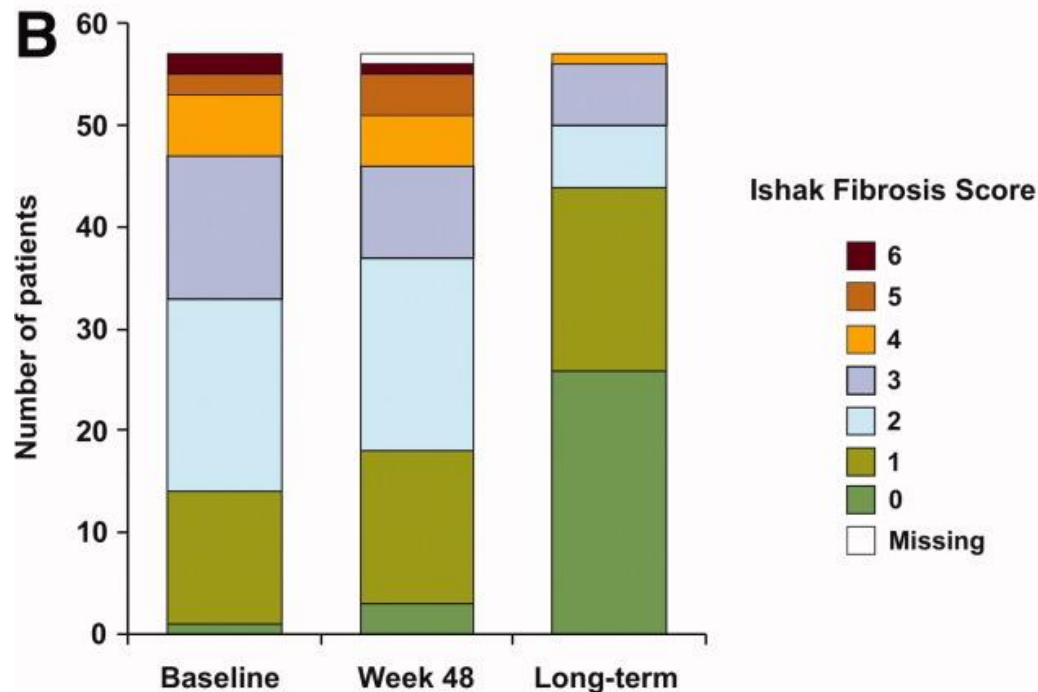
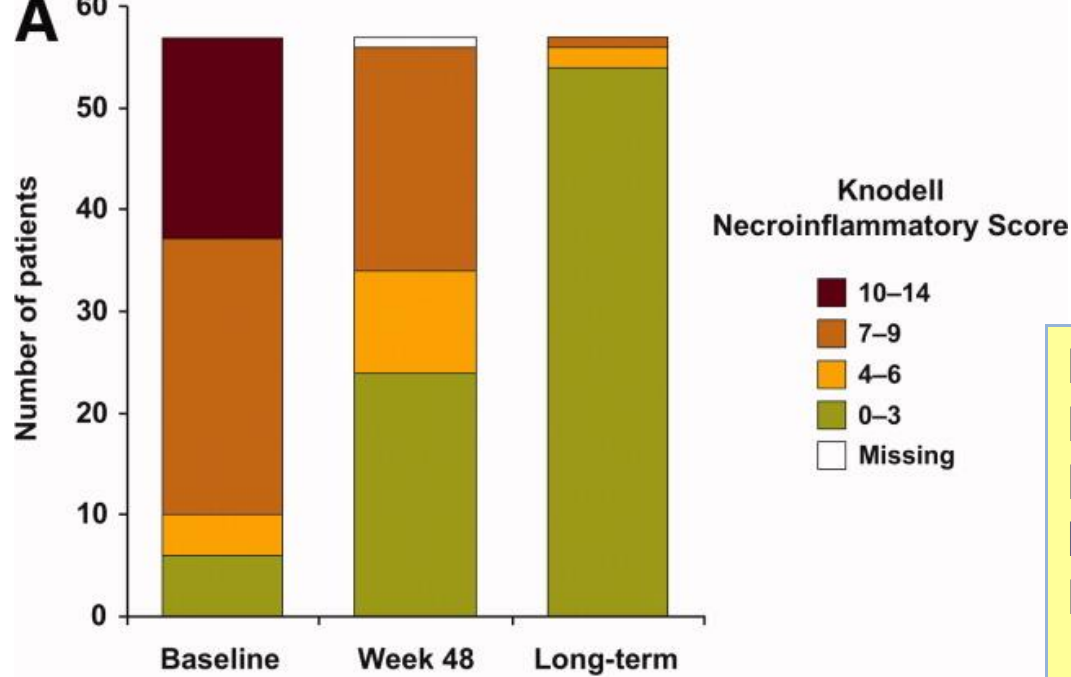




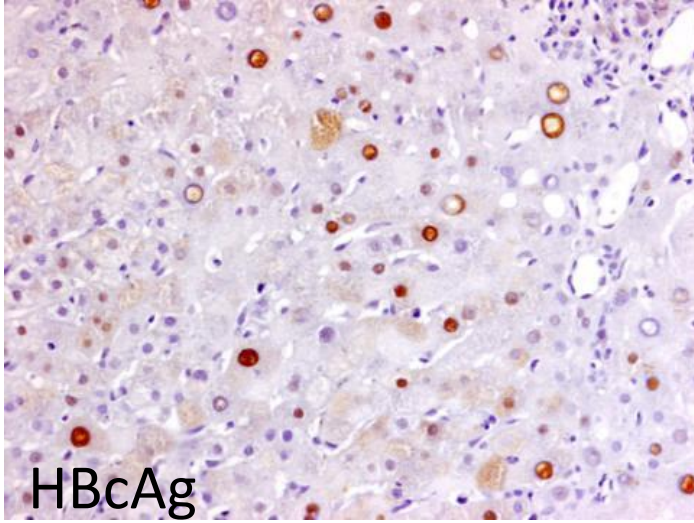
# ENTECAVIR

## Long-Term Entecavir Therapy Results in the Reversal of Fibrosis/Cirrhosis and Continued Histological Improvement in Patients with Chronic Hepatitis B

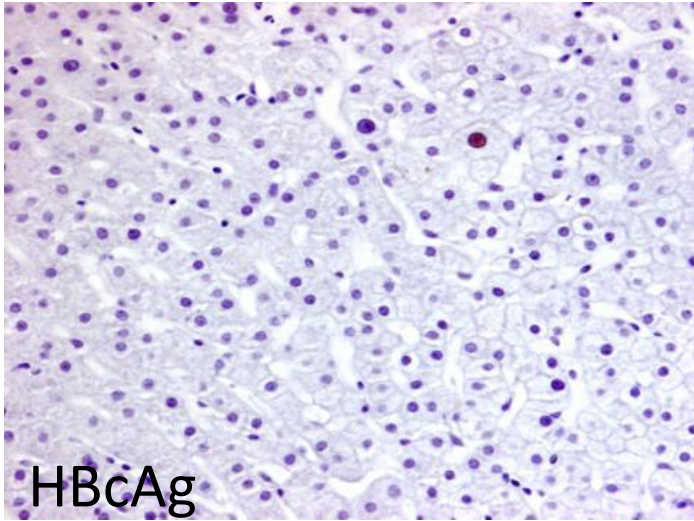
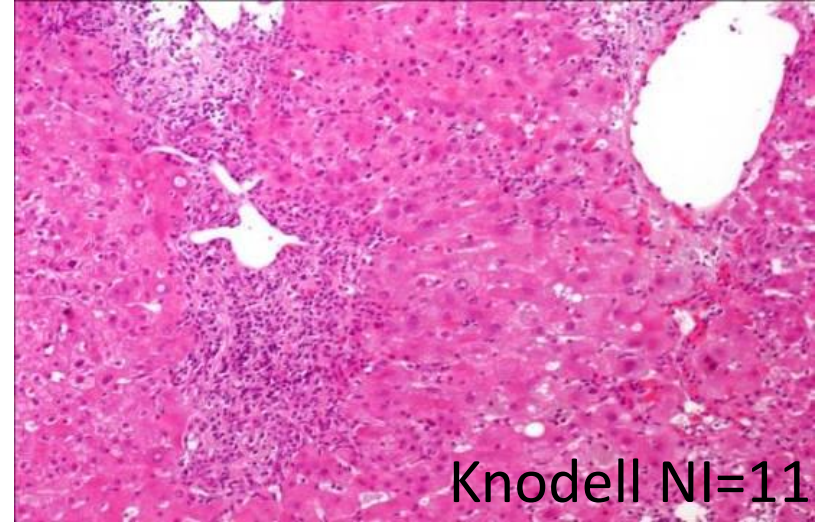
Ting-Tsung Chang, Yun-Fan Liaw, Shun-Sheng Wu, Eugene Schiff, Kwang-Hyub Han, Ching-Lung Lai, Rifaat Safadi, Samuel S. Lee, Waldemar Halota, Zachary Goodman, Yun-Chan Chi, Hui Zhang, Robert Hindes, Uchenna Iloeje, Suzanne Beebe, and Bruce Kreter. *Hepatology* 2010



