



Kronik Hepatit B'de Antiviral Tedavinin Kesilme Zamanı

Dr. Süda TEKİN

Koç Üniversitesi Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

Neler konuşulacak?

- ❖ Kronik hepatit B’de doğal seyri
 - ❖ Antiviral tedavi kesilsin mi?
 - Engeller
 - Sonuçlar
 - ❖ Antiviral tedavi kesilmesinde
- Biyobelirteçler
- ❖ Soru & Katkı

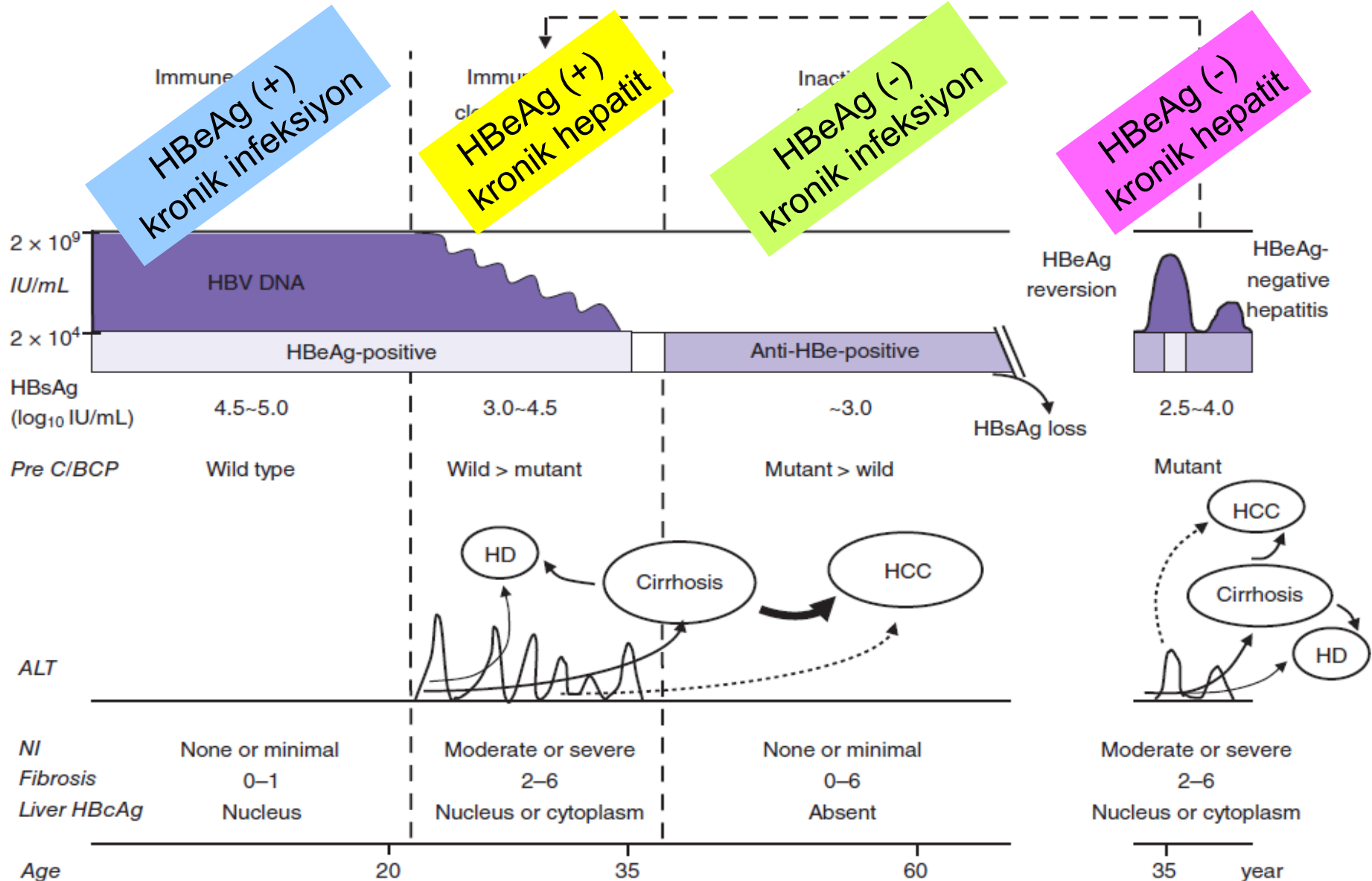


Antiviral tedavi kesilsin mi?

