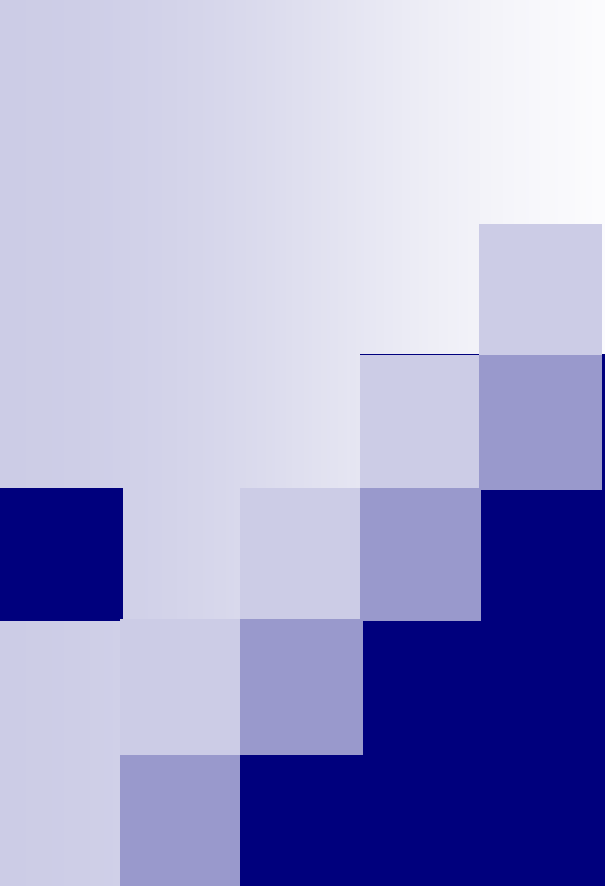
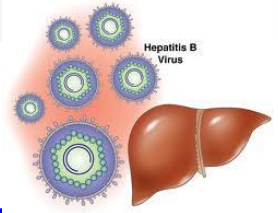




Kronik Hepatit B de İnterferonlar

Dr.Saadet Yazıcı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve
Araştırma Hastanesi



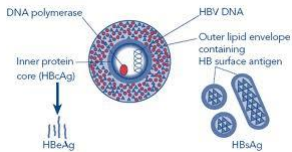
Tedavinin Amacı

Tedavinin başarısı

**Biyokimyasal iyileşme
(ALT normalizasyonu)**

Virusun baskılanması

Virusun tam eradikasyonu



**“cccDNA nükleus içinde kaldığından
tam eradikasyon yok”**

**Yaşam kalitesinde
iyileşme**

**Karaciğer histolojisinin
düzelmesi**

HBeAg serokonvesiyonu

**HBsAg
serokonversiyonu**

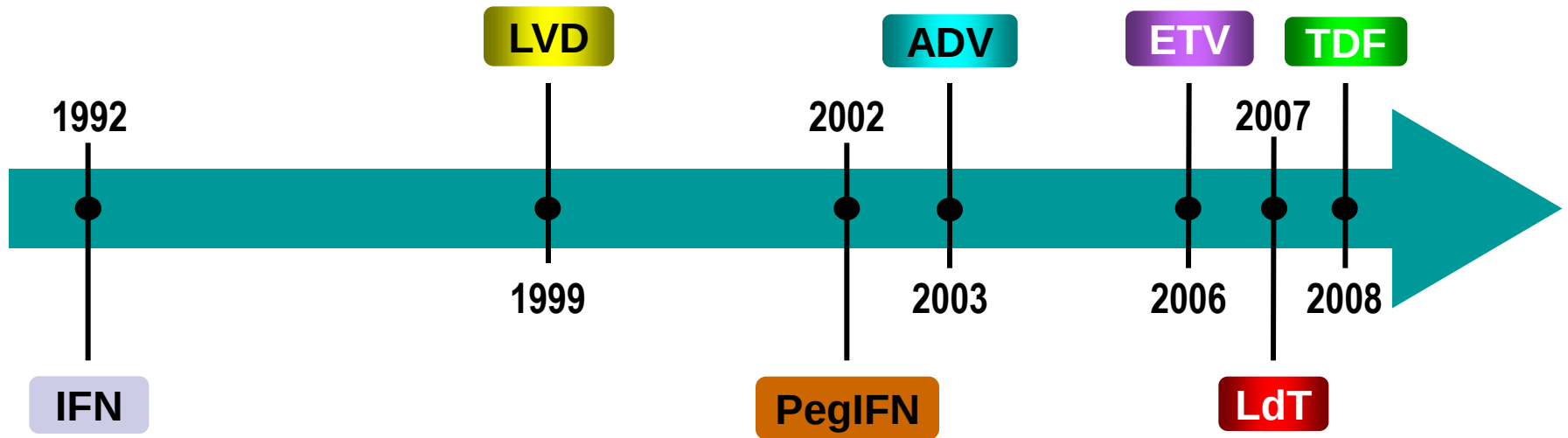
Tedavinin amacı

**HBsAg kaybı ve serokonversiyon,
tedavi başarısında ulaşılması
güç “son” nokta**

Tedavi endikasyonları

- Serum HBV DNA seviyesi
- Serum ALT seviyesi
- Karaciğer hastalığının ciddiyeti
- HBV DNA seviyesi 2000 IU/ml altında olan, serum ALT seviyeleri normalin üstünde olan ve karaciğer biyopsisinde orta ve ciddi nekroinflamasyon ve orta derecede fibrozisi olan hastalarda tedavi düşünülmeli

HBV Tedavisinin Gelişimi



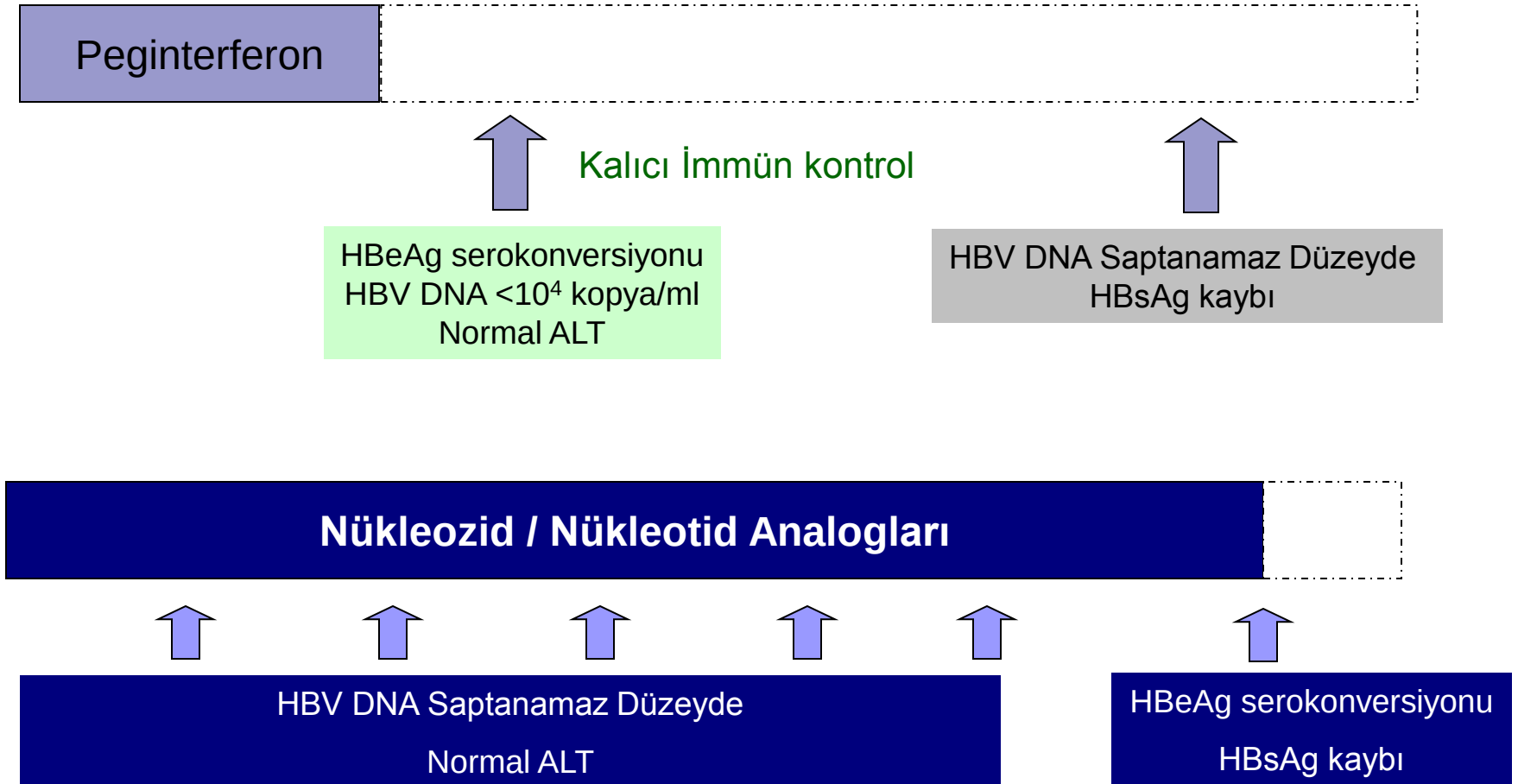
Criteria	AASLD (2007)	APASL (2008)	EASL (2009)
HBV DNA treatment threshold (IU/ml)	20,000	20,000	2,000
- HBeAg(+)			
- HBeAg(-)	2,000 – 20,000	2,000	2,000
Normal ALT range	Use revised, lower, range (30 IU/l M, 19 IU/l F)	-	-
Main factor in decision to treat	HBV DNA and ALT	HBV DNA and ALT	HBV DNA, ALT and histological grade and stage
Biopsy	Consider in certain groups	Consider in certain groups	Recommended for diagnosis
Recommended therapy	HBeAg(+): ADV, ETV or pegIFN- α are preferred initial treatments HBeAg(-): As above	HBeAg(+): Use ADV, ETV, LdT, LVD or (peg) IFN- α . Thymosin α -1 also an option HBeAg(-): As above	HBeAg(+): pegIFN- α (finite duration only) or ETV/TDF (finite or long-term duration) HBeAg(-): As above

Table 5: Similarities and differences in guideline treatment recommendations

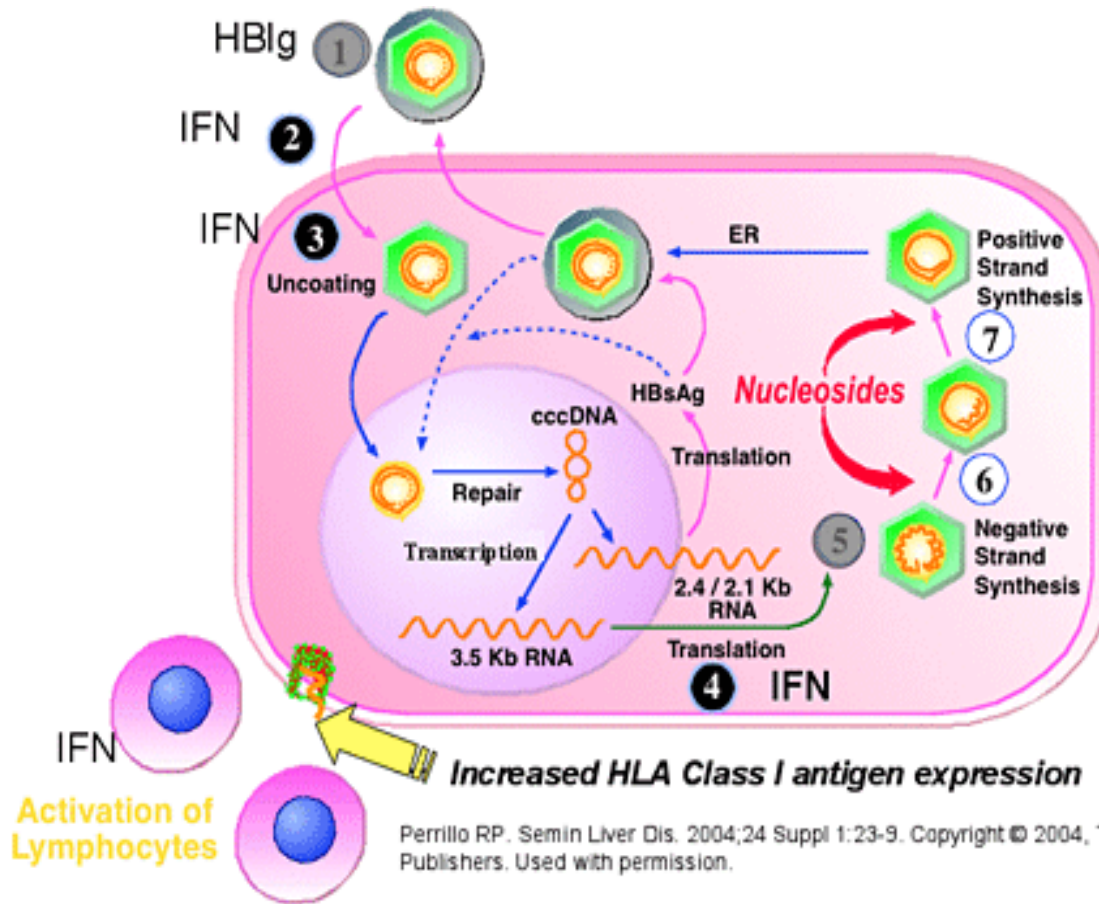
Criteria	Turkish VHSD (2007)	Turkish TASL (2007)
HBV DNA treatment threshold (IU/ml)	20,000	2,000-20,000
- HBeAg(+)		
- HBeAg(-)	2,000	2,000-20,000
Normal ALT range	-	-
Main factor in decision to treat	HBV DNA, ALT [only in HBeAg(+)] and biopsy	HBV DNA, ALT, and biopsy
Biopsy	Biopsy evidence needed to treat	Biopsy evidence needed to treat
Recommended therapy	HBeAg(+): ADV, ETV, LVD or (peg)IFN-α HBeAg(-): As above	HBeAg(+): ADV, ETV, LVD or pegIFN-α. ETV superior to ADV. PegIFN-α not preferred if age > 50 years and ALT < 2 x ULN, or HBV DNA > 2 x 10⁸ IU/ml HBeAg(-): As above

KHB de Tedavi Stratejileri

Tedavi süreleri



İnterferonun etki mekanizması



1-Anti viral etki

2' -5' oligoadenil sentetaz ve protein kinaz indüksüyonu yapar → viral RNA sentezini ve viral protein sentezini durdurur

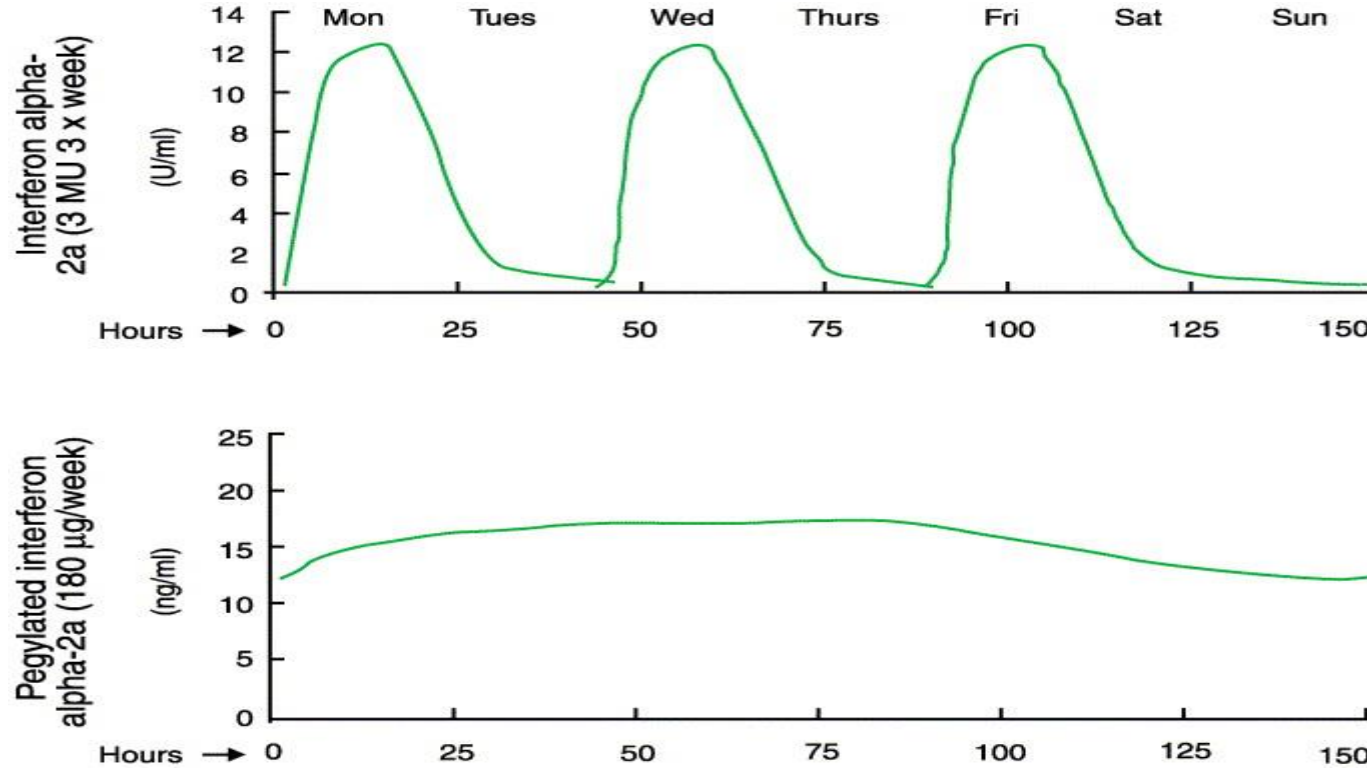
2-İmmünmodulatör etki

Hücre yüzeyindeki MHC antijenlerinin ekspresyonunun arttırırlar. Sitotoksik T lenfositleri MHC sınıf 1 moleküllerini taşıyan hücreleri hedef alır ve infekte hepatosit yok olur.