# 48 hafta Entecavir tedavisi sonrası HB "core" antijeni ve Knodell nekro-inflamatuvar aktivite skorunda saptanan azalma



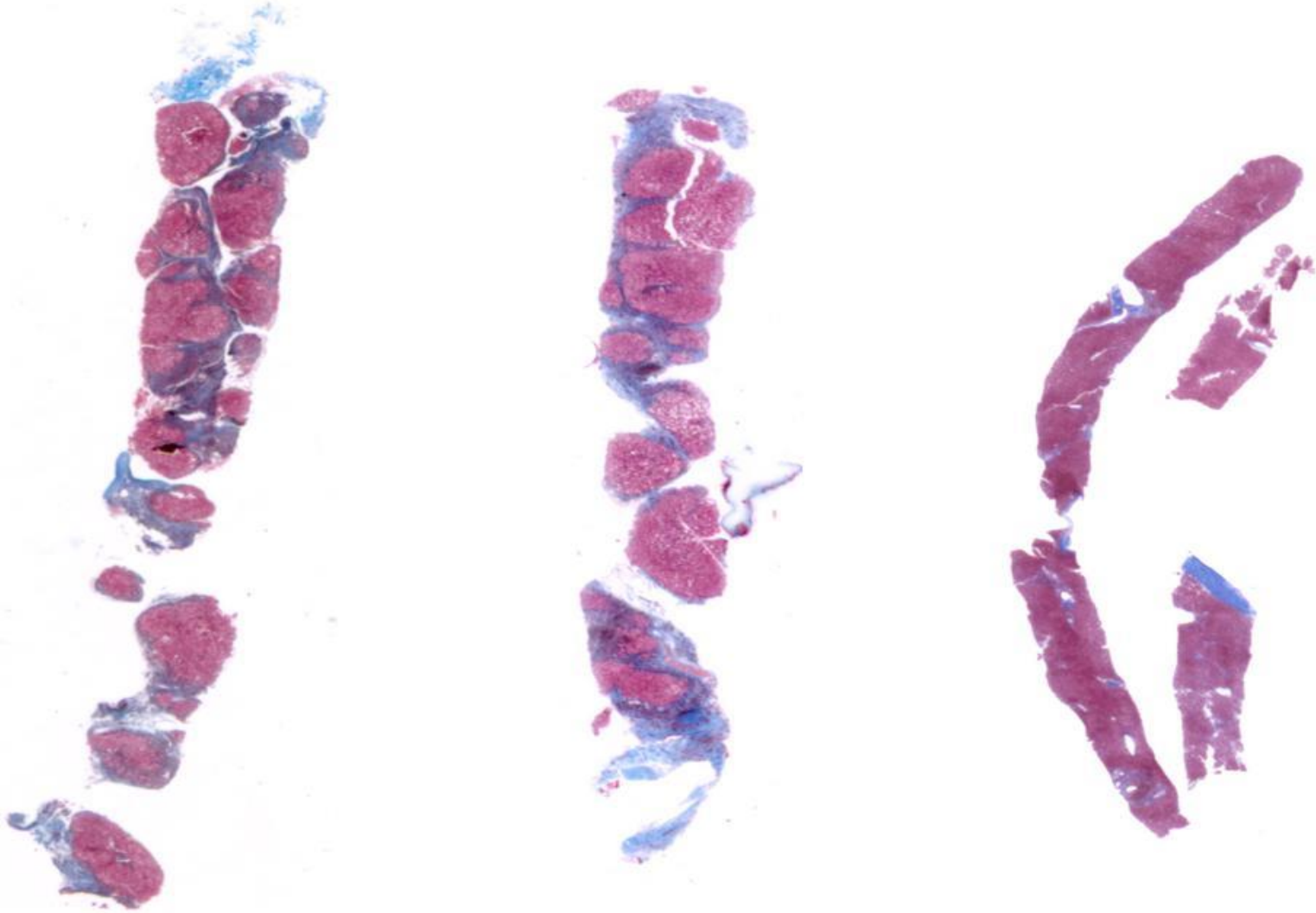
**Başlangıç**



**48. hafta**



# Karaciğer biyopsisi: Uzun süreli Entecavir tedavisi



**Başlangıç**  
**Ishak fibrozis=6**

**48.hafta**  
**Ishak fibrozis=6**

**268. hafta**  
**Ishak fibrozis=2**

# Hasta profili

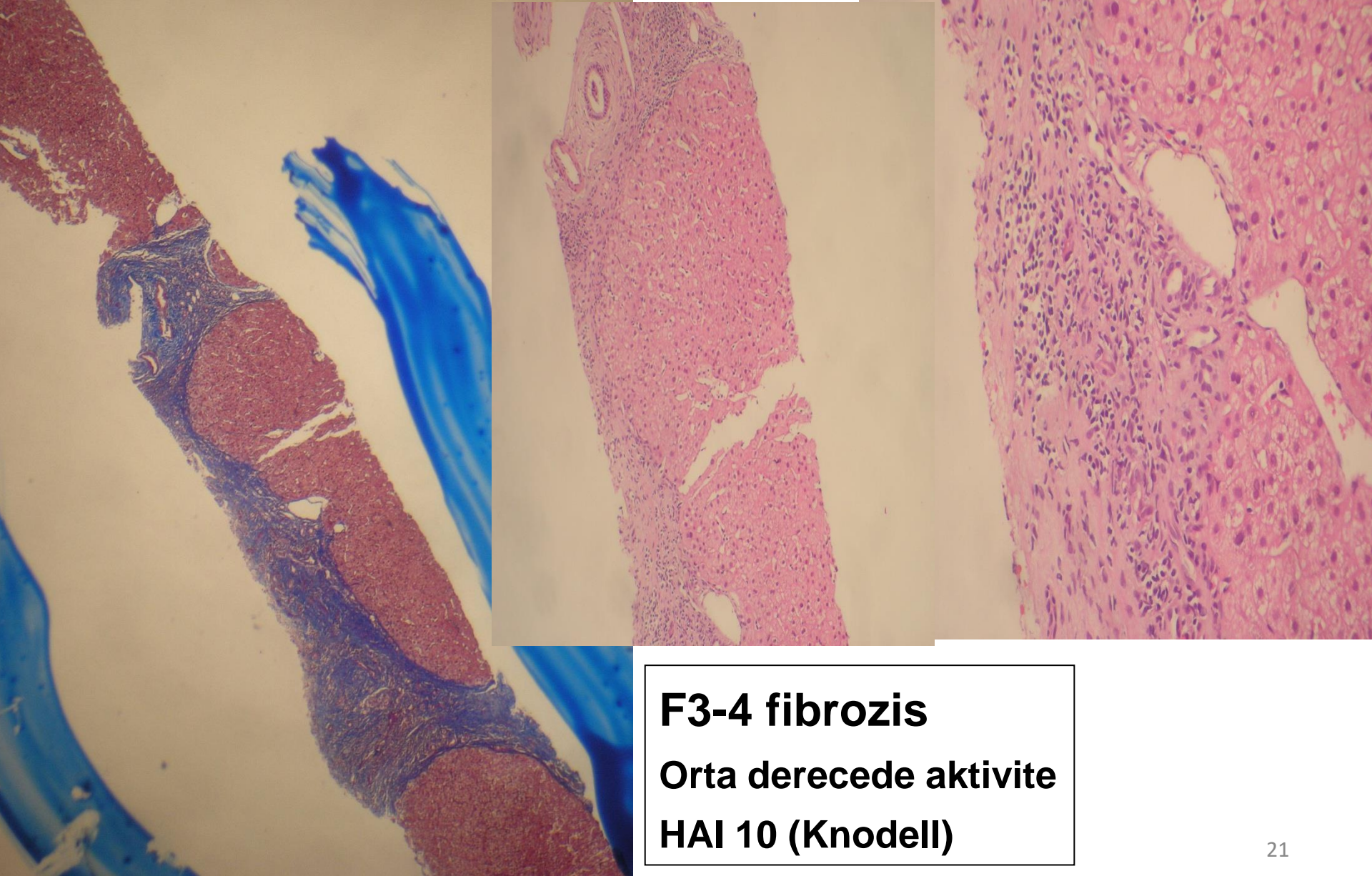
- BN – 55 yaşında erkek, işadamı

|             | <b>ALT/AST</b>                                       | <b>HBeAg</b>                          | <b>HBV DNA</b>                           | <b>KC biyopsisi</b>  |
|-------------|--|---------------------------------------|--|--|
| <b>1993</b> | Normal<br>Minimal artmış                             | ?                                     | Bakılmamış                               | Yapılmamış   |
| <b>1995</b> | <b>1-3 kat arası dalgalanma</b>                      | <b>HBeAg(-)</b><br><b>Anti-HBe(+)</b> | <b>Negatif</b> (Digene Hybrid Capture I) | <b>F1 fibrozis</b><br>hafif/orta aktivite  |
| <b>2006</b> | <b>ALT 58 U/L</b><br><b>AST 48 U/L</b><br>GGT 74 U/L | <b>HBeAg(-)</b><br><b>Anti-HBe(+)</b> | 501000 kopya/mL<br>Amplicore PCR         | <b>F3 – F4 fibrozis</b><br><b>Orta derecede aktivite</b><br><b>Fibrotest: F4, A1–2</b> |

- Anti-HCV, anti-HDV ve anti-HIV negatif
- Anti-HAV IgG(+)

\* He has Gilbert's syndrome

# Tedavi öncesi biopsi



**F3-4 fibrozis**

**Orta derecede aktivite**

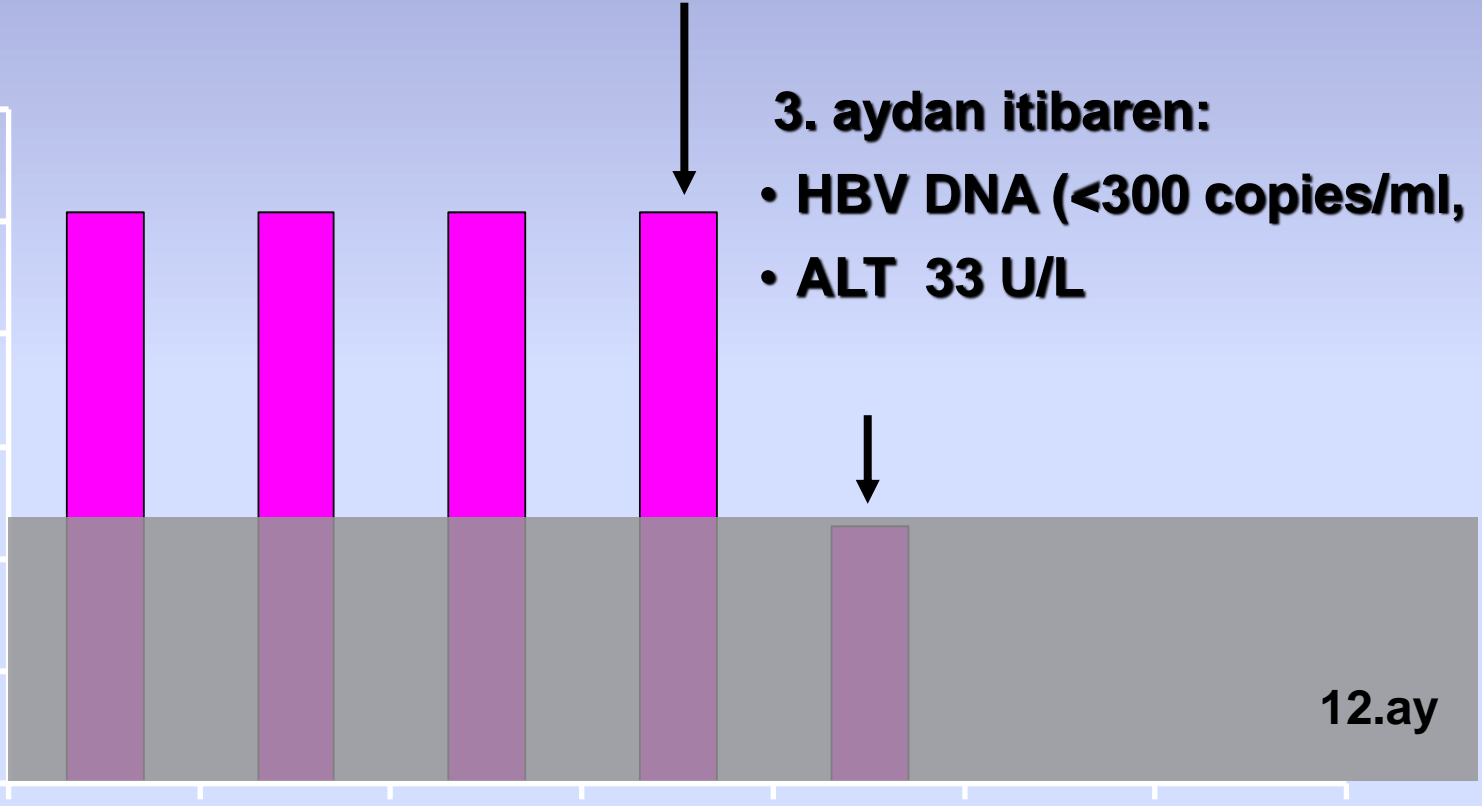
**HAI 10 (Knodell)**

# Hastanın seyri

Baraclude 0.5mg 1x1 tedavisi başlandı

HBV DNA log<sub>10</sub> kopya/ml

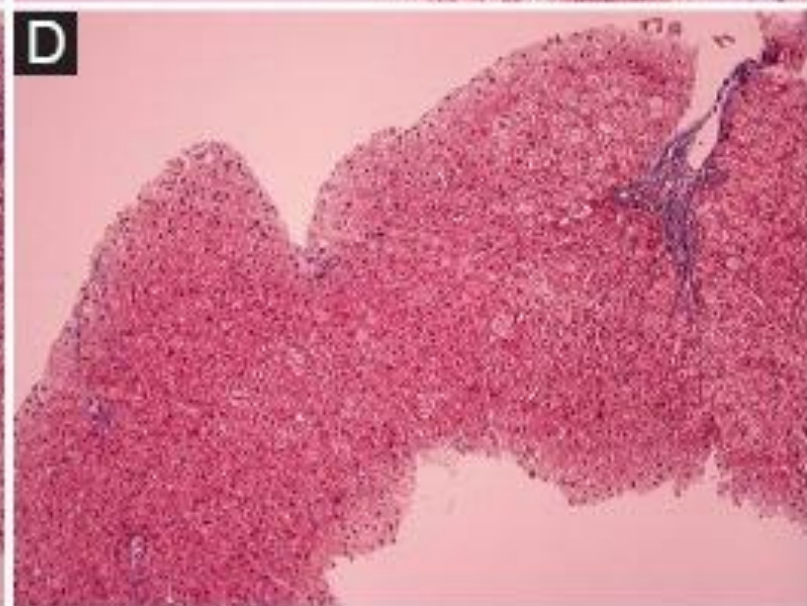
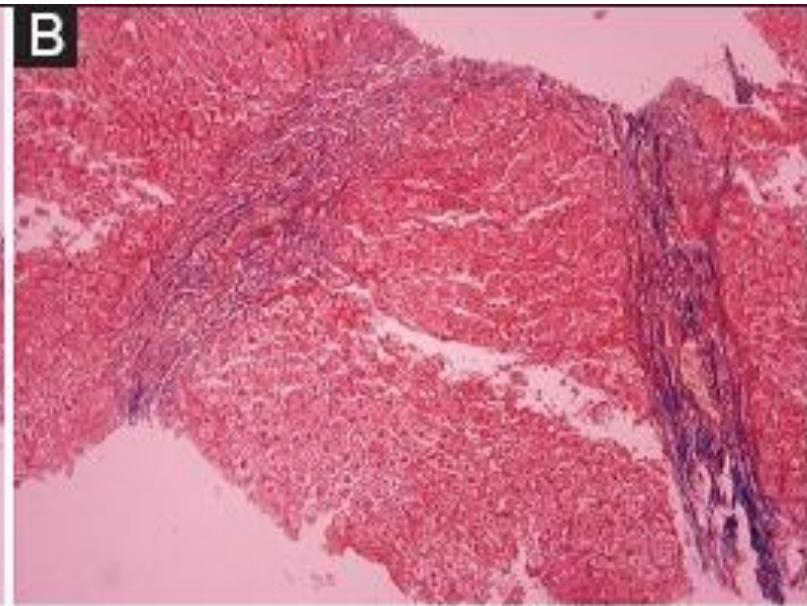
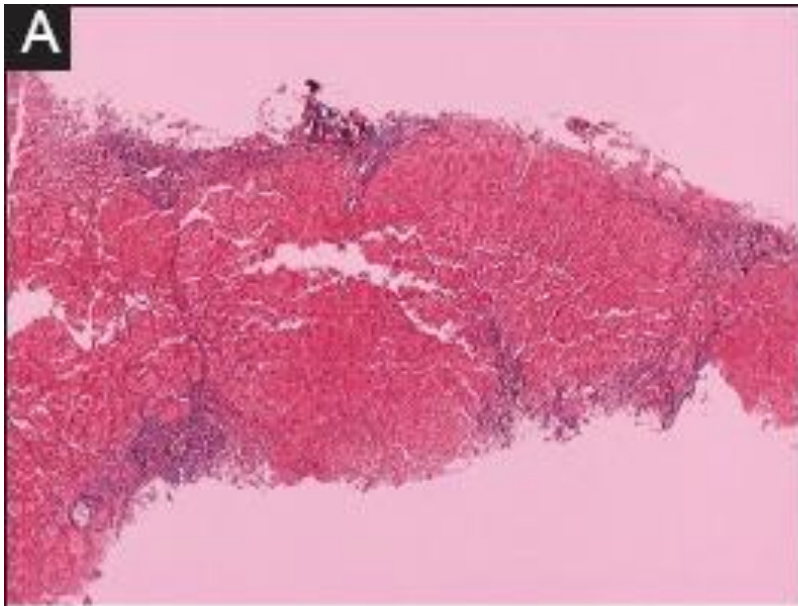
6  
5  
4  
3  
2  
1  
0



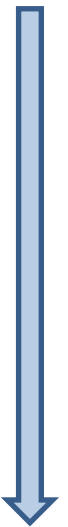
HBV DNA her 3 ayda bir test ediliyor (ilk 12 ay)

# Hastanın son durumu; 65 yaşında ve Entecavir tedavisinin 10. yılında

- FM normal
- Hemogram normal (Plt 218.000)
- ALT/AST ve diğerleri normal
- AFP: 1.9 IU/ml
- US: Hafif yağlı karaciğer
- **FSCAN: F1-2 (6.8 kPa)**, Yağlanma orta derecede (260 dB/m)



