

KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE YENİ SEÇENEKLER



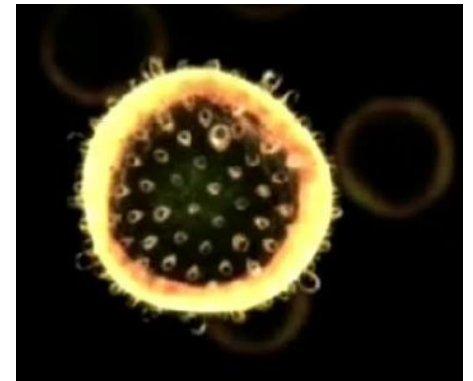
Dr. Neşe DEMİRTÜRK

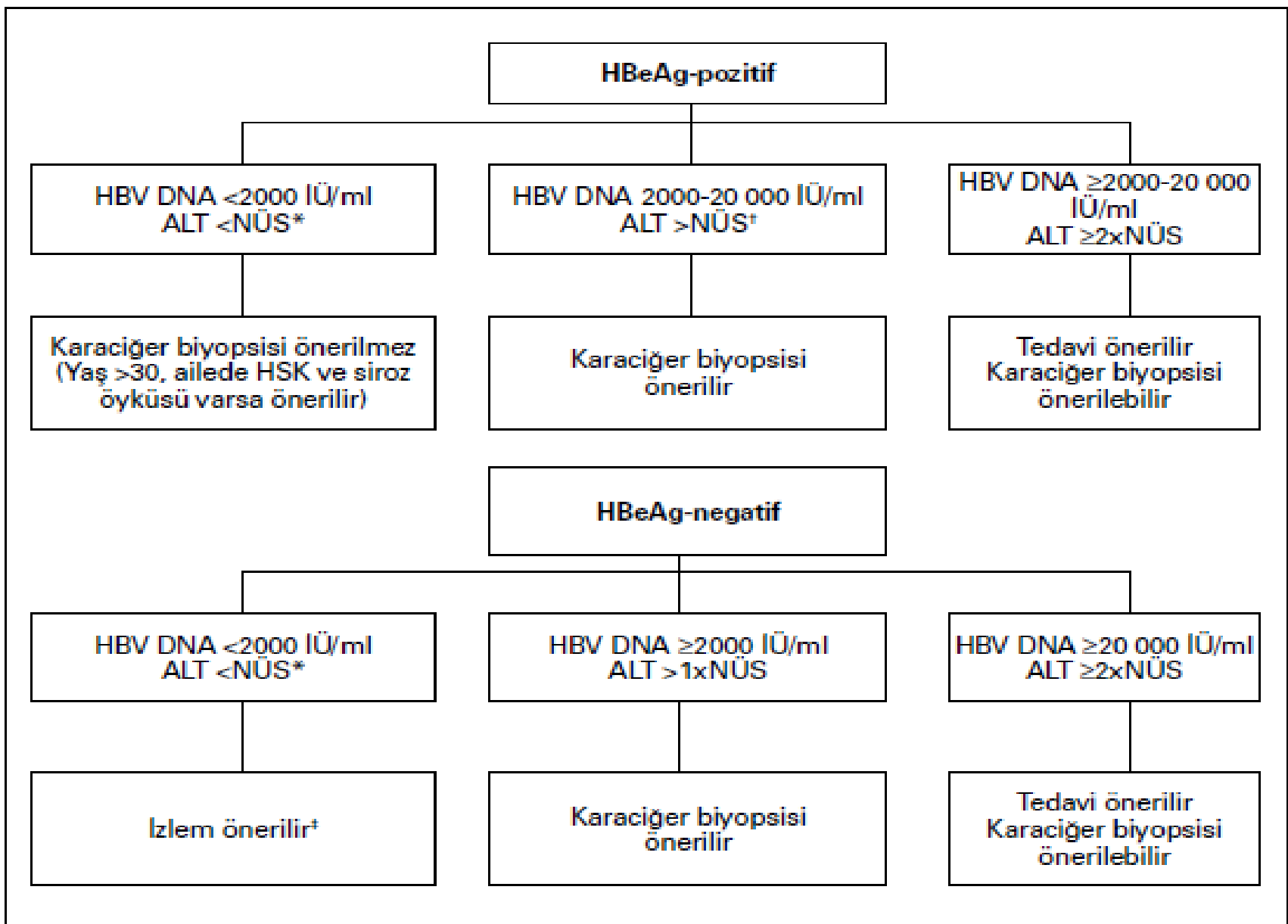
Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
Afyonkarahisar.

KRONİK HEPATİT B

- HBsAg pozitifliği altı aydan uzun süren tüm hastalar KHB kabul edilir.
- Tedavi endikasyonu ?





*Akhan S et al. KLİMİK Derg 2014;27(özel sayı 1):2-18
(KHB Yönetimi Uzlaşı Raporu)*

Table 4. Approved Antiviral Therapies in Adults and Children

Drug	Dose in Adults*	Use in Children*	Pregnancy Category	Potential Side Effects†	Monitoring on Treatment†
Peg-IFN-2a(adult) IFN- α -2b (children)	180 μ g weekly	≥ 1 year Dose: 6 million IU/m ² TW [‡]	C	Flu-like symptoms, fatigue, mood disturbances, cytope- nias, autoimmune disorders in adults Anorexia and weight loss in children	CBC (monthly to every 3 months) TSH (every 3 months) Clinical monitoring for autoimmune, ischemic, neuropsychiatric, and infectious complications
Lamivudine	100 mg daily	≥ 2 years Dose: 3 mg/kg daily to max 100 mg	C	Pancreatitis Lactic acidosis	Amylase if symptoms Lactic acid levels if clinical concern
Telbivudine	600 mg daily	—	B	Creatine kinase elevations and myopathy Peripheral neuropathy Lactic acidosis	Creatine kinase if symptoms Clinical evaluation if symptoms Lactic acid levels if clinical concern
Entecavir	0.5 or 1.0 mg daily [§]	≥ 2 years Dose: weight-based to 10- 30 kg; above 30 kg 0.5 mg daily	C	Lactic acidosis	Lactic acid levels if clinical concern
Adefovir	10 mg daily	≥ 12 years 10 mg daily	C	Acute renal failure Fanconi syndrome Nephrogenic diabetes insipidus Lactic acidosis	Creatinine clearance at baseline If at risk for renal impairment, creati- nine clearance, serum phosphate, urine glucose, and protein at least annually Consider bone density study at base- line and during treatment in per- sons with history of fracture or risks for osteopenia Lactic acid levels if clinical concern
Tenofovir	300 mg daily	≥ 12 years 300 mg daily	B	Nephropathy, Fanconi syndrome Osteomalacia Lactic acidosis	Creatinine clearance at baseline If at risk for renal impairment, creati- nine clearance, serum phosphate, urine glucose, and protein at least annually Consider bone density study at base- line and during treatment in per- sons with history of fracture or risks for osteopenia Lactic acid levels if clinical concern

Hangisi ilk tercih olmalı ?

- Öncelikli tercihi belirlemek için bire-bir karşılaştırmalı çalışma yok
- Direnç gelişimi açısından kullanımı en avantajlı olan 3 seçenek, ilk tercih olarak öneriliyor.
 - Peg-IFN alpha 2a
 - Entekavir
 - Tenofovir

Tedavi amacımız

- Hastalıkla ilişkili morbidite ve mortalitenin engellenmesi
 - HSK ve dekompanse sirozun önlenmesi
 - Fibrozisin geri döndürülmesi
- HBV'nin eradikasyonu
 - Viral replikasyon kontrolü
 - HBsAg kaybı

Tedavide son nokta

"Kür mümkün mü ?"

- **İmmünolojik kür**
 - HBsAg kaybı
 - Ne kadar sağlayabiliyoruz ????
 - Kalıcı HBV DNA supresyonu
- **Virolojik kür**
 - Virusun eradikasyonu
 - "ccc DNA" eliminasyonu

Terrault NA et al. Hepatology 2016;63(1):261-283 (AASLD Guideline).