Antiviral Tedavinin Kesilme Zamanı



KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONU

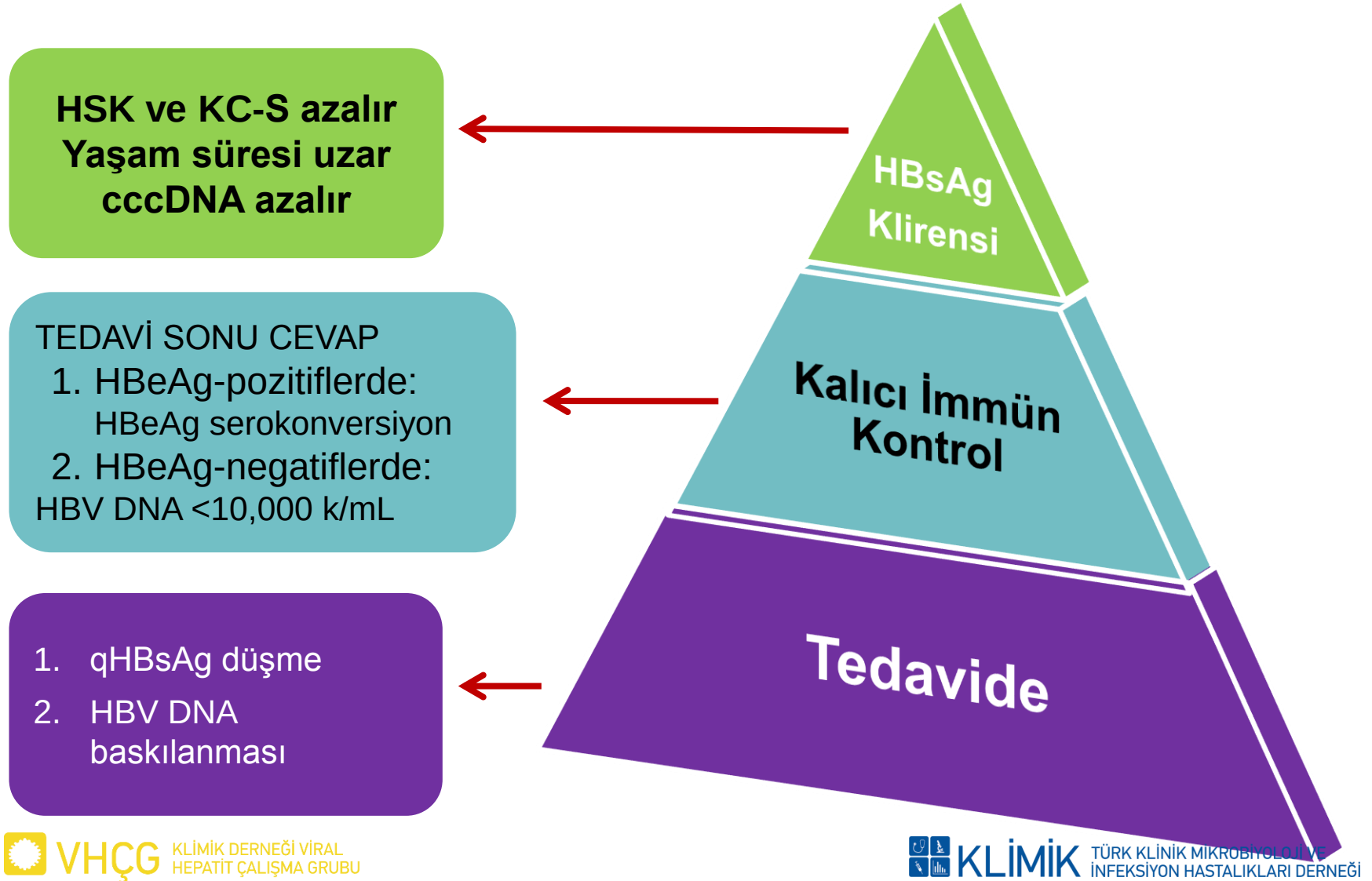


Liaw YF, Chu CM. *Lancet*. 2009;373: 582-92

Kronik Hepatit B'de Doğal Seyri

- İmmün tolerans → FAZ 1
 - İmmün klirens (HBeAg (+) kronik hepatit) → FAZ 2
 - İnaktif HBsAg taşıyıcılığı → FAZ 3
 - Reaktivasyon dönemi (HBeAg (-) kronik hepatit) → FAZ 4
 - FAZ 5
-
- **Bütün hastalar her fazı geçirmezler.**
 - **Hastanın hangi fazları geçireceği HBV enfeksiyonunu aldığı yaşla ilişkilidir.**

KHB'de Kalıcı İmmün Kontrol; Tedavi Hedefinde Kritik Basamaktır



Neden Nükleos(t)id Tedavisiyle Kür Nadirdir?

Peg IFN- α

LMV

TBV

ADV

TDF/TAF

ETV

✓ Hepatositte “de novo” cccDNA sentezi

“Komplet kür”

✓ HBV DNA ve HBsAg seroklirensi

“Fonksiyonel kür”

HBeAg

TABLE 2. Efficacy of Approved First-Line Antiviral Therapies in Adults with Treatment-Naïve Chronic Hepatitis B and Immune-Active Disease (Not Head-to-Head Comparisons)

HBeAg Positive	Peg-IFN*	Entecavir [†]	Tenofovir Disoproxil Fumarate [†]	Tenofovir Alafenamide [‡]
% HBV-DNA suppression (cutoff to define HBV-DNA suppression) [§]	30-42 (<2,000-40,000 IU/mL) 8-14 (<80 IU/mL)	61 (<50-60 IU/mL)	76 (<60 IU/mL)	73 (<29 IU/mL)
% HBeAg loss	32-36	22-25	—	22
% HBeAg seroconversion	29-36	21-22	21	18
% Normalization ALT	34-52	68-81	68	—
% HBsAg loss	2-7 11 (at 3 years posttreatment)	4-5	8	1
HBeAg Negative	Peg-IFN	Entecavir	Tenofovir Disoproxil Fumarate [†]	Tenofovir Alafenamide [‡]
% HBV-DNA suppression (cutoff to define HBV-DNA suppression)	43 (<4,000 IU/mL) 19 (<80 IU/mL)	90-91 (<50-60 IU/mL)	93 (<60 U/mL)	90 (<29 IU/mL)
% Normalization ALT	59	78-88	76	81
% HBsAg loss	4 6 (at 3 years posttreatment)	0-1	0	<1

AASLD 2018 Hepatitis B Guidance

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

HEPATOLOGY



PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 4, 2018

Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance

Norah A. Terrault,¹ Anna S.F. Lok,² Brian J. McMahon,³ Kyong-Mi Chang,⁴ Jessica P. Hwang,⁵ Maureen M. Jonas,⁶
Robert S. Brown Jr.,⁷ Natalie H. Bzowej,⁸ and John B. Wong⁹

Infectious Diseases

Klimik Dergisi 2014; 27(Özel Sayı 1): 2-18.

Sıla Akhan¹, Aynur Aynioğlu², Atahan Çağatay³, İbak Gönen⁴, Özgür Günel⁵, Teoman Kaynar⁶,
Ziya Kuruüzüm⁷, Murat Sayan⁸, Berivan Tunca⁹, Necla Tülek¹⁰, Hüseyin Üçkardeş¹¹, Ayşe Yavuz¹²,
Orhan Yıldız¹³, Neziha Yılmaz¹⁴, Esmâ Yüksel¹⁵

Antiviral Tedavinin Kesilme Önerileri

Klavuz	HBeAg (+)	HBeAg (-)	Siroz
EASL (2017)	✓ HBsAg klirensi (en güvenli) ✓ HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA tedaviyi takiben 6-12 ay saptanamaz halde olması	* HBsAg klirensi *Seçilmiş hastalarda ≥ 3 yıl virolojik baskılanma elde edilmişse ve NA kesilince en az bir yıl takip garantisinin sağlanması	Önerilmez
AASLD (2018)	HBsAg klirensi Hasta temelinde değerlendirilmeli, riskler hastaya anlatılmalı, karar hastaya ve hekimine bırakılmalı	HBsAg klirensi	Önerilmez
APASL (2016)	HBeAg serokonversiyonu beraberinde tedavinin 1-3 yılında kalıcı olarak ALT düzeyinin normal, HBV DNA'nın tespit edilemez olması	* Anti HBs serokonversiyonuyla birlikte HBsAg klirensi *Tedavinin en az 12 aylık döneminde HBsAg kaybı *En az 2 yıllık tedaviyle 6 ay arayla yapılan 3 testle HBV DNA'nın tespit edilemez olması	Kompanse sirozlu hastalarda yakın takiple düşünülebilir



‘WHO CAN STOP THERAPY?’