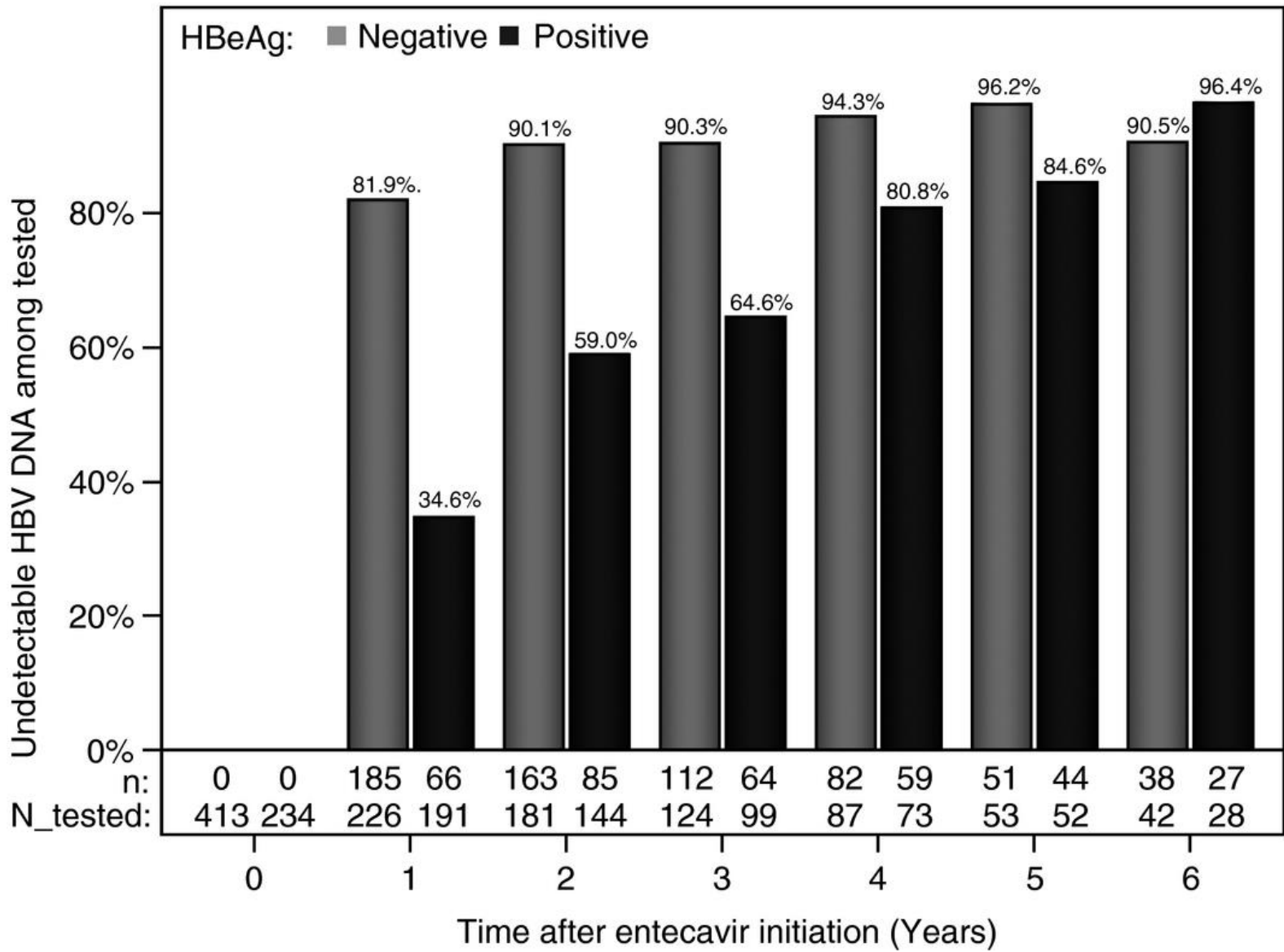
**F4**

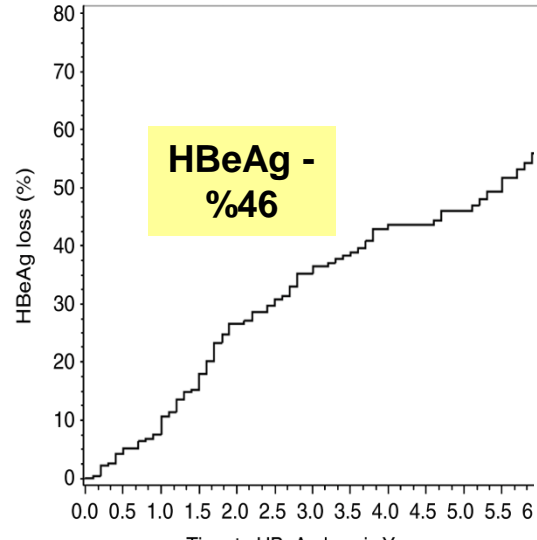


**F1**

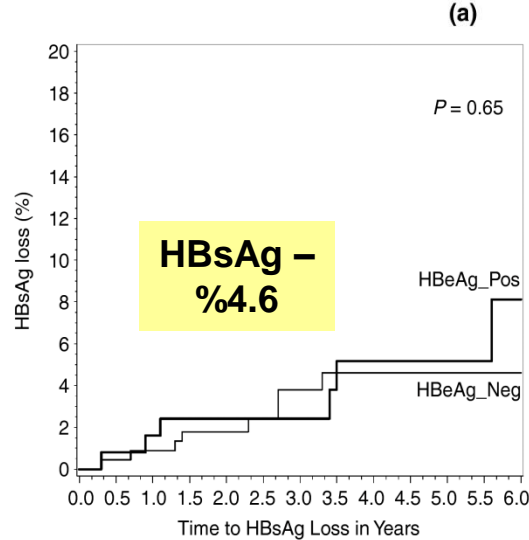


**“ENUMERATE” (Entecavir Utilization, Management and Efficacy in the United State: A Multi-center Study): 658 hasta, %36 HBeAg +, %10 sirotik, %83 Asyalı**

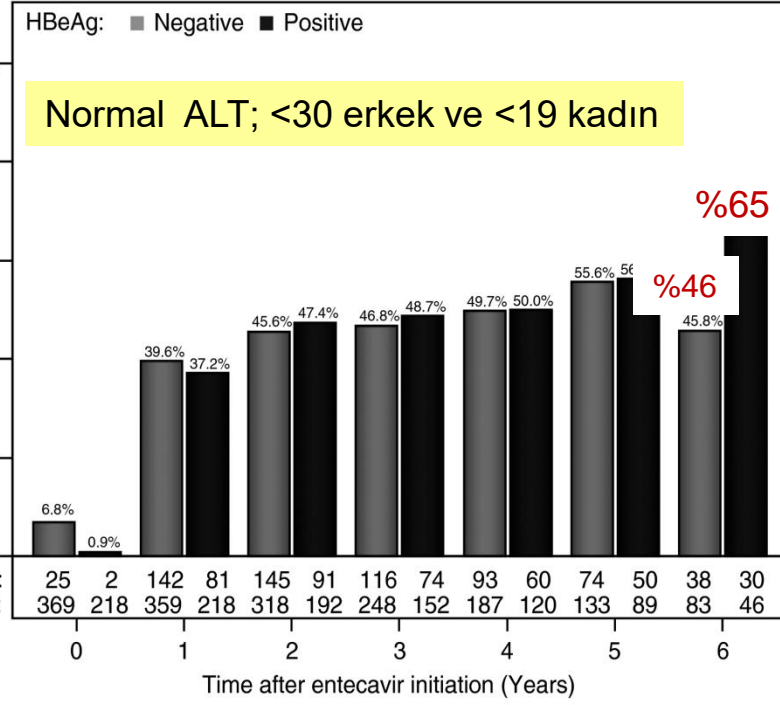




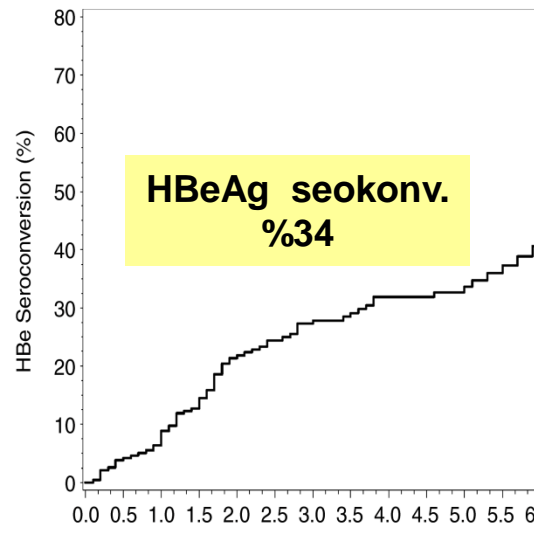
| No. observed | Time to HBeAg loss in Years |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |  |
|--------------|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|--|
| 237          | 227                         | 219 | 190 | 154 | 129 | 112 | 98 | 82 | 74 | 57 | 40 |  |



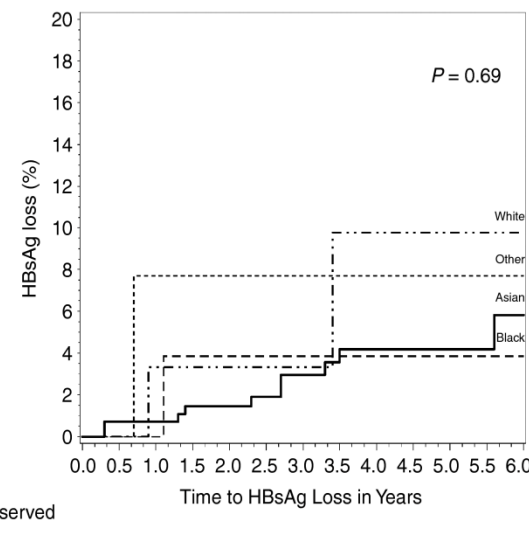
| No. observed | Time to HBsAg Loss in Years |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |
|--------------|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| 227          | 226                         | 225 | 210 | 188 | 150 | 128 | 112 | 95 | 81 | 63 | 42 | 28 |
|              | HBsAg_Neg                   |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |
| 124          | 123                         | 122 | 113 | 101 | 85  | 76  | 70  | 62 | 57 | 48 | 33 | 22 |
|              | HBsAg_Pos                   |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |



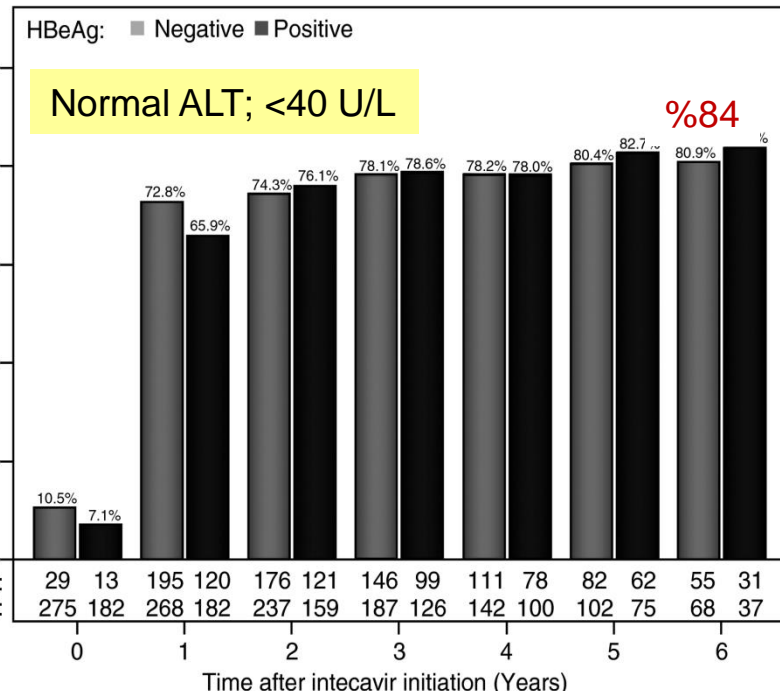
| n   | Time after entecavir initiation (Years) |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |
|-----|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| 369 | 218                                     | 359 | 218 | 318 | 192 | 248 | 152 | 187 | 120 | 133 | 89 | 83 | 46 |



| No. observed | Time to HBe Seroconversion in Years |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |  |
|--------------|-------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|--|
| 237          | 228                                 | 222 | 196 | 163 | 138 | 123 | 111 | 96 | 86 | 66 | 45 |  |

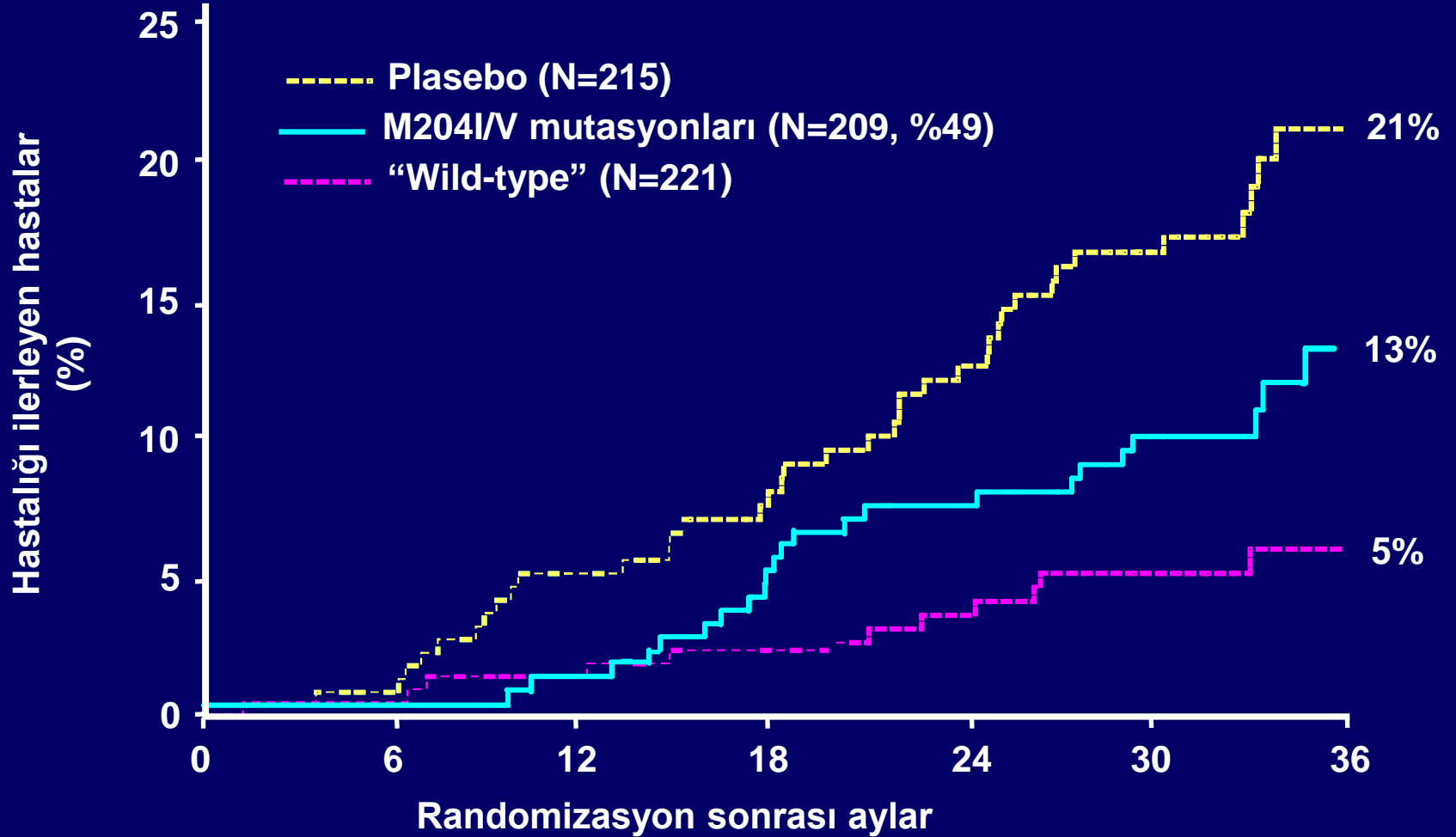


| No. observed | Time to HBsAg Loss in Years |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |
|--------------|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| 282          | 280                         | 280 | 262 | 239 | 197 | 172 | 154 | 131 | 116 | 94 | 66 | 44 |
|              | Asian                       |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |
| 30           | 30                          | 29  | 27  | 24  | 19  | 16  | 14  | 13  | 11  | 10 | 5  | 3  |
|              | White                       |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |
| 26           | 26                          | 26  | 23  | 18  | 11  | 10  | 8   | 7   | 6   | 4  | 2  | 1  |
|              | Black                       |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |
| 13           | 13                          | 12  | 11  | 8   | 8   | 6   | 6   | 6   | 5   | 3  | 2  | 2  |
|              | Other                       |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |



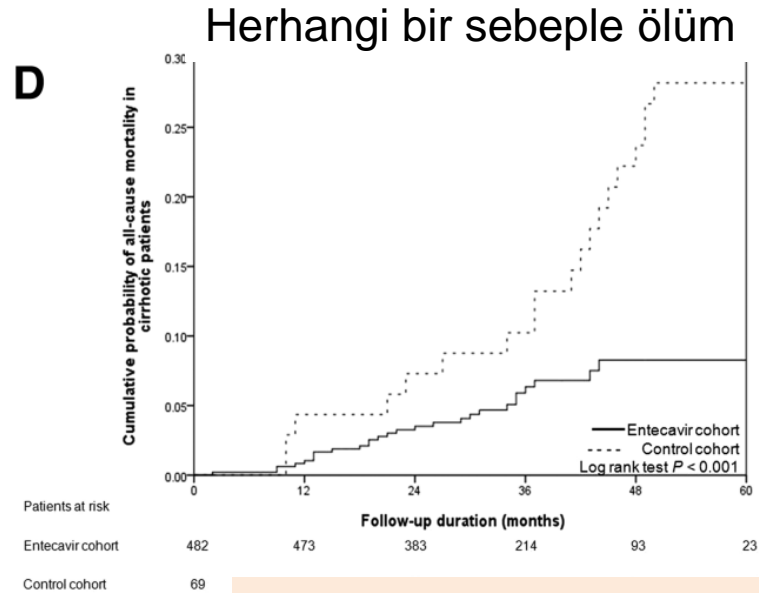
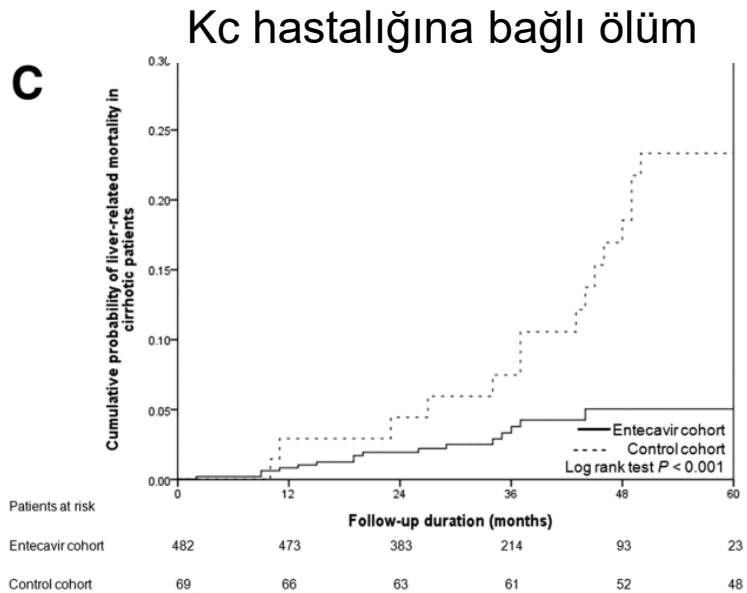
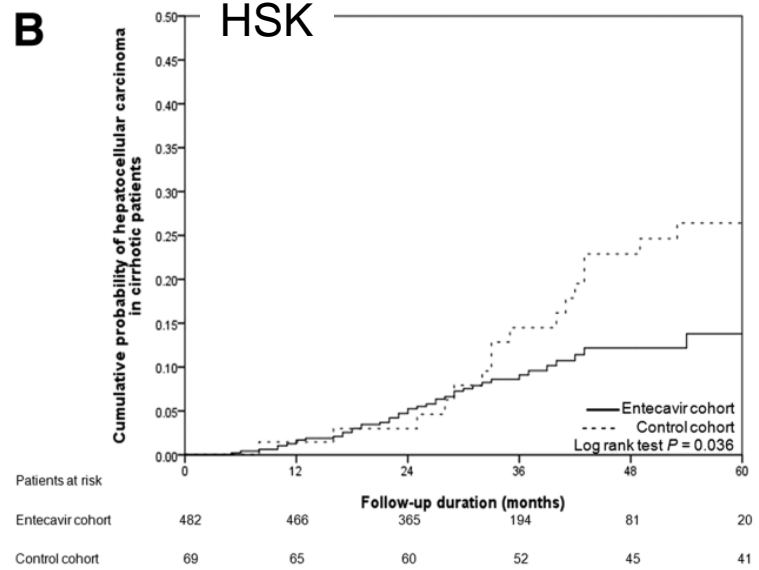
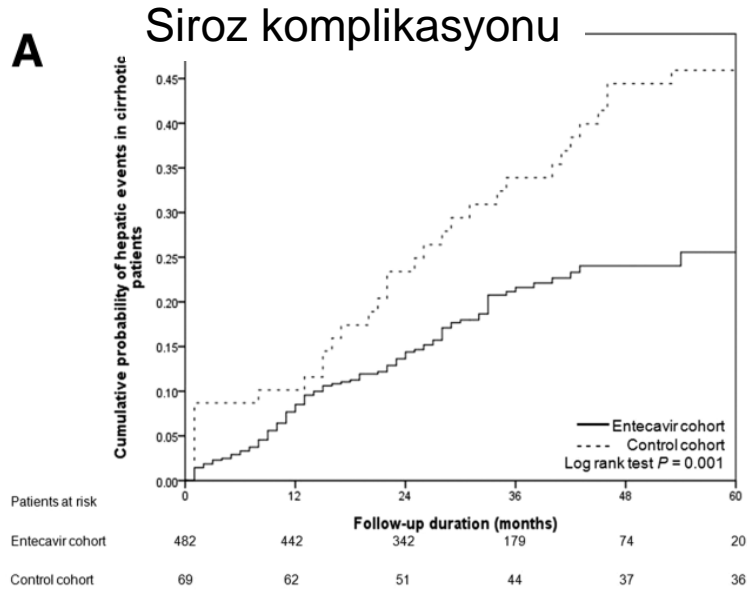
| n   | Time after entecavir initiation (Years) |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |
|-----|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| 275 | 182                                     | 268 | 182 | 237 | 159 | 187 | 126 | 142 | 100 | 102 | 75 | 68 | 37 |

# Hastalığın ilerlemesi LMV tedavisine cevap ve direnç gelişmesi ile yakından ilgilidir

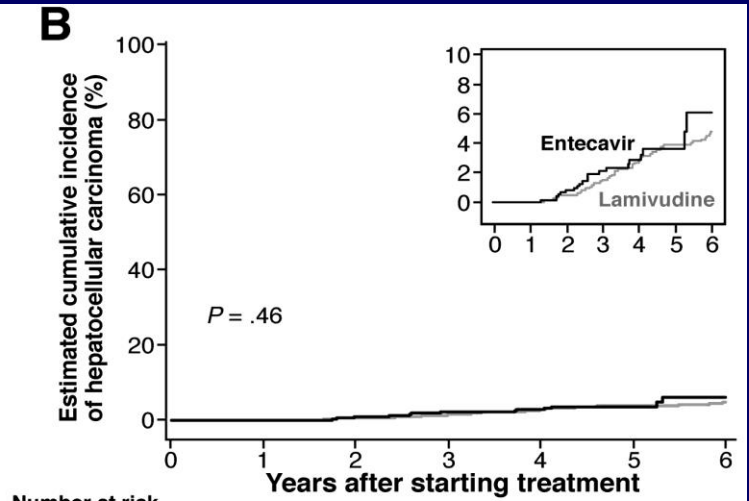
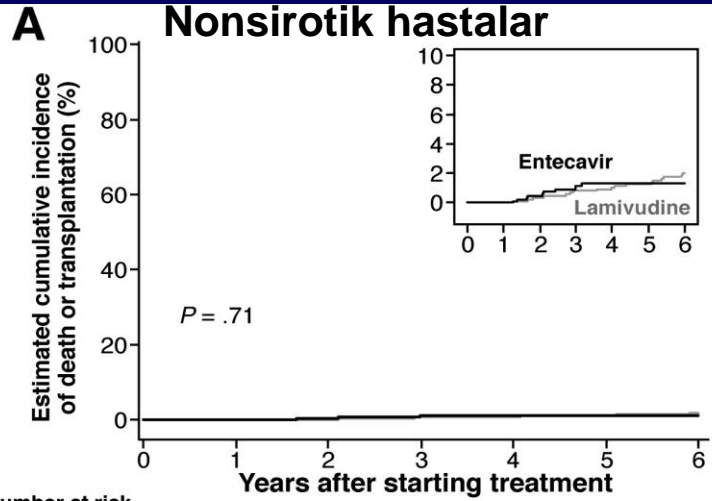


# 1446 ETV alan ve 424 kontrol hastası: 5 yıllık izleme sonuçları

“482 sirotik, 69 nonsirotik hastanın değerlendirilmesi”



# Lamivudine (3374 pts) vs Entecavir (2000 pts); İzleme ≤6 yıl

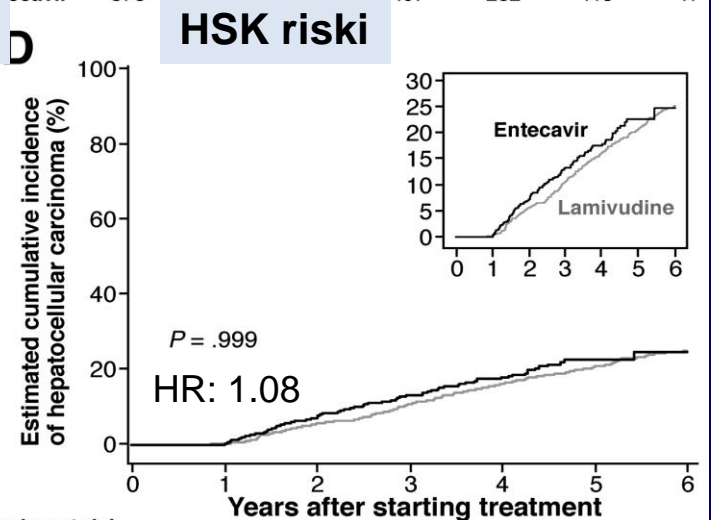
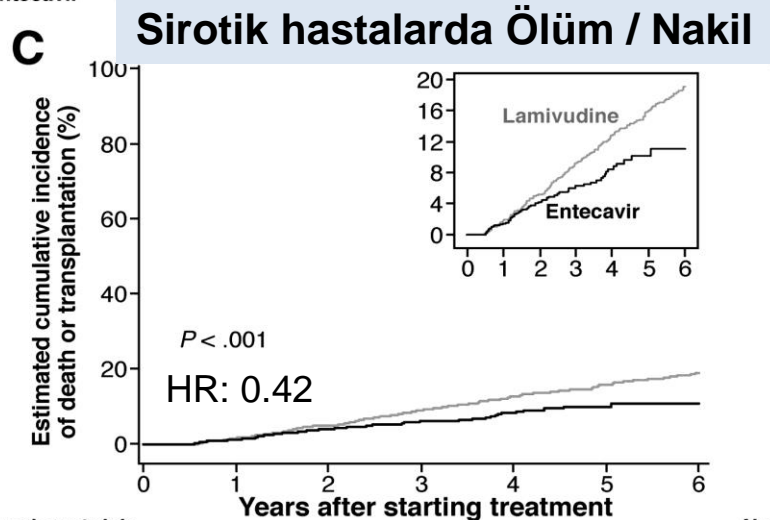


Number at risk

|            |     |     |     |     |     |     |     |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lamivudine | 878 | 878 | 872 | 855 | 842 | 823 | 779 |
| Entecavir  | 878 | 877 | 874 | 865 | 859 | 851 | 848 |

Number at risk

|            |     |     |     |     |     |     |     |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lamivudine | 878 | 878 | 869 | 845 | 821 | 795 | 751 |
| Entecavir  | 878 | 877 | 869 | 845 | 821 | 795 | 751 |



Number at risk

|            |     |     |     |     |     |     |     |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lamivudine | 860 | 846 | 813 | 748 | 695 | 662 | 578 |
| Entecavir  | 860 | 847 | 683 | 444 | 276 | 103 | 6   |

Number at risk

|            |     |     |     |     |     |     |     |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lamivudine | 860 | 845 | 775 | 688 | 616 | 656 | 485 |
| Entecavir  | 860 | 847 | 637 | 398 | 232 | 85  | 5   |

**Kr B Hepatiti**

- 302 eks %5.6
- 169 LT %3.1
- 525 HSK %9.8

**Ölüm / Kc Nakli**

Sirozlularda  
ETV > LMV

**HSK**  
Fark yok.

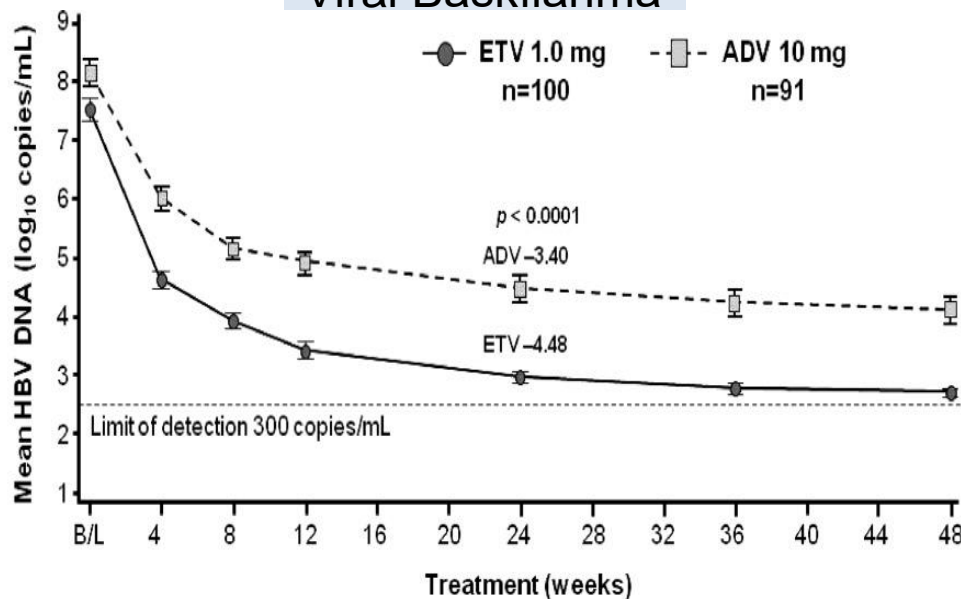
**ETV grubu**

- yaşlı
- HBeAg (+) az
- HBV DNA ↓
- Daha sık siroz

# Efficacy and Safety of Entecavir Versus Adefovir in Chronic Hepatitis B Patients With Hepatic Decompensation\*: A Randomized, Open-Label Study