Mevcut Tedaviler



İmmünolojik kür

Virolojik kür



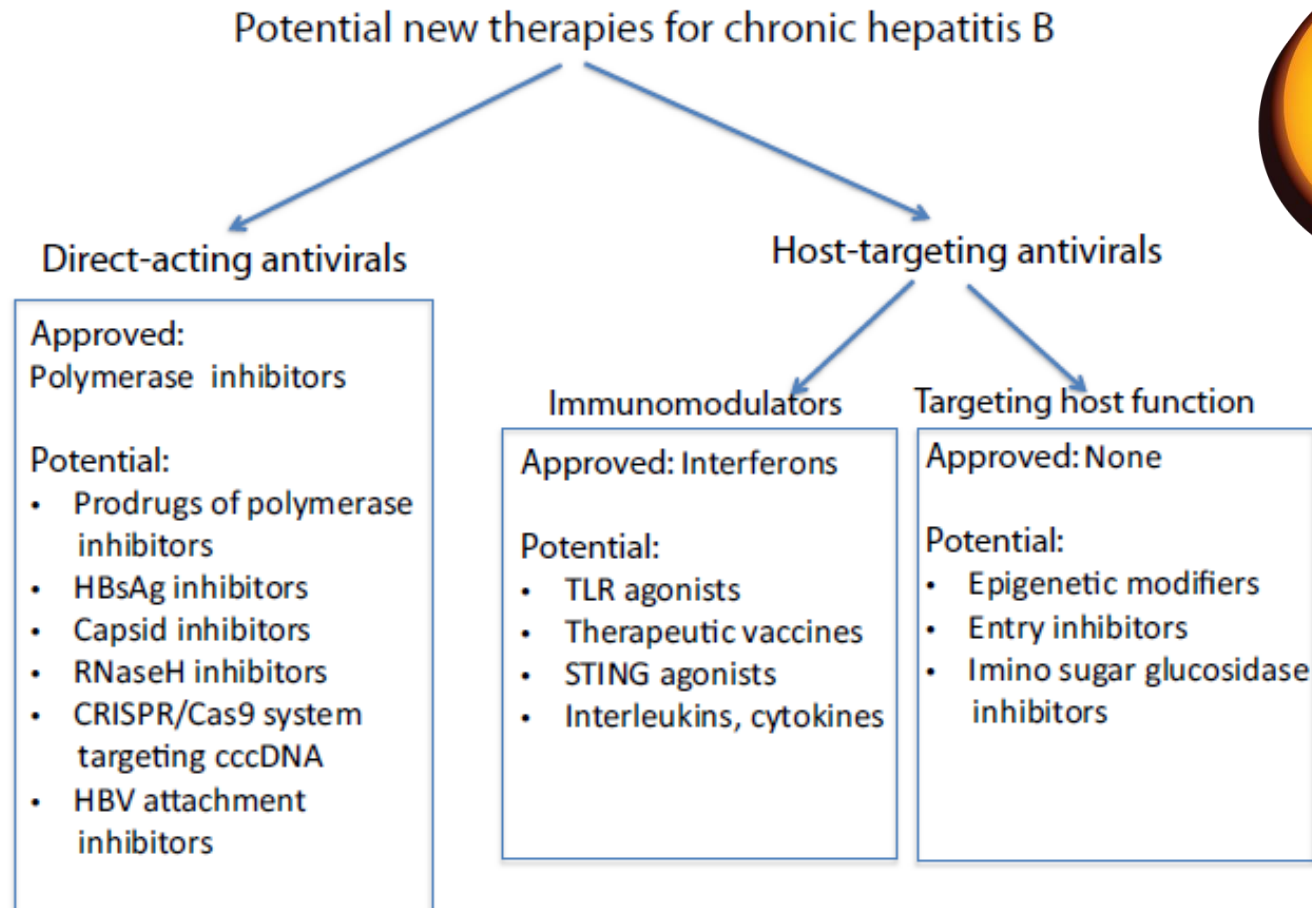
Konağı hedefleyen antiviraller (Host targeted antivirals)

- İmmün yanıt üzerinden etki gösterirler.
- Onaylı tek ilaç IFN

Viral gen ürünlerini hedefleyen antiviraller (Direct antiviral agents)

- RT/polimeraz aktivitesini inhibe ederler.
- LAM, ADV, LdT, ETV, TDF
- Kullanılan dozlarda serum HBV DNA düzeyini etkin şekilde düşürse de intrahepatik HBV DNA düzeyini istenilen düzeye indirememekte; 2 yıllık tedavi ile intrahepatik HBV DNA en fazla 2 log azaltabilmektedirler.

Yeni tedaviler: Hedef virolojik kür !



Block TM et al. Antiviral Research 2015;121:69-81.

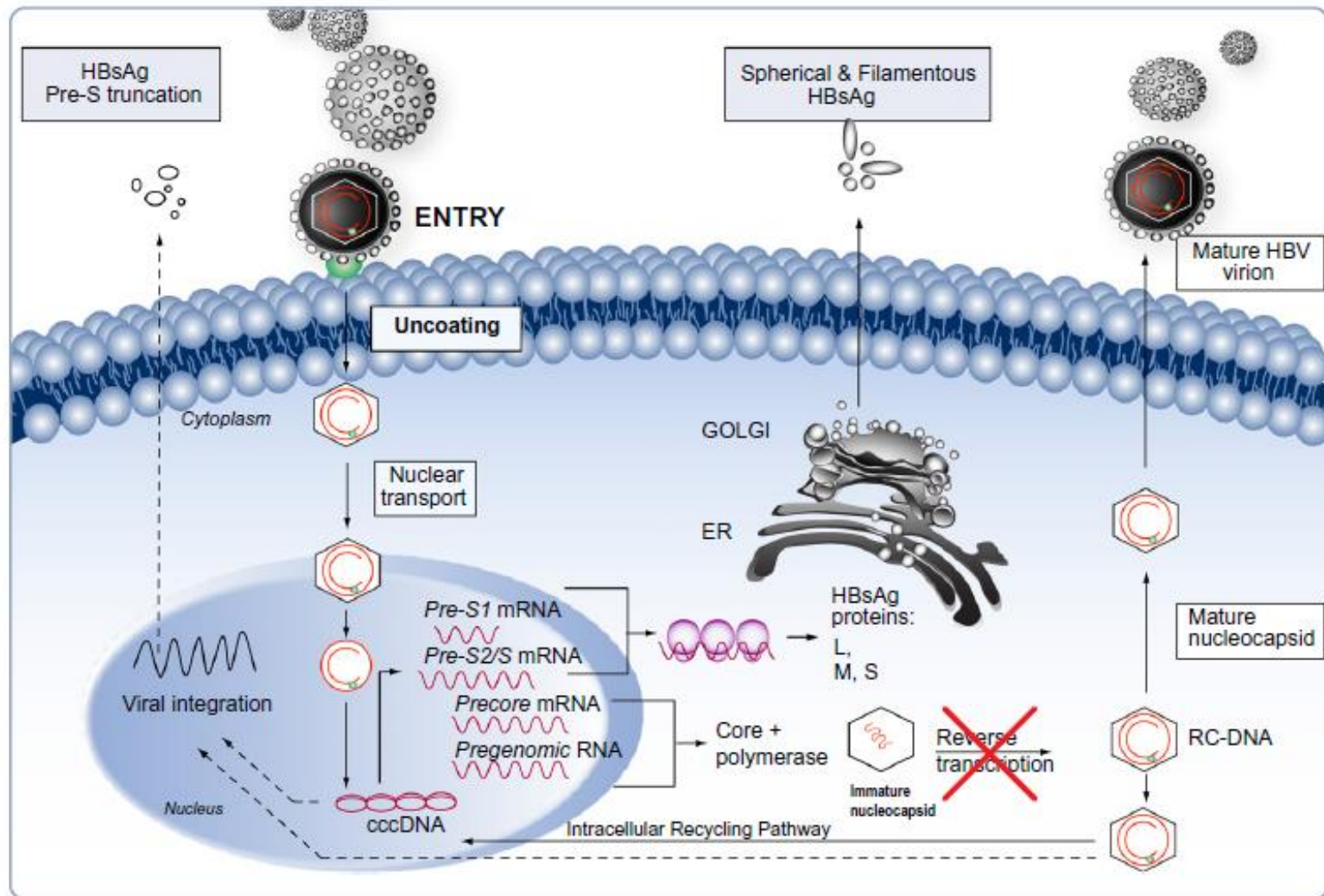
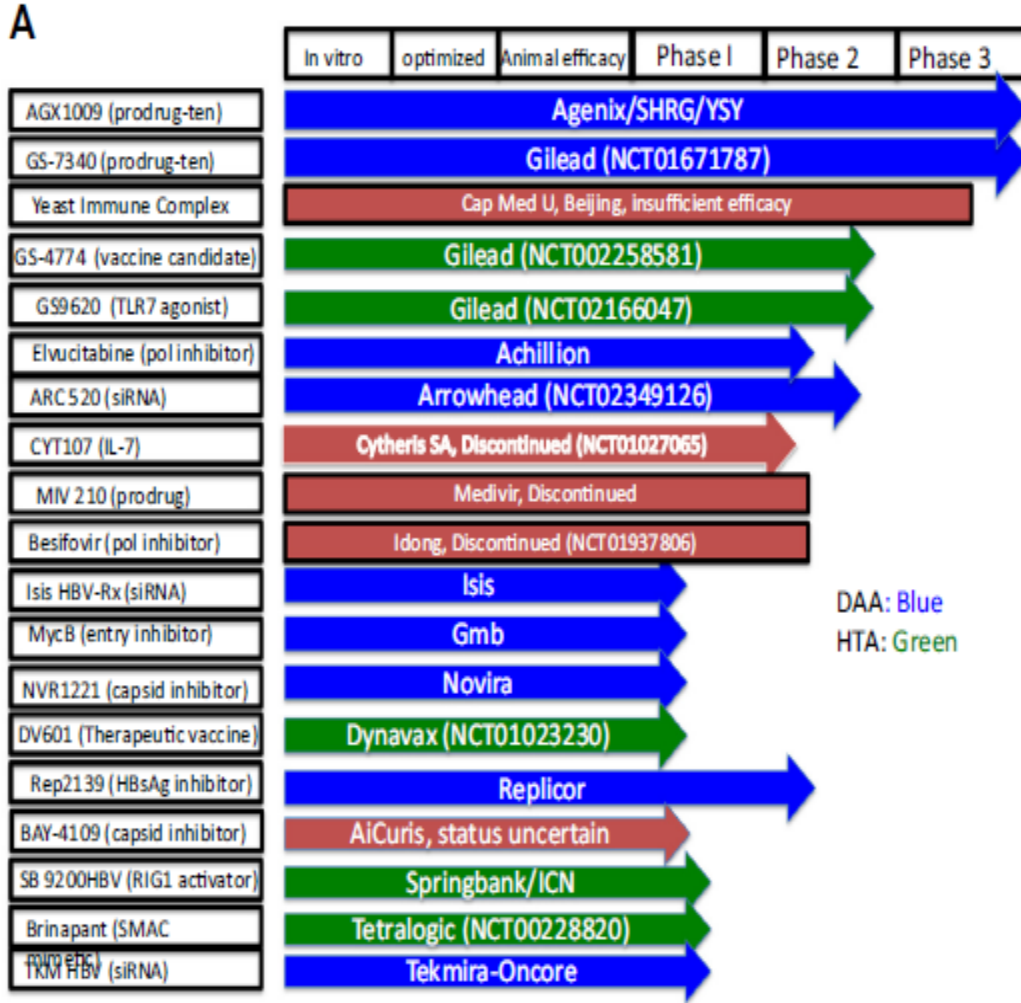