3-Anti proliferatif etki :

HBV DNA sentezini inhibe ederek ve antiviral enzimleri aktive ederek direk antiviral etki

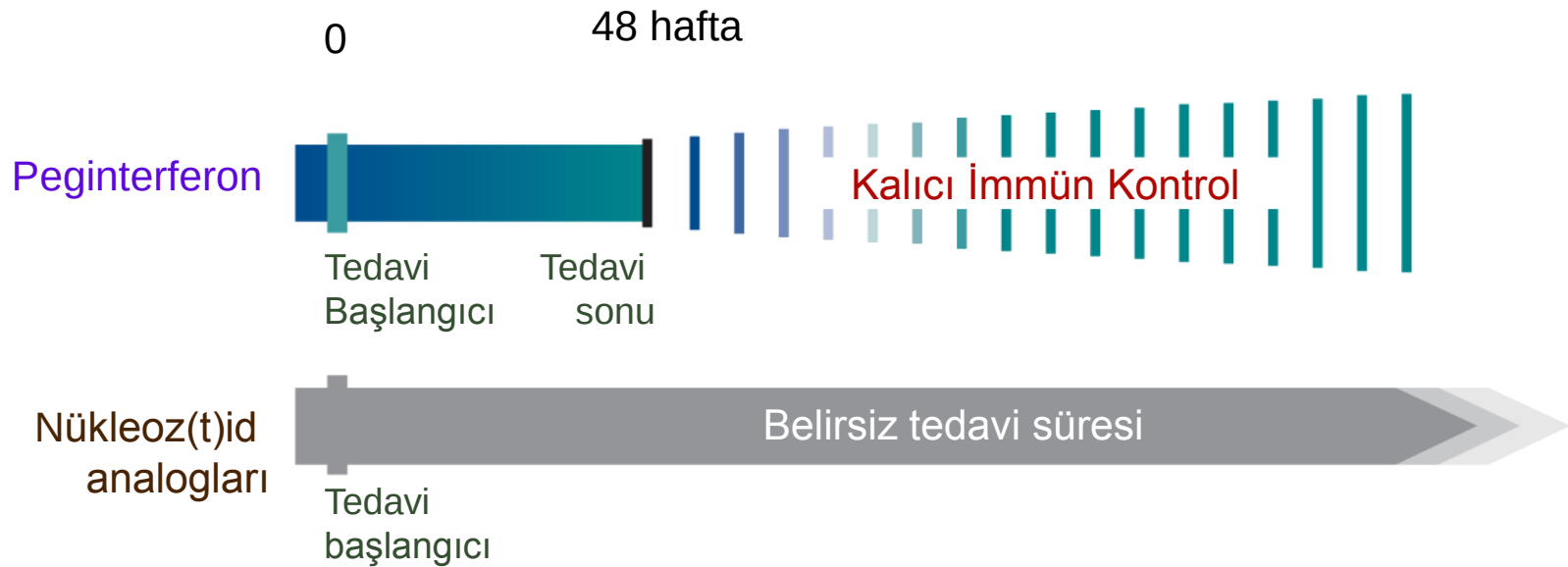
Perrillo RP. Semin Liver Dis. 2004;24 Suppl 1:23-9. Copyright © 2004, Thieme Medical Publishers. Used with permission.



İnferonların plazma konsantrasyonları

Standart IFN molekülüne polietilen glikogol bağlanması ile PEGİFN vücuttan geç atılması sağlanır

Belirli Tedavi Süresi – Ömür Boyu Tedavi



KHB tedavi yöntemleri değerlendirme

	Avantajlar	Dezavantajlar
Peg IFN	■Tedavi süresinin belirli olması ■Tedavi sonrası cevabın daha kalıcı olması ■HBsAg kaybı (%5–%8) ■İlaç direnci olmaması	■Enjeksiyon ■Yan etki profili ■Maliyet ■Her olguda kullanılamaması
Antiviral Ajanlar	■Oral kullanım ■Yan etki profili ■Kuvvetli viral süpresyon	■İlaç direnci ■Kullanım süresinin belirsizliği ■Uzun süre kullanımda maliyet ■Tedavi kesiminde alevlenme

1.EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. Journal of Hepatology 2009; 50: 227–242.

2.Patrick Marcellin et al.Sustained Response of Hepatitis B e Antigen-Negative Patients 3 Years After Treatment with Peginterferon Alfa-2a. Gastroenterology 2009;136:2169–2179

İnterferonların yan etkileri:

- Başlangıçta grip benzeri şikayetler
- Yorgunluk, halsizlik
- İştahsızlık
- Bulantı
- Kilo kaybı
- Saç dökülmesi
- Ruhsal değişiklikler ve depresyon
- Kemik iliği depresyonu
- Otoimmün hastalıklara karşı otoantikörlerin artışı

İFN ların kontrendike olduğu durumlar

- Aktif psikiatrik hasta
- Anamnezinde intihar giriřimi
- Otoimmün hastalık
- Ciddi lökopeni ve trombositopeni
- Eřlik eden ciddi sistemik hastalıklar
- Dekompanse siroz

,

Doz ve Tedavi süresi

- Standart interferon hergün veya haftada 3 kez I.M. veya S.C. yoldan
İnterferon alfa 2a
İnterferon alfa 2b
- Pegile interferon haftada bir kez S.C uygulama
Peginterferon alfa 2a 180 µg
Peginterferon alfa 2b 1.5 µg/kg

- Standard IFN alfa HBeAg(+) hastalarda subkütan 5 milyon Ü/ gün veya 10 milyon Ü haftada 3 kez 16 hafta.
- Tedavi 32 haftaya kadar uzatılan çalışmalar var
- Tedavi süresinin uzatılması daha çok HBe Ag negatiflerde düşünülmeli
- HBeAg(-) lerde optimal tedavi süresi bilinmiyor
- Günümüzde pegileinterferonlar tedavide tercih edilmekte
- HBeAg(+) lerde PEG IFN 48 hafta
- HBeAg(-) lerde de günümüzde 48 hafta

İnterferon tedavi süresi



Table 13: When to stop IFN therapy?

Guideline	Key recommendations for when to stop IFN therapy
AASLD (2007)	HBeAg(+): 16 weeks (standard IFN- α); 48 weeks (pegIFN- α) HBeAg(-): 48 weeks (standard IFN- α or pegIFN- α)
APASL (2008)	HBeAg(+): 4 – 6 months (IFN- α); $\geq$ 6 months (pegIFN- α) HBeAg(-): $\geq$ 12 months (IFN- α); 12 months (pegIFN- α)
EASL (2009)	48 weeks (pegIFN- α)
HBV Roadmap (2007)	Not specifically addressed
HBV Treatment Algorithm (2008)	HBeAg(+): 12 months after HBV DNA becomes undetectable following seroconversion or consider stopping six months after seroconversion with detectable, stable HBV DNA HBeAg(-): Long-term treatment (12 months) may be more beneficial than shorter term (4 – 6 months)
Belgian (2007)	48 weeks (pegIFN- α)
Dutch (2008)	1 year (pegIFN- α)

İnterferonların etkinliğin gösteren markerlar

- **HBV replikasyonunun süpresyonu**
Serum HBV DNA nın negatifleşmesi
HBeAg nin negatifleşmesi Anti HBe oluşması
- **Karaciğer hastalığının düzelmesi**
ALT değerinin normalleşmesi
Karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyon aktivitesinde azalma
- **HBV nin eradikasyonu**
HBsAg negatifleşmesi ve anti HBs gelişmesi
HBV DNA nın serumdan temizlenmesi
HBV DNA nın karaciğerden temizlenmesi
- **Siroz ve HSK un önlenmesi**

IFN/PEG-IFN bazlı tedavilerde tedavi öncesi göstergeler

HBeAg(+) lerde:

- Bazal faktörler
- Düşük HBV DNA ($< 7 \log \text{ IU/mL}$)
 - Yüksek ALT ($> X3 \text{ NUS}$)
 - Yüksek histolojik skor
- Genotip (Genotip A/B $> \text{C/D}$)
- Motive hasta

HBeAg negatiflerde;

Virolojik cevap için tedavi öncesi gösterge yok

IFN/PEG-IFN bazlı tedavilerde tedavi cevabı göstergeleri

Tedavi sırasında

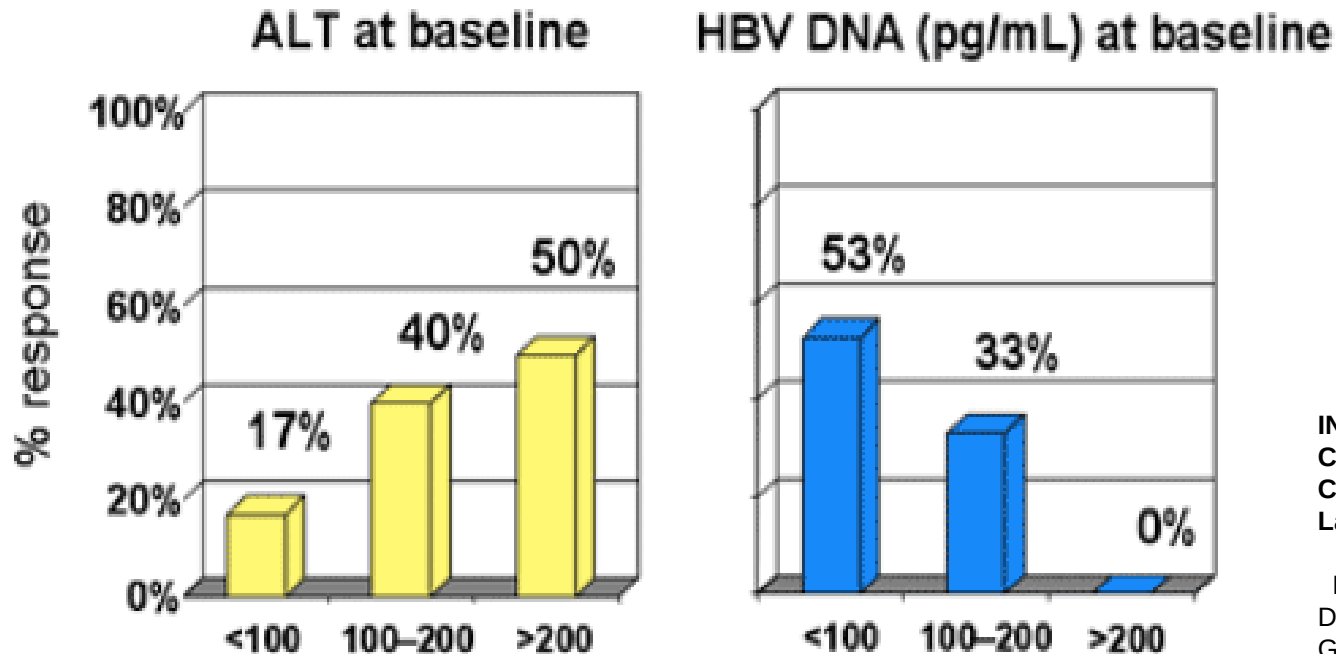
■ HBeAg (+) KHB lerde;

- ✓ 12 haftalık tedavi ile HBV DNA'nın $<20,000$ IU/ml düşmesi durumunda anti HBe serokonversiyon şansı %50
- ✓ ALT değerlerinde düzelme
- ✓ 12 haftalık tedavi ile HBsAg seviyeleri 1500 IU/ml altına düşmesi HBeAg serokonversiyonunun güçlü bir göstergesi
- ✓ HBsAg seviyeleri $>20,000$ IU/ml ve 12 haftalık tedavi ile HBsAg seviyelerinde düşme yoksa anti HBe serokonversiyon gelişme ihtimali düşüktür

■ HBeAg negatif KHB lerde

- Avrupa da HBeAg(-) genotip D hastalarında HBV DNA $<2 \log_{10}$ IU/ml düşmemesi ve HBsAg seviyesinde azalma olmaması cevapsızlık göstergesi olarak kabul edilir

Hepatit B tedavisinde tedavi cevabı ile ilgili faktörler



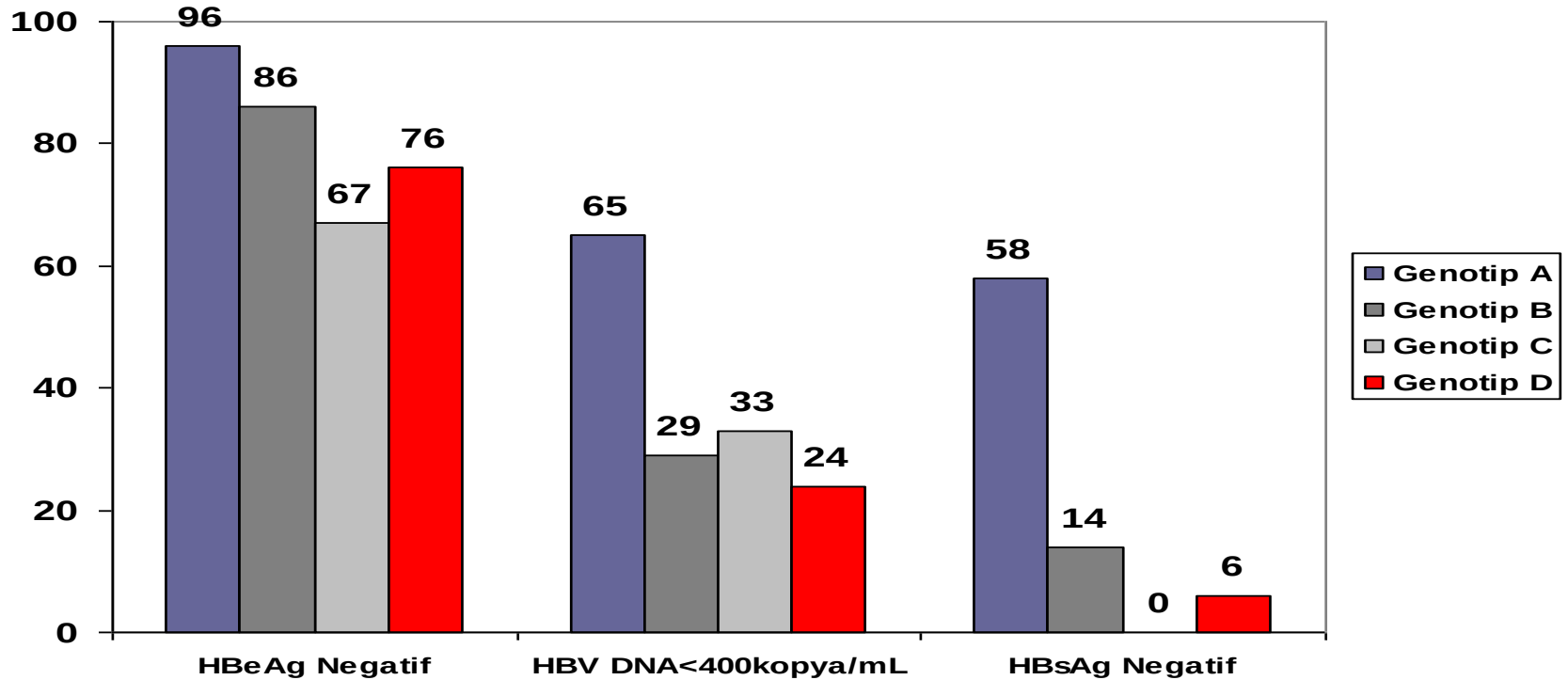
**INTERFERON THERAPY FOR
CHRONIC HEPATITIS B and
Combination Interferon +
Lamivudine**

Robert P. Perrillo, MD
Director, Section of
Gastroenterology and Hepatology
Ochsner Clinic Foundation
New Orleans, LA