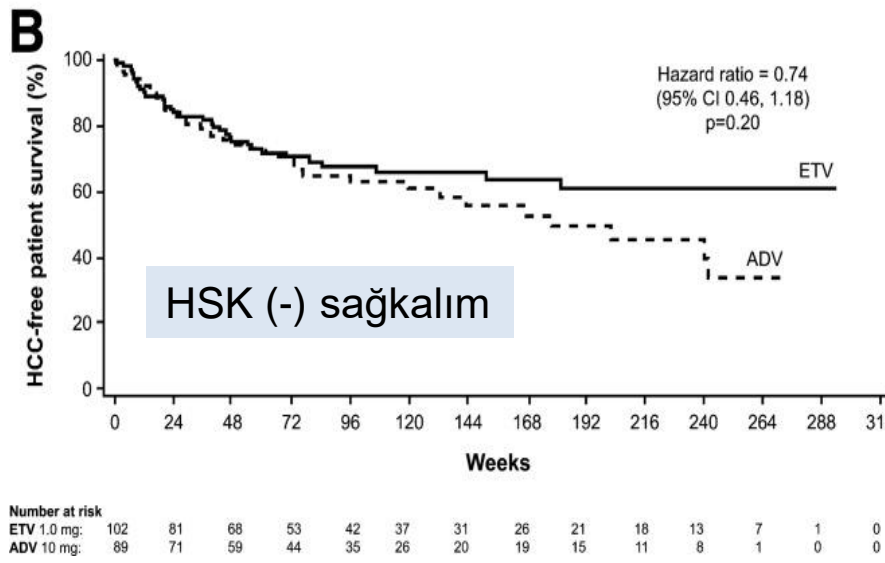
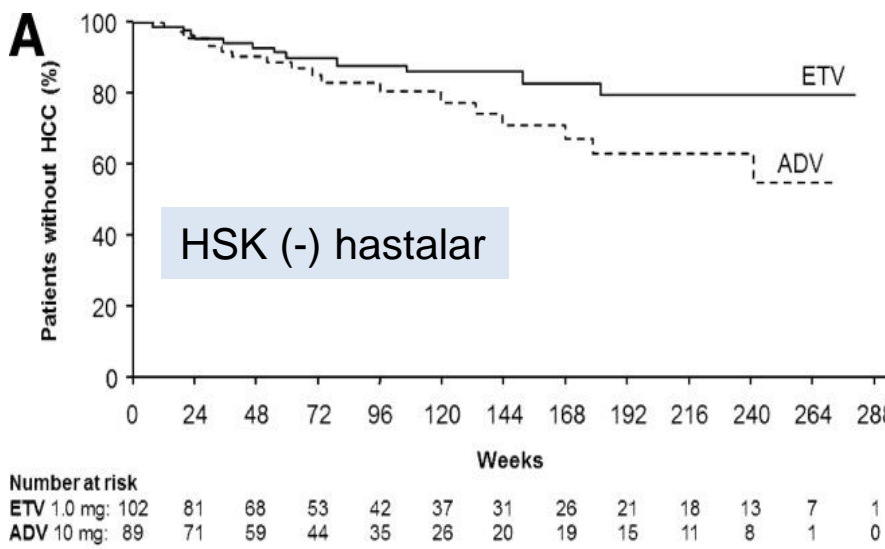
Yun-Fan Liaw, Maria Raptopoulou-Gigi, Hugo Cheinquer, Shiv Kumar Sarin, Tawesak Tanwandee, Nancy Leung, et al. *Hepatology* 2011; 59: 91-100.

## Viral Baskılanma

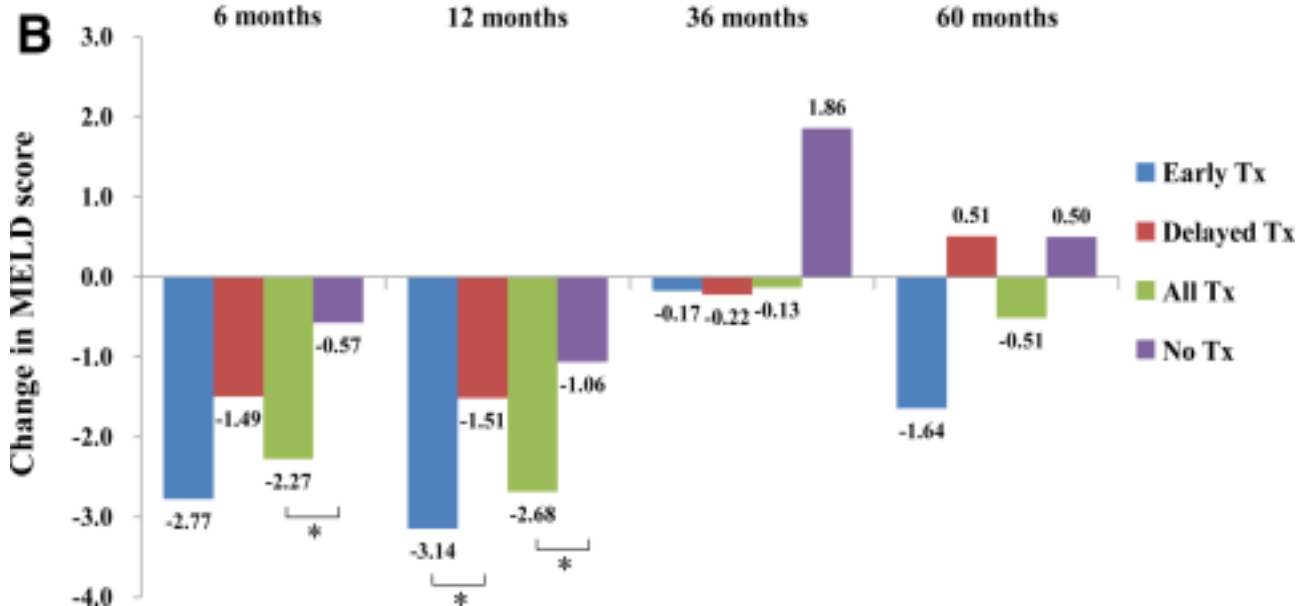
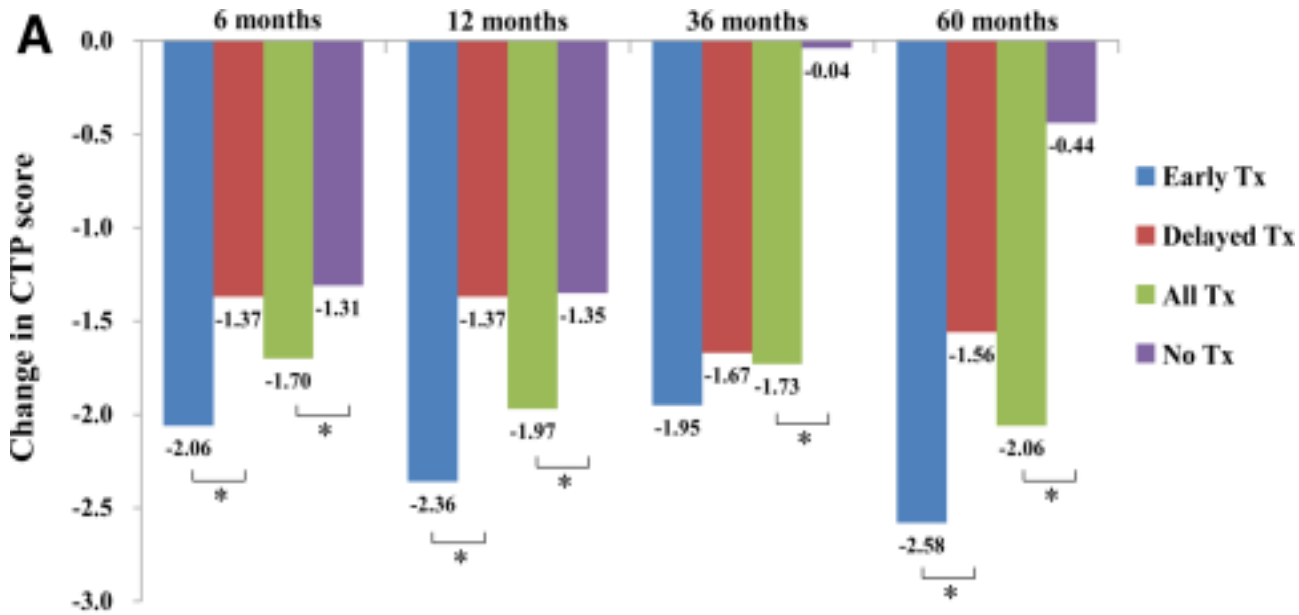


| Number with measurements |     |    |    |    |    |    |    |  |  |
|--------------------------|-----|----|----|----|----|----|----|--|--|
| ETV                      | 100 | 98 | 92 | 87 | 76 | 71 | 69 |  |  |
| ADV                      | 91  | 88 | 80 | 80 | 73 | 66 | 61 |  |  |

|                 | ETV  | ADV  |
|-----------------|------|------|
| CTP skoru (≥-2) | %32  | %24  |
| MELD skoru      | -2.6 | -1.7 |
| HSK             | %12  | %20  |
| Ölüm            | %23  | %33  |



\*CTP skoru ≥7, 191 hasta, 96 hafta tedavi



HBV- Dekomp. Siroz:  
Uzun süreli tedavi  
**707 hasta**

-284 tedavisiz  
-423 OAV (+)  
**LMV 203**  
**ETV 198**  
Diğer 22

5 yıl sağkalım  
-%60 vs %46

**%34 Kc Nakli  
adayı «delisted»**

CP skoru ve  
MELD skoru  
üzerine etkileri

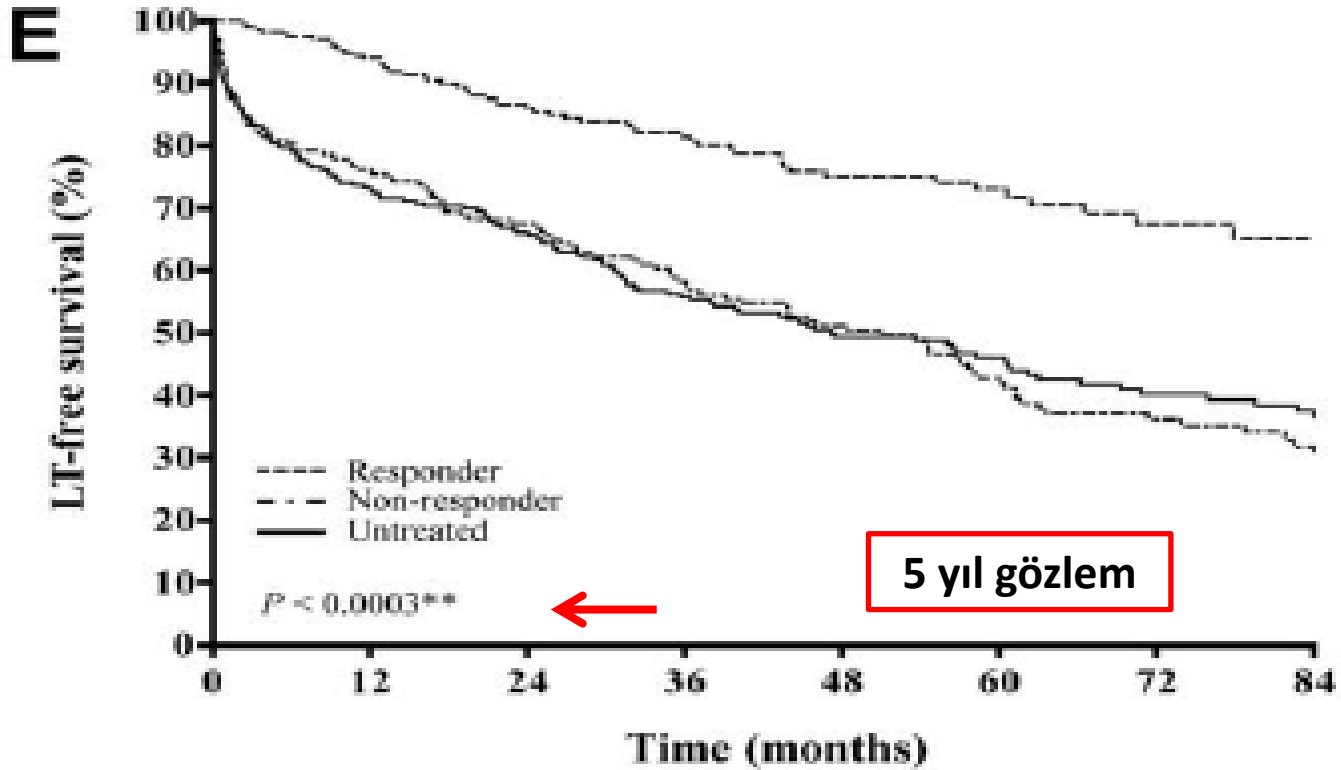
Erken başlanan  
tedavi daha  
etkilidir...