Fig. 2 HBV lifecycle. The lifecycle of HBV, highlighting: (i) the nuclear reservoir, covalently closed circular (ccc) DNA, which is the transcriptional template for the virus; (ii) the HBsAg secretory pathways, and (iii) the viral replication pathways. Nucleos(t)ide analogue therapy, by targeting the HBV reverse transcriptase (RT), selectively inhibits virion production, but does not reduce HBsAg levels as cccDNA levels are preserved. IFN-based strategies, which can non-cytolytically clear hepatocytes of HBV cccDNA infection, may therefore induce larger reductions in HBsAg.

YENİ SEÇENEKLER

- Viral replikasyonun direkt inhibitörleri
 - Pro-drug RT inhibitörleri
 - Giriş inhibitörleri
 - cccDNA'yı hedef alanlar
 - Viral transkripti hedefleyen siRNA'lar
 - Kapsid birleşme modülatörleri
 - HBsAg sekresyon inhibitörleri
- İmmünite düzenleyicileri
 - Doğal immünite restorasyonu
 - TLR agonsitleri
 - Özgül antiviral sitokin aktivasyonu
 - Kazanılmış immünite restorasyonu
 - Terapötik aşılar
 - HBV spesifik otolog T hücre transferi
 - "Negatif kontrol nokta" düzenleyicilerinin inhibisyonu



İnsanlarda faz
çalışmaları
başlamış olan
yeni KHB tedavi
ilaçları

Konak
molekülleri
üzerine etkili

Viral yapılar
üzerine etkili.

B

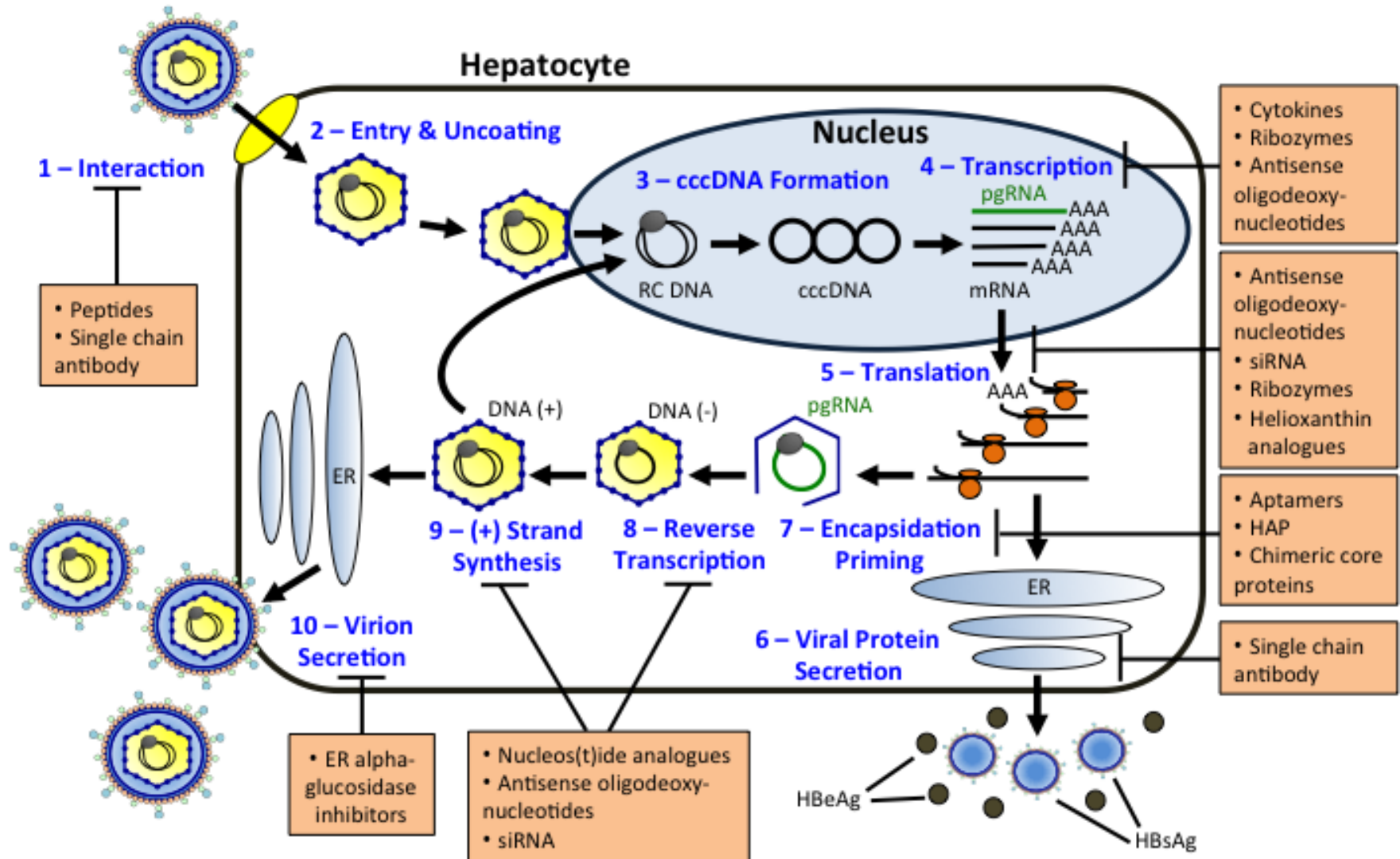
	In vitro	optimized	animal efficacy	Phase I	Phase 2	Phase 3
DCB-030/NVP019 (cyclophilin inh.)	Oncore/Tekmira					
OMX157 (prodrug-ten)	Chimerix					
ALN HBV (siRNA)	AInylam					
ddRNAi (shRNA)	Benitec					
GLS-4 (capsid inhibitor)	Sunshine					
AGX1009 (prodrug-ten)	Agenix					
INO-1800 (Immune Modulator)	Inovio					
Altravax HBV (Therapeutic Vacc.)	Altravax					
Capsid Inhibitor (2 Programs)	OnCore/Tekmira					
S Antigen Secretion Inhibitor	OnCore/Tekmira					
DVR-pregna	Oncore/Tekmira*					
Editope	Oncore/Tekmira*					
Capsid Inhibitor	Assembly					
STING Agonist	OnCore/Tkm*					
cccDNA Formation Inhibitors	OnCore/Tkm					
HDAC Inhibitors	OnCore/Tkm*					
Chimigen Therapeutic Vaccine	Akshaya					
Tropolines (RNaseH Inhibitor)	St. Louis U					
PD-1 mAb	AcadSinica					