Kim cesaret edebilir?



To stop or not to stop: The quest for long-term viral suppression



James Fung, Ching-Lung Lai and Man-Fung Yuen

The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Hong Kong

*HBeAg (+); HBeAg (-) olduktan 12 ay sonra kesilebilir

**Gebelerde başlanan tedavi doğum sonrası/emzirme döneminde kesilebilir

***HBeAg (-) hastalarda (siroz değilse)

uzun süreli **HBV DNA negatifleşmesi** ve /veya **HBsAg**

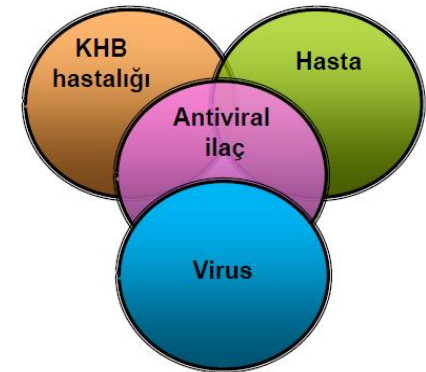
titrelerinin **<100 IU/mL** olmasından sonra **kesilebilir**

To stop or not to stop: The quest for long-term viral suppression

James Fung, Ching-Lung Lai and Man-Fung Yuen

The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Hong Kong

“Uzun süreli viral baskılama
ARAYIŞI...”



Off-Therapy Durability of Response to Entecavir Therapy in Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B Patients

- HBeAg (-) ETV alan **94** hasta, **39'u** siroz
 - Medyan 721 gün izlenmiş
 - “**klinik relaps**”=> ALT >2 NUS ile **HBV DNA>2000 IU/mL**
 - Relaps **%45.3**
 - **Sirozlularda %43.6**, dekompanzasyon **%2.6**
 - **HBV-DNA<2x 10⁵ IU/mL => Relaps %29 vs. %53**
- **Yüksek viral yükte süre >64 hafta olmalı**

Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: Finite treatment duration unlikely

Stéphane Chevaliez^{1,2,*}, Christophe Hézode^{2,3}, Stéphane Bahrami⁴, Marion Grare¹, Jean-Michel Pawlotsky^{1,2}

¹National Reference Center for Viral Hepatitis B, C and Delta, Department of Virology, Hôpital Henri Mondor, Université Paris-Est, Créteil, France;

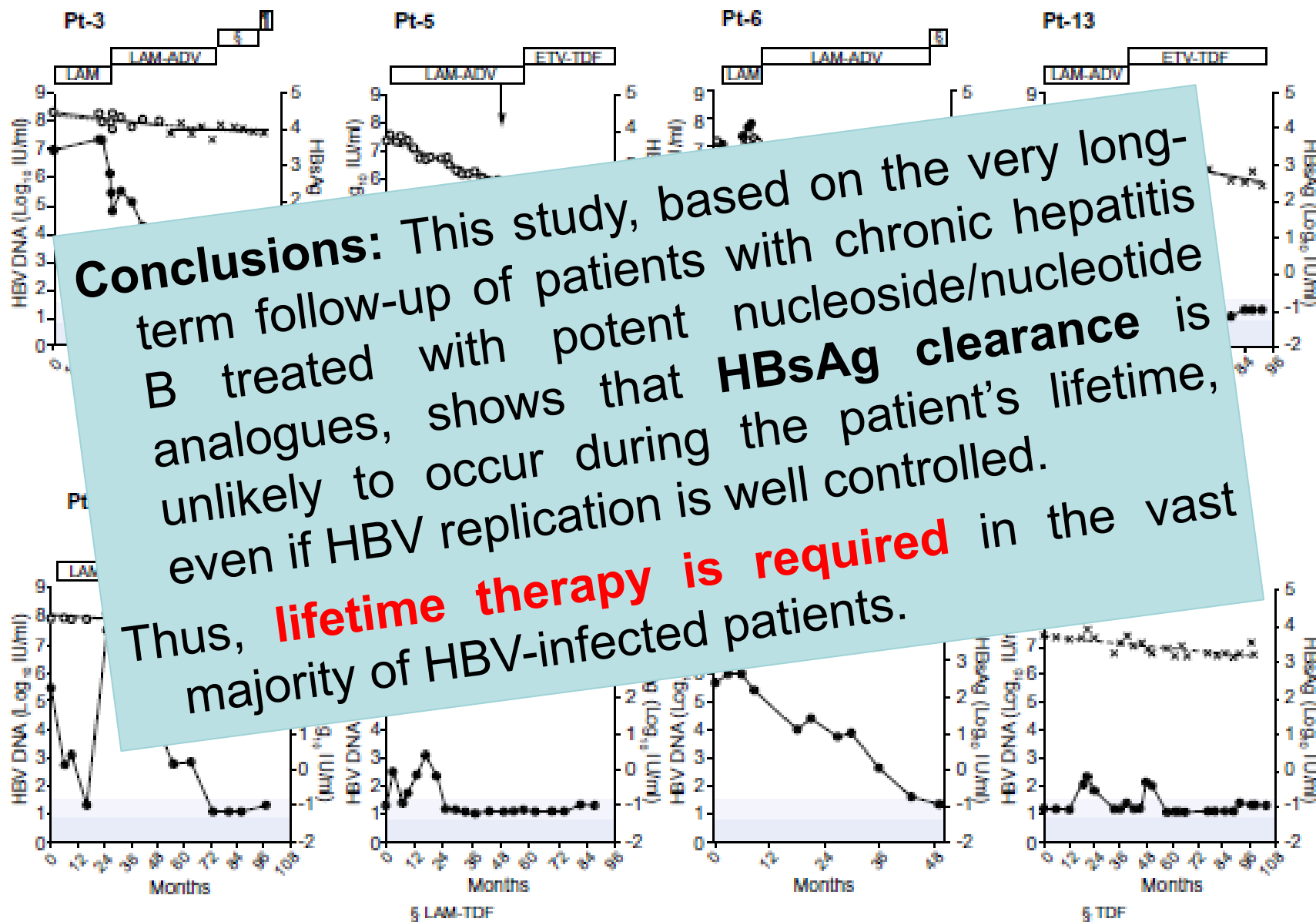
²INSERM U955, Créteil, France; ³Department of Hepatology and Gastroenterology, Hôpital Henri Mondor, Université Paris-Est, Créteil, France;

