



**XI. ULUSAL
VİRAL
HEPATİT
SİMPOZYUMU**

ÖZEL HASTA GRUPLARINDA HEPATİTLER

14-16 Haziran 2019

NG G ral Afyon Wellness Hotel

AFYONKARAH SAR

KHB tedavisinde son nokta: Antiviral tedavi kesilebilir mi?

Dr. S da TEK N

Koç Üniversitesi Hastanesi

 nfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

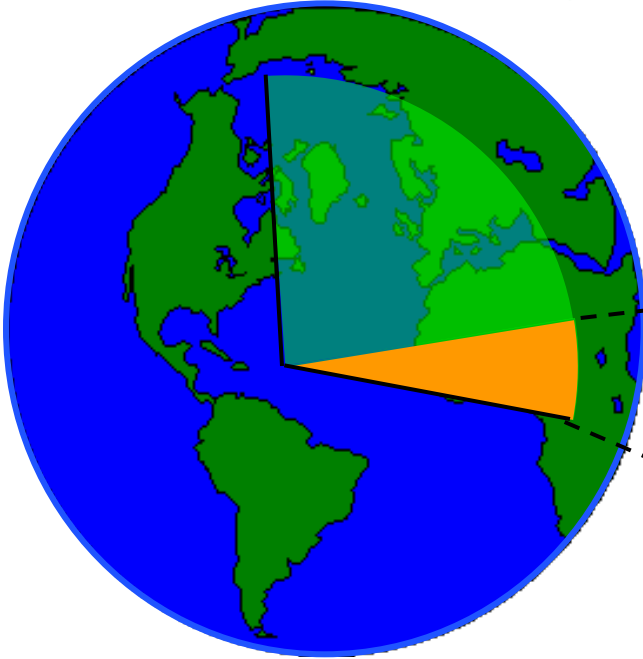
Neler konuşulacak?