* In collaboration with the Blumberg Institute

Henüz geliştirilme
aşamasında veya
hayvan deneyleri
yapılan KHB tedavi
ilaçları

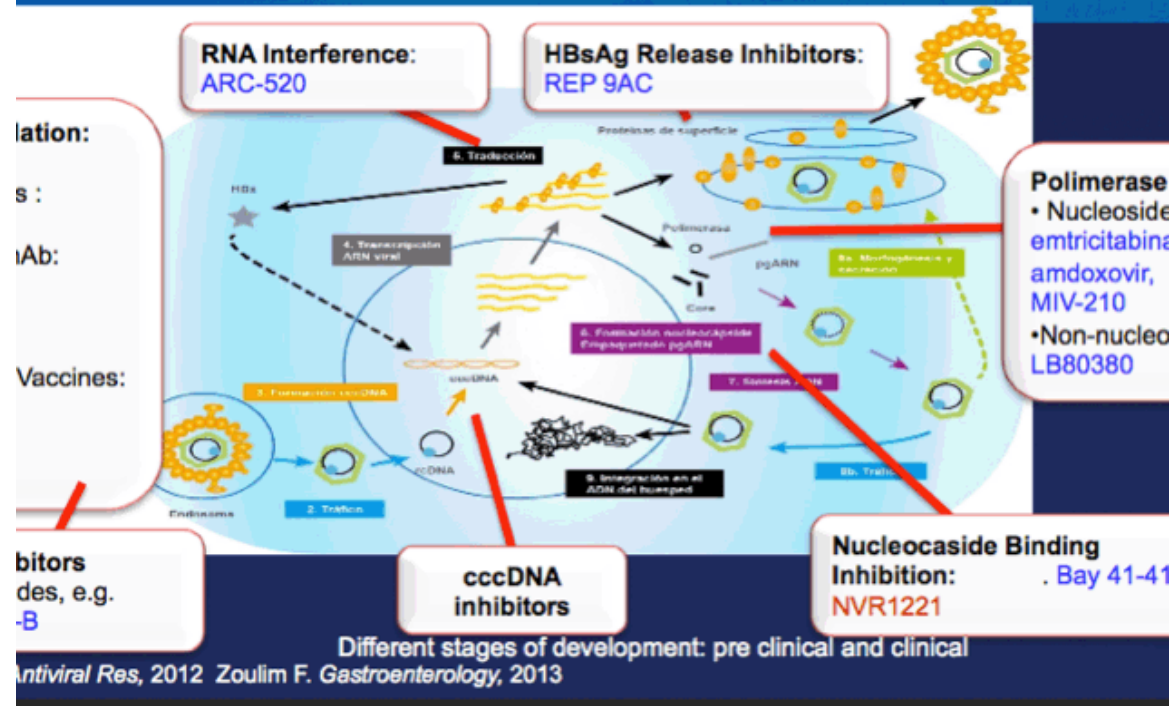
Hepatitis B Virion

Hepatocyte



http://www.antimicrobe.org/images-Monographs/v22_f2.png

Novel Therapeutic Strategies for HBV



VIRUSUN REPLIKASYON SIKLUSUNA ETKİLİ DAA



Pro-drug ilaçlar

- Toksisitesi azaltılmış
- Çözünürlüğü arttırılmış
- Doku absosbsiyonu iyi
- İntrahepatik HBV replikasyonunu daha fazla baskılayabilen
- Yarı ömrü uzun
- Günde tek doz kullanılabilen
- Güvenli polimeraz inhibitörleri

- AGX1009 Agenix
- TAF Gilead
- Besifovir, elvucitabine, pradefovır mesylate
- CMX157, Chimerix/Cantravir.

Tenofovir alafenamide fumarate

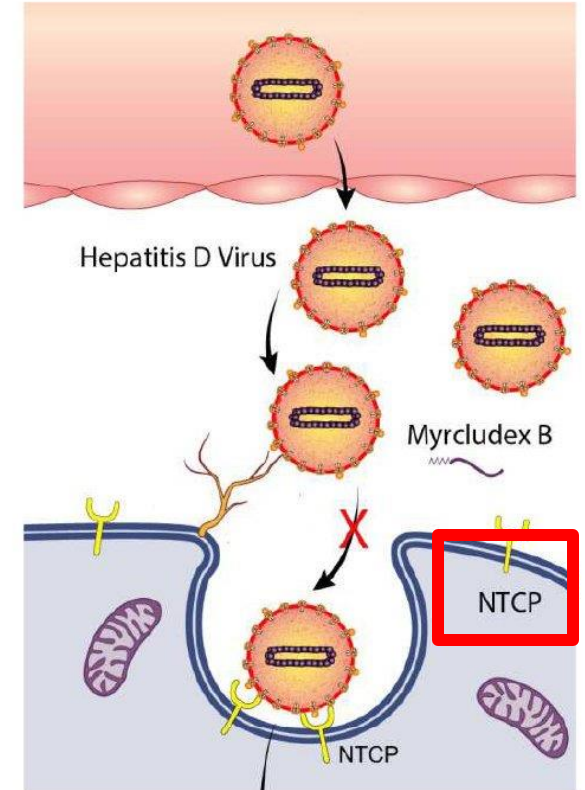
GS-7340

- TDF için yeni pro-drug
- Nükleotid RT inhibitörü
- Biyoyararlanımı yüksek, plazmada stabil ve daha düşük doz uygulanabiliyor
- 8-120mg dozlar arasında viral supresyon açısından fark yok
- Etkinlik açısından TDF'e çok üstünlüğü yok ancak daha yan etkileri azaltıyor
- Uzun sürede nefrotoksisite açısından daha güvenli

★ Viral giriş inhibitörleri

Myrcludex (MycB)

- HBV'nin hedef hücreye yapışma bölgesi olan zarf proteininden -HBV large envelope protein- türetilmiş bir lipopeptit derivesi
- Potansiyel olarak kemoprofilaksiste de kullanılabilir. Örn; kc nakli sonrası ve taşıyıcı anne bebeklerinde.
- HDV de hedef hücreye giriş için HBV zarf proteinini kullandığından KHD tedavisinde de etkin





cccDNA oluşum inhibitörleri

- cccDNA; sentezi, salgılanması ve stabilitesi önlenerek baskılanabilir.
 - **DSS**; di-substituted sulfanamid
 - rcDNA'dan cccDNA oluşumunu bloke ediyor.
 - Henüz preklinik çalışma aşamasında
- **TDP 2**; tyrosyl-DNA phosphodiesterase 2
- DNA onarıcı enzim
- Replikasyonda rcDNA'dan cccDNA sentezi aşamasında rol oynuyor.
- İnsanlarda TDP 2'nin blokajı cccDNA oluşumunu önemli düzeyde engelliyor.



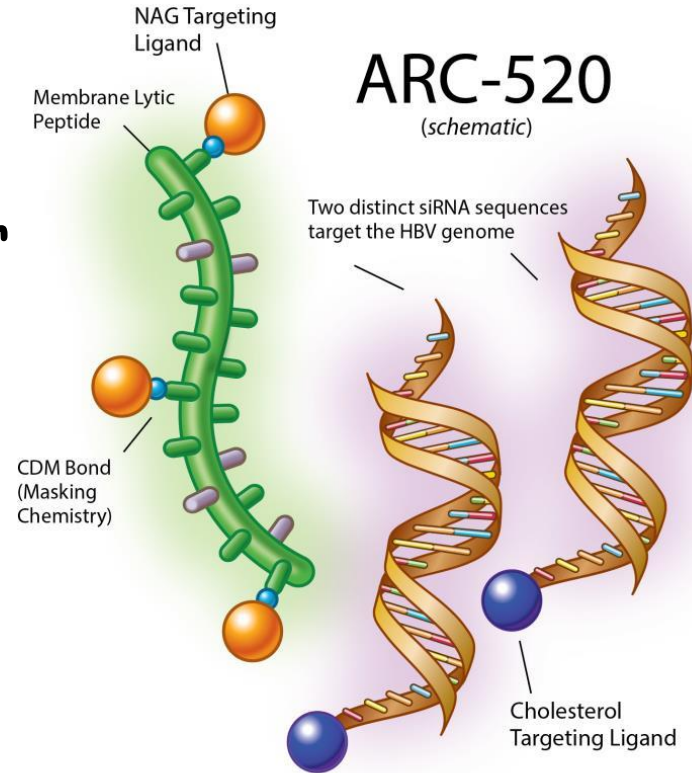
siRNA / RNA engelleyici ilaçlar

- HBV transkriptlerinin oluşumunun engellenmesini hedefleyen ilaçlar
- Tüm HBV gen ürünlerinin üretimini durdurabilmeli
- Hedef mRNA'yı tamamlayıcı, kısa aracı RNA'lar (siRNA) geliştirilerek mRNA yapılarının bozulmasını sağlamak amaçlanmaktadır. Bu şekilde HBsAg yükü azaltılıp KHB'li hastalarda gözlenen immün toleransın ortadan kaldırılabilceği düşünülmektedir.

- İnsan çalışmalarında istenilen etkinlik sağlanmamış
- siRNA moleküllerinin hepatosit içine sunulabilmesi için farklı yöntemler denenmektedir.
 - Kolesterolle konjuge edilmiş siRNA'nın hepatosite penetre olabilecek bir peptit molekülü ile birlikte enjekte edilmesi gibi.

• ARC-520

- NUC analogu ile HBV DNA (1-2.5 log) ve cccDNA (0.7 log) düzeyi düşürüldükten sonra tek doz 4mg/kg iv uygulanıyor
- HBeAg pozitiflerde, HBsAg düzeyinde 1.5 log düşüş sağlıyor ancak HBeAg negatiflerde etkinlik düşük.