<http://www.meds.com/hepatitis/casebased/perrillo.html>

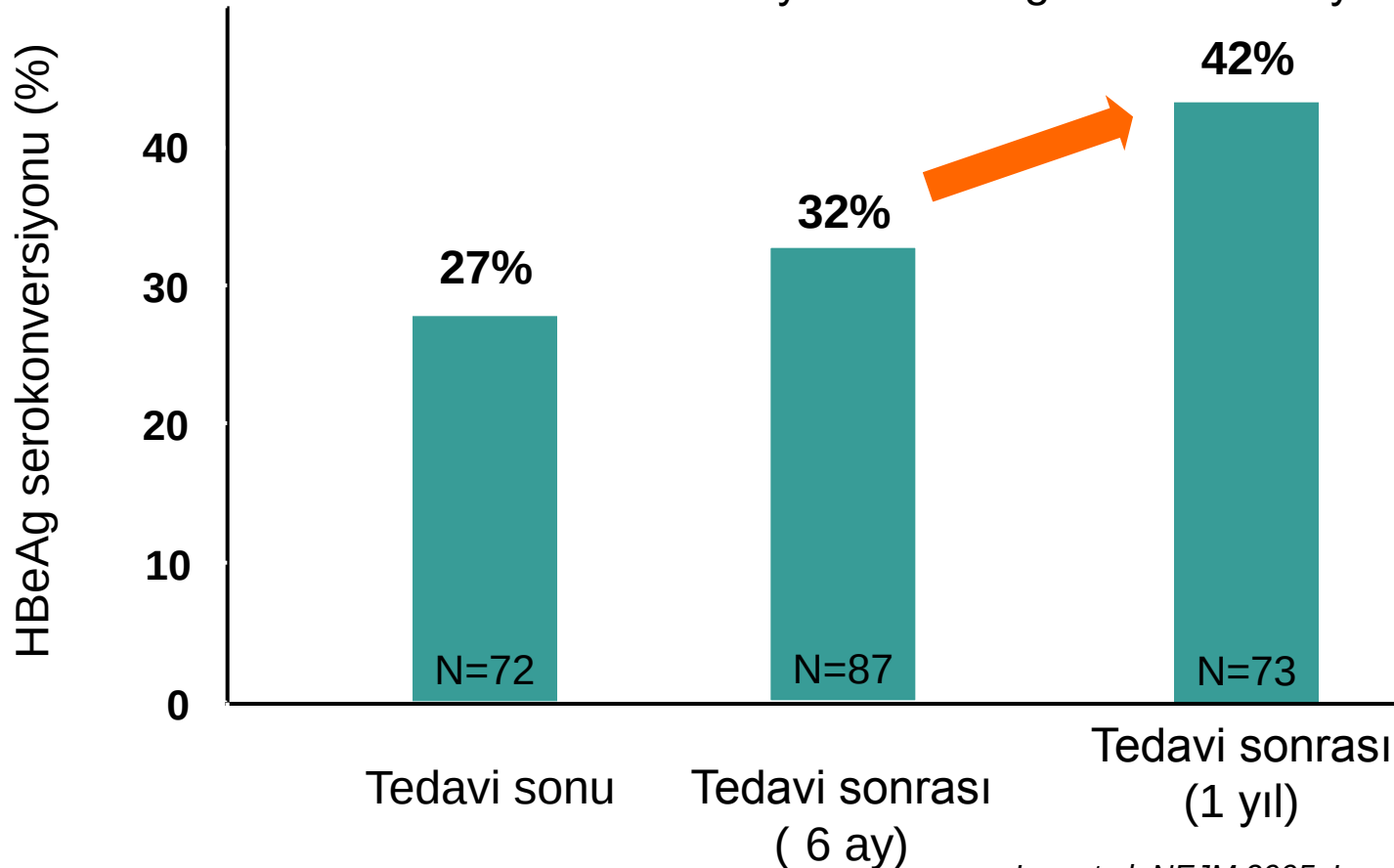
HBeAg (+) Yanıtlı Hastalarda Genotipe göre yanıt oranları

Tedavi ile HBeAg negatifleşen 64 vakanın, devam eden yanıtlarının Genotip'e göre dağılımı



Peg-IFN alfa 2a ile artan HBeAg serokonversiyonu

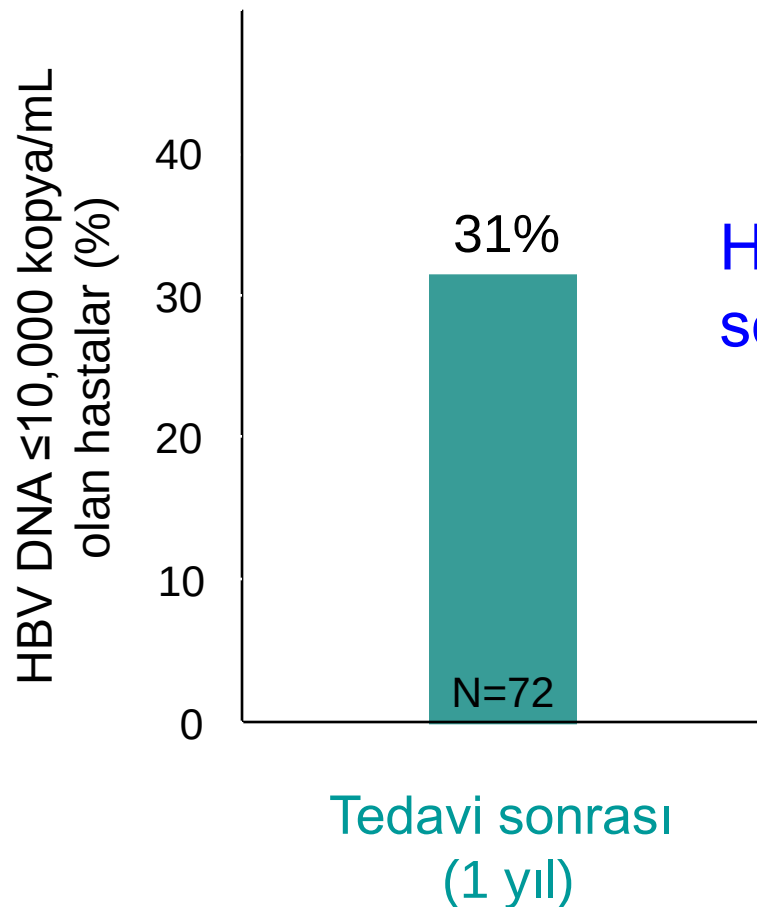
PEG-IFN alfa 2a ile tedavi sonrası 1. yılda HBeAg serokonversiyonunda artış



İFN/PEGİFN tedavisinde virolojik cevap

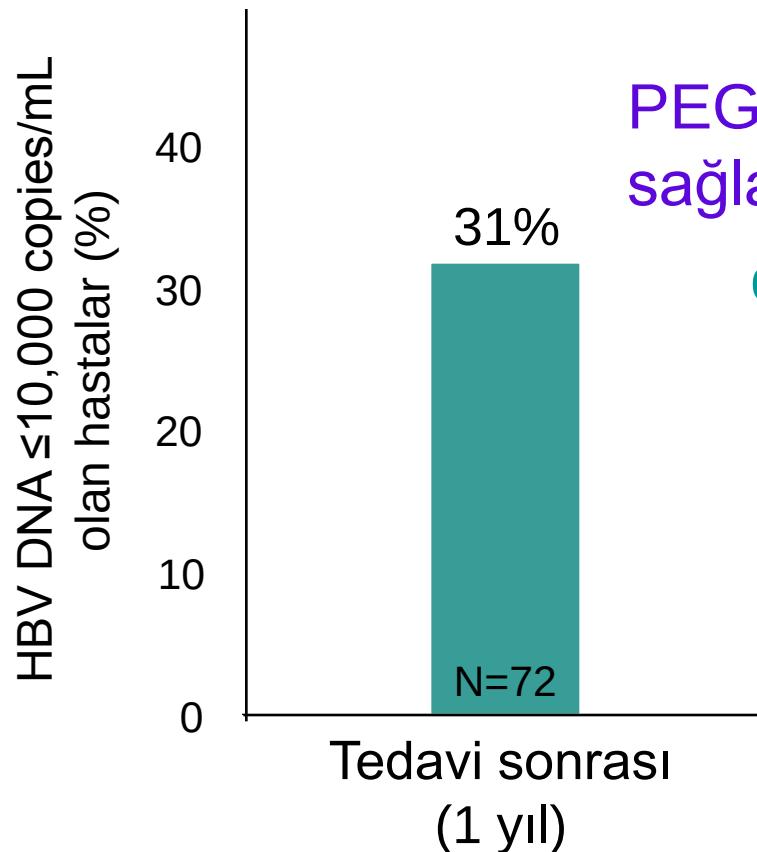
- HBV konsantrasyonunun 2000 IU/ml den daha az olması
- HBV DNA tedavinin 6.ve 12. ayında ve tedavi bittikten 12 ay sonra ölçülür
- Kalıcı viral cevap;
Tedavi bitiminden 12 ay sonra
HBV DNA seviyesinin 2000IU/ml altında olması

Peg-IFN alfa 2a ile Kalıcı İmmün Kontrol



Kalıcı İmmün Kontrol;
Hastaların %88'inde tedaviden
sonra 5. yılda devam etmiştir.

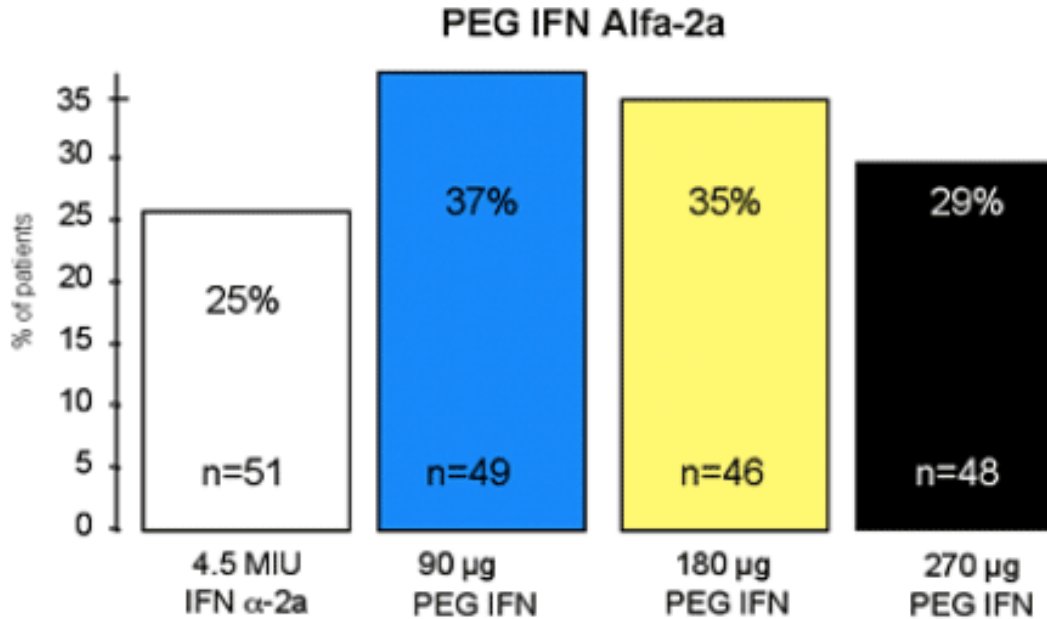
Kalıcı İmmün Kontrol ve HBsAg kaybı



PEGİFN ile kalıcı immün kontrol* sağlanan hastaların;

%28'inde tedavi sonrası 5. yılda HBsAg kaybı görülmüştür.

Tedavi sonrasında HBe serokonversiyonu

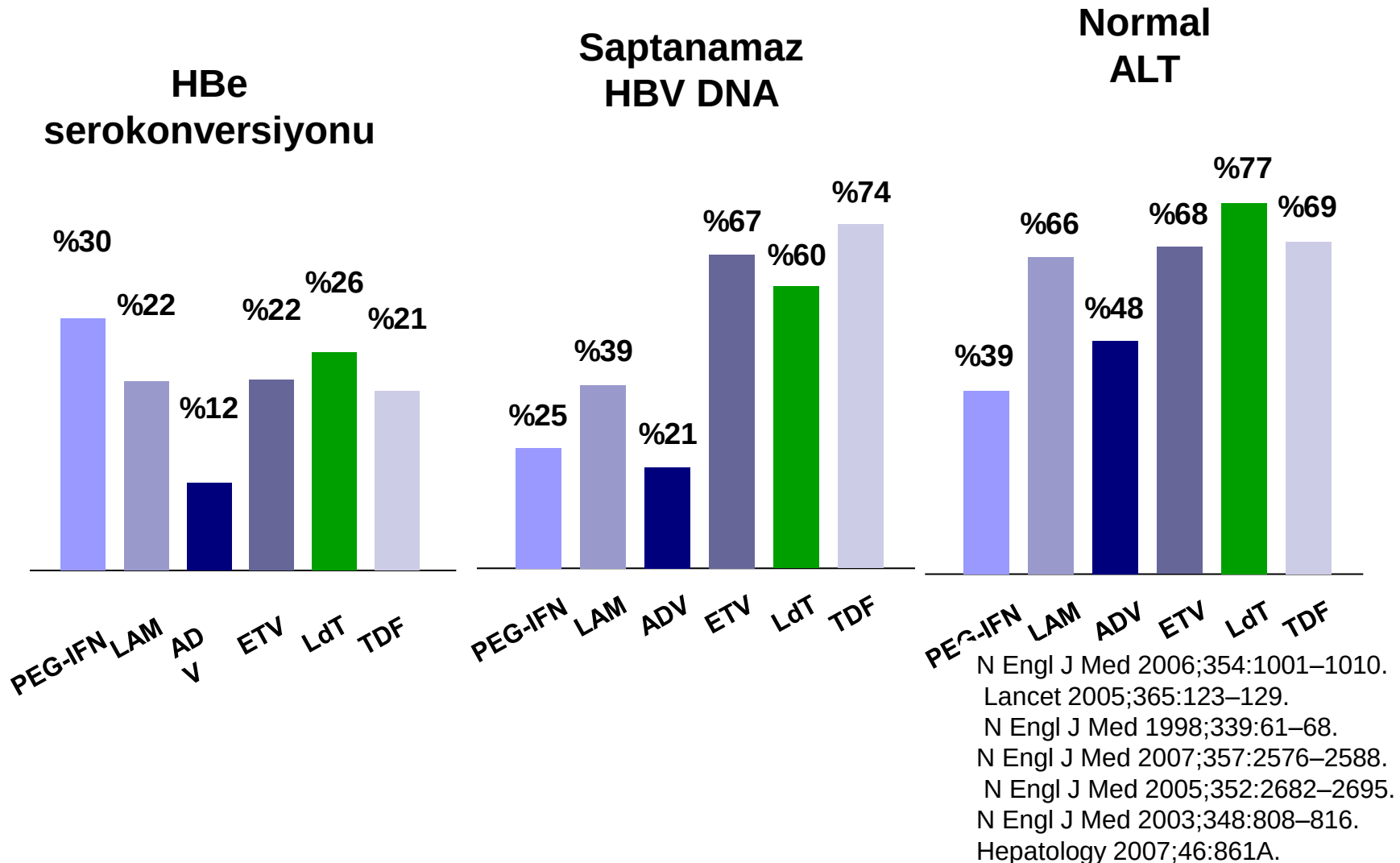


Randomize kontrollü çalışma Asyalı hastalar

Farklı dozdaki PEGİFN standart İFN ile karşılaştırılmış

Tedavi başlangıcından 24 hafta sonra HBeAg kaybı ve HBV DNA supresyonuna ve ALT değerlerine bakılmış

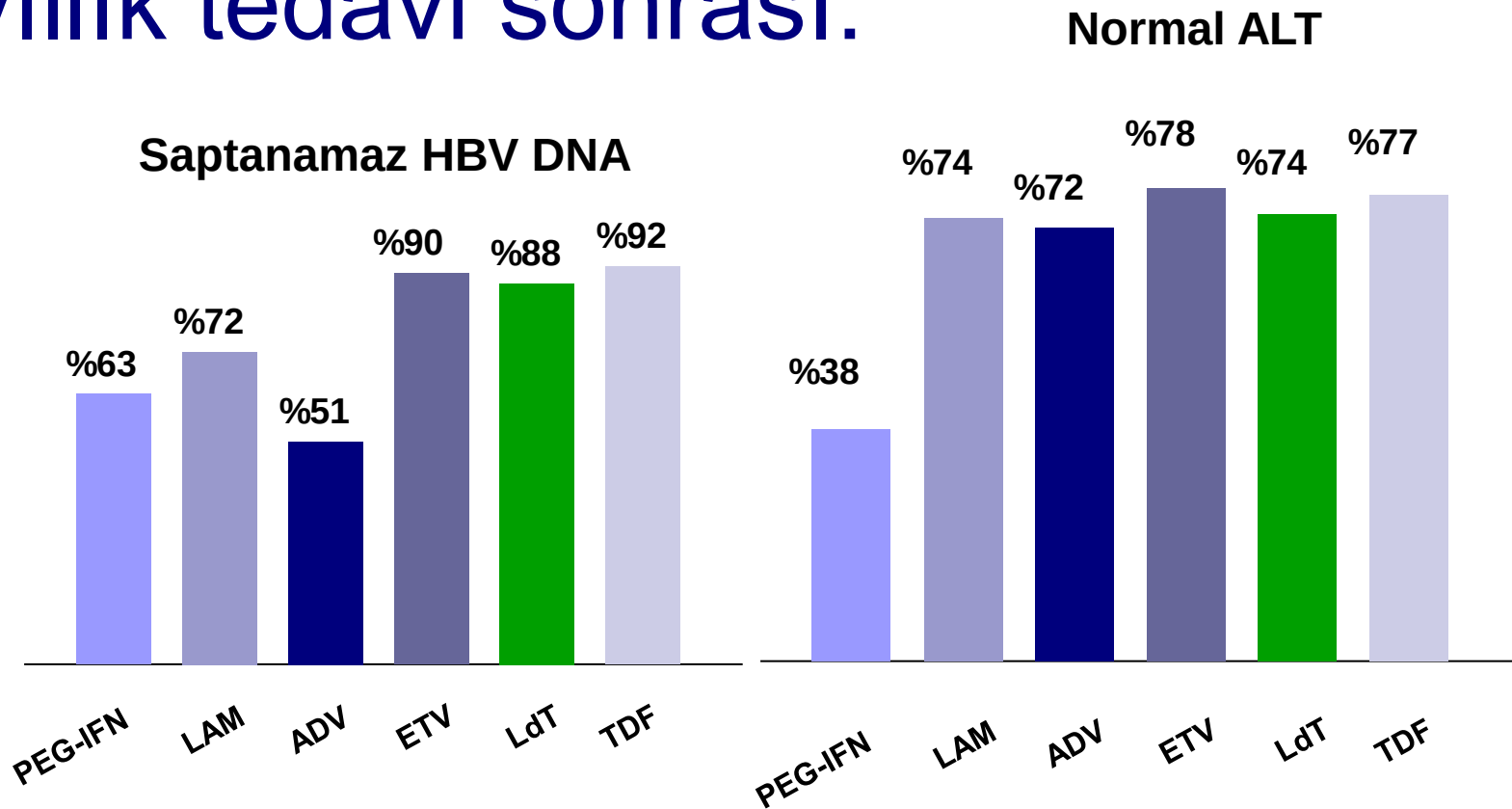
HBeAg (+) KHBV li hastalarda bir yıllık tedavi sonrası:



HBeAg(+) KHB li hastaların 48-52 haftalık PEGİFN ve 48-52 haftalık nukleoz(t)id analogları ile yapılan tedavi sonrası sonuçları karşılaştırılması

	PEG-IFN		Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
Anti-HBe seroconversion (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT normalisation# (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg loss (%)	3	7	0-1	0.5	2	0	3

HBeAg(-) KHBV li hastalarda bir yıllık tedavi sonrası:



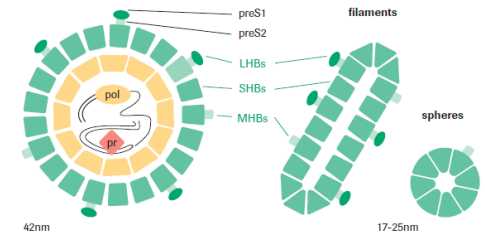
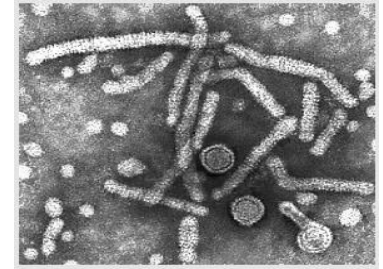
N Engl J Med 2006;354:1001–1010.
Lancet 2005;365:123–129.
N Engl J Med 1998;339:61–68.
N Engl J Med 2007;357:2576–2588.
N Engl J Med 2005;352:2682–2695.
N Engl J Med 2003;348:808–816.
Hepatology 2007;46:861A.

HBeAg(-) KHB li hastaların 48-52 haftalık PEGİFN ve 48-52 haftalık nukleoz(t)id analogları ile yapılan tedavi sonrası sonuçları karşılaştırılması

	PEG-IFN	Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
ALT normalisation# (%)	59	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg loss (%)	4	0	0	0	0	0

Serum HBsAg kantifikasyonu enfeksiyonun izlenmesinde değerli bir gösterge

- HBsAg, HBV enfeksiyonunun tanısında en önemli marker
- Bugün için tanıda anahtar
- Enfekte hepatosit sayısını yansıtır
 - Serum HBsAg aktif olarak cccDNA'nın göstergesi
- Serumda ölçüm yapılır
 - Standardize testler mevcut



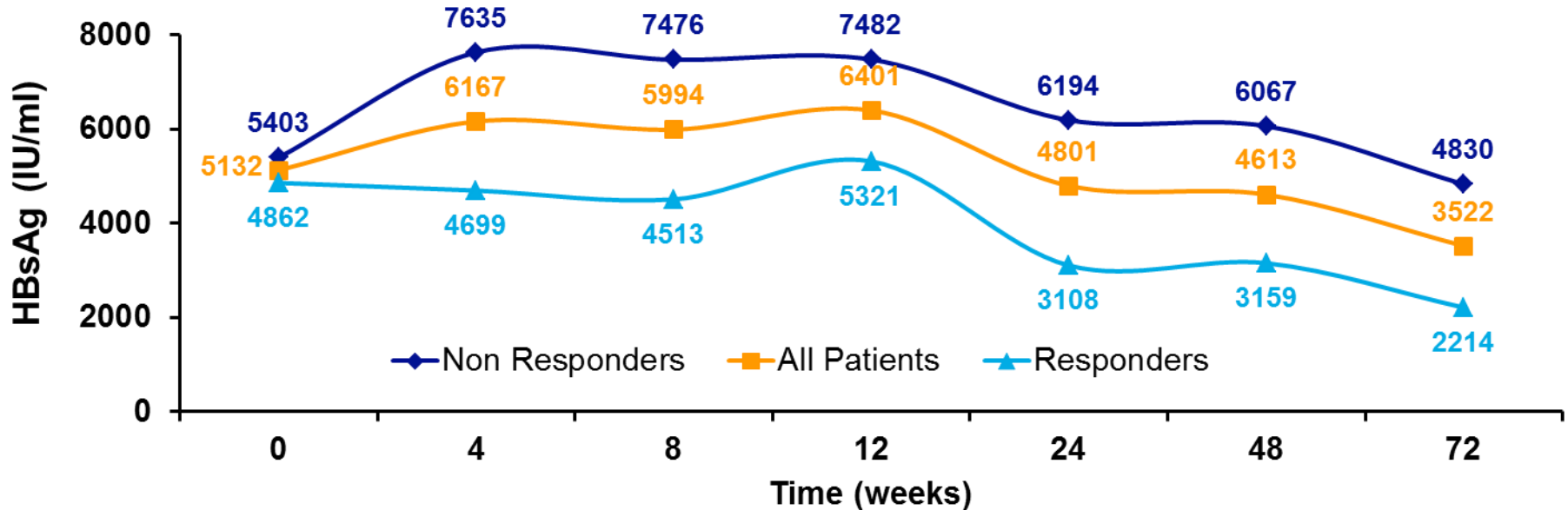
Enfekte hepatosit sayısının azalması HBV enfeksiyonunun kontrolünün göstergesidir

1. *Blumberg JAMA 1965;*
2. *Gitnick Calif Med 1972;*
3. *EASL guidelines J Hepatol 2009;*
4. *Werle-Lapostolle et al. Gastroenterology 2004*

PEG İFN tedavisi sırasında HBsAg azalması tedavi sonrası cevabın göstergesidir

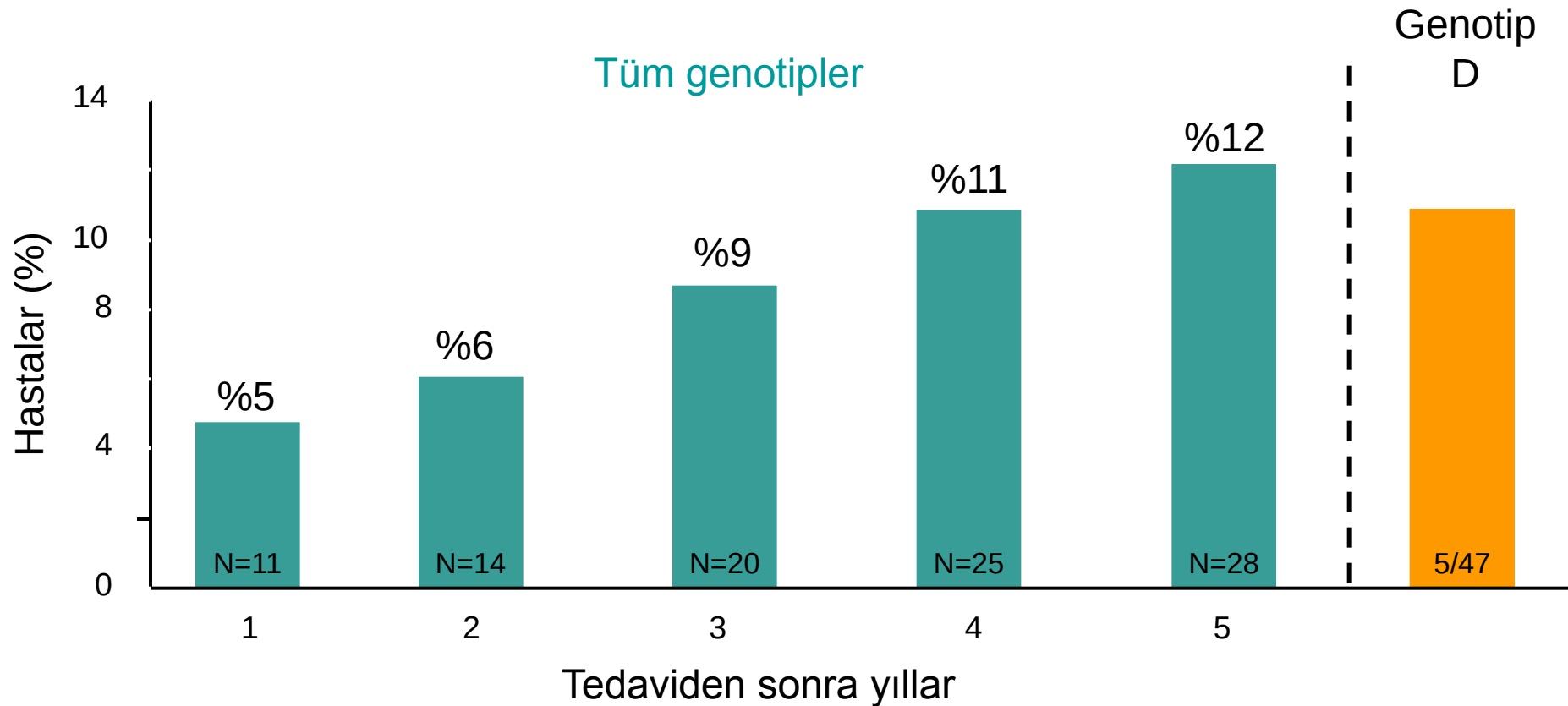
- Yunanistanda ki 15 karaciğer hastalıkları merkezi
- 107 HBeAg(-) KHB Iş hasta peginterferon-alfa-2a ile 48 hafta tedavi
- HBsAg azalması kalıcı cevap ile ilişkilidir