**Erken tedavi;** dekompanseasyonun ilk 3 ayı  
içinde başlanan OAV ilaç tedavisi

# Dekompanse Sirozda Oral Antiviral Tedavi

Child-Pugh B ve C de ve erken tedavide daha belirgin yarar

“Kore deneyimi”



|               |     |     |     |     |    |    |    |    |
|---------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| Responder     | 245 | 215 | 168 | 127 | 97 | 63 | 41 | 24 |
| Non-responder | 178 | 127 | 105 | 86  | 71 | 55 | 41 | 27 |
| Untreated     | 266 | 180 | 151 | 115 | 87 | 67 | 48 | 18 |

\*HBV DNA<400 IU/mL

\*LAM-ETV ağırlıklı

**HSK sıklığı benzer!**



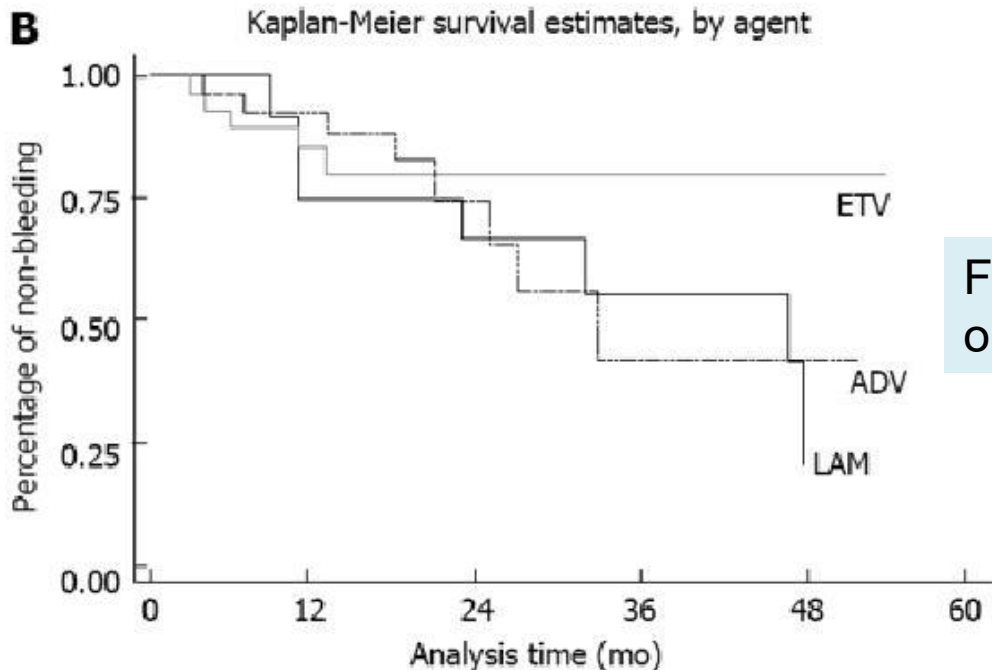
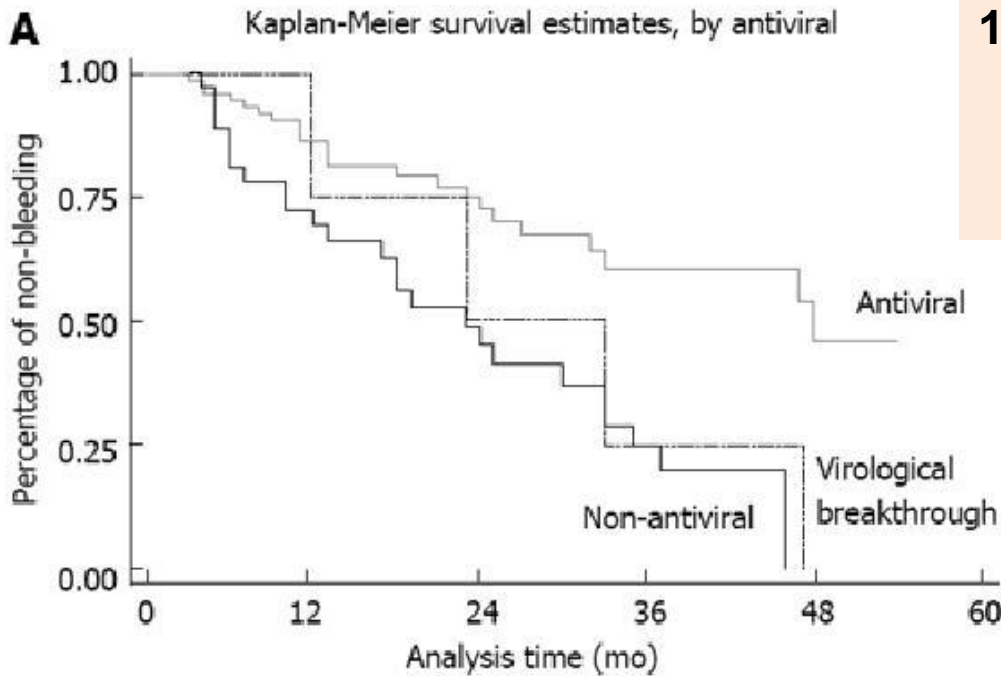
# 117 Özofagus varisi olan sirozlu hasta

79 OAV (NUCs) tedavi alan hasta

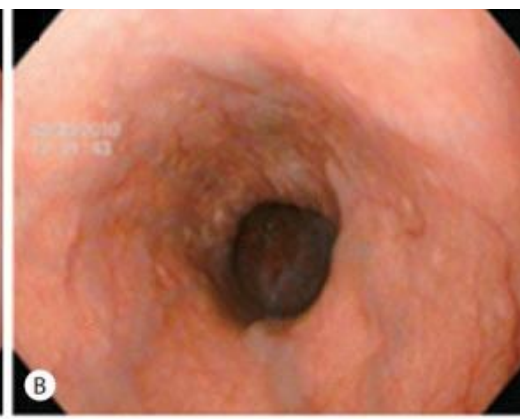
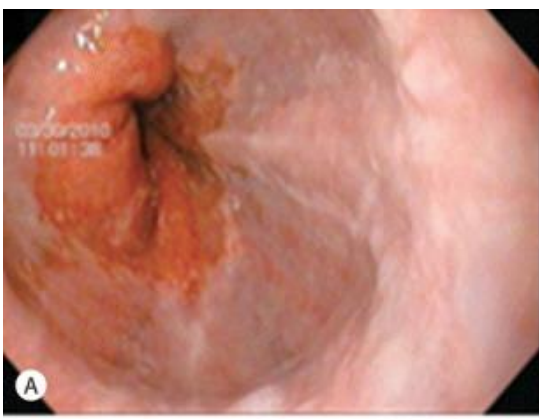
38 Tedavisiz kontrol

ETV (29), ADV (28), LMV (15) hasta

Takip süresince Varis Kanaması olmayan hastaların oranı ( $p < 0.001$ )



Farklı OAV ilaçlarla varis kanaması olmaksızın sağkalım oranları ( $p < 0.002$ )



Tedavi öncesi varisler

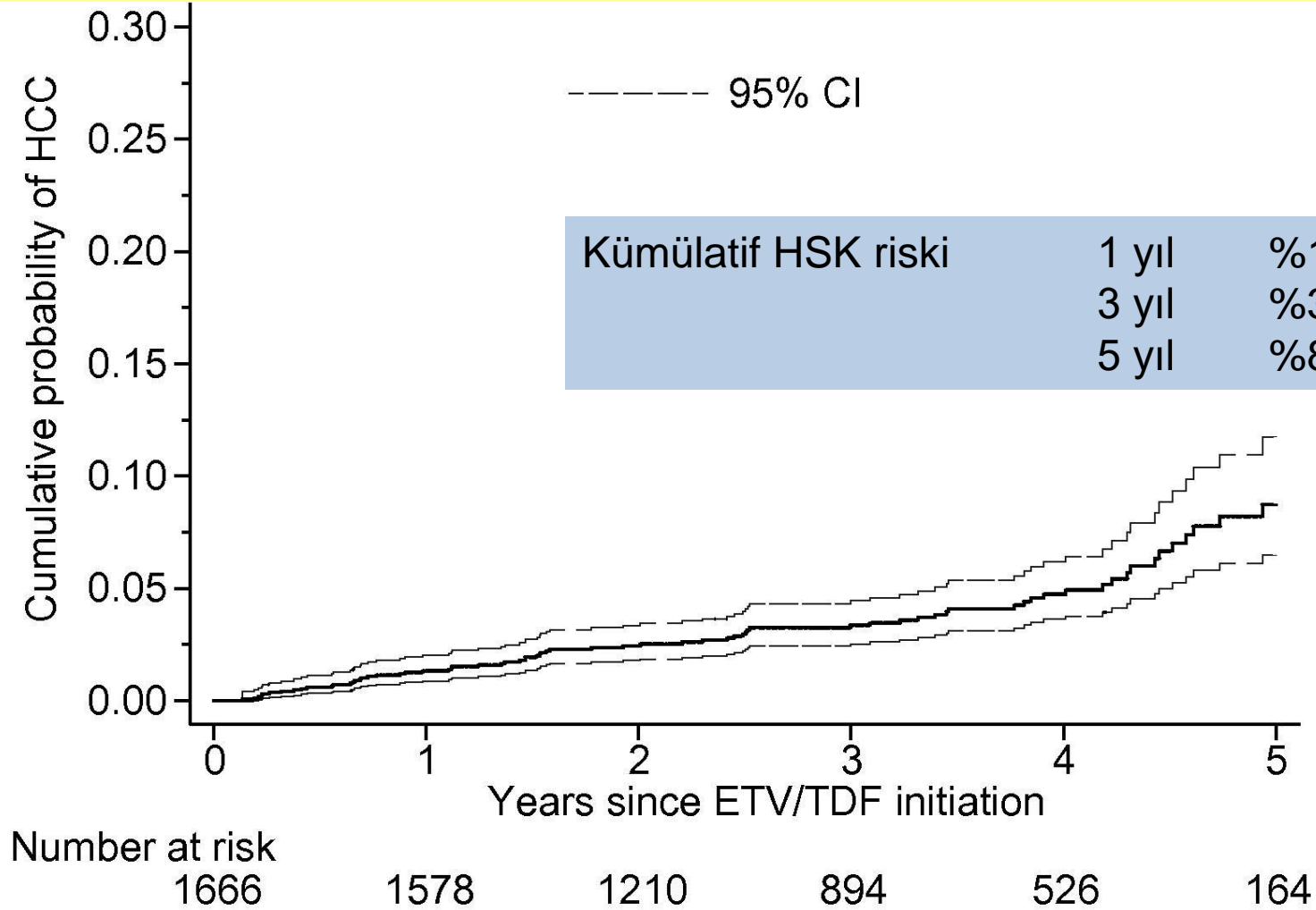


ETV tedavisi 2. yılı

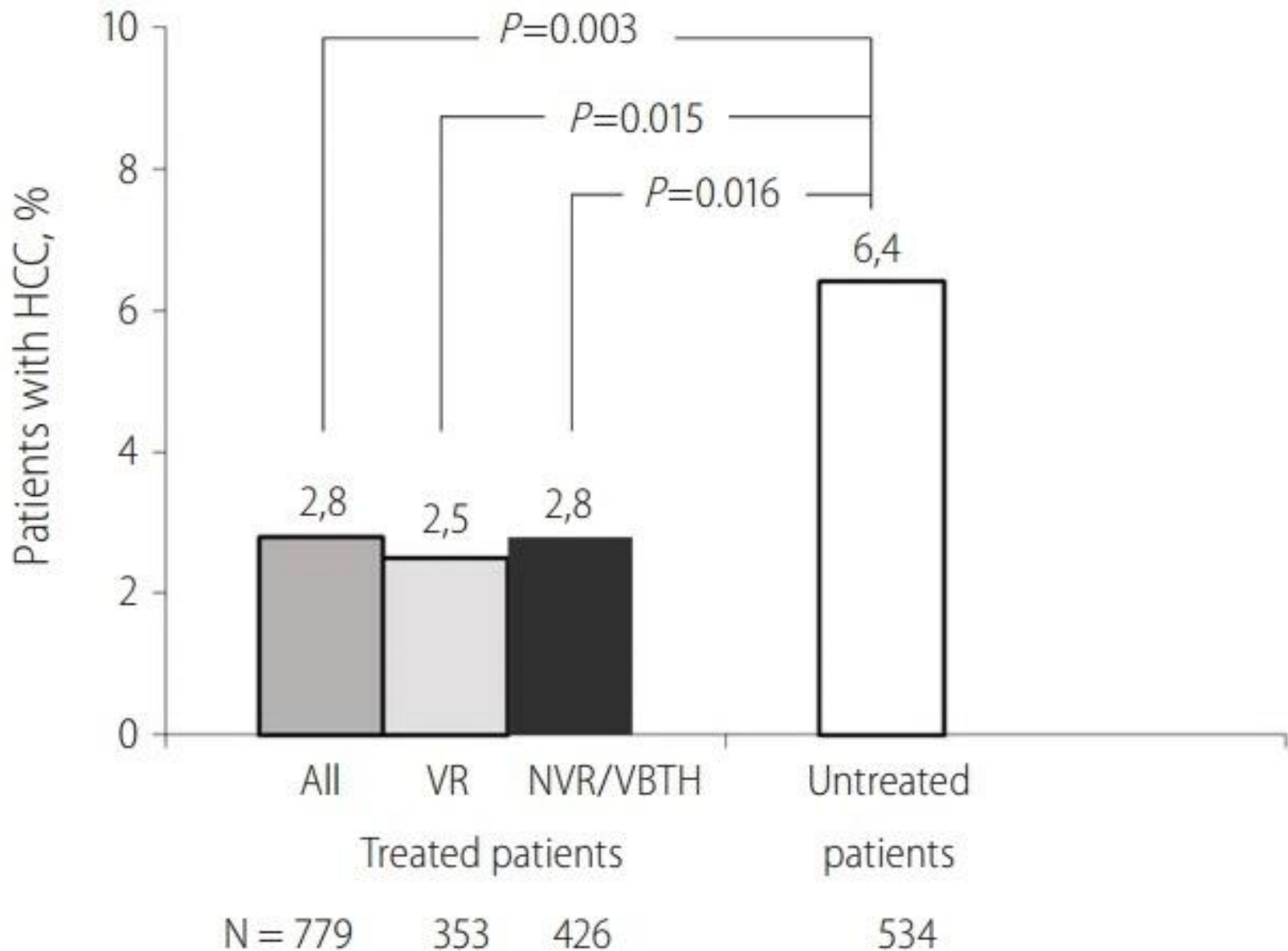


ETV tedavisi 4. yılı

**Entecavir veya Tenofovir Tedavisi Alan «Caucasion» Kronik B Hepatiti Hastalarında HSK Riski: 1666 hasta içeren çok merkezli Avrupa çalışması**  
%67 kronik B hepatiti, %39 kompanse siroz, %3 dekompanse siroz



# Oral antiviral tedavi alan kronik B hepatitli hastalarda HSK riski





S.Hawkings;

**Kara delikler yok.**

## **2012** *Sirotik evrede kronik B hepatiti tanısı (HBeAg negatif)*

- 2 yıl düzenli Entecavir 0.5mg 1x1 almış – sorunsuz.
- Kendiliğinden (veya bir başka doktor önerisi) ile ilacı kesmiş.

## **Şubat 2016** *(ETV kesildikten 3 ay sonra)*

- Fransa'da ailece kayak yapmaya gidiyorlar
- Halsizlik, sarılık , bacaklarda şişme, karın şişliği?
- Plt 168.000, Hb 16, Lök 6490. **ALT 1345, AST 1612 U/L, Tbil 12.3 mg/dl, (Dir bil 10.2), Alb 3.4g/dl, PT 16.6 sn (INR 1.3), AFP 50, CA 19-9 72 U/L. US-MR; (-). HBsAg 4234.4 IU/ml, HBV DNA PCR 22.920.000 IU/ml, HBeAg ve anti-HDV negatif. Anti-HAV IgM negatif.**
- **Entecavir 1x1mg** ve Ursosalk cp 2x1 başlanıyor.