• ALN HBV; Alnylam ve TKM HBV; Tekmira

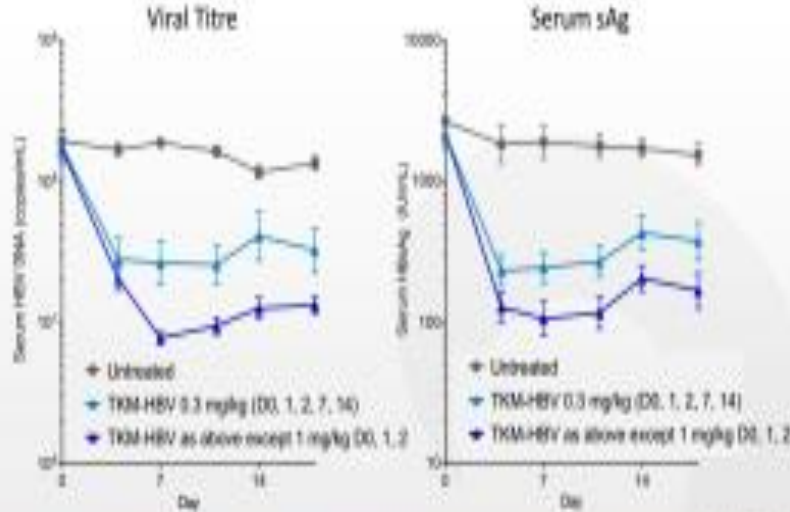
Chimeric Mouse Model of Chronic HBV Infection

uPA/SCID Mouse

> 70% Human Hepatocyte Replacement Index

8-Week Stabilized Chronic Infection of HBV Genotype C

Human-like Viral Titres and sAg Levels



HBV, Wang & Schi

Tekmira

- Lipid nanopartiküller
- Henüz hayvan çalışmaları var; üç doz, 0-21 ve 42 günlerde, 0.5mg/kg uygulandığında HBsAg düzeyini 2.9 log azaltıyor;
- HBsAg üzerindeki etki tedaviden sonra 100 gün devam ediyor.
- Daha uzun süre kullanımda ise HBsAg'de %90 ve cccDNA'da %50 düşüş sağlamış.

- **Benitech**

- Henüz pre-klinik çalışma aşamasında
- "Biomic" teknolojisi ile polimeraz ürününün farklı bölgelerini hedefleyen üç farklı siRNA kullanılarak HBV polimeraz transkripti hedef alınıyor.



Kapsid oluşum inhibitörleri

- HBV replikasyon sürecinde viral kapsid ve yapı taşı olan "core" proteini ana rol oynar.
- Kapsid proteinleri, HBV cccDNA ekspresyon ve stabilitesinde düzenleyici rol oynadıkları gibi konağın doğal immünite genlerini de regüle ederler.
- Tedavide bu proteinlerin virus-selektif hedef olabileceği umud edilmekte

- **BAY4109 (AiCuris)** yüksek düzeyde tür spesifik, Whoodchuck modelinde çalışmıyor, sadece insan HBV üzerine etkili. Kapsid yapısını bozuyor.
- **NVR 3-778** core proteinine bağlanarak anormal kapsid oluşumuna yol açıyor
- **GLS 4 (Sunshine)** BAY4109 derivesi, nükleozid analoglarına dirençli HBV üzerine de etkili, anormal kapsid oluşumuna neden oluyor.

★ HBsAg sekresyonunu inhibe edenler

- **Rep2139**; nükleik asit polimeri. Bilinmeyen bir mekanizma ile HBsAg sekresyonunu inhibe ediyor. Peg-IFN ile kombine kullanımda "s" serokonversiyonu sağlıyor.
- **TTP**; LDL sekresyon mekanizması ile ilişkili olarak HBsAg sekresyonunu engeller.
- HBsAg sekresyonunun azalması, virusun immün sistemden kaçışını azaltıyor.

★ RNAase H (ribonuclease) inhibitörleri

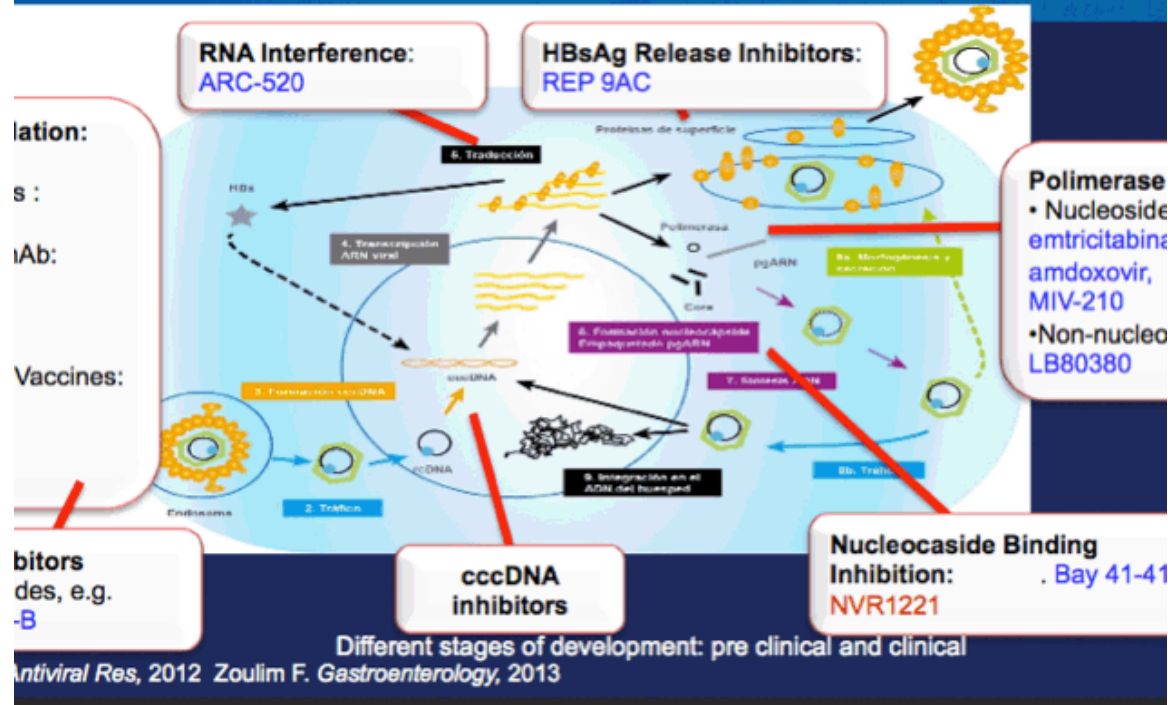
- Diğer DNA viruslarından farklı olarak HBV replikasyonunda HBV polimerazın pregenomik RNA sentezi RNA ase aktivitesine bağımlıdır.
 - RNA az enzimatik aktivitesi, geçerli bir antiviral hedeftir.
- Bu ilaçlar nükleozid analogları ile kombine kullanıldığında, tek başına bu ilaçlarla sağlanamayan düzeyde HBV replikasyon inhibisyonu yapabilirler.



CRISPR/Cas9 sistemleri

- Henüz daha çok fazla çalışma gerektiren teorik bir tedavi hedefi.
- Yabancı genetik elemanlara karşı immün sistemde görevli, bir çok bakteride bulunan, bir gen bölgesidir.
- Bakteriye sızan bakteriyofajların DNA'larının farklı sekanslarına yapışarak parçalamaktadır.
- Lentiviruslarla CRISPR/Cas9 sistemlerinin HBV-cccDNA üreten HBV ile infekte HepG2 hücrelerine transferi ile cccDNA üretimini bozduğu gösterilmiş
- S aureus Cas9 sisteminin adeno-associated virus (AAV) aracılığı ile karaciğere aktarılması çalışmaları sürmektedir.

Novel Therapeutic Strategies for HBV



KONAK İMMÜNİTESİ VE KONAK MOLEKÜLLERİ ÜZERİNE ETKİLİ İLAÇLAR



İmmünite güçlendiriciler

- **YIC**

- HBsAg ve HBIg içerir
- Aşırı uyarım immün yorgunluğa neden olarak ilacın etkinliğini azaltıyor
- Beklenen yararı sağlamamış

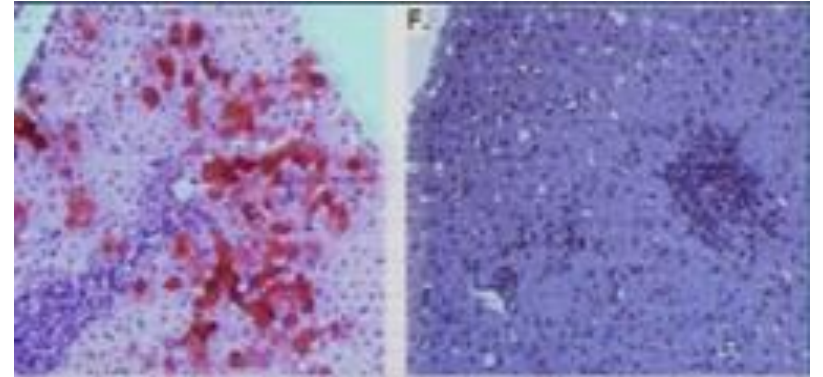
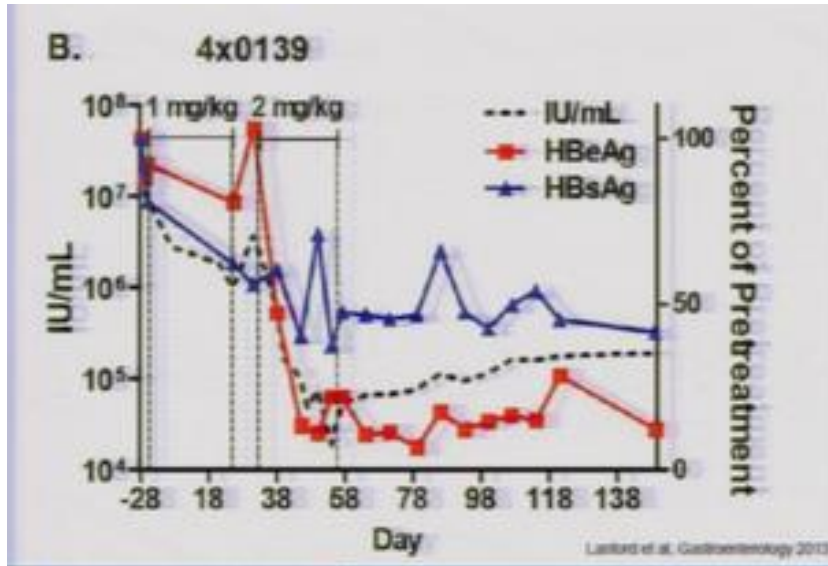
- **SB 9200**