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



HBV; Genel Bakış

HBV
infekte 2 milyar kişi



Dünya nüfusu 7.4
milyar

~257 milyon KHB

2015 yılında
887,000 HBV-
ilişkili ölüm

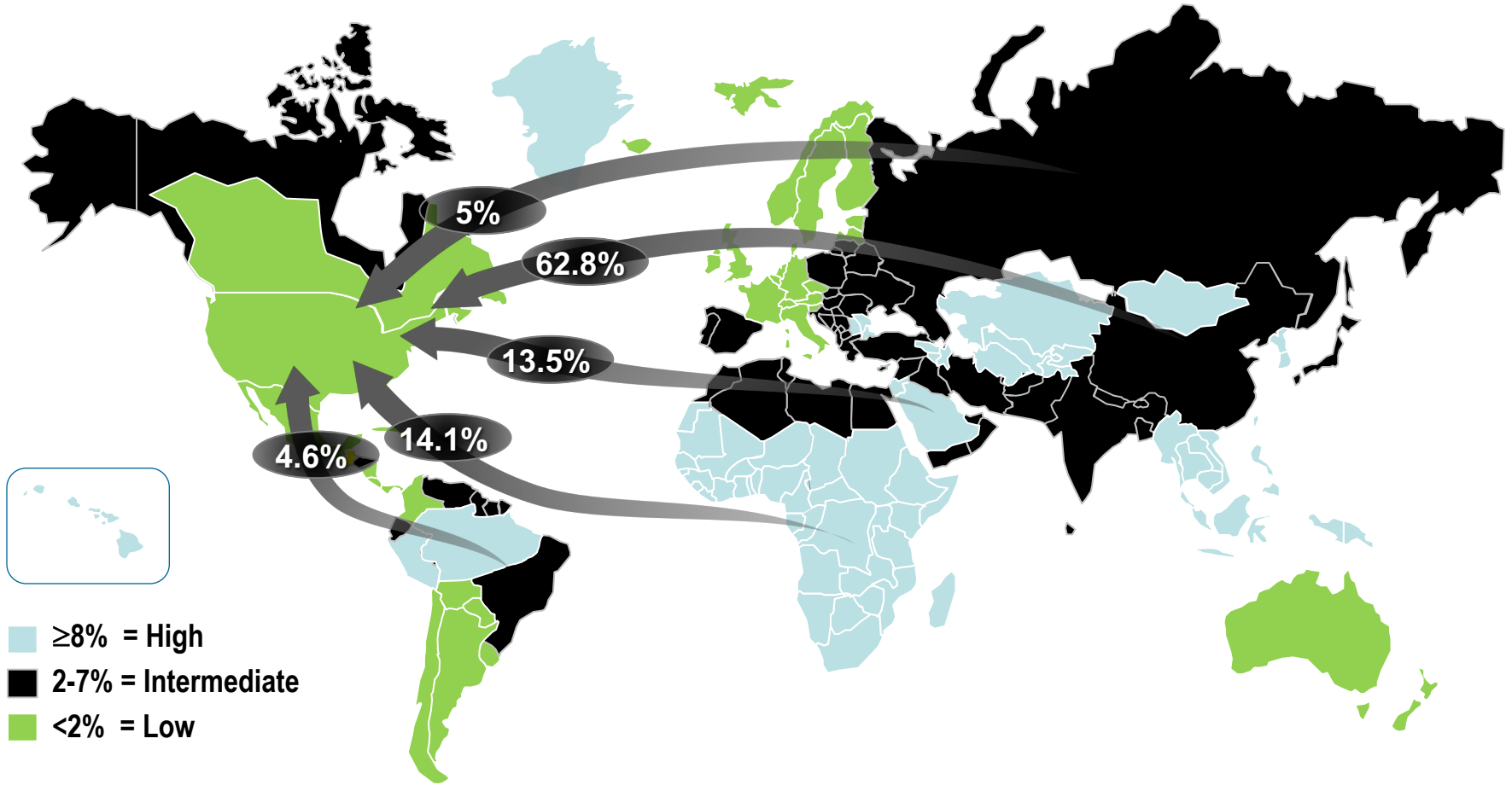
"U.S. and World Population Clock." 12 May 2017.

"Hepatitis B." WHO, n.d. Web. 12 May 2017.

"Hepatitis B." CDC, 16 Mar. 2017. Web. 12 May 2017.