MG, 41/E

KLİNİK SEYİR

3/2

|                    | ilk        | 1.ay      | 3. ay      | 6 ay       |
|--------------------|------------|-----------|------------|------------|
| T bilirubin(mg/dl) | 12.3       | 6.1       | 1.64       | 1.01       |
| Albumin(g/dl)      | 3.4        | 2.7       | 3.0        | 3.8        |
| PT/(INR)           | 16.4(1.4)  | 17.7(1.5) | 14.3 (1.1) | 13.3 (1.1) |
| ALT/AST(U/L)       | 1345/1612  | 412/514   | 48/65      | 31/37      |
| AFP(IU/ml)         | 50         | 352       | 84         | 26         |
| HBV DNA(IU/ml)     | 22.920.000 | 40830     | 362        | 40         |

US ve dinamik MR: YKL yok.

## **ŞANSLI HASTA**

- Kompanse siroz, “Entecavir” ile remisyonunda
- Kara delik eşiğinden yeniden hayata dönüş...
- Daha geç sonuçları ?

## **YÜKSEK AFP DÜZEYLERİ**

- Olumsuz Prognoz
- Genellikle karaciğer nakli gerekir
- Medikal tedavi ile düzelme sağlanabilir.

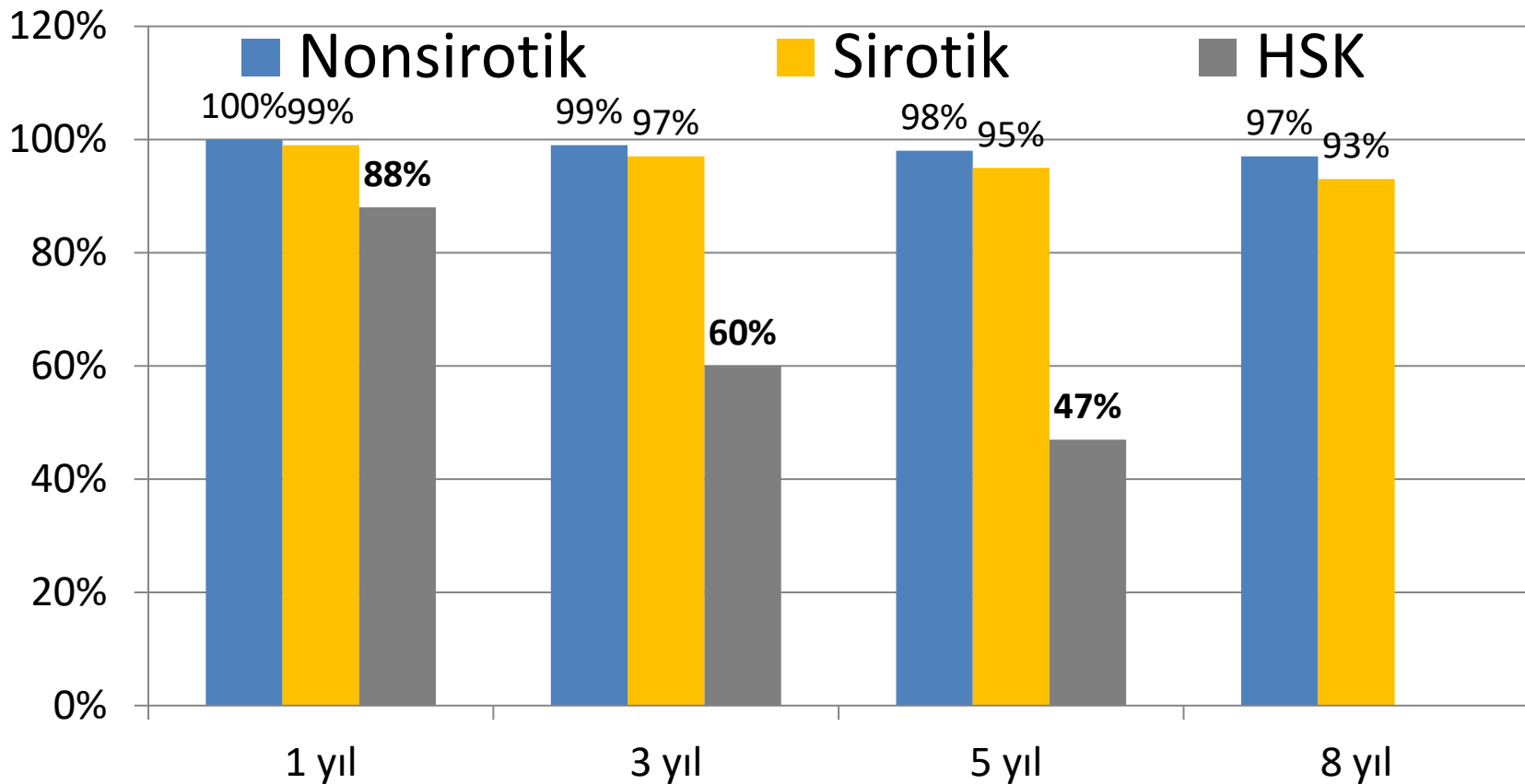


# KRONİK B HEPATİTİ TEDAVSİNDE SORUNLAR

## “KARA DELİKLER”

- **Hastanın düzenli takibi bırakması** 1
  - İnaktif HBV infeksiyonu tanısı doğru konulmalı
  - Hastanın en az yılda bir kez kontrolü şarttır
  - Biyopsi yerine noninvazif fibrozis testleri
- **Hastanın uzun süreli oral AV ilaçla tedaviye uyum sağlayamamayı/intolerans** 2
  - Oral AV ilaç tedavisi asla ilgili uzmana danışılmadan kesilmemelidir
  - Sirozlu hastalarda tedavi ömür boyudur.
- **HSK için hasta takibindeki aksama/yetersizlikler** 3

1954 erişkin, beyaz hasta; kronik hepatit veya kompanse siroz  
Başlangıçta HSK yok, >12 ay ETV veya TDF tedavisi (Ort. 6 yıl)  
Erkek %71, OAV ilaç naif %58, Sirotik %27, **HSK gelişen 118 hasta**



**-Uzun süreli ETV veya TDF tedavisi ile sağlanan mükemmel sağkalım oranları**  
**-HSK gelişen hastalarda ciddi olarak sağkalım oranlarında azalma**

# NE ZAMAN TEDAVİ KESİLEBİLİR?

## HBeAg (+) Kronik B Hepatiti

- **HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu** sonrası en az 6-12 ay pekiştirme (“consolidation”) tedavisi yapıldıktan sonra ???

## HBeAg (-) Kronik B Hepatiti

- **HBsAg negatifliği** veya **HBsAg/anti-HBs serokonversiyonu** sonrası 6-12 ay pekiştirme tedavisi yapıldıktan sonra

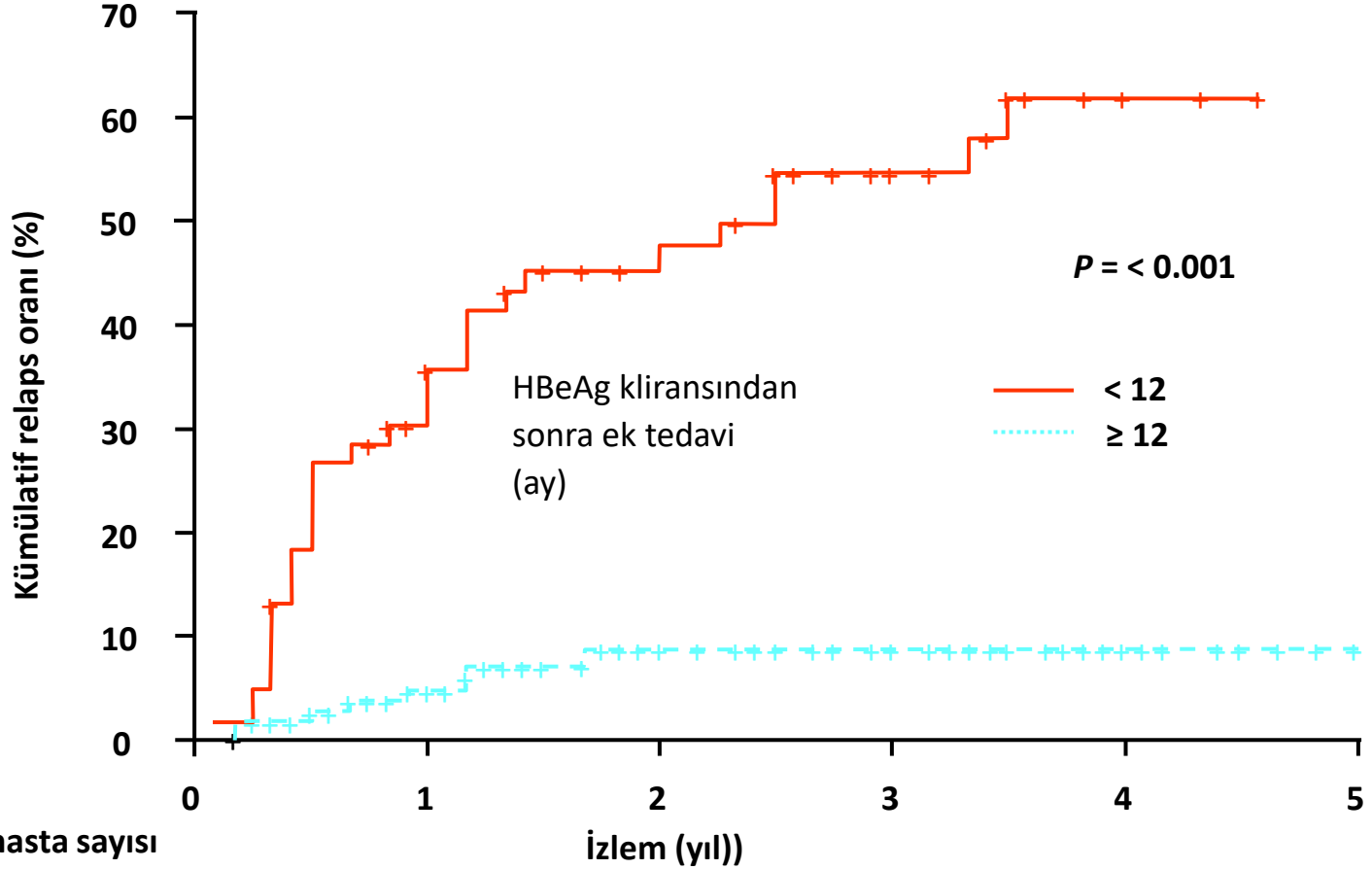
## SİROZLU HASTALARDA

- **HBeAg pozitif veya negatif tedavi kesilmemelidir (ömür boyu?)**  
(HBsAg/anti-HBs serokonversiyonundan sonra 12 ay pekiştirme tedavisi yapıp kesilebilir mi? Yeterli veri yok...)

# Oral antiviral tedavide konsolidasyon süresinin önemi

≥12 ay konsolidasyon tedavisinde kümülatif relaps oranları daha düşük

Ortalama izlem 53 ay



Risk altındaki hasta sayısı

< 12 ay

61

61

34

23

14

2

≥ 12 ay

117

117

81

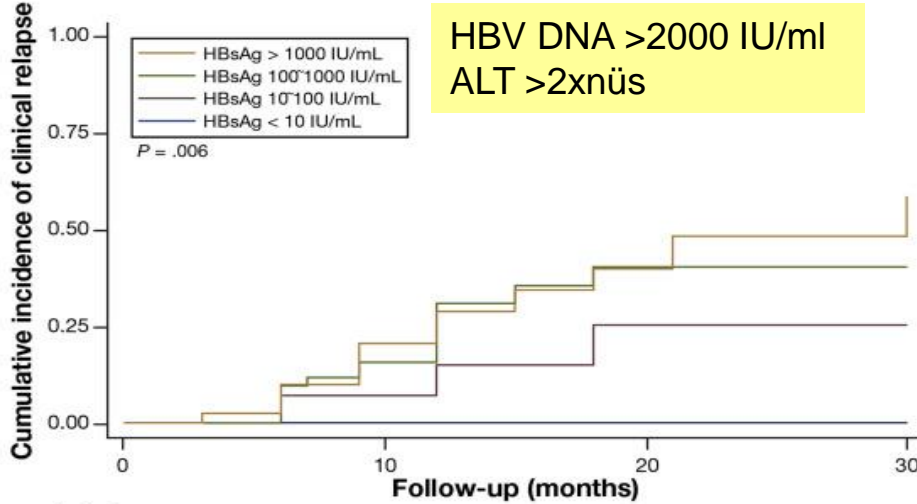
49

33

12

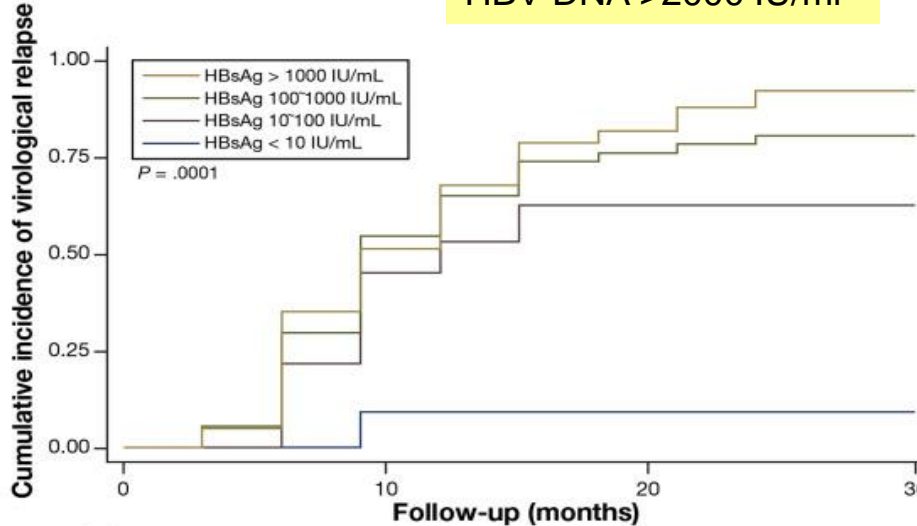
# Kantitatif HBsAg (IU/ml) Düzeyi ve Nüks

**A**



| Number at risk | 0  | 10 | 20 | 30 |
|----------------|----|----|----|----|
| <10 IU/mL      | 11 | 10 | 6  | 2  |
| 10-100 IU/mL   | 14 | 12 | 7  | 2  |
| 100-1000 IU/mL | 56 | 39 | 24 | 8  |
| >1000 IU/mL    | 43 | 29 | 21 | 5  |

**B**



| Number at risk | 0  | 10 | 20 | 30 |
|----------------|----|----|----|----|
| <10 IU/mL      | 11 | 9  | 6  | 1  |
| 10-100 IU/mL   | 14 | 7  | 4  | 1  |
| 100-1000 IU/mL | 56 | 22 | 11 | 1  |
| >1000 IU/mL    | 48 | 18 | 6  | 1  |