- RIG I (retinoic asit inducible gene-I) aktivasyonu HBV replikasyonunu baskılar.
- Faz 1 çalışmalarında bu molekülü upregüle ettiği gösterilmiş

- **GS 9620; TLR 7 agonisti**

- TLR 7; plazmasitoid dendritik hücreler ve B lenfositlerince eksprese edilen patojen tanıma reseptörü,
 - Viral tek-sarmallı RNA moleküllerini tanıyarak IFN kaskadı ile diğer sitokin/kemokin zincirini indükler. Böylece NK ve sitotoksik T h leri uyarılır. Doğal ve kazanılmış bağışıklık aktive olur.
- İnflamatuvar sitokin yanıtını indükleyerek doğal immüniteyi güçlendiriyor

- Şempanze modellerinde sonuçları iyi.
- cccDNA, HBeAg ve HBsAg düzeyini düşürüyor.
- Hepatositlerden HBcAg'nini temizliyor.
- Uzun süre ve yüksek doz kullanımı sonuçları için çalışma gerekli
- İnsanlarda Faz 2 çalışmaları sürüyor



TLR 2 agonistleri

- HBeAg pozitif KHB hastalarında infekte hepatosit ve miyeloid hücre yüzeyinde TLR 2 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiş
- Woodchuck modellerinde de uzun süreli NUC tedavisi ile miktarının arttığı gösterilmiş.
- TLR 2 agonistleri ile NUC kombinasyonu karaciğerdeki doğal immün yanıtı daha iyi uyandırabilir mi ???



Birinapant

- Miyelodisplastik sendrom ve kolorektal ve ovariyel kanser tedavisi için geliştirilmiş molekül
- Hücrelerin apoptoza gidişini durduran cIAP - apoptozisin hücre sel inhibitör molekülleri- moleküllerinin antagonisti
 - cIAP proteinleri, TNF alpha'nın apoptotik etkisinin doğal antagonistleridir.
 - Bu proteinlerin inhibisyonu TNF ile uyarılan apoptozu indüklediği gibi HBV spesifik sitotoksik T hücre yanıtını da arttırmaktadır.

- KHB tedavisinde faz 1 çalışma aşamasında
- İnfekte farelerde viremide dramatik azalma sağlıyor
- Mekanizma???
 - İnfekte hücreler apopitoza daha duyarlı olduğu için hızla elemine ediyor.
- Dikkatli kullanılmalı
 - İnfekte hücrelerin hızlı yıkımı yetmezliğe neden olabilir ???



Konak molekülleri üzerinden ccc DNA'yı azaltanlar

Epigenetik düzenleyiciler

- Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri
 - cccDNA'ya bağlanan histonların metilasyon ve/veya asetilasyonu transkripsiyonel aktiviteyi etkiler.
- Doku kültürlerinde cccDNA transkripsiyonunu baskıladığı gösterilmiş
- Refrakter cilt ve periferik T hücre lenfomları için onaylanmış iki molekül var
- Diğer hastalıklar için faz 3 çalışma aşamasında

LTBR : agonistleri

- İnterferon tedavisi hücresele deaminaz, APOBEC 3A aracılığı ile, cccDNA'nın önemli bir kısmının non-sitotoksik parçalanmasını sağlamaktadır.
- Aynı aileden bir başka deaminaz olan APOBEC 3B'nin uyarılması ile de cccDNA'da sitokin bağımlı non-sitopatik parçalanma sağlanabilir.
- Lenfotoksin beta reseptör APOBEC 3B uyarımını yapmaktadır. Düşük dozda kullanılabilmekte ve önemli düzeyde yan etki yapmamaktadır.
 - Henüz klinik çalışma yok
 - Yeni tedavi seçeneği ???



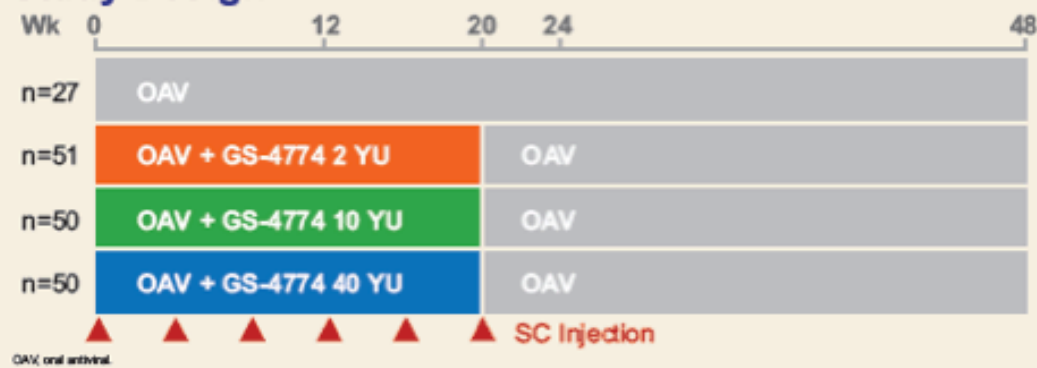
Terapötik aşılar

- Kazanılmış immünitinin uyarılması hedeflenmektedir.
- Bu aşıların, ag sunumunu stimüle ederek ya da yeniden ag sunan hücre uyarımını sağlayarak; antijen fazlalılığı nedeni ile yorulup baskılanmış T hücre yanıtı karşısında, spesifik T-hücre cevabını arttıracacağı beklenmektedir.
- Dezavantajları, toksisite ve farklı hastalarda değişken etkinlik görülmesi.

- Önce NUC ile viral yükün baskılanması, sonra da aşılar ile ag sunumunun güçlendirilmesi ile T hücre cevabının arttırılması ve böylece immün toleransın kırılması hedeflenmektedir.
- Ancak sonuçlar beklendiği kadar iyi değil.
- **DV 601 (Dynavax)**
 - Yüzey ve "core" antijenini beraber içerir.
- **GS 4774 (Gilead Science)**
 - Dört ana HBV genotipinin, HBsAg sekansını içeren füzyon proteinini kapsayan aşıdır.

Methods

Study Design



♦ Phase 2, randomized, open-label study (NCT02174276):

♦ GS-4774 administered subcutaneously every 4 weeks x 6 doses; OAV continued throughout study

Week 48 HBsAg Change From Baseline in 40-YU vs Control Groups Stratified by HBeAg Status and HBsAg Level



♦ Most of decline in HBsAg seen in HBeAg-negative patients

- **Altravax DNA aşısı**

- Ag sunan hücreler için yeni bir epitop olup immun aktivasyon yapması planlanıyor.

- **INO 1800**

- HBV core ag kodlayan rekombinant DNA aşısı
- Kc hasarına neden olmadan güçlü sitotoksik T hücre yanıtı oluşturuyor