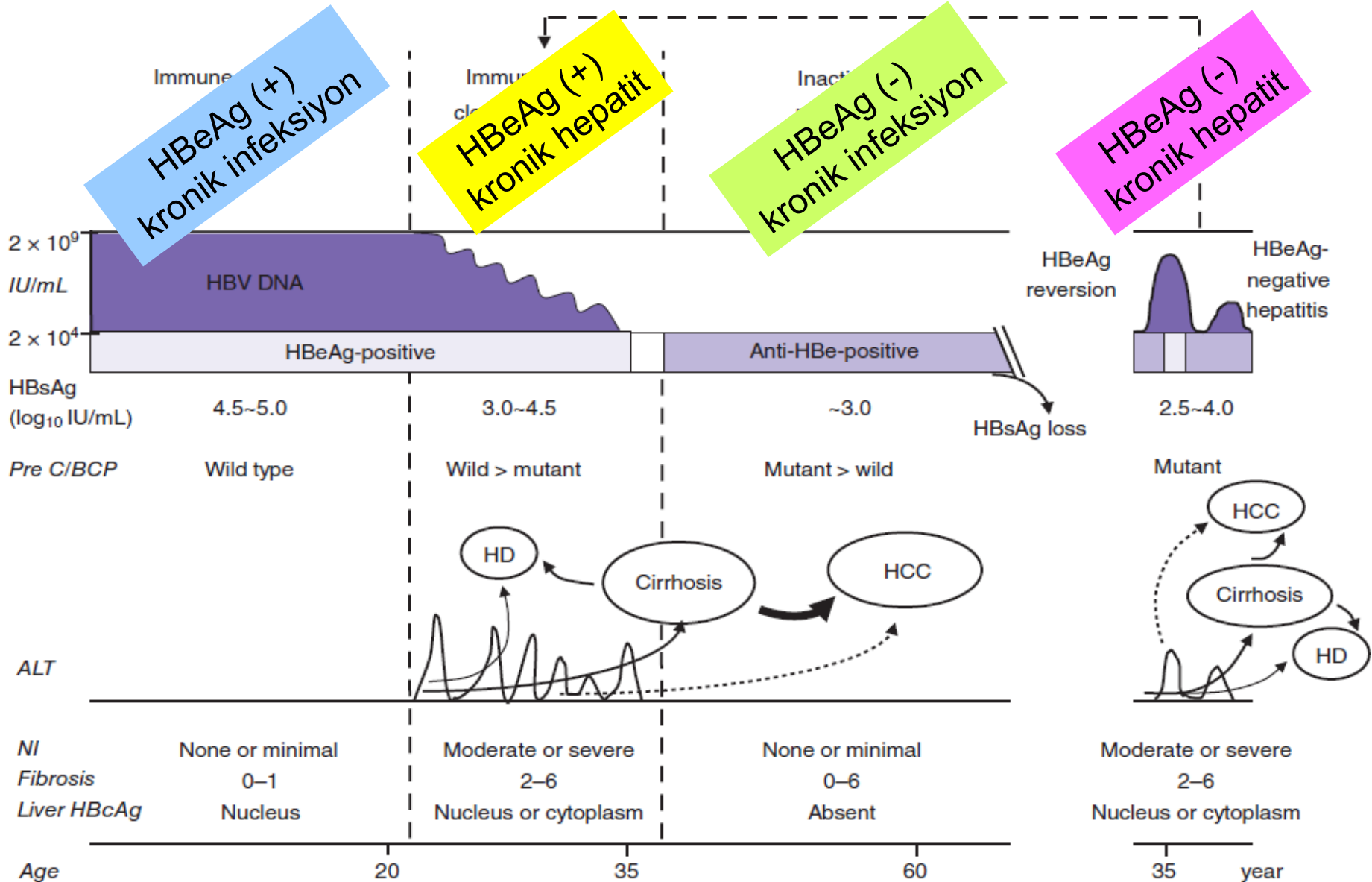
HBV İnfeksiyonu Dağılımı

ABD'de 2 milyon KHB kişi



Cohen C, et al. *J Viral Hepatitis*. 2011;18:377-383.;
Liu SJ, et al. *J Immigr Minor Health*. 2015;17:7-12;