⁴Paris Health Economics and Health Services Research Unit, LIC EA 4393, Hôpital Henri Mondor, Université Paris-Est, Créteil, France

See Focus, pages 641–642

- Toplam **30** hasta (%60 HBeAg negatif)
- Lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir
 - Ortalama tedavi süresi 8.5 yıl

- Kinetics of HBV DNA levels (Log_{10} IU/ml)
- Best-fitted curve HBsAg values (Log_{10} IU/ml)
- Best-fitted curve during HBV DNA detectable period
- Best-fitted curve during HBV DNA undetectable period



When can we stop nucleoside analogues in patients with chronic hepatitis B?

Chern Hao Chong¹ | Seng Gee Lim^{1,2}

Liver International 2017; 37: 52-8.

- ✓ **HBeAg** serokonversiyon, NA kesilmesi → **%50** klinik relaps
- ✓ APASL; HBeAg (-), HBV DNA 6 ay / 3 negatifse kesilmiş →
%70.5 virolojik relaps
%43.6 klinik relaps
- ✓ **HBeAg (-)** 36. ayda **%30.1** remisyon, alevlenme nadir
- ✓ HBeAg (-), **qHBsAg** düşükse NA kesilen **%20-39** seroklirens
- ✓ Tedavi kesilmesinde **qHBsAg** önemli belirteç ancak **eşik seviye net değil**



HBeAg serokonversiyonundan sonra tedavi kesilen hastalardaki relapslar, farklı çalışmalar;

Author	n	FU	Sero-reversion	Relapse	Consolidation improves durability
Chi ³⁶	35	3 y	20%	74%	25% ≥3 y 53% <1 y
Fong ³⁷	54	30 mo	32%	69% viral 37% clinical	No effect
Fung ¹⁷	22	5 y	9%	44%	Not assessed
Jun ³⁸	52	18 mo		52.7%	Consolidation ≥18 mo and early virological response at 6 mo
Kuo ³⁹	135	5 y	19.1%	51.9%	Not significant on multivariate analysis
Kuo ⁴⁰	124	2 y	44.3%	68.4%	LAM consolidation therapy ≥48 wk -HR 2.44 and age <34
Lee ⁴¹	31	72 wk	29%	56.3%	Consolidation no effect
Pan ⁴²	136	48 mo	NA	41.7%	Age, baseline ALT and consolidation (11 mo) was sign by multivariate analysis
Qiu ¹⁵	112	52 wk	NA	48.2%	Not significant, multivariate analysis—age and qHBsAg level
Ryu ⁴³	85	2 y	16%	31%	Age and precore mutant were sign in multivariate analysis, not duration of consolidation
Song ¹²	34	2 y	38%	49.2%	Duration of consolidation therapy significant

HBeAg (-) KHB tedavi kesilen hastalardaki relapslar;

Study	Number	Virological Relapse	Clinical Relapse
Ha et al. ⁴⁸	145	95 (65.5%)	93 (64.1%)
Jeng et al. ²⁴	95	55 (57.9%)	43 (45.3%)
Kim et al. ⁴⁹	45	33 (73.3%)	24 (53.3%)
Chen et al. ²²	169	108 (64.3%)	87 (51.6%)
Jiang et al. ⁵⁰	39	25 (64.1%)	19 (48.7%)
Lee et al. ⁵¹	64	50 (77.7%)	26 (41.9%)
Seto et al. ³¹	184	168 (91.4%)	42 (22.8%)
Jung et al. ⁵²	68	37 (54.4%)	19 (28.9%)
Overall (total)	809	571	353
%		70.5	43.6

2018

SOLICITED REVIEW

Okuda lecture: Challenges of hepatitis B in the era of antiviral therapy

Henry Lik Yuen Chan

Department of Medicine and Therapeutics, Institute of Digestive Disease, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong

Soru(n)lar	Çözüm önerileri
Kısmi yanıtli veya sirozlu hastalarda HSK gelişimi riski	Siroz gelişmeden önce NA başla
	Yüksek viral yükü olanlarda kombine tedavi
	Sirotik hastada HSK taramasını rutin uygula
İmmün toleran NA'ya yanıt çok düşük	Virolojik ve biyokimyasal ek fibroz taraması ve takip
	Fibrozda ilerleme varsa NA başla
NA kesilmesinde relaps , hayat boyu tedavi	Güvenli ve etkin NA seçimi
	NA kesileceklerin iyi seçilmesi (sirotik olmayanlar)
	NA kesiminde yeni biyobelirteçlerin kullanımı

Is it possible to stop nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B patients?



Elia Moreno-Cubero, Robert T Sánchez del Arco, Julia Peñalva, Eduardo Sanz de Villalobos, Joaquín Míquel, Juan Ramón Larrubia

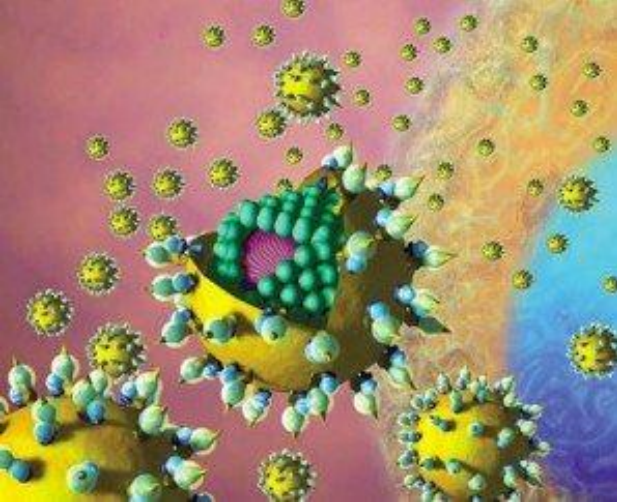
Nereye kadar?