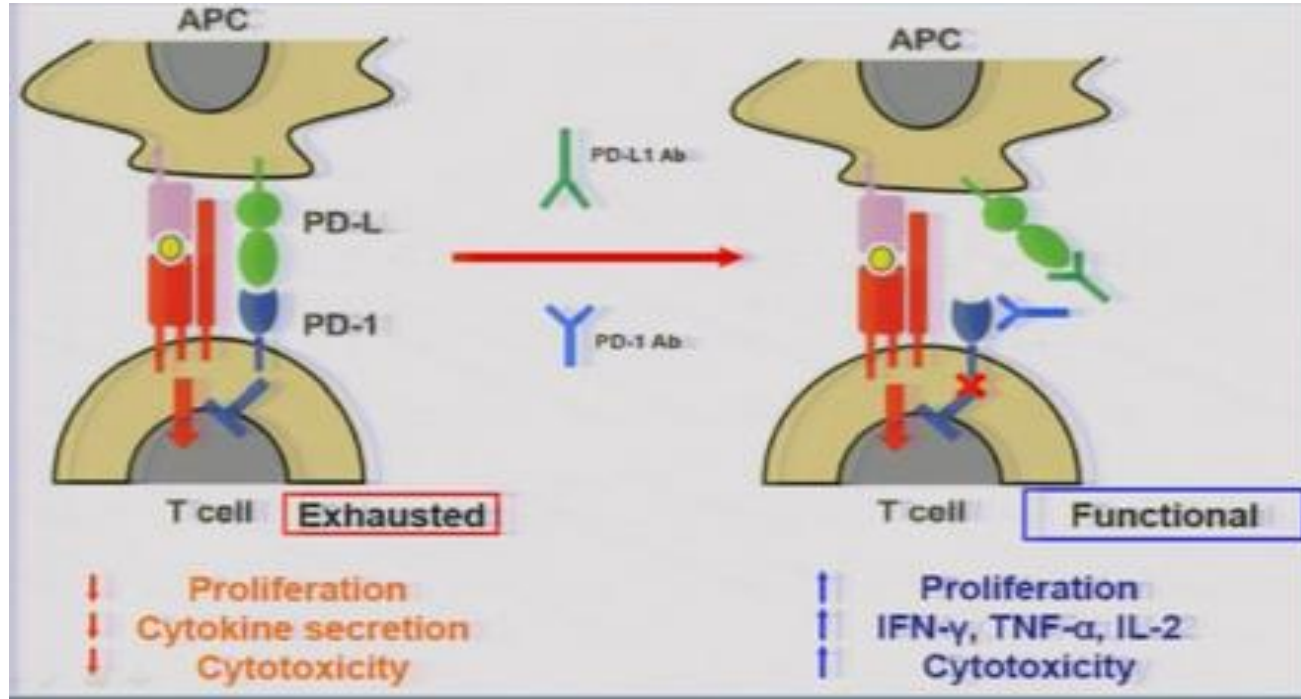
- **VLP**

- HBV core ag temelli *virus like partikül*

- **Chimigen HBV/NU500**

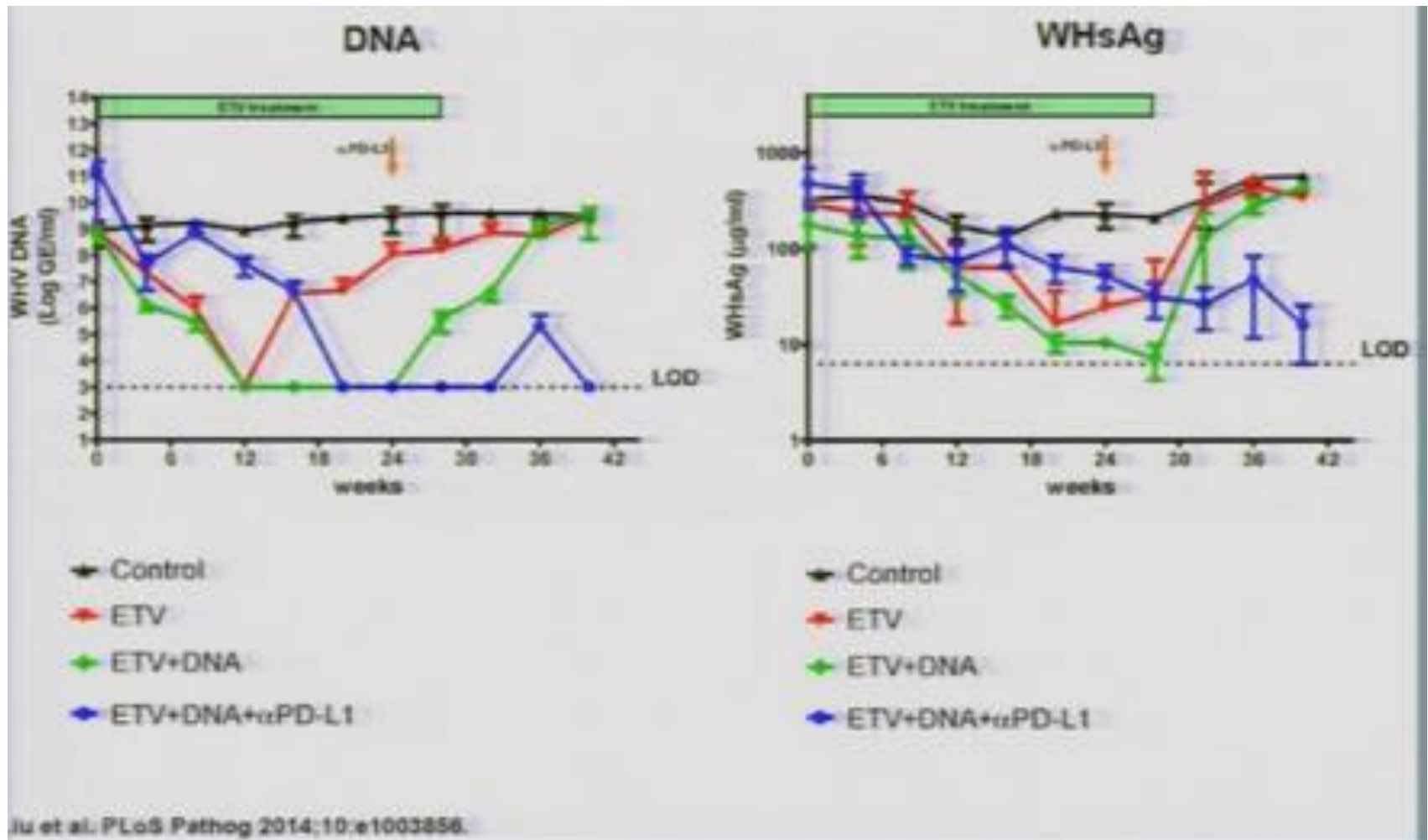
- Yüzey ve core ag ile IgG'nin Fc bağlanan bölgesini içeriyor. Bu şekilde dendritik hücrelerin ag sunumu arttırılıp T hücre yanıtının güçlendirilmesi bekleniyor. Ag sunumunun güçlendirilmesi PD-1/PD 1L yolağının aktivasyonunu da indüklüyor.

★ İmmun kontrol nokta inhibitörleri



- HBV ile infekte farelerde, programlı hücre ölümü yolağının (**PD1/PD1 ligand pathway**) monoklonal ab lar ile inhibe edildiğinde, immün fonksiyonların düzeltip viral persistansın engellendiği gösterilmiştir.

Woodchuck modellerinde entekavir , anti-PD-L1 monoklonal ab'ları ve terapötik aşılar kombine kullanılmış.



- HBV ile infekte hastalarda sirkulatuar HBV-spesifik T hücrelerinin %70'inde PD-1 pozitif bulunmuş.
- "*Ex vivo*" koşullarda, tek başına, anti-PD-L1 monoklonal ab ile, 98 KHB hastasından elde edilen CD8 T h lerinde immün aktivasyon sağlanmış.

- Henüz insanda KHB için çalışma yok
- İnsana uygulanınca risk yaratır mı ?
 - Kontrolsüz T hücre aracılı hepatosit lizisi karaciğere ne kadar zarar verir?
 - İmmün restorasyon otoimmüniteyi tetikler mi ?



Endonükleotidaz inhibitörleri

- CD39 ve CD73 ekstrasellüler adenozin oluşumu ile ilişkili iki endonükleotidazdır. Kronik hastalık ve tümör varlığında ortamda CD39 ve CD73 ekspresyonu çok artar.
- ATP hidrolizi ile açığa çıkan ekstrasellüler adenozin, karaciğer mikro çevresinde immün fonksiyonların negatif düzenleyici sinyal molekülüdür.
- Adenozin artışı sitokin üretimini ve T hücrelerinin sitotoksik aktivitesini önler. Hücrelerde anerji yaratır.

- KHB'li hastalarda karaciğerin CD39 salgılayan Treg hücreleri ile yaygın infiltre olduğu gösterilmiştir.
- Endonükleotidazları hedef alacak ilaçlar (monoklonal antikolar ??) ile immün fonksiyonların düzenlenebileceği düşünülmektedir.
- Bu tedavilerle kazanılmış immünitinin uyarılması hedefleniyor.



STING agonistleri: *the stimulator of interferon genes*

- STING doğal immün cevabın düzenlenmesini sağlıyor.
- Bu grup ilaçlarla doğal immünitinin güçlendirilmesi hedefleniyor.
- **DMXAA (Vadimezan ASA 404) Dimethylxanthenone**
 - STING stimülasyonu ile özellikle tip 1 IFN cevabını indüklüyor.
 - Kanser tedavisinde tümörün kanlanması bozmak amacı ile geliştirilmiş ve bu alanda çalışmalar daha ileride.
- Flavonoid molekülleri ile STING stimüle edildiğinde fare hepatositlerinde HBV replikasyonunu etkin şekilde baskıladığı gösterilmiş.

Mevcut tedavilerle ne yapabiliriz?

- Uzun süreli nükleozid/nükleotid analogları ile tedavi alan hastalarda "add-on" ya da "switch" peg-IFN tedavisi
- *Review; Lampertico P et al. Liver International 2013;33(suppl 1):157-63.*
- HBsAg klerensi sadece antiviral tedavi alan hastalarda IFN alanlardan daha yavaş
 - Peg-IFN eklenerek klerens hızlandırılabilir mi ??
 - Antiviral tedaviyi sonlandırılabilir mi ???