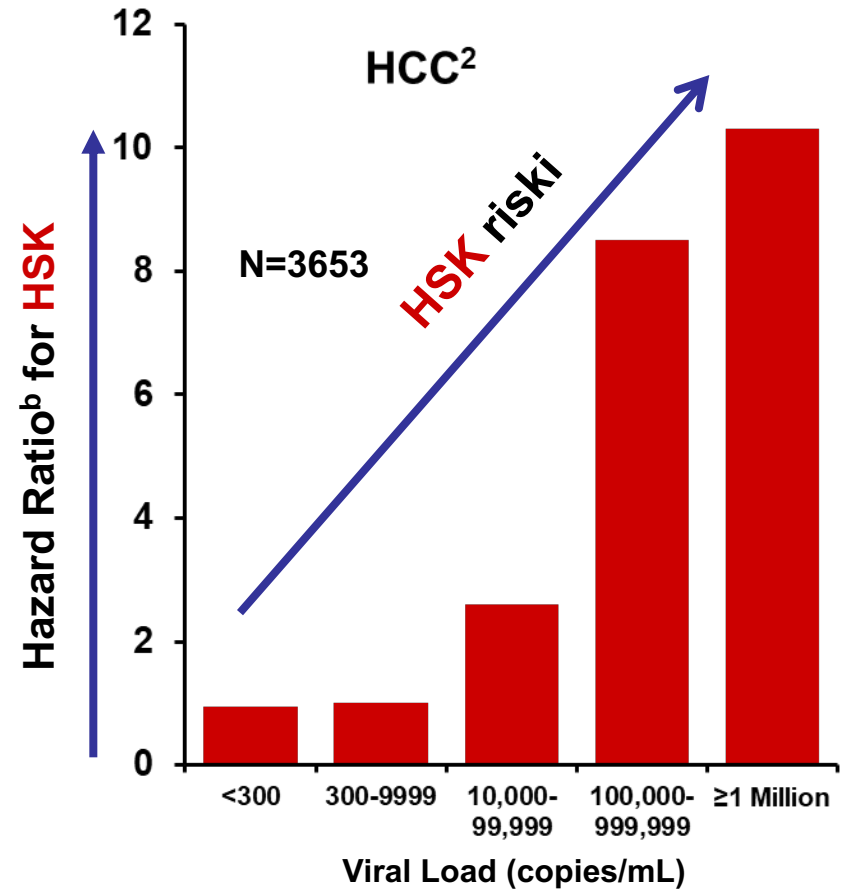
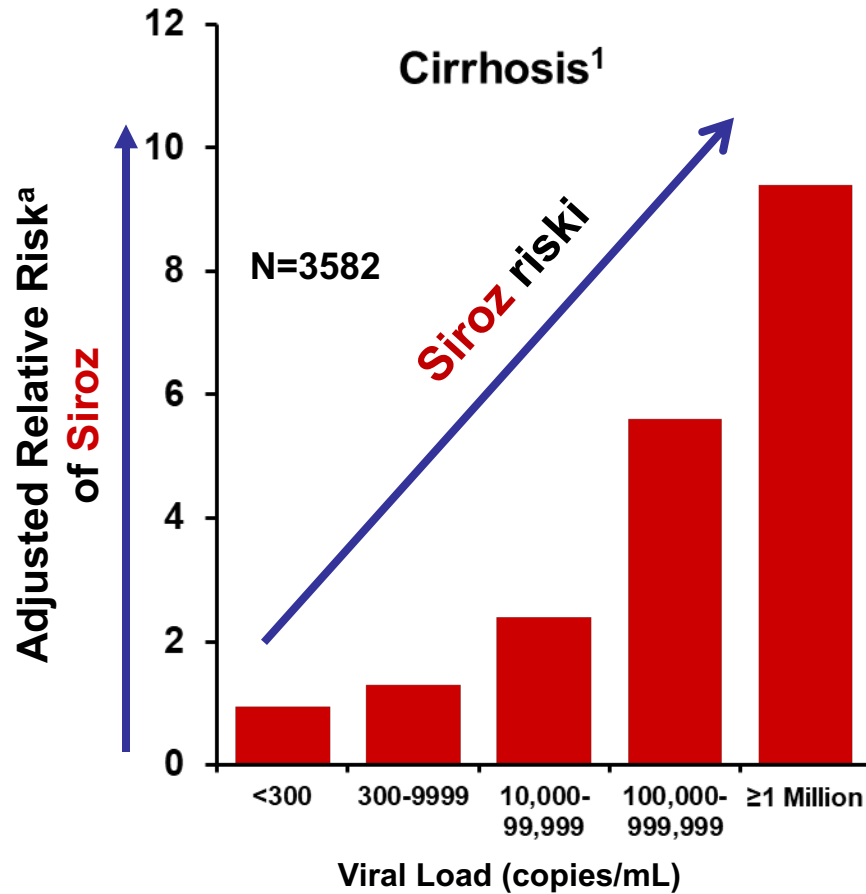
KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONU



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

Yüksek HBV DNA Seviyeleri

Yüksek **Siroz** & **HSK** Riski (REVEAL Çalışması)



^aAdjusted for age, sex, cigarette smoking, and alcohol consumption; risk of cirrhosis is independent of HBeAg status and ALT levels.

^bRelative risk of an endpoint at any given time.