- ❖ DSÖ: Dünyada > 250 milyon KHB var
- ❖ Sadece 2015 yılında HBV ilişkili **siroz** ve **HCC** nedeniyle **887000** ölüm
- ❖ **Tedavi ömür boyu;**
 - ✓ Kronik başka hastalıkları indükler (DM, metabolik sendrom)
 - ✓ Yan etkiler (böbrek, kemik erimesi vb.)
 - ✓ Maliyet
 - ✓ Gebelerde kullanımı var, fetüste uzun etkileri bilinmiyor



Antiviral tedavi izleminde

‘ön göstergeler = biyobelirteçler’



NA Tedavi kesilmesinde yardımcı **biyobelirteçler**

- ❖ **Cinsiyet:** HBeAg (-) kişilerde **K>E** iyi sonuç, kesilebilir
- ❖ **Yaş:** İleri yaşlarda relaps yüksek
- ❖ **NA tedavi süresi:** HBeAg (-) kişilerde süre **>2 yıl** ise, kesilebilir
- ❖ **ALT:** Tartışmalı, düşük ALT seviyeleri HBsAg kaybında olumlu. Aralıklı dalgalanmalar -“flare”- yaşanmayanlarda sonuç olumlu
- ❖ **HBV DNA:** Düşük titrelerde relaps olasılığı düşük
- ❖ **Serum qHBsAg:** Düşük düzeylilerde HBsAg klirensi olasılığı yüksek (Titre = **100-700** IU/mL ise NA kesilebilir)



NA kesilmesinde yardımcı **virolojik ölçütler**

✓ **HBV RNA:** Karaciğer **cccDNA** transkripsiyon aktivitesini gösterir. **HBeAg serokonversiyonu** için prediktör.

- HBeAg (-) kişilerde ölçülemez



✓ **Anti HBc :** Prediktör belirteç, Asyalı olmayan, sirotik hastalarda valide edilebilirse anlamlı olabilir

ETV çalışma;

Anti HBc titreleri yüksek olanlarda (**>1000 IU/mL**) düşük (**<100**) IU/mL) olanlara göre **linik relapsın daha düşük** olduğu, bunun relaps gelişimine dair bir ön gösterge

NA kesilmesinde yardımcı **virolojik ölçütler**

✓ **HBV RNA:** Karaciğer **cccDNA** transkripsiyon aktivitesini gösterir. **HBeAg serokonversiyonu** için prediktör.

- HBeAg (-) kişilerde ölçülemez



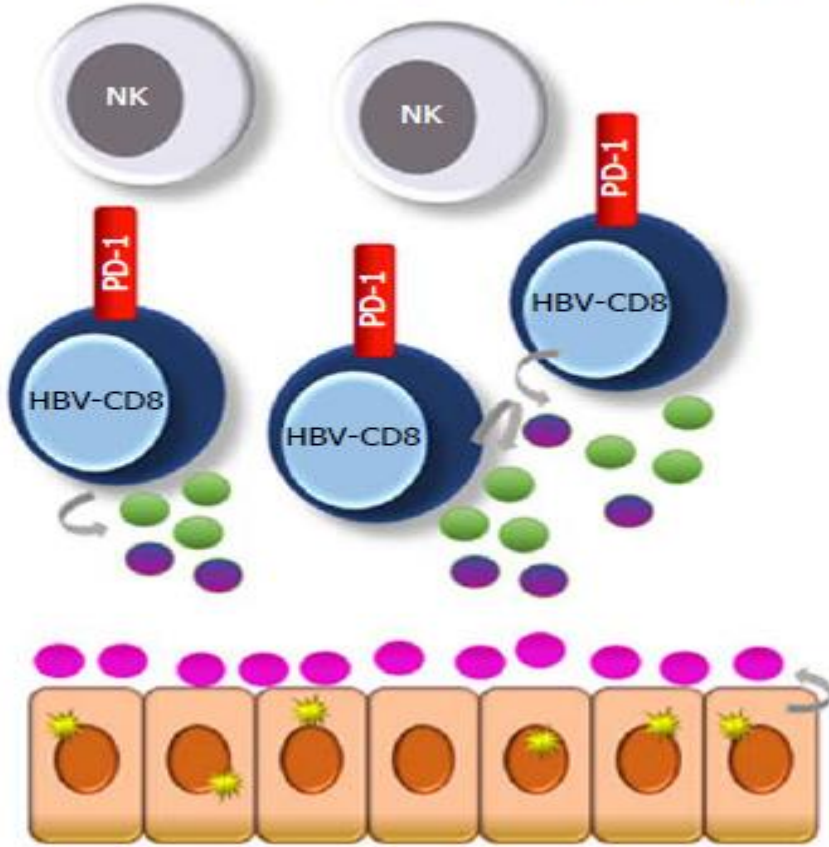
✓ **Anti HBc :** Prediktör belirteç, Asyalı hastalar dışında valide edilebilirse anlamlı olabilir

✓ HBV core-ilişkili antijen (**HBcrAg**) = HBcAg, HBeAg ve pre-core protein (**p22cr**) : Kantite edilince intrahepatik **cccDNA** seviyesini verir.