**71 HBeAg, 92 anti-HBe (+) kronik B hepatiti hastası- ETV tedavisi**

≥3 yıl HBV DNA negatif olan;  
-HBeAg (+) 37 hasta  
-anti-HBe (+) 118 hasta

**Tedavi sonrası izleme (2 yıl)**

-Klinik nüks %49.2 - %39.2\*  
-Virolojik nüks %81.7 - %77.4\*

**HBeAg negatif hastalarda**

ETV tedavisi kesildiğindeki  
**Kantitatif HBsAg (IU/ml) düzeyi ile Virolojik (P=0.0001) ve Klinik Nüks (p=0.006) arasında kuvvetli ilişki...**

**HBsAg <10 IU/ml olan 11 hastada Nüks yok....**

\*HBeAg negatif hastalar

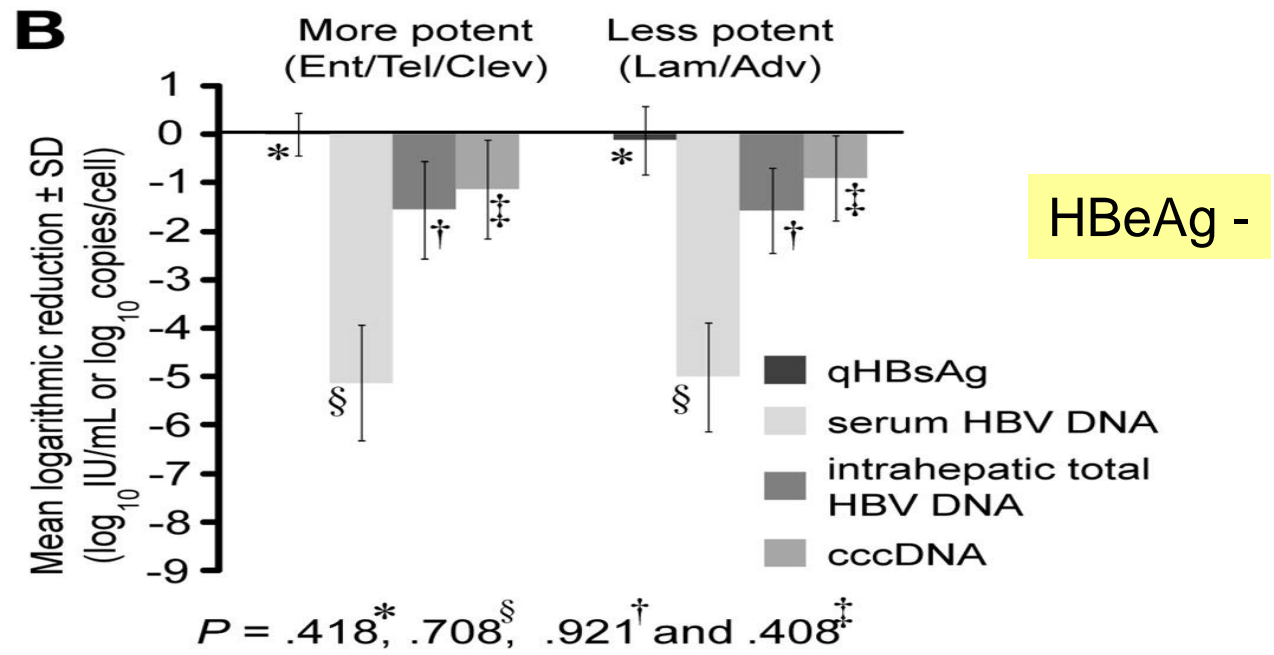
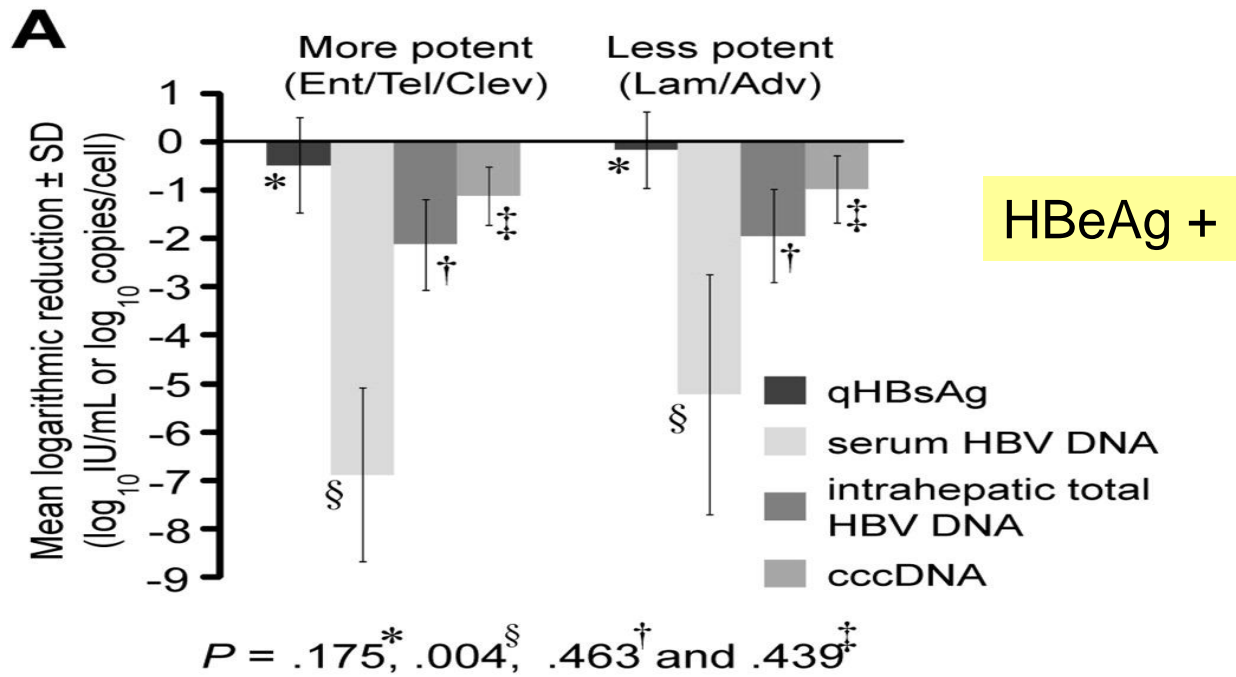
# Kantitatif HBsAg Ölçümü (IU/ml): Klinik Yararları

## Nükleoz(t)id Analogları (NUC) ile Tedavi

- **HBeAg (+) hastalar**
  - İlk 12-48 haftada HBsAg'nin  $>1\log 10$  azalması HBsAg kaybının işaretidir.
- **HBeAg (-) hastalar**
  - HBsAg'deki azalma çok yavaş olur.
  - Uzun süreli ( $\geq 3$  yıl) konsolidasyon tedavisi sonrası HBsAg  $<100$  IU/ml olması tedavi kesildikten sonra cevabın devam edeceğini ve olası HBsAg kaybını düşündürür.
  - Bazal HBsAg düşük olan hastalarda tedaviye cevap daha yüksektir.
- **PegIFN ve NUC kombine tedavi alan hastalar**
  - İlk 12 haftada HBsAg (IU/ml)  $<1\log$  azalma HBsAg kaybı için NPD'si yüksek bir veridir.

*Cornberg et al. J Hepatol 2016*  
*Cho J-Y et al KJIM 2016*

# **Virolojik kür (cccDNA eliminasyonu)**





**Entry inhibitors:**

e.g. Myrcludex, ezetimibe, cyclosporine derivatives...

**siRNA:**

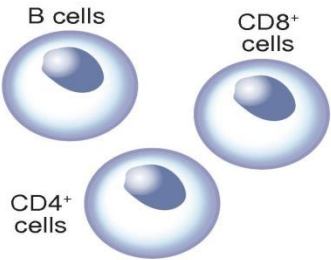
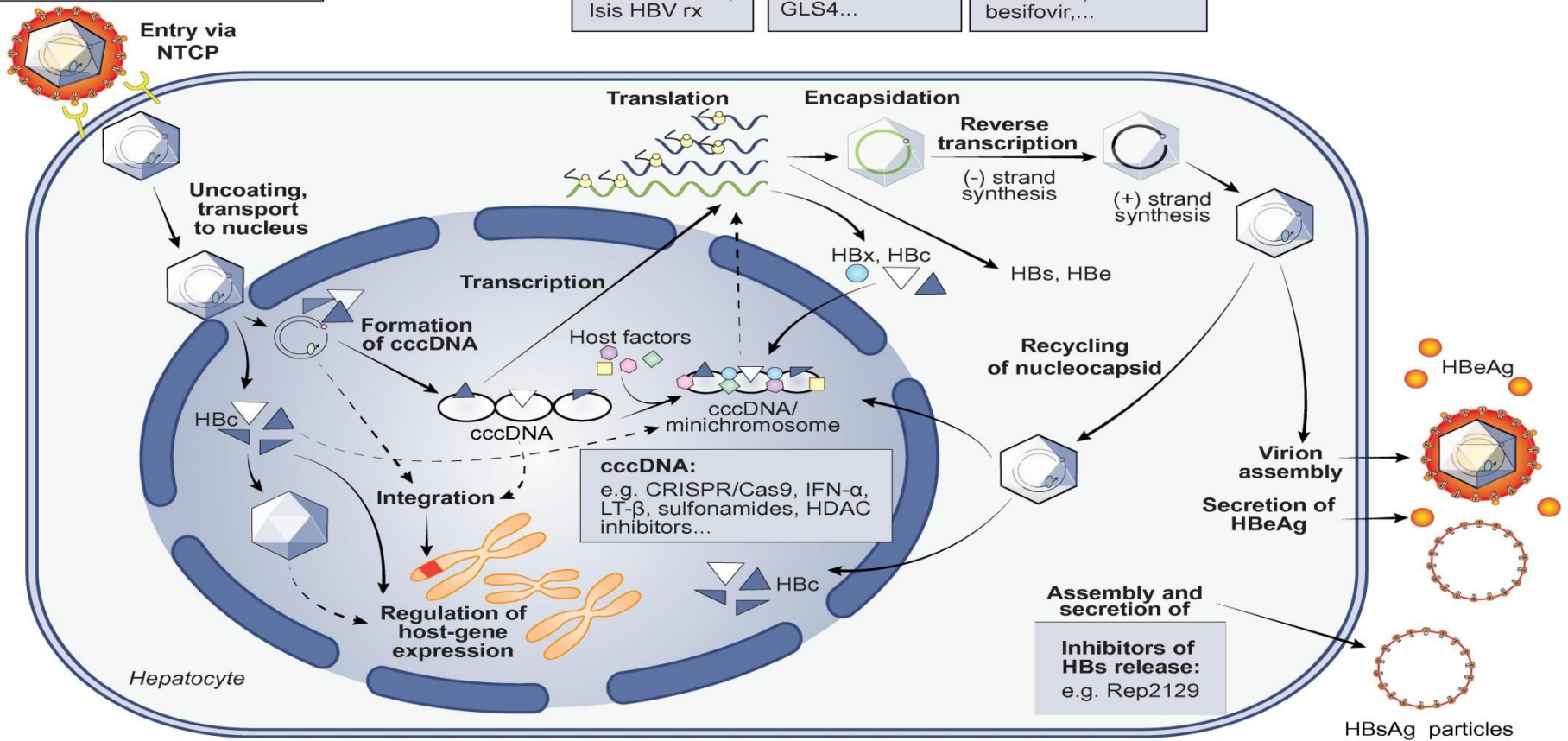
e.g. ALN-HBV, TKM-HBV, ARC-520/521, Isis HBV rx

**CpAM:**

e.g. NVR 3-778, AT-130, BAY41-4119, GLS4...

**NUC:**

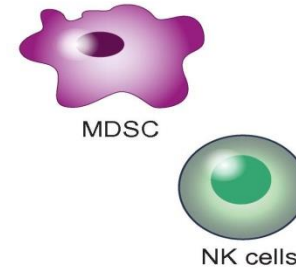
e.g. TAF (GS7340), AGX-1009, CMX-157, besifovir,...

**Adaptive immune responses****Immune modulation:**

**- PRR agonist or immune-stimulator:**  
e.g. GS9620, TLR8-L, SB9200, CYT107, INO1800

**- PD1/PDL1 or CTL4A inhibitors:**  
e.g. Nivolumab, Pidilizumab, MEDI-4736, Lambrolizumab, MPDL3280A, AMP-224

**- Therapeutic vaccine:**  
e.g. TG-1050, GS4774, DV601, Altravax HBV, Chimigen

**Innate responses**

# SONUÇLAR

Potent/direnç bariyeri yüksek OAV ilaçlarla (ETV ve TDF) uzun süreli kronik B hepatiti tedavisi;

- Karaciğer sirozuna gidişi
- HSK gelişmesini
- Dekompansasyonu
- Mortalite riskini azaltır, önler...
- Sirozlu hastalarda fibroziste gerileme sağlar.
- Karaciğer nakli ihtiyacını azaltır (donör havuzuna katkı)
- Postransplant HBV nüksünü engeller.
- Sağkalımı olumlu yönde etkiler.
- **Tedavi boyunca kontrol muayenesi ve testler aksatılmamalı**
- **İlgili uzman kararı olmadan tedavi kesilmemeli/değiştirilmemeli ve ilaçlar mutlaka düzenli kullanılmalıdır.**

# Kırmızı Antijenin Hikayesi!

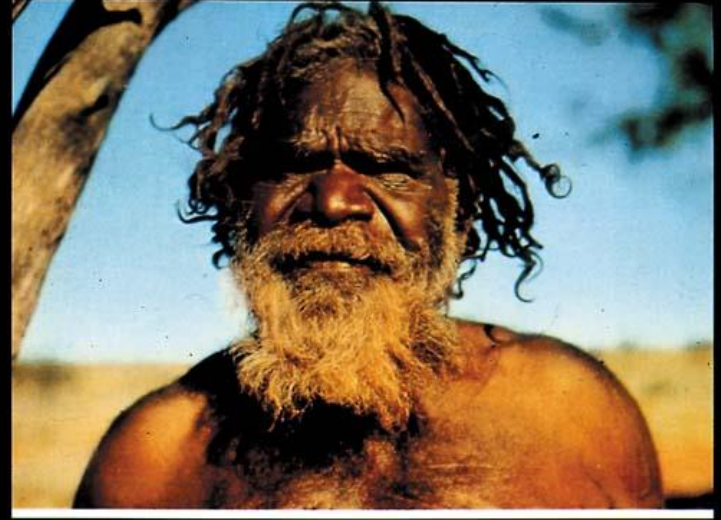
1964

- BS Blumberg
- HJ Alter
- S Vischnis

**Au Antijeni**

1970

•HBsAg



*Dikkatiniz için teşekkürler....*