1. Iloeje UH et al. *Gastroenterology*. 2006;130:678-686.

2. Chen CJ et al. *JAMA*. 2006;295:65-73.

REVIEW ARTICLE

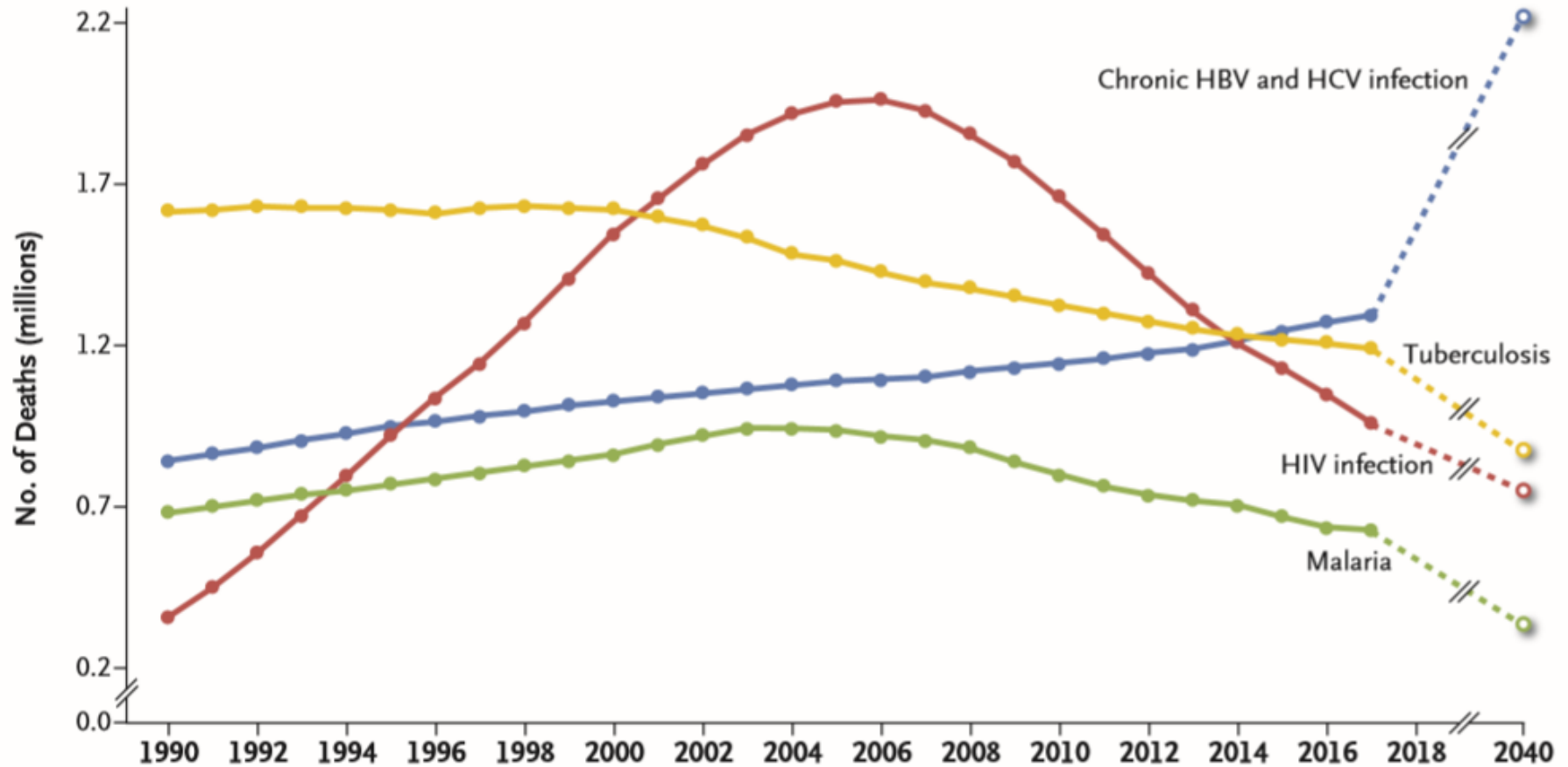


Figure 1. Worldwide Deaths from Chronic Viral Hepatitis as Compared with Deaths from Tuberculosis, Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection, and Malaria.