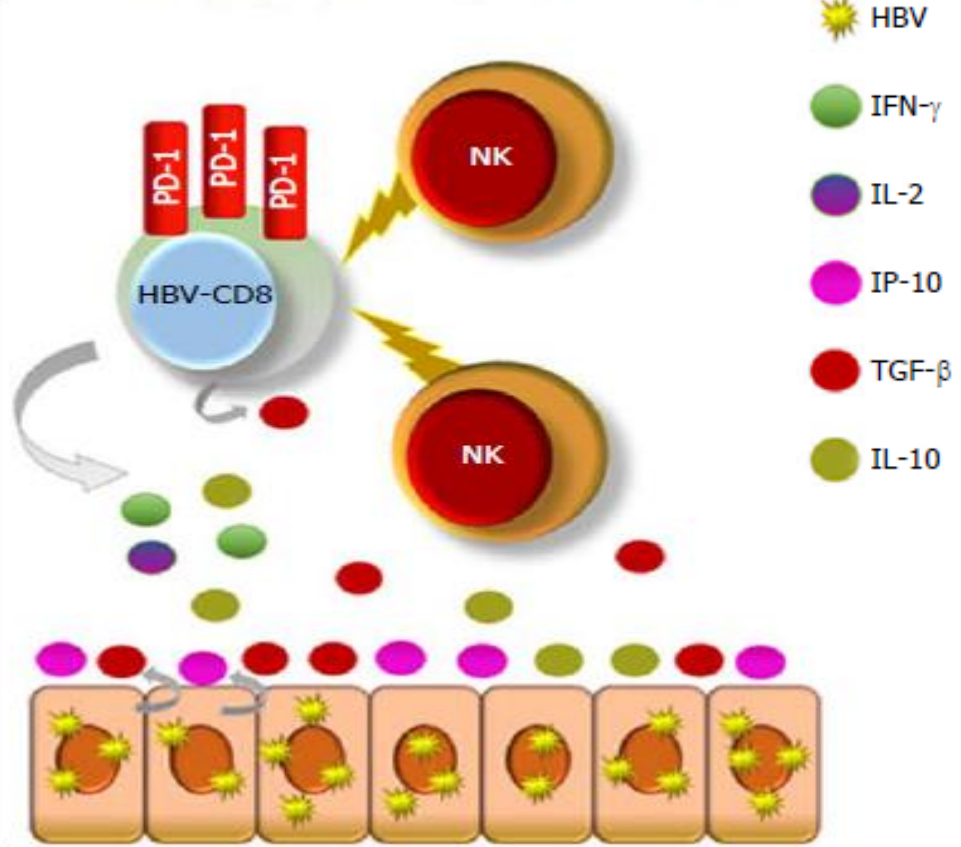
➤ **Sonuçta** bunlardan **HBeAg (-) KHB** hastalarında yararlanır. **HBeAg (+)**'lerde **valide edilmemiştir**.

NA kesilmesinde **immünolojik** olayların etkisi

Effective HBV-specific CD8 T cells control the virus



Exhausted HBV-specific CD8 T cells loose control the virus



- KHB'de **HBV- zg l T hücre** yanıtı, **yüksek/sürekli Ag uyarımı** nedeniyle fonksiyonlarını kaybeder → **işlevsiz**
- Böylece immün hasardan korunmuş olurlar



NA kesilmesinde **immünolojik** olayların etkisi

Plazma **kemokinleri** incelenmiş

- **CXCL10 (IP-10)**; virusa yanıt olarak hepatositlerden sentezlenen küçük protein
- **CD4 & CD8 T** hücrelerinin güçlendiğinin göstergesi
- NA tedavisi: HBsAg kaybıyla **IP-10 yüksek** bulunmuş

***Üç yıllık entekavir tedavisini takiben IP-10 düzeyinin arttığı gösterilmiş**

Is it possible to stop nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B patients?

Elia Moreno-Cubero, Robert T Sánchez del Arco, Julia Peña-Asensio, Eduardo Sanz de Villalobos, Joaquín Míquel, Juan Ramón Larrubia

- ❖ Farklı immün sistem çalışmaları mevcut
- ❖ Özellikle **HBV-özüml CD8 T** hücrelerinin işlevi NA tedavi kesiminde hekimi yönlendirebilir
- ❖ Asıl hedef **cccDNA'nın temizlenmesi**
- ❖ **Temel bilimler** hasta yönetiminde önemli



PROF. GEORGE V. PAPATHEODORIDIS (Orcid ID : 0000-0002-3518-4060)

PROF. S KHAKOO (Orcid ID : 0000-0002-4057-9091)

Article type : Original Paper

2019

Accepted article

Immunological biomarkers as indicators for outcome after discontinuation of nucleos(t)ide analogue therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B

Atina, 2013

- ✓ **HBeAg (-) 23 hasta** NA kesilmiş.
- ✓ **Siroz yok** (KC Echosens veya Ishak <4
- ✓ **NA kesilmiş en az 5 yıl**
- ✓ **HBV DNA (-) > 4 yıl**

&

Kontrol grubu

- ✓ **9 HBeAg (-) KHB**
(‘inaktif taşıyıcı’)

Immunological biomarkers as indicators for outcome after discontinuation of nucleos(t)ide analogue therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B