Kittner JM et al. J Clin Virol 2012;54:93-95.

- 12 KHB hastası, 3 HBeAg pozitif
- HBV DNA ortalama en az 10 aydır < 20 IU/ml
- Değişik antiviral tedaviler alıyorlar
 - Lamivudin (1); Lamivudin + Adefovir (2); Entekavir(7);
Entekavir + Tenofovir (2)
- Peg-IFN alfa 2a 48 hafta "add-on" yapılıyor

Sonuç

- "Add-on" öncesi yıllık HBsAg azalması
608 IU/ml
- Peg-IFN sonrası 1210 IU/ml
- İki hastada 8 ve 16 haftalarda hızlı HBsAg düşüşü ve anti-HBs serokonversiyonu
- 3 hastada yan etki, 7 hastada yetersiz yanıt nedeni ile tedavi sonlandırılmış

Review article: the potential of interferon and nucleos(t)ide analogue combination therapy in chronic hepatitis B infection

M. Viganò^{*}, F. Invernizzi[†], G. Grossi[†] & P. Lampertico[†]

Conclusion

While Peg-IFN and nucleos(t)ide analogue combination therapy should not be recommended currently, the addition of or the switch to Peg-IFN in nucleos(t)ide analogue-treated patients with chronic hepatitis B infection may be useful option.

Vigano M et al. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:653-661.

Table 1 | Studies assessing the 'late add-on' Peg-IFN strategy in long-term nucleot(s)ide analogues (NUC) responders

Study	Country	HBeAg status	Study design	Number of patients	Duration of NUC before Peg-IFN (months)	End of Peg-IFN treatment (48 weeks)			End of the study			
						HBeAg seroconv. (%)	HBsAg decline (% pts)	HBsAg loss (%)	Overall follow-up (weeks)	HBeAg seroconv. (%)	HBsAg decline (% pts)	HBsAg loss (%)
Li G ¹⁴	China	Pos	R	NUC mono = 109	24	N.A.	N.A.	N.A.	72	6	N.A.	0
				NUC+Peg-IFN = 83	24				72	44		4
				P value						N.A.		N.A.
Chi H ¹⁵	China +Europe	Pos	RCT	NUC mono = 38	29	5	0	0	–	N.A.	N.A.	N.A.
				NUC+Peg-IFN = 36	29	17	19*	3				
				P value		0.15	0.005	N.S.				
Lampertico p ¹⁶	Italy	Neg	P	NUC+Peg-IFN = 70	38† (13–100)	N.A.	43‡	1.4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Bourliere M 2015 ¹⁷	France	Neg	RCT	NUC mono = 93	45† (0.25–240)	N.A.	N.A.§	0	96	N.A.	N.A.§	3
				NUC+Peg-IFN = 90	45† (3.2–151)			8	96			8
				P value				0.005				N.S.

R, retrospective; RCT, randomised controlled trial; P, cohort prospective study; N.A., not available; N.S., not significant.

* >1 log₁₀ from baseline.

† PCR negativity duration at baseline; median (range).

‡ >50% from baseline, overall 0.6 log decline of HBsAg.

§ HBsAg decline at week 48: 0.19 vs. 0.91 log IU/mL (P = 0.0001), at week 96: 0.35 vs. 0.89 log IU/mL (P = 0.006).

Vigano M et al. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:653-661.

Table 2 | Studies assessing the 'switch to' Peg-IFN strategy in long-term nucleot(s)ide analogue (NUC) responders

Study	Country	HBeAg status*	Treatment type and number of patients	End of treatment				
				Weeks	HBeAg seroconv. (%)	Virological response (%)	ALT normal (%)	HBsAg loss (%)
Ning Q ¹⁸	Asia	Pos†	ETV to Peg-IFN = 97	48	15	72	58	8
			ETV = 100	48	6	98	91	0
			<i>P</i> value‡		0.046	<0.0001	<0.0001	0.0028
Hu P ²⁰	Asia	Pos§	NUC to Peg-IFN = 271	48	–	–	–	17

* At the beginning of NUC treatment.

† All patients were HBeAg positive at randomisation.

§ All patients were HBeAg negative at randomisation, but approximately 50% were also anti-HBe positive.

‡ by mITT analysis

Vigano M et al. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:653-661.

Peg-IFN ile NUC antiviral kombinasyonları işe yarar mı ?

- LAM, ADV ve LdT ile yapılan çalışmalarda TSY iyi ancak KVV üzerine etkinlik yok
- Yeni çalışmalarda TDF ile kombinasyon denenmiş.
 - Tedaviden 24 hafta sonra kombinasyon grubunda HBsAg kaybı monoterapi grubuna göre 3 kat fazla
 - Özellikle GT A'da yanıt GT D'ye göre çok daha iyi.

• *Vigano M et al. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:653-661.*
• *Marcellin P et al. Gastroenterol 2016;150:134-144.*

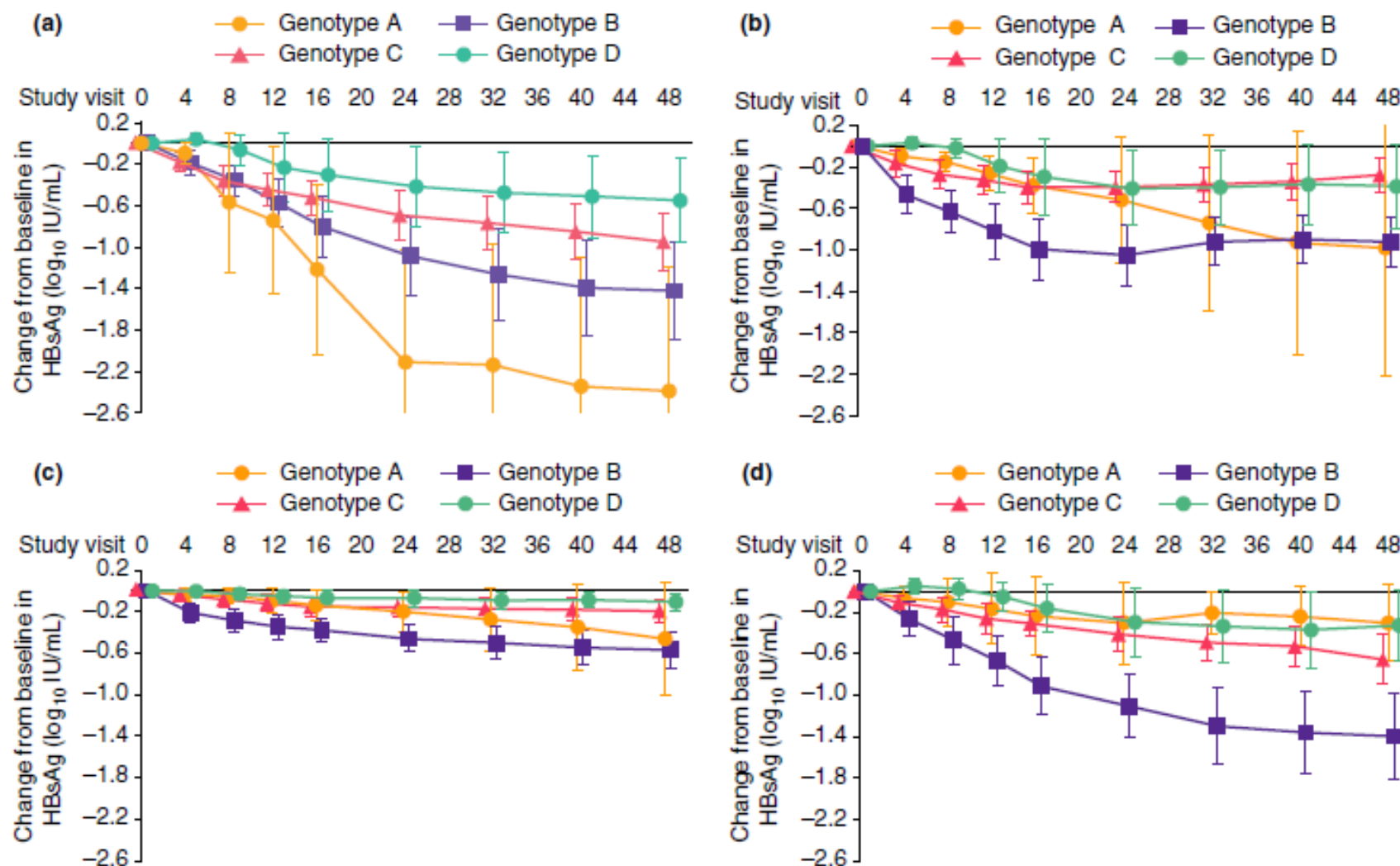


Figure 1 | Change in HBsAg levels from baseline ($\log_{10}$ IU/mL) to Week 48 stratified by genotype. (a) TDF + PEG-IFN for 48 weeks (TDF/PI-48w); (b) TDF + PEG-IFN for 16 weeks followed by 32 weeks of TDF alone (TDF/PI-16w+TDF-32w); (c) TDF alone for 120 weeks (TDF-120w); (d) PEG-IFN alone for 48 weeks (PI-48w).

Nasıl olacak
bu işler?



TEŞEKKÜR EDERİM.