HBsAg levels by treatment response 6 months post treatment



Peg-IFN alfa 2a ile yıllar içinde HBsAg kaybı

N=230 PEG-IFN alfa 2a ± lamivudin alan hastalar



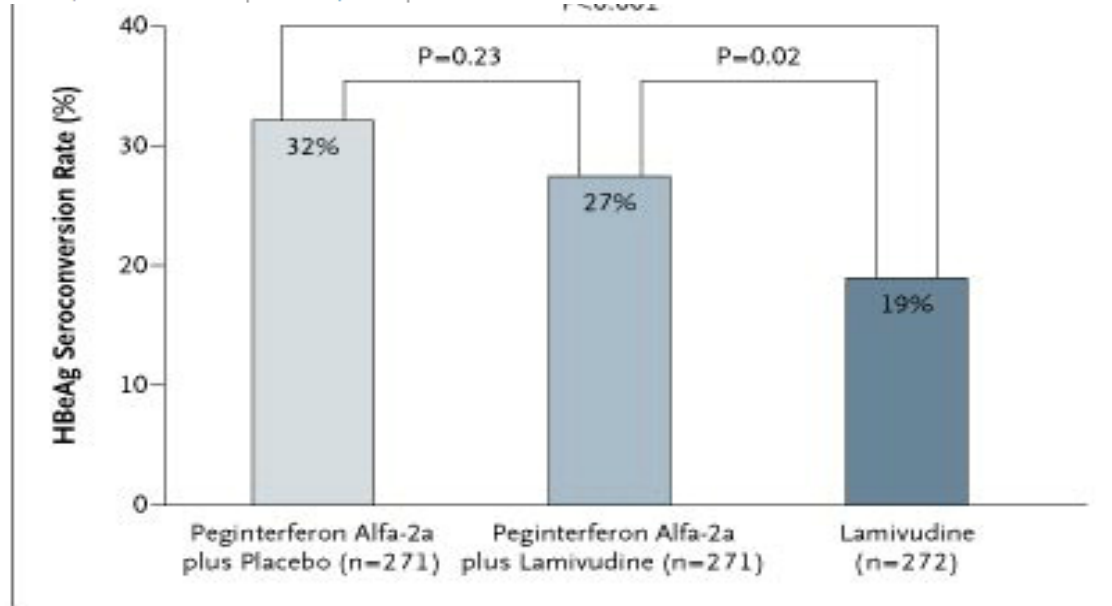


ORIGINAL ARTICLE

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

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

N Engl J Med 2005; 352:2682-2695 | June 30, 2005 | DOI: 10.1056/NEJMoa043470

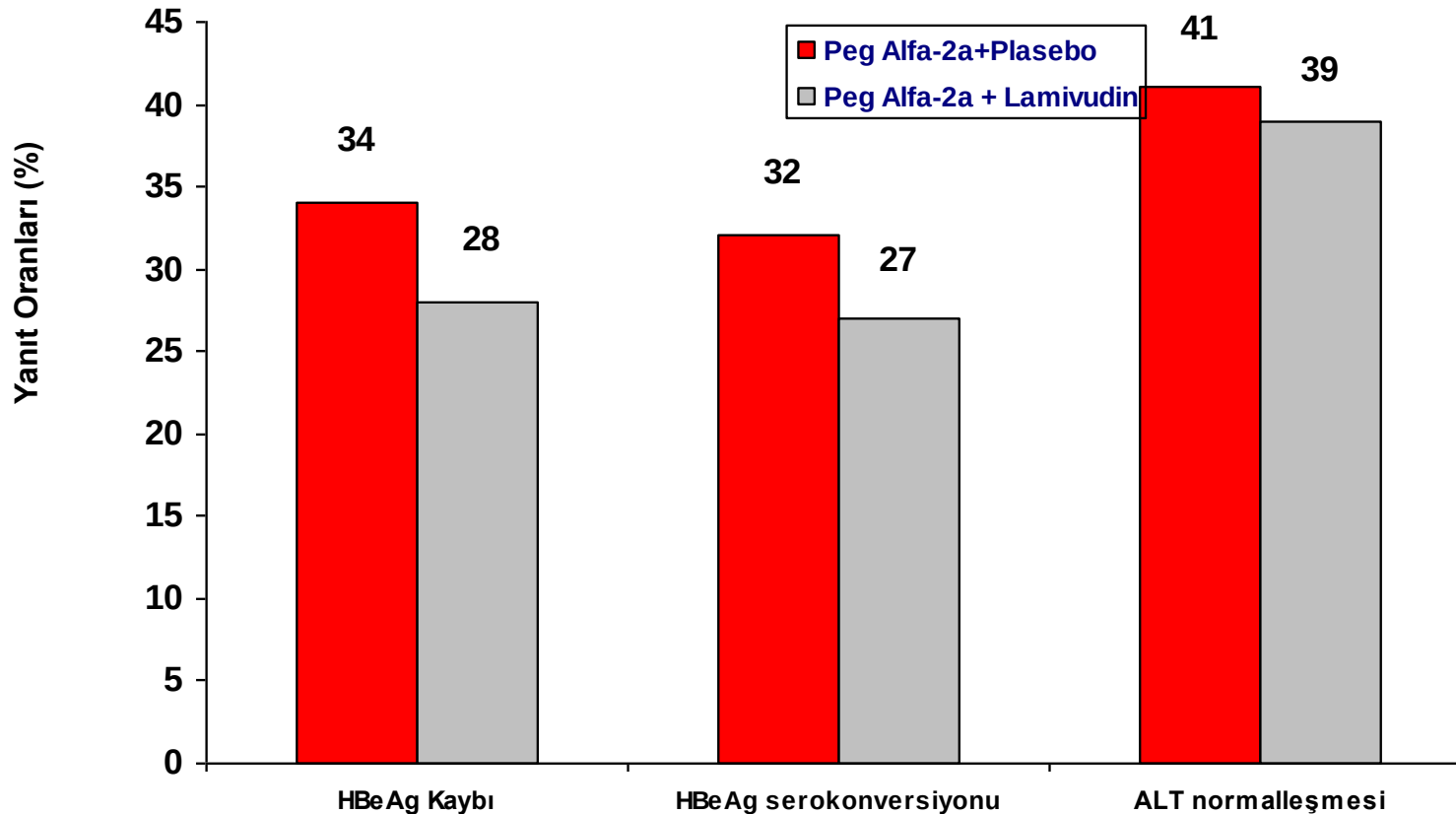


24 hafta takipli

Ortalama her bir grupta % 4 yan etki

Mono lamivudin alan 2 hasta irreversibl karaciğer yetersizliği ile ölüm

HBeAg (+) hastalarda Peg Alfa-2a ve Lamivudin



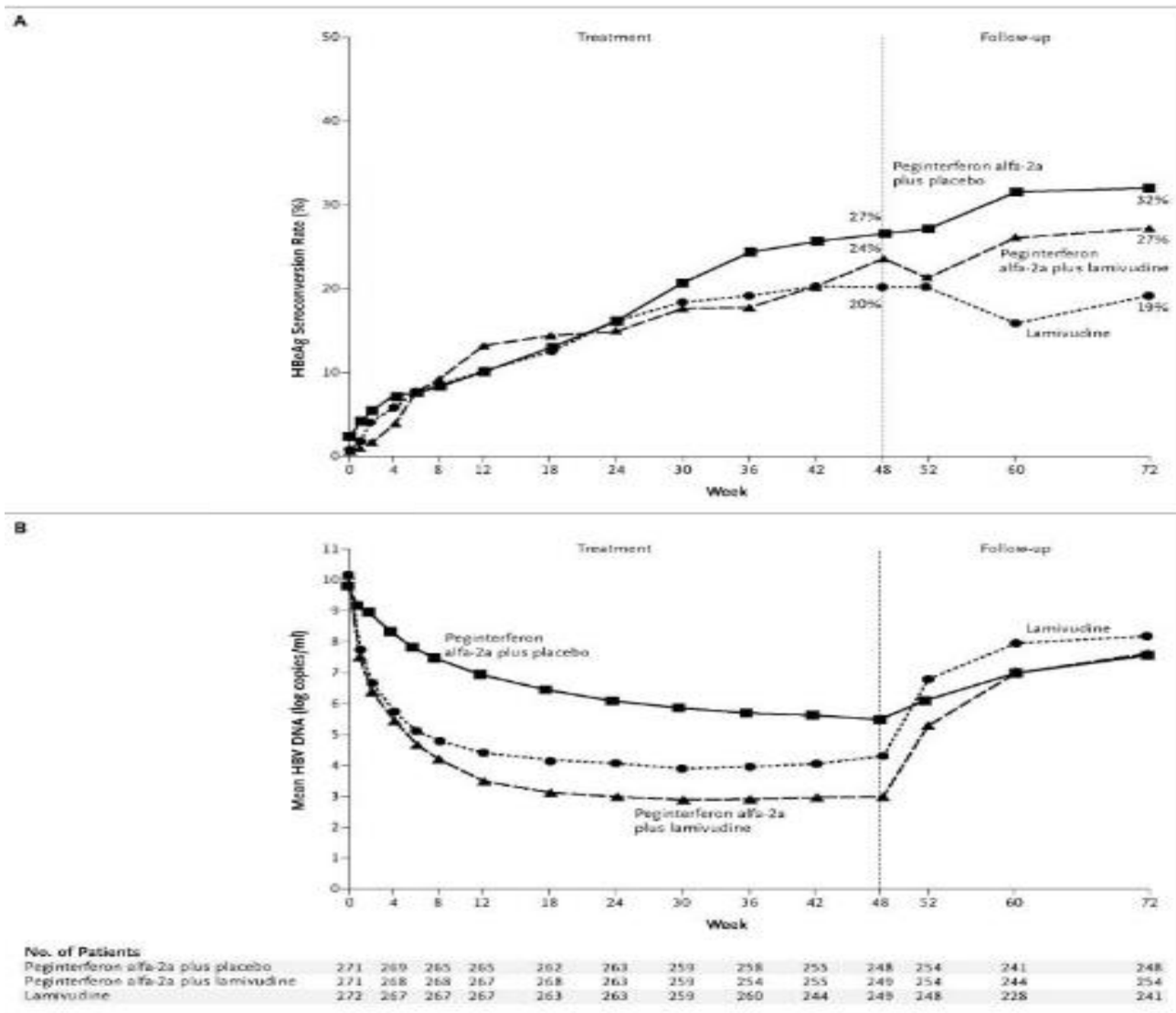
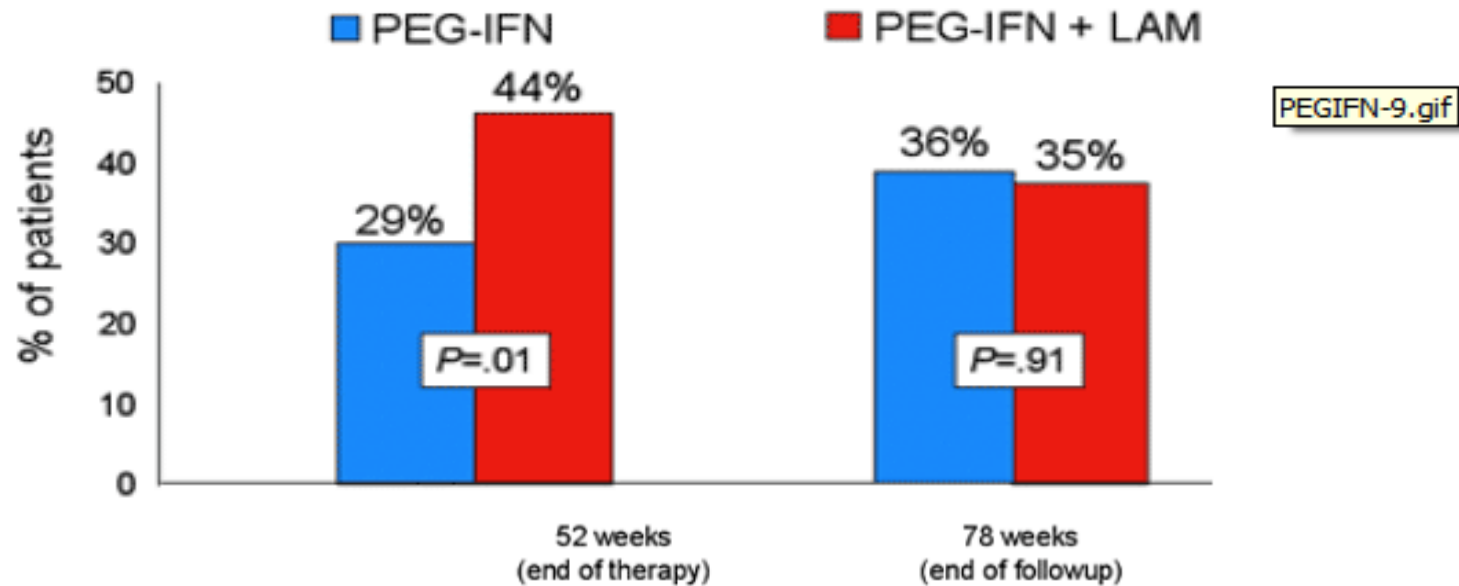


Figure 1. Rates of HBeAg Seroconversion (Panel A) and HBV DNA Levels (Panel B), from Baseline to Week 72.

HBeAg seroconversion was defined by the loss of HBeAg and the presence of anti-HBe antibody. Log to the base 10 was used. The information about the number of patients refers only to Panel B.

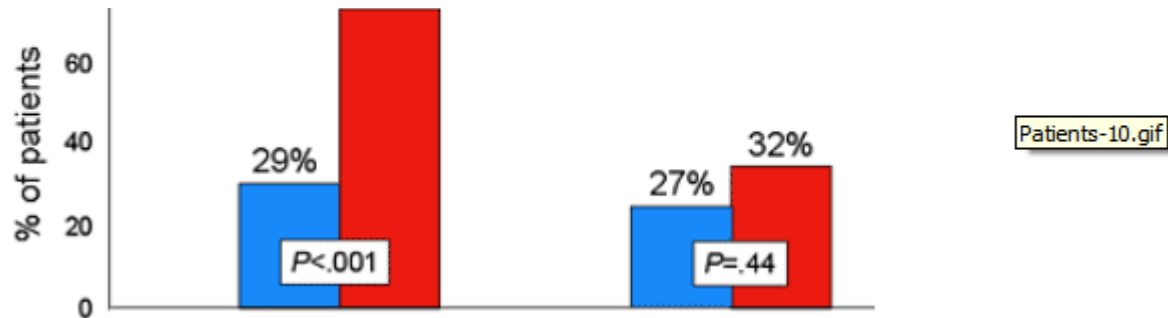
HBeAg(+) hastalarda PEGİFN alfa 2b/LAM kombinasyon tedavisi ile HBeAg kaybı



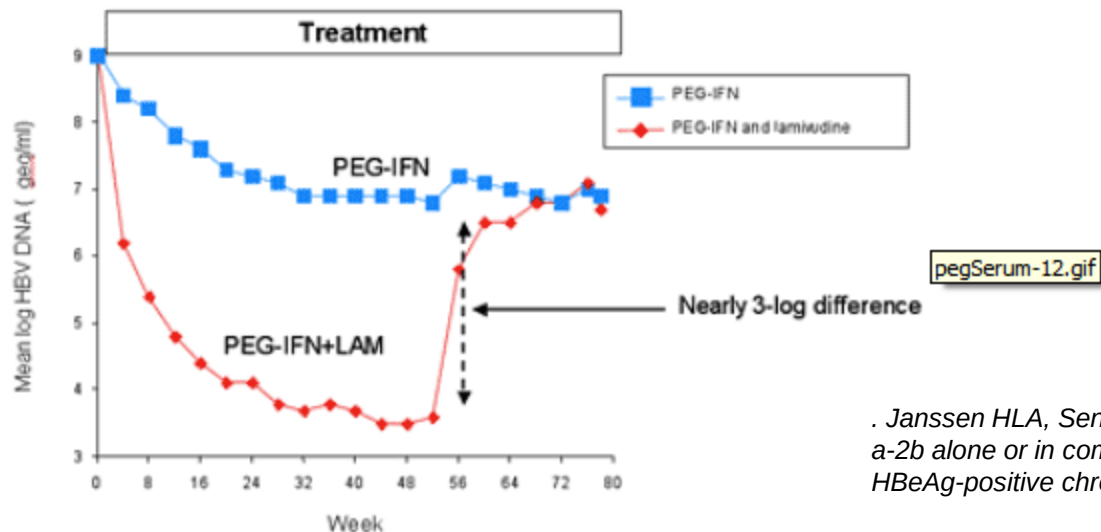
. Janssen HLA, Senturk H, Zeuzem S, et al. Pegylated interferon α -2b alone or in combination with lamivudine as treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Lancet* 2005;365:123-129

HBeAg(+) hastalarda PEGİFN alfa 2b/LAM kombinasyon tedavisi ile HBV DNA cevabı

(<200 000 kopya/ml)

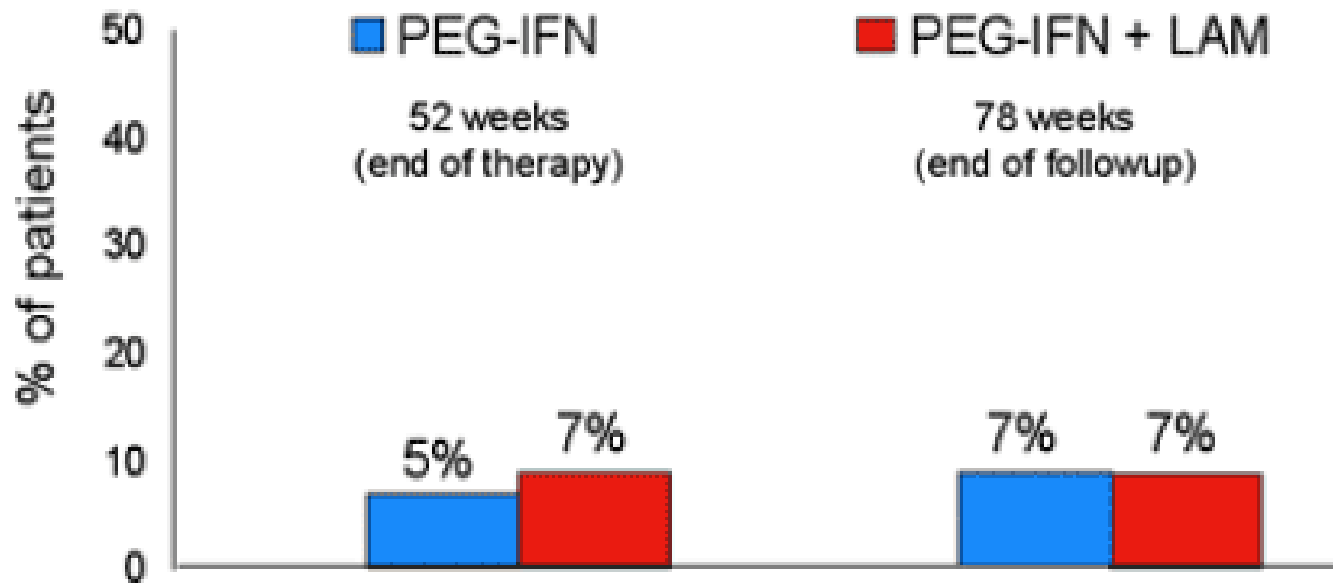


The serum HBV DNA curves are shown in Figure 10. Combined therapy resulted in a consistently greater degree of HBV DNA suppression throughout the treatment cycle. This became evident as early as week 8 and, at the end of treatment, the difference in viral suppression was nearly 3 logs.



Janssen HLA, Senturk H, Zeuzem S, et al. Pegylated interferon α -2b alone or in combination with lamivudine as treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Lancet* 2005;365:123-129

HBeAg(+) hastalarda PEGİFN alfa 2b/LAM kombinasyon tedavisi ile HBsAg kaybı

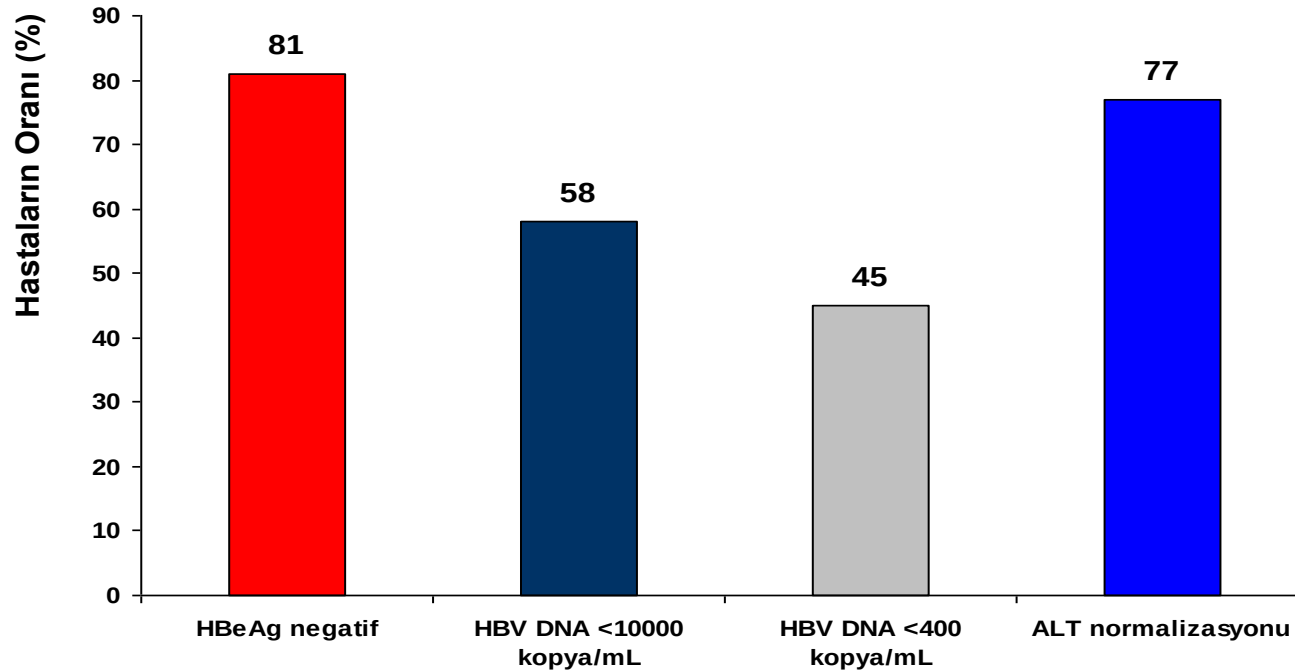


. Janssen HLA, Senturk H, Zeuzem S, et al. Pegylated interferon α -2b alone or in combination with lamivudine as treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Lancet* (in press).