2019

CCL20

CCL4*

CXCL2

CXCL3

FASLG*

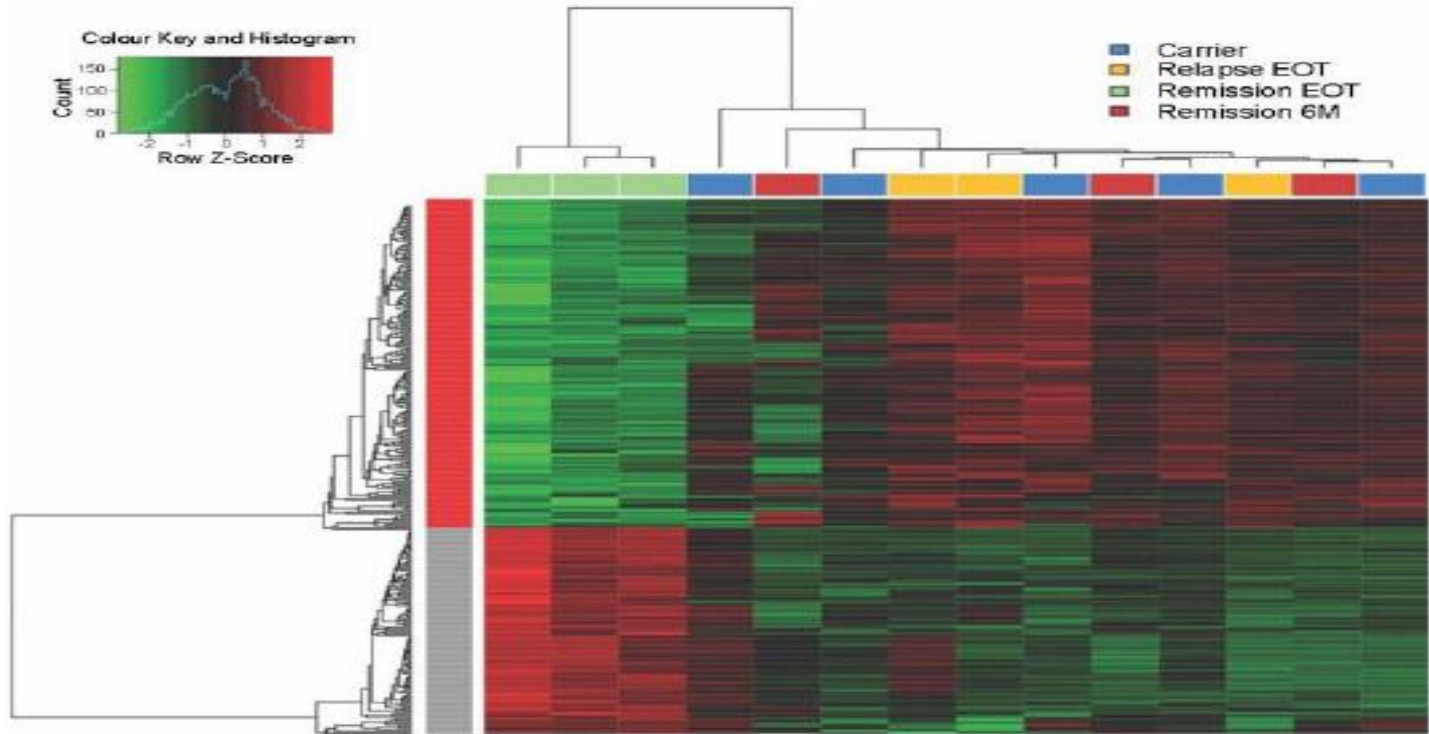
IFN γ *

IL-1A

IL-1B

IL-8*

TNFSF9



Sonuç:

Peripheral blood mononuclear cell (PBMC) RNA seviyesi, IFN γ , IL-8, FASLG ile CCL4 NA kesiminde **biyobelirteç** olabilir.

Review

Unmet need in chronic hepatitis B management

Lilian Yan Liang and Grace Lai-Hung Wong

Department of Medicine and Therapeutics, Prince of Wales Hospital, Hong Kong SAR, China

Karşılanmamış ihtiyaçlar;

KHB'de uzun süreli NA tedavisi ne kadar **güvenli**?

Böbrek
TDF/TAF
Kemik



Review

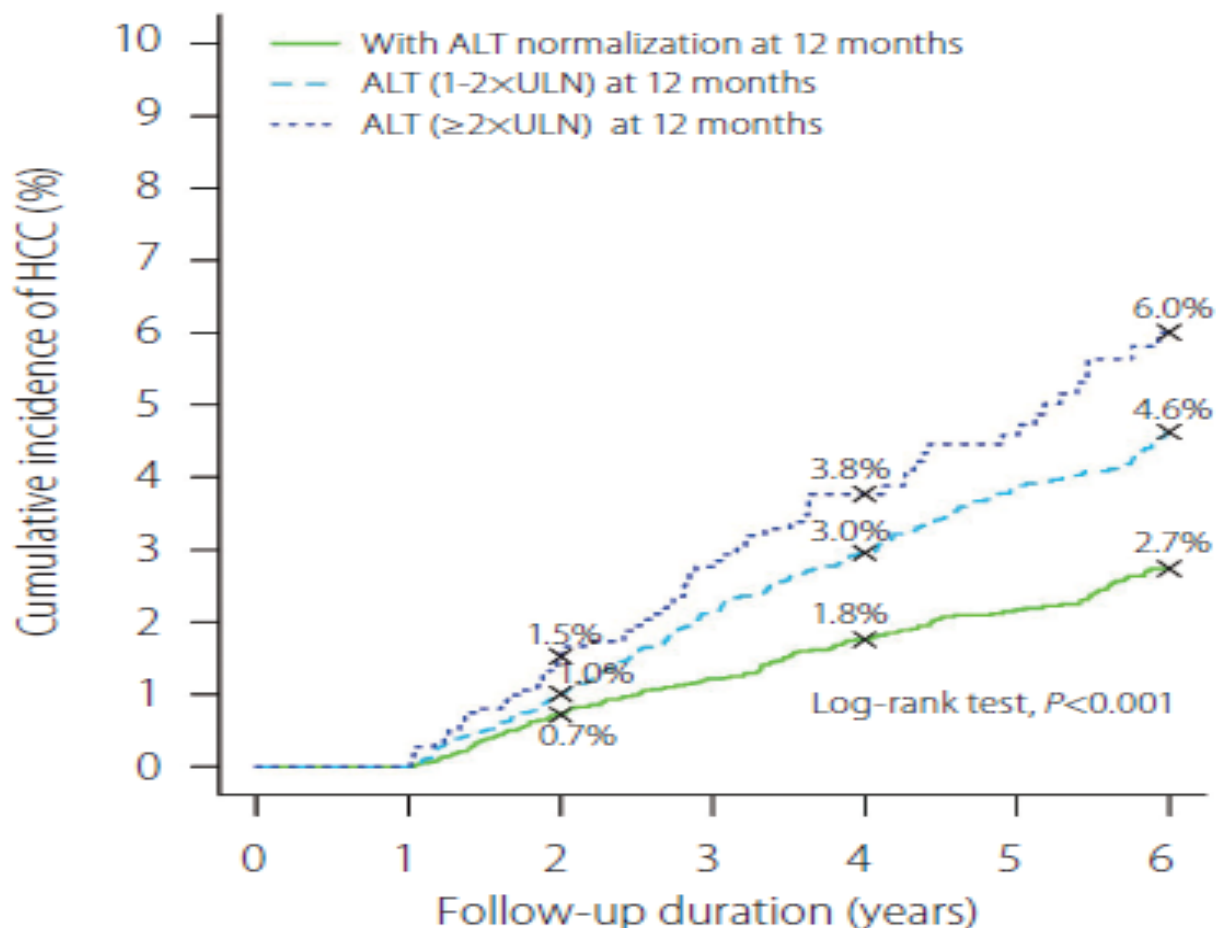
Unmet need in chronic hepatitis B management