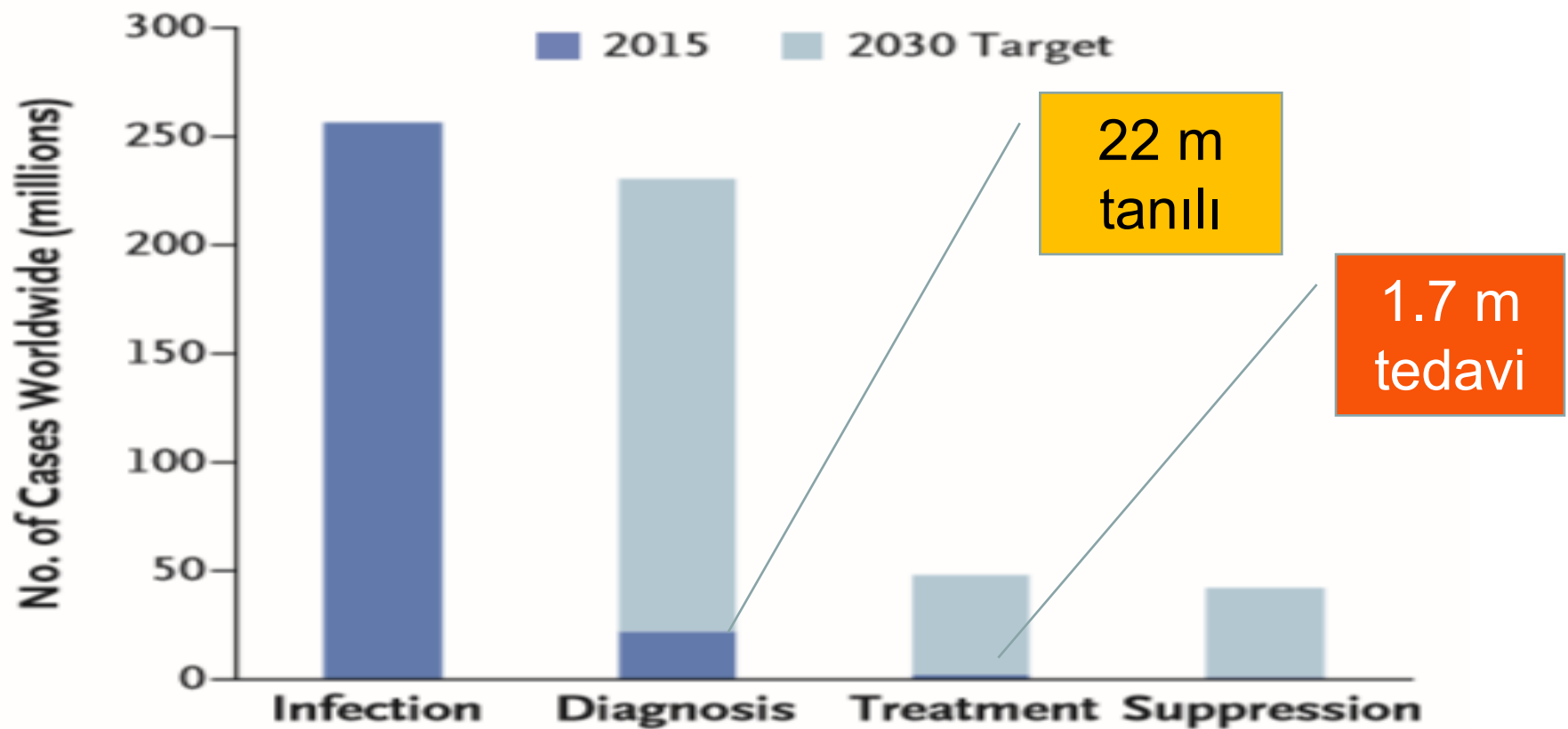