- 266 hasta PEGİFN+LAM tedavisi almış
- Tedavi sonu HBeAg kaybı %37
- Tedavi sonrası 172 hastanın takibi yapılabilmış
- Bu hasta grubunda tedavi sonrası 3. yıla kadar olguların %81'inde HBeAg kaybı devam etmiş
- Bu olguların %30'unda HBsAg kaybı gerçekleşmiştir.
- HBsAg kaybı gerçekleşen olguların %58'inin genotip A
- Uzun dönem tedavi sonrası izlemlerinde HBsAg kaybının lamivudinle tedavi edilenlere oranla anlamlı yüksek saptanmasının sebebi immunmodulator etkiye bağlanmıştır

HBeAg (+) Tedaviye Yanıtlı Hastalarda Uzun Dönem Takip

Başlangıçta HBeAg yanıtı veren 64 hastanın uzun dönem virolojik ve biyokimyasal yanıt oranları



Buster EHCJ, et al. Sustained HBeAg and HBsAg Loss After Long-term Follow-up of HBeAg-Positive Patients Treated With Peginterferon -2b. Gastroenterology 2008; 135:459-467

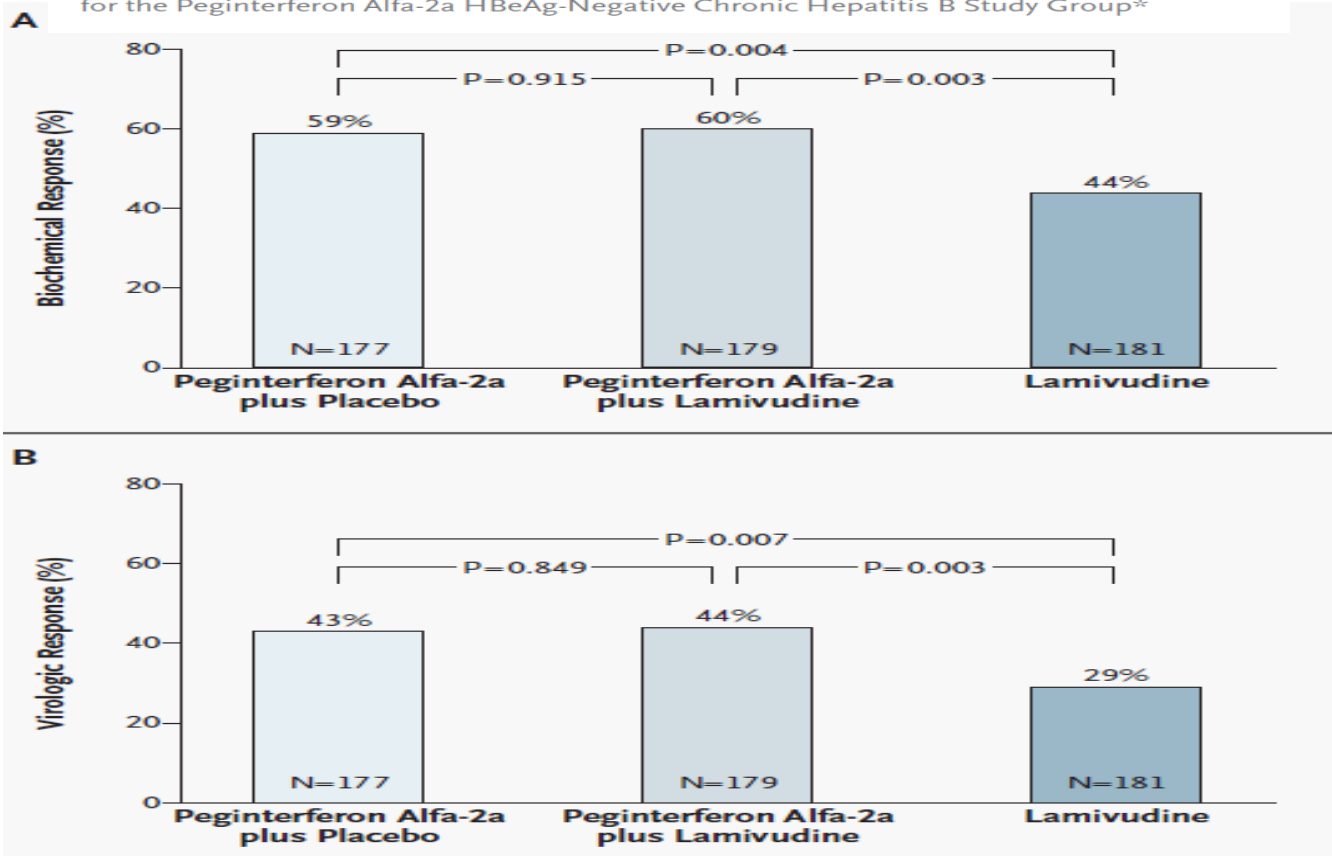
- HBeAg-pozitif KHB li hastalarda Peg-IFN tedavisi ile özellikle tedavi cevaplı hastalarda karaciğer nekroinflamasyonunda ve fibrozisde iyileşme gösterildi
- PegIFN tedavisine lamivudin ilavesi histolojik sonuçta daha fazla düzelmeye sebep olmamıştır

Monika van Zonneveld (Türkiye'den 2 merkez bu çalışmaya katılmış), Peg-interferon improves liver histology in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: no additional benefit of combination with lamivudine Liver International 2006: 26: 399–405

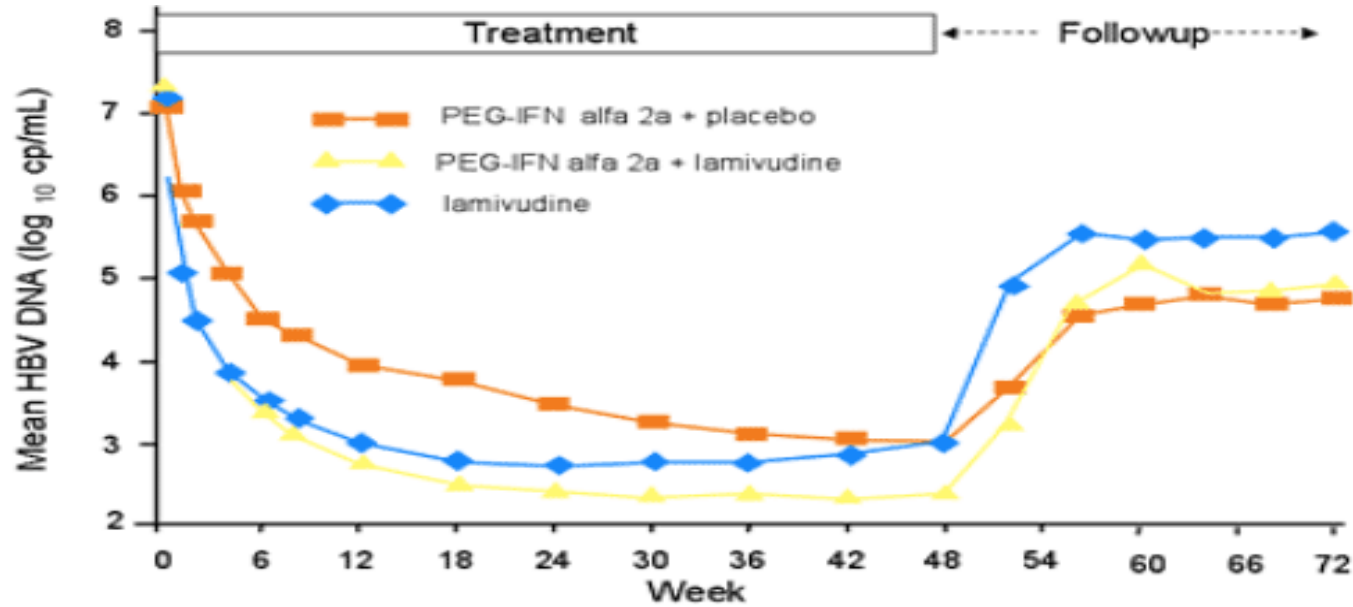
ORIGINAL ARTICLE

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

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



PEG-IFN Alfa-2a/LAM in HBeAg (-) Patients: HBV DNA Levels Over Time



Çok merkezli

537 hasta, HBeAg(-)

48 hafta PEGİFN alfa 2a monoterap

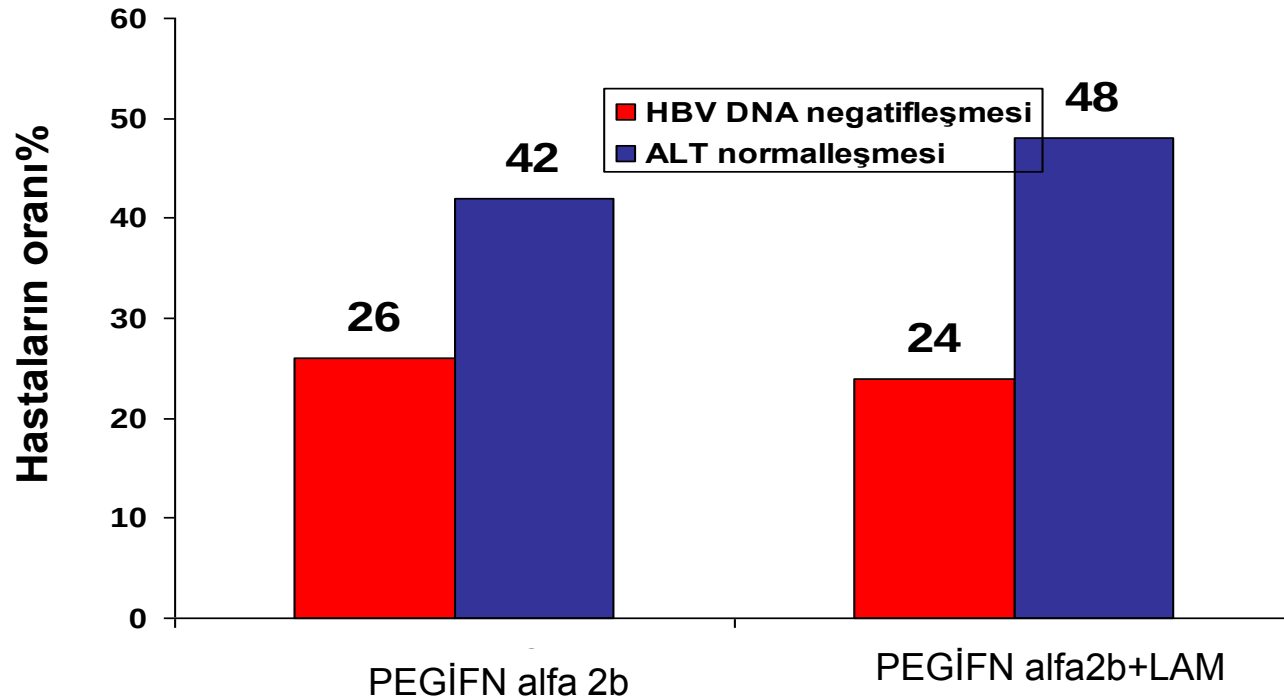
Lamivudin monoterapi

Veya kombine tedavi

Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HbeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2004

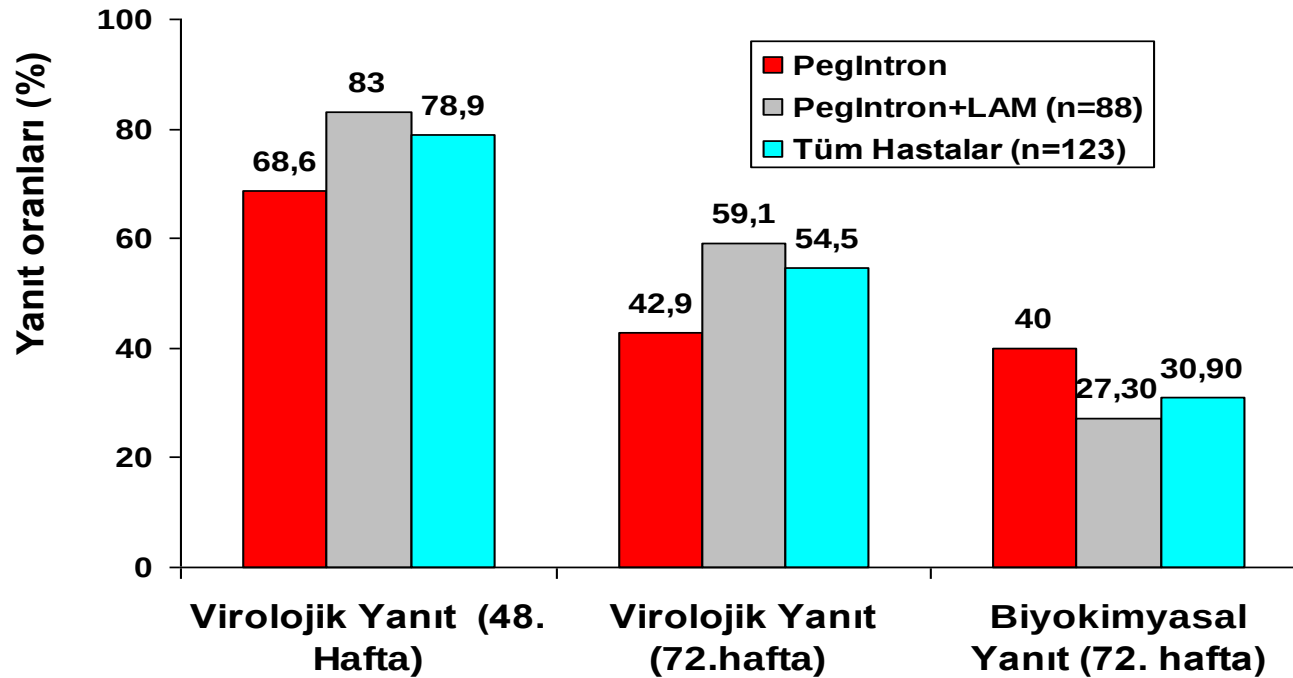
Sep16;351(12):1206-17.

HBeAg (-) hastalarda PegİFN alfa 2b ve Lamivudin Çalışması



.Kaymakoglu S, et al. Pegylated Interferon Alfa-2b Monotherapy and Pegylated Interferon Alfa-2b plus Lamivudine Combination Therapy for Patients with Hepatitis B Virus E Antigen-Negative Chronic Hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3020-22

HBeAg (-) hastalarda PegİFN 2 b ve lamivudin çalışması: Virolojik ve Biyokimyasal Yanıt Oranları

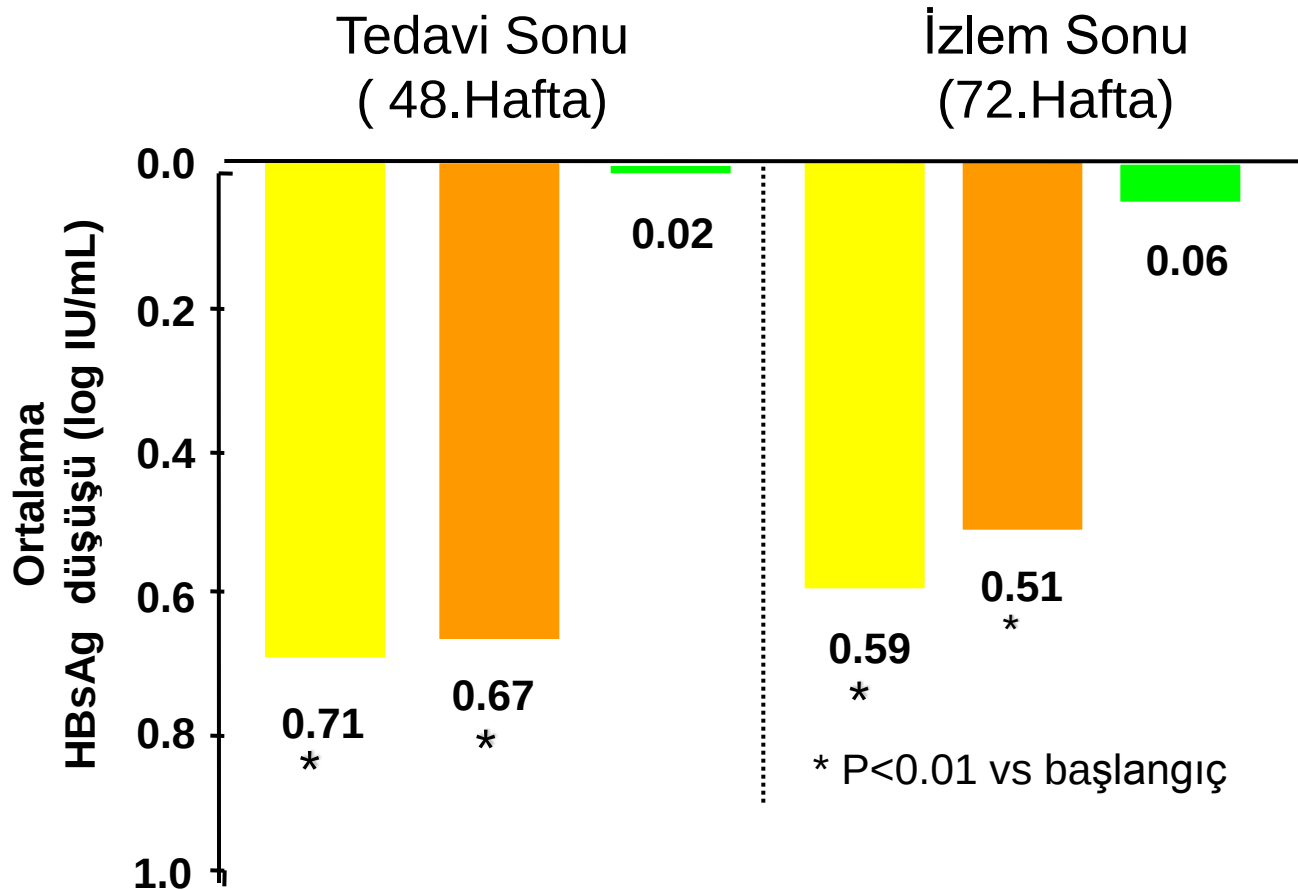


.Papadopoulos VP, et al. Peginterferon alfa-2b as monotherapy or in combination with lamivudine in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: A randomised study. Med Sci Monit, 2009; 15(2); CR56-61

HBsAg Düzeyinde Azalma

PEG-IFN α 2a > LAM

■ Peg Alfa-2a + plasebo ■ Peg Alfa-2a + lamivudine ■ Lamivudine



Hbe Ag (-) KHBV:

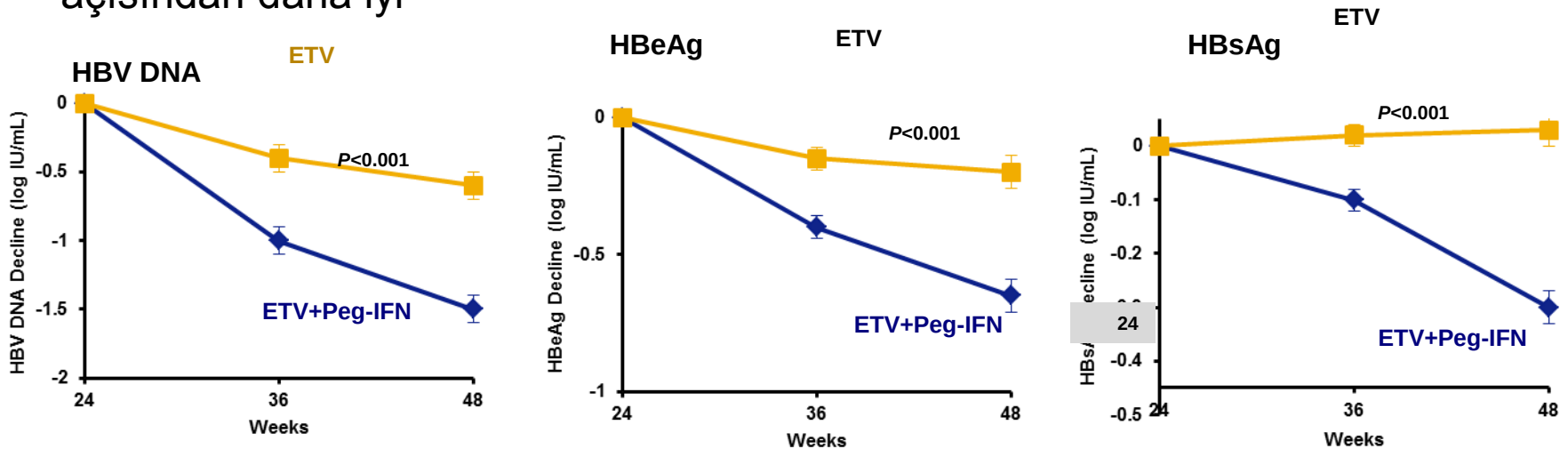
- Peginterferon alfa-2a $\pm$ lamivudin birlikte veya lamivudine olmaksızın 48 haftalık tedavi sonrasında ALT normalleşmesi ve saptanamayan HBV DNA büyük bir hasta grubunda görülmüştür.
- Peginterferon alfa-2a ile lamivudine kombinasyonu, peginterferon alfa-2a'nın tek başına kullanılmasına göre avantajı yoktur

Kombinasyon tedavileri

- **PEGİFN+lamivudin** kombinasyon tedavilerinde virolojik cevap artmakla beraber kalıcı virolojik cevap ve serolojik cevap üzerinde artış gösterilememiş
- **PEGİFN+ telbivudin** kombine tedavileri potent antiviral etki göstermekle beraber ciddi polinöropati riski nedeni ile kullanılmamalıdır
- Günümüzde PEGİFN lamivudin veya telbivudin ile kombinasyon tedavileri tavsiye edilmemektedir
- PEG İFN ile diğer potent antivirallerle birlikte kombine kullanımları ile etkinlik ve güvenilirlik açısından sınırlı bilgi mevcuttur

PEG-IFN Alfa-2a ya Entecavir ilavesi HBsAg miktarını azaltır ve HBeAg serokonversiyonunu artırır

- HBeAg (+) hastalar 48 hafta ETV (n=83) ve 24 hafta ETV + 24 hafta ETV + PEG-IFN (n=77)
- PEG-IFN 2a ilave edilen grup HBV-DNA, HBeAg, ve HBsAg cevabı açısından daha iyi



- HBeAg kaybı 48 haftada %18 ve %8
- 2 PEG ilave edilen hastada grade 4 nötropeni

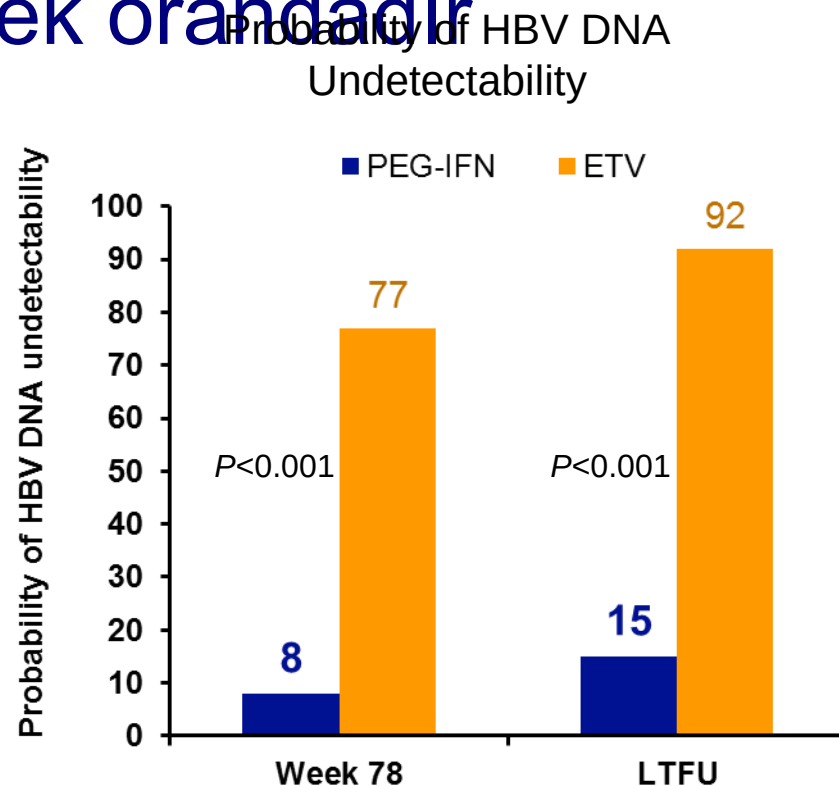
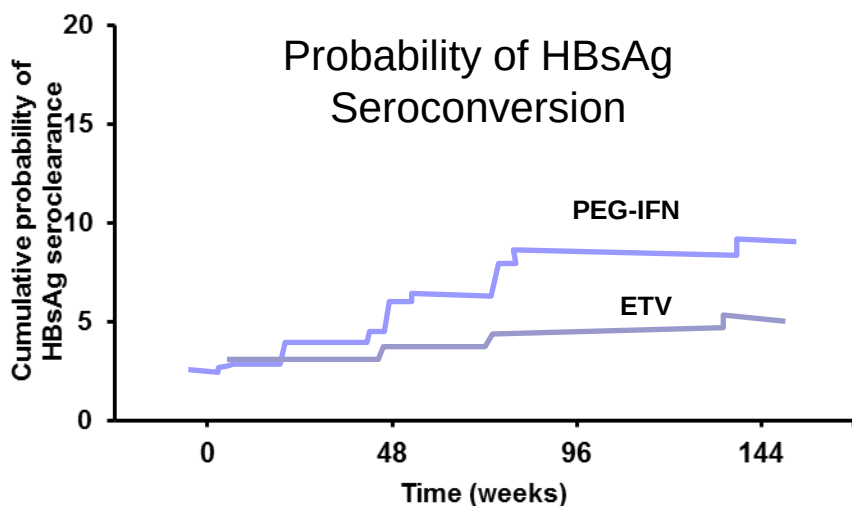
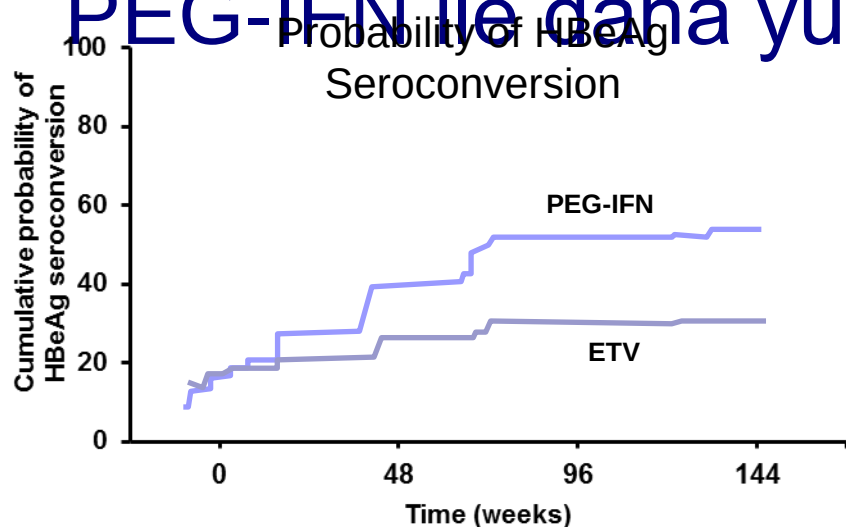
PEG-IFN ile Entecavir karşılaştırılması

- HBeAg(+) hastalar PEG-IFN $\pm$ LAM n=266) veya ETV (n=91) ile 1 yıl tedavi
- Ortalama takip süresi 92 hafta
- HBeAg serokonversiyonu %32

	PEG-IFN $\pm$ LAM N=266	Entecavir N=91	P- value
Age	35 $\pm$ 12	37 $\pm$ 12	0.21
Gender (male %)	207 (78%)	68 (75%)	0.55
Race			<0.001
Caucasian	196 (74%)	37 (41%)	
Asian	53 (20%)	35 (39%)	
ALT (x ULN)	4.3 $\pm$ 3.4	3.1 $\pm$ 3.8	0.004
HBV DNA (Log ₁₀ copies/ml)	9.1 $\pm$ 1.0	8.0 $\pm$ 1.7	<0.001
Genotype			0.12
A	90 (34%)	20 (22%)	
B	23 (9%)	6 (7%)	
C	39 (15%)	16 (18%)	
D	103 (39%)	25 (28%)	
Other	11 (4%)	8 (9%)	

HBeAg ve HBsAg Seroklirensi

PEG-IFN ile daha yüksek orandadır



PEG-IFN results in higher HBeAg Seroconversion but is modestly effective in suppression of HBV DNA

İnterferon tedavisi altındaki hastanın takibi 1

HBeAg pozitif hasta

- Tedavi süresince HBeAg, Anti HBe ve HBV DNA 6 ve 12 ayda bir
- Tedavi sonrasında 6 ve 12 ayda test edilmeli
- PEGİFN ile Anti HBe serokonversiyonu gelişen HBeAg(+)KHB li hastalar uzun süre takip edilmeli, yeniden HBeAg serokonversiyonu veya HBeAg (-) KHB gelişebilir
- Eğer HBVDNA negatif ise HBsAg kaybı zaman ile artacağından antiHBe geliştikten sonra 12 ayda bir HBsAg kontrol edilmeli
- HBsAg negatif olan hastalar antiHBs için test edilmeli

İnterferon tedavisi altındaki hastanın takibi 2

HBeAg pozitif hasta

- PEG İFN ile tedavi gören, **3-6 aylık tedavi süresince HBVDNA ve/veya HBsAg seviyeleri hızla düşen hastalar da tedavi cevap ihtimali artmıştır.**
- Buna karşılık PEG İFN ile 3 aydır tedavi gören ve serum HBsAg seviyeleri 20.000IU/ml altına veya HBsAg seviyelerinde herhangi bir düşme olmayan HBeAg(+) hastalarda anti HBe serokonversiyon gelişmesi oldukça düşük bir ihtimaldir
- Böyle durumlarda İFN tedavisi durdurulması düşünülmelidir

İnterferon tedavisi altındaki hastanın takibi 3

HBeAg negatif hasta

- HBV DNA seviyeleri tedavi sırasında 6 ve 12. ayda
- Tedavi tamamlandıktan sonra da 6 ve 12 ayda bir ölçülmeli
- HBV DNA <2000 IU/ml olması genellikle karaciğer histolojisinde düzelme sağlar
- İdeal olan real-time PCR ile HBV DNA negatif kalmasıdır
- HBV DNA negatif olanlarda HBsAg 12 ay aralarla kontrol edilmeli

İnterferon tedavisi altındaki hastanın takibi 4

- HBsAg(-) olanlarda antiHBs test edilmeli
- HBeAg negatif hastalar uzun süre reaktivasyon açısından takip edilmeli

Genotip D

HBeAg negatif

PEGİFN ile tedavi olan

Tedavinin ilk 3 ayında serum HBV DNA seviyesinde 10^2 log ve serum HBsAg seviyesinde herhangi bir azalma olmayan hastalarda tedavi cevap ihtimali çok düşük olduğundan PEGİFN tedavisi durdurulması düşünülebilir

- 
- Dekompanse sirozda PEGIFN kontrendikedir
 - PEGIFN rejeksiyon riski nedeni ile böbrek transplant hastalarında kaçınılmalıdır
 - PEGIFN immünite ile ilişkili bazı ekstrahepatik bugulara neden olabilir

İnterferon tedavi cevabını etkileyen prediktif faktörler

HBeAg pozitif KHB li hastalarda

Tedaviyi olumlu yönde etkileyen birçok faktör var:

- Tedavi öncesi yüksek ALT değeri
- Tedavi öncesi düşük HBV DNA seviyeleri
- Adult yaşta kazanılmış HBV enfeksiyonu
- Aktif karaciğer histolojisi
- Kadın cinsiyet
- HIV antikoru negatif hasta
- Delta virus antikoru negatif
- Genotip
- HBeAg(+) olgular
- Genotip A genotip B,C,D ye göre daha yüksek oranda HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg kaybı gelişir
- Düşük viral yük
- Naiv hasta
- Tedavi süresinde HBeAg titresinde düşüş
- Tedavinin 12. haftasında HBsAg titresinde düşüş
- IL28B genotip

İnterferon tedavi cevabını etkileyen prediktif faktörler

HBeAg negatif KHB li hastalarda

- HBeAg (-) hastalarda İFN tedavisi için birkaç prediktif gösterge tanımlanmakla beraber tam olarak net değildir
- Serum ALT değerleri
- HBsAg titrasyonu
- HBV DNA seviyeleri
- IL28B???

İFN tedavi cevapsız hastalar

- **(NONRESPONDERS)** Optimal tedavi süresince tedavi cevabı geliştirmeyen hastalar
- Genellikle 2. kür interferon tedavisi tavsiye edilmez
- Tedavide nucleoside/nucleotide analogları önerilir

Yüksek HBsAg Serokonversiyonu



Journal of Hepatology 50 (2009) 1084–1092

Journal of
Hepatology

www.elsevier.com/locate/jhep

High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: A long-term follow-up study[☆]

Rami Moucari^{1,2,3,†}, Anneke Korevaar^{1,2,3,†}, Olivier Lada^{1,2,3},
Michelle Martinot-Peignoux^{1,2,3}, Nathalie Boyer^{1,2,3}, Vincent Mackiewicz⁴,
Agnes Dauvergne⁵, Ana C. Cardoso^{1,2,3}, Tarik Asselah^{1,2,3},
Marie-Hélène Nicolas-Chanoine⁴, Michel Vidaud⁵, Dominique Valla^{1,2,3},
Pierre Bedossa⁶, Patrick Marcellin^{1,2,3,*}

¹AP-HP, Hôpital Beaujon, Service d'Hépatologie, 100 Boulevard du Général Leclerc, 92100 Clichy, France

²INSERM U773-CRB3, Paris, France

³Université Denis Diderot-Paris7, France

⁴AP-HP, Hôpital Beaujon, Service de Microbiologie, Clichy, France

⁵AP-HP, Hôpital Beaujon, Service de Biochimie, Clichy, France

⁶AP-HP, Hôpital Beaujon, Service d'Anatomie-Pathologique, Clichy, France

- HBeAg(+) KHB
- ~14 yıllık izlem
- HBsAg serokonversiyonu %29
 - KVY(%26) olanlarda %64
 - KVY olmayanlarda %16

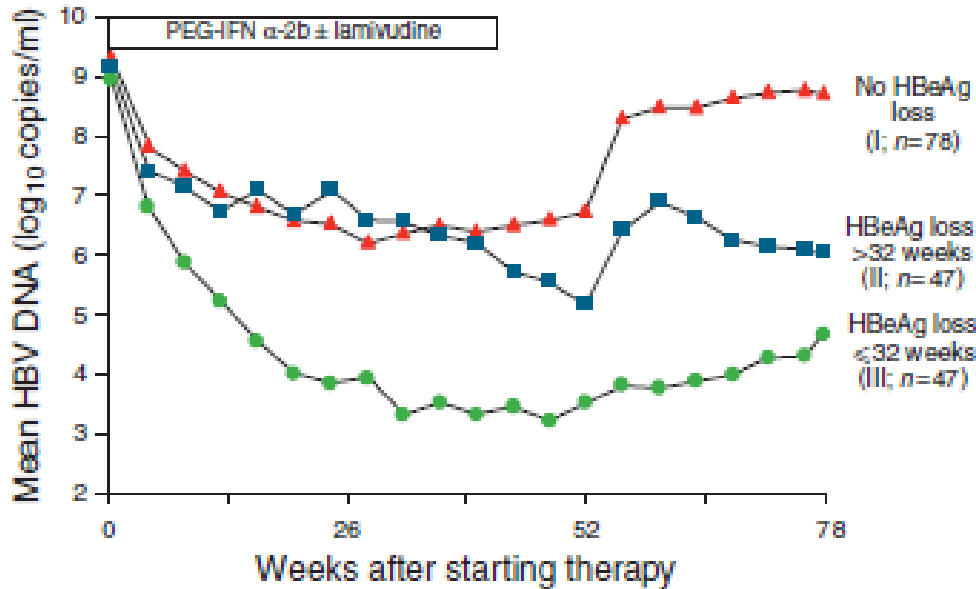
HBsAg serokonversiyonu için KVY tek başına bağımsız
öngörü faktörü ($p<0,0001$)