Lilian Yan Liang and Grace Lai-H

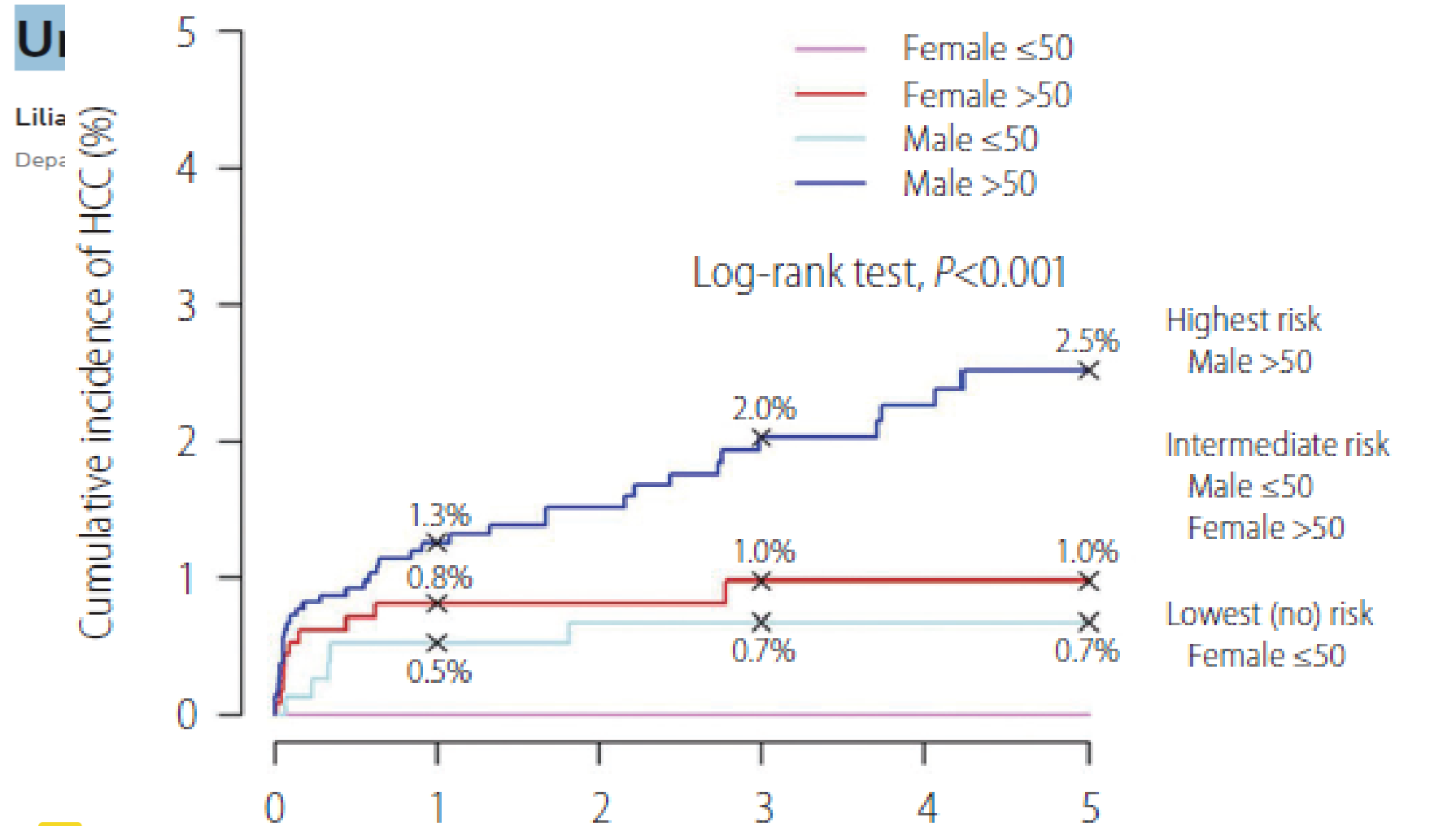
Department of Medicine and Therape

❖ KHB'de uzu

❖ ALT normal



Review



Review

Unmet need in chronic hepatitis B management

Lilian Yan Liang and Grace Lai-Hung Wong

Department of Medicine and Therapeutics, Prince of Wales Hospital, Hong Kong SAR, China

- ✓ Hastalarda '**fonksiyonel kür**' –HBsAg kaybı-
sağlanıncaya kadar tedavi verilmeli
- ❖ **DSÖ; 2030 yılında KHB**
- ✓ İnsidansının %80,
- ✓ Mortalitenin %65 azalacağını belirtmekte

Chronic Hepatitis B Virus Infection: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**November 2018
Clinical/Antimicrobial**

- HBV→ Oldukça stabil “cccDNA” var
- Replikatif olmayan ‘minikromozom’
- Hayat boyu kalıcı
- Güncel ilaçlarla elimine edilemiyor

*Çalışmalar erişkin, sirozu olmayan bireylerde

**Sonlanım noktaları

- **qHBsAg**
- HBeAg
- **HBV RNA**
- HBV core-related antigen (**HBcrAg**)
- **cccDNA kantitasyonu**
- HBsAg fragmanları
- **HBsAg-anti-HBs immün kompleks**

Miktarları



Antiviral tedavi kesilsin mi?

Yoksa hiç kesmemeli

mi???

**Antiviral Tedavinin Kesilme
Zamanı**





- Tedavi kesilmesi için **birleşik** karar
 - » İmmün reaktifite ve ileri fibroz var
 - » Persiste eden HBV DNA >20.000 IU/ml, ALT >2x normal, HBV DNA bağımsız
 - » HBeAg normal, HBV DNA yüksek
 - » Ailede HCC var veya ekstraskeletal bulgular mevcut

**NA
devam**

Sonuç;

- ❖ En az **2 yıl NA** tedavisi almış hastalarda tedavinin kesilmesi daha düşük relapslara yol açmaktadır.
- ❖ Düşük **qHBsAg** seviyeleri tedavi kesilmesinde en önemli prediktif faktör
- ❖ Yeni kullanıma giren **belirteçlerin** kullanımıyla kesilme endikasyonu, dolayısıyla da **kesilme zamanı** kesinlik kazanacaktır.



**Mesleğini onuruyla
yapan tüm
hekimlere selam...**