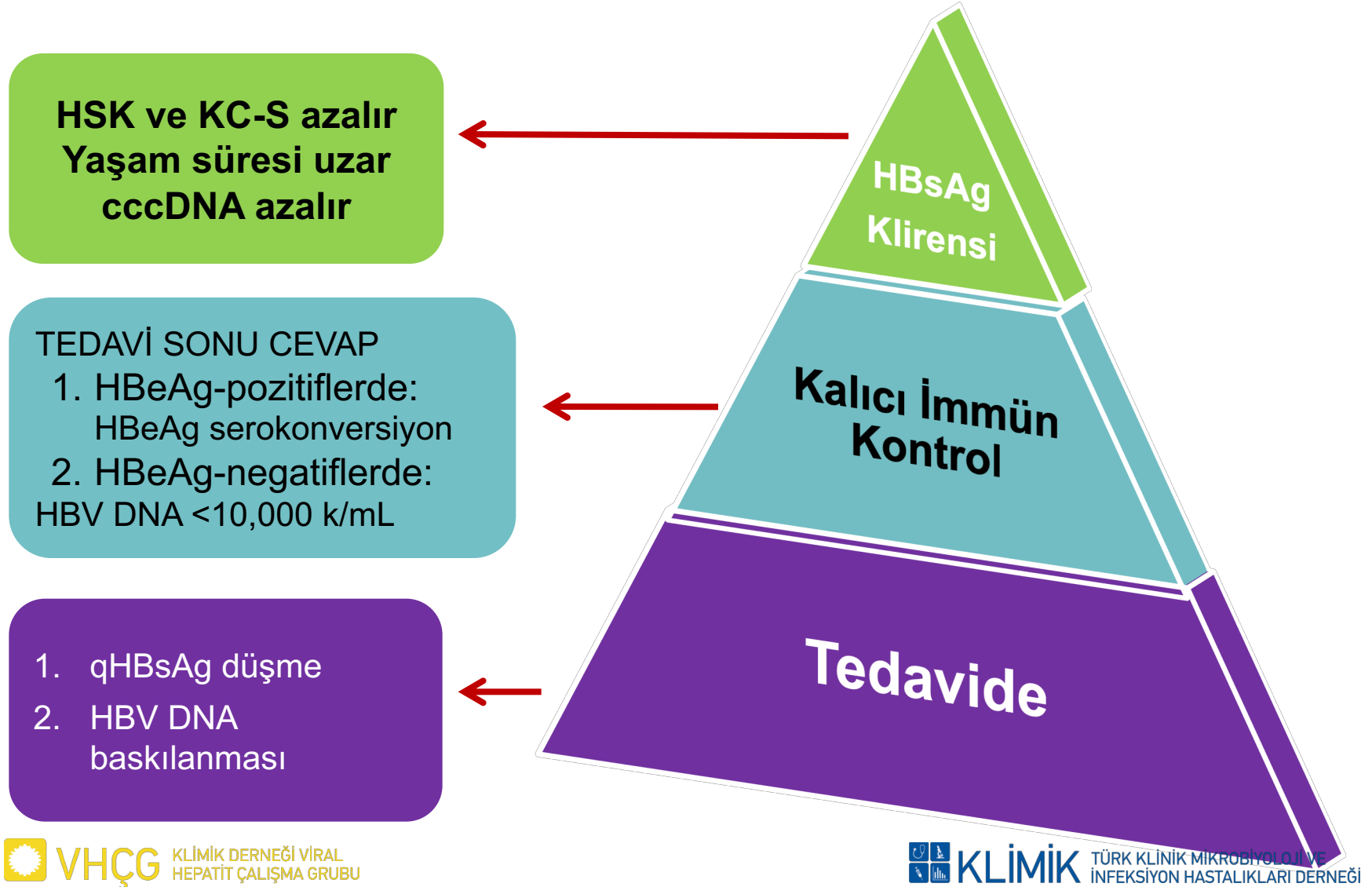