Early HBeAg Loss During Peginterferon α -2b Therapy Predicts HBsAg Loss: Results of a Long-Term Follow-Up Study in Chronic Hepatitis B Patients

Erik H.C.J. Buster, MD¹, Hajo J. Flink, MD, PhD¹, Halis Simsek, MD, PhD², E. Jenny Heathcote, MD, PhD³, Sachithanandan Sharmila, MD, PhD⁴, George E. Kitis, MD, PhD⁵, Guido Gerken, MD, PhD⁶, Maria Buti, MD, PhD⁷, Richard A. de Vries, MD, PhD⁸, Elke Verhey, BSc¹, Bettina E. Hansen, MSc^{1,2} and Harry L.A. Janssen, MD, PhD¹

- OBJECTIVES:** Treatment with pegylated interferon (PEG-IFN) α -2b results in hepatitis B e antigen (HBeAg) loss in 36% of patients at 6 months post treatment. The aim of this study was to determine whether a long-term response to PEG-IFN is dependent on the timing of HBeAg loss.
- METHODS:** A total of 91 patients treated with PEG-IFN α -2b alone (100 μ g per week) and 81 patients treated with PEG-IFN α -2b and lamivudine (100 mg/day) for 52 weeks were enrolled in this study. Patients were initially followed up at 4-week intervals and had one additional long-term follow-up (LTFU) visit (mean: 3.03 $\pm$ 0.77 years 26 weeks post treatment).
- RESULTS:** Of the 172 patients included, 78 patients (46%) did not have loss of HBeAg, 47 (27%) lost HBeAg within 32 weeks, and 47 patients (27%) had loss of HBeAg after week 32. At LTFU, patients with HBeAg loss $\leq$ 32 weeks had hepatitis B virus DNA of <400 copies/ml significantly more often than did those who lost HBeAg after week 32 (47 vs. 21%, respectively; $P=0.009$). Hepatitis B surface antigen (HBsAg) negativity was also observed significantly more often in patients with early HBeAg loss (36 vs. 4%, respectively, $P<0.001$). Early HBeAg loss tended to occur more often in patients treated with PEG-IFN and lamivudine combination therapy than in those treated with PEG-IFN alone (35 vs. 21%; $P=0.10$), as did HBsAg loss (15 vs. 8%; $P=0.14$).
- CONCLUSIONS:** Early PEG-IFN-induced HBeAg loss results in a high likelihood of HBsAg loss and may be associated with more profound viral suppression during the first 32 weeks of therapy in patients treated with lamivudine combinations.

Am J Gastroenterol 2009; 104:2449–2457; doi:10.1038/ajg.2009.371; published online 7 July 2009



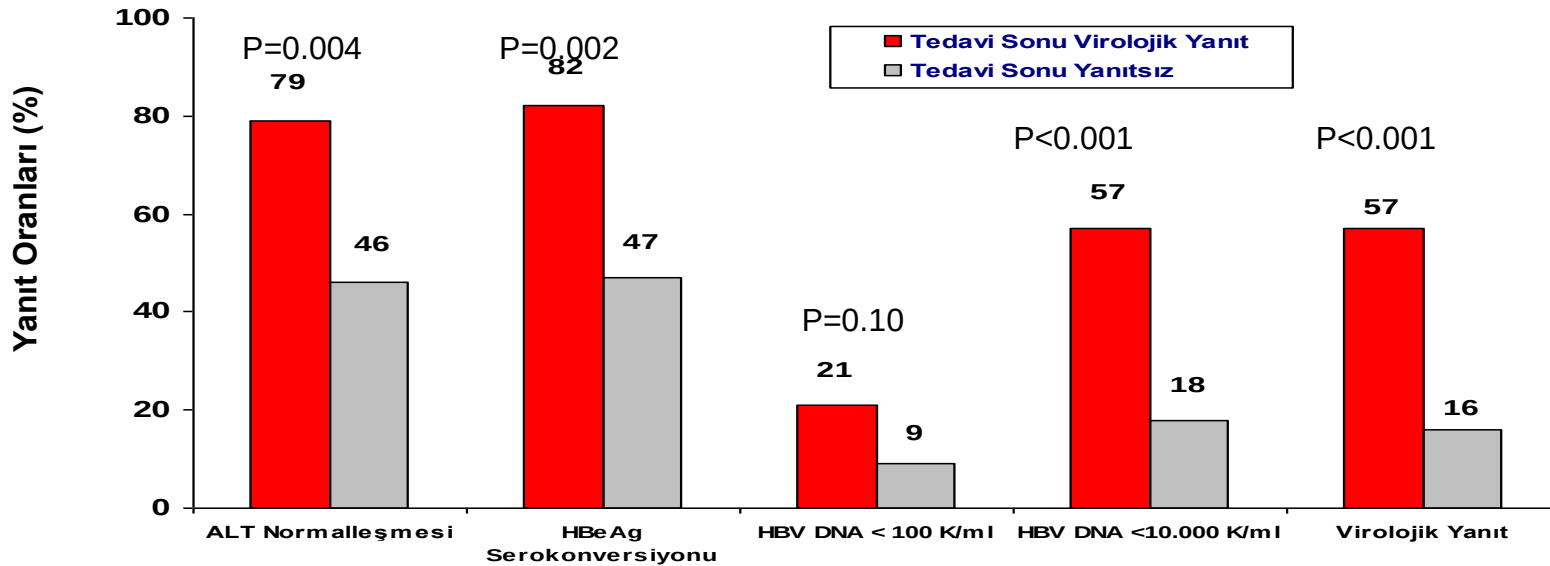
Erken HBeAg kaybı, HBV DNA'nın negatifleşme oranının artması ile ilişkili ve HBeAg'nin 32 haftada kaybolması uzun sürede HBsAg'nin kaybının en iyi göstergesidir

Durability of Peginterferon alfa-2b Treatment at 5 Years in Patients with Hepatitis B e Antigen–Positive Chronic Hepatitis B

Vincent Wai-Sun Wong,^{1,2} Grace Lai-Hung Wong,^{1,2} Kenneth Kar-Lung Yan,^{1,2} Angel Mei-Ling Chim,^{1,2}
Hoi-Yun Chan,^{1,2} Chi-Hang Tse,^{1,2} Paul Cheung-Lung Choi,³ Anthony Wing-Hung Chan,³
Joseph Jao-Yiu Sung,^{1,2} and Henry Lik-Yuen Chan^{1,2}

Approximately 30%–40% of patients with hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive chronic hepatitis B treated with peginterferon and/or lamivudine achieve HBeAg seroconversion 6 months after the end of treatment. The durability and long-term effect of treatment are unknown. In this study, 85 HBeAg-positive patients who received peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/week for 32 weeks and lamivudine 100 mg/day for 52 or 104 weeks were prospectively followed for 6.1 ± 1.7 years posttreatment. Twenty-five (29%) patients had virologic response (HBeAg seroconversion and HBV DNA <10,000 copies/mL) at 5 years. The rate of HBeAg seroconversion rose progressively from 37% at the end of treatment to 60% at 5 years. Twenty-seven (32%) and 11 (13%) patients had undetectable HBV DNA (<100 copies/mL) at the end of peginterferon treatment and at 5 years, respectively. Two (2.4%) patients achieved hepatitis B surface antigen (HBsAg) seroclearance at 2.6 and 84 months posttreatment. Among virologic responders at the end of treatment, 82% and 57% and sustained HBeAg seroconversion and virologic response at 5 years. End-of-treatment serum quantitative HBsAg was significantly lower in patients with sustained virologic response at 5 years (median 1,431 IU/mL versus 2,689 IU/mL [$P = 0.041$]). At the last follow-up, the liver stiffness measurement by transient elastography was 5.8 ± 2.7 kPa. Only two patients had liver stiffness suggestive of advanced fibrosis. Week 16 HBV DNA, end-of-treatment HBeAg seroconversion, and undetectable HBV DNA were independent factors associated with virologic response at 5 years. The duration of concomitant lamivudine treatment had no impact on any long-term response. *Conclusion:* Peginterferon has high durability in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with end-of-treatment virologic response. (HEPATOLOGY 2010;51:1945–1953)|

HBeAg(+) hastalarda 5. yıl sonu; virolojik ve biyokimyasal yanıt



Peginterferon tedavisi sonrası yanıtı ve yanıtsız hastaların 5.yıl sonuçları. **Virolojik yanıt HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA'nın 10.000 K/ml nin altına inmesi olarak tanımlanmıştır.** Tedavi sonu yanıtı hastaların %57'sinin HBV DNA'nın 10.000 K/ml altı değerini koruduğu, tedavi sonu yanıtsız hastalarda ise bu oranın sadece %18 olduğu görülmekte

Hepatit B tedavi cevabı ve IL28B

- Kronik Hepatit C tedavisi ile ilişkili olan rs12979860 SNP ile KHB tedavisi ile ilk çalışma PEG İFN + adefovir tedavisi gören hastalarda yapıldı
- IL28B gen paternleri 45 i HBeAg(+), 51 HBeAg(-) başlangıç HBV DNA seviyesi >20 00IU/ml ve PEGİFN alfa 2a +adefovir 48 hafta tedavi alan hastaları incelediler
- rs12979860 SNP paterni ile viral yük arasında veya başlangıç HBsAg seviyeleri arasında önemli bir ilişkinin olmadığını belirttiler

HBeAg(-) KHB li hastalarda IL28B

- P. Lampertico ve arkadaşları HBeAg(-) KHB li hastalarda rs12979860 SNP ilişkisini araştırdılar
- Bu hastaların çoğu(%92) genotip D
- 101 hasta konvensiyonel İFN veya PEG iFN alfa 2a ile 24 ay tedavi
- Takip süresi; 11 yıl
- IL28B rs12979860 genotip CCli hastalar CC olmayan hastalara göre en yüksek tedavi sonrası yanıt (%69-%45 $P = 0.01$) ve KVC (%31-%13, $P = 0.02$) gösterdi
- 16 yıllık takipte HBsAg klirensi CC olan hastalarda daha yüksek (%38 -12, $P = 0.039$)
- IL28B genotipi başlangıçta düşük HBV DNA ,yüksek ALT ve İFN tedavisinin süresi ile birlikte hem virolojik hemde serolojik cevabın bağımsız bir prediktörü olduğunu gösterildi
- TT genotipinde önemli oranda KVC ve HBsAg kaybı oldu (%23-%3, $P = 0.045$ ve %23-%0)

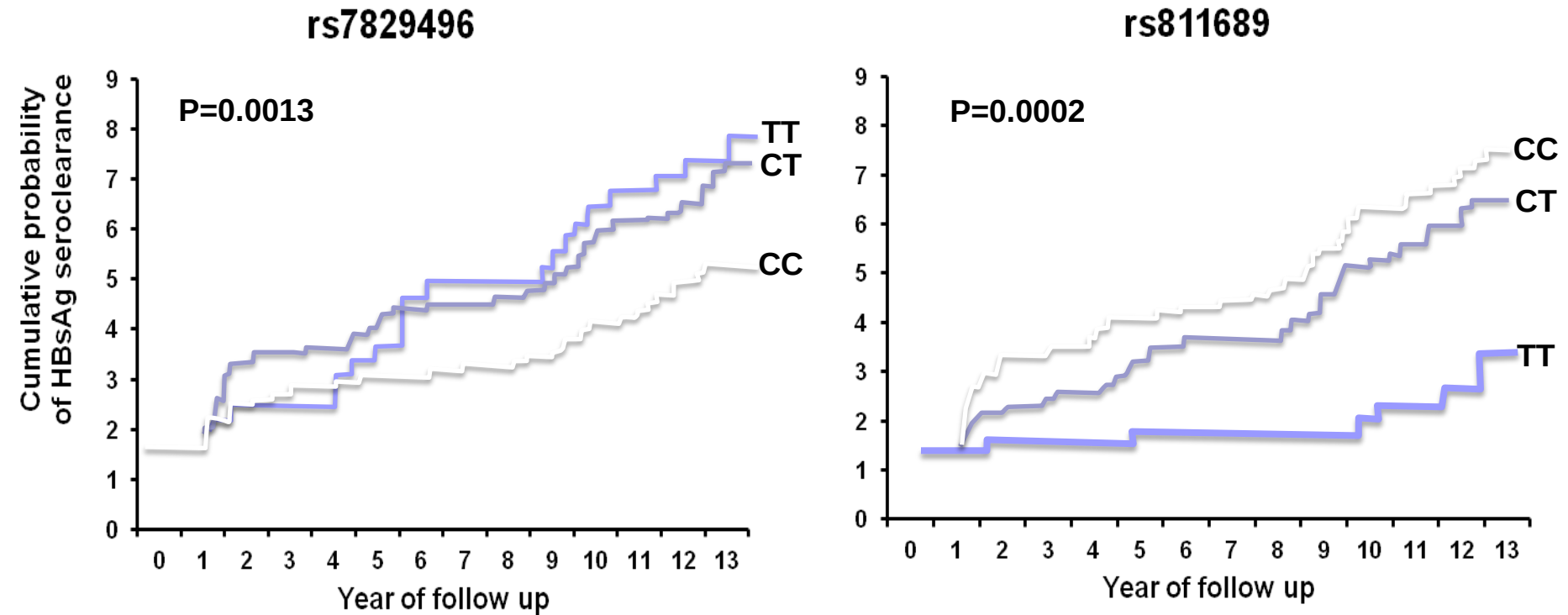
Single Nucleotide Polymorphisms(SNP) ve HBsAg seroklirensi

Baseline characteristics

Variable	Subsets by baseline HBsAg titer (IU/mL)		
	<10	10-<100	≥100
Male Gender	88(72.7)	35(63.5)	69(60.0)
Age			
30-39	32(26.5)	14(25.0)	36(31.3)
40-49	24(19.3)	10(17.9)	45(39.1)
50-59	41(33.9)	21(37.5)	27(23.5)
60-65	24(19.8)	11(19.6)	7(6.1)
Baseline HBsAg titer (IU/mL)			
<10	121(100.0)		
10-<100		56(100.0)	
100-<1000			52(45.2)
≥1000			63(54.8)
HBs Ag seroclearance during follow-up	85(76.6)	22(41.5)	15(13.8)

- 292 hastada HBsAg kaybının SNP ler ile ilişkisi araştırılmış
- Tüm HBV DNA < 300 IU/mL
- 2 fenotip test edilmiş
 - Baseline HBsAg titresi 10-100 IU/mL ,

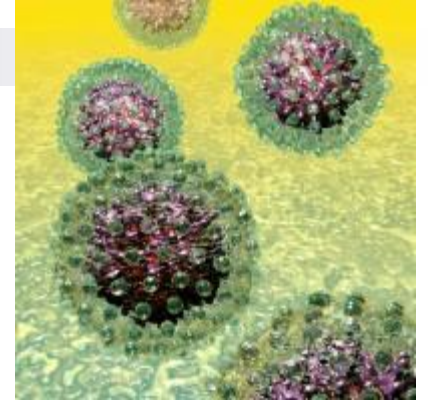
SNP ler HBsAg seroklirensinin göstergesidir



SUT 2013

- a) Erişkin Hastalarda; Karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 ,
- Klasik interferonların toplam dozu haftada 30 milyon, ayda 120 milyon üniteyi geçemez.
- (3) Erişkin hastalarda İnterferonlar ve pegile interferonlar ALT değeri normalin üst sınırının 2 katını geçen, HBeAg negatif olan ve HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml olan hastalar ile HBeAg pozitif olan ve HBV DNA $\leq 10^9$ olan hastalarda kullanılabilir. İnterferonlar ve pegile interferonlar kronik hepatit B hastalarında en fazla 48 hafta süreyle kullanılabilir.

Özet



- **HBeAg+, HBV DNA+, yüksek ALT seviyeleri** olan hastalarda PEGİFN 48 hafta tavsiye edilir. Eğer PEG İFN temin edilemez ise Standard İFN kullanılabilir
- Düşük HBV DNA yüksek ALT değerleri olan hastalarda interferonlar ilk seçenek olabilir.
- **HBeAg+, HBV DNA+, normal ALT değerleri olan hastalara** interferon tedavisi önerilmez. Spontan HBeAg serokonversiyonu gelişebilir. Bu grup hastalar düzenli bir şekilde takip edilmelidirler
- İnterferon tedavisine cevapsız hastalar NA ları ile tedavi edilmelidir

İnterferon Tedavi Hastası

Hasta	Genç Kadın Yandaş hastalığı olmayan
Karaciğer	ALT seviyesi yüksek K.c biyopside yüksek aktivite K.C biyopside presirotik evre
Virus	Düşük viral yük HbeAg(+) Genotip A



Teşekkür ederim