Figure 4. Global Continuum of Care for HBV Infection and 2030 WHO Elimination Targets.

Intervention	Indicator	2015 Baseline	2020 Target	2030 Target
HBV vaccination	% of infants with HEPB3 vaccination	84	90	90
Prevention of maternal HBV transmission	% of infants with HBV vaccination ≤ 12 hr after birth	39	50	90

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

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

KHB Tedavi Ölçütler-Rehberler

Guideline	HBeAg+		HBeAg-	
	HBV DNA IU/mL	ALT U/L	HBV DNA IU/mL	ALT U/L
AASLD 2018	>20,000	>2 x ULN [‡] or significant histological disease	>2,000	>2 x ULN [‡] or significant histological disease
AATA 2018	>2,000	>ULN	>2,000	>ULN
EASL 2017	≥2000	>ULN and/or at least moderate liver necroinflammation or fibrosis	≥2,000	>ULN and/or at least moderate liver necroinflammation or fibrosis
	≥20,000	>2 x ULN irrespective of fibrosis	≥20,000	>2 x ULN irrespective of fibrosis
JSH 2017	≥2,000	>ULN [^]	≥2,000	>ULN [^]
APASL 2015	≥20,000	Varies	≥2,000	Varies
US Algorithm 2015[†]	≥2000	>ULN	≥2,000	>ULN

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases;
AATA: Asian American Treatment Algorithm;
APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver;
EASL: European Association for the Study of the Liver
JSH, Japan Society of Hepatology



KHB Tercih edilen antiviraller

Guidelines	HBeAg+ or HBeAg- Without Cirrhosis	Compensated Cirrhosis	Decompensated Cirrhosis
AASLD 2018	TAF*, TDF, ETV, or Peg-IFN	TAF, TDF or ETV	TDF or ETV^
AATA 2018	TAF, TDF, ETV or Peg-IFN	TAF, TDF or ETV	TDF or ETV
EASL 2017	TAF, TDF, ETV, or Peg-IFN	TAF, TDF or ETV; Peg-IFN may be used in selected patients with compensated cirrhosis	TAF, TDF or ETV
JSH 2017	TAF, TDF, ETV, or Peg-IFN	TAF, TDF, or ETV	TAF, TDF, or ETV
APASL 2015	TDF, ETV, or Peg-IFN	TDF or ETV; Peg-IFN for well-compensated disease	TDF or ETV
US Algorithm 2015	ETV, TDF or Peg-IFN	TDF or ETV; Peg-IFN may be used in well-compensated cirrhosis	ETV or TDF

Tong MJ, Pan CQ, Han SB, et al. An expert consensus for the management of chronic hepatitis B in Asian Americans. Aliment Pharmacol Ther. 2018
 EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
 JSH Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection. 2017
 Sarin SK, et al. Hepatol Int 2015; doi 10.1007/s12072-015-9675-4; Martin P, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13: 2071–87
 Martin P, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; Published online July 15, 2015: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.007>

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

Antiviral Tedavinin Kesilme Önerileri

Klavuz	HBeAg (+)	HBeAg (-)	Siroz
EASL (2017)	✓ HBsAg klirensi (en güvenlisi) ✓ 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?

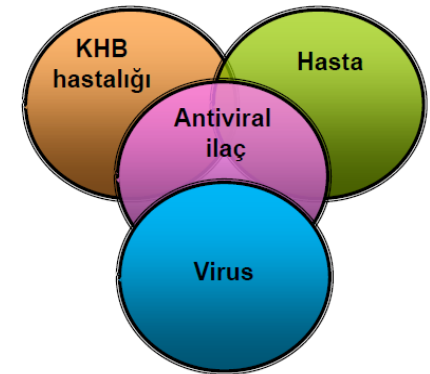


To stop or not to stop: The quest for long-term viral suppression

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

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

“Uzun süreli viral baskılama
ARAYIŞI...”



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**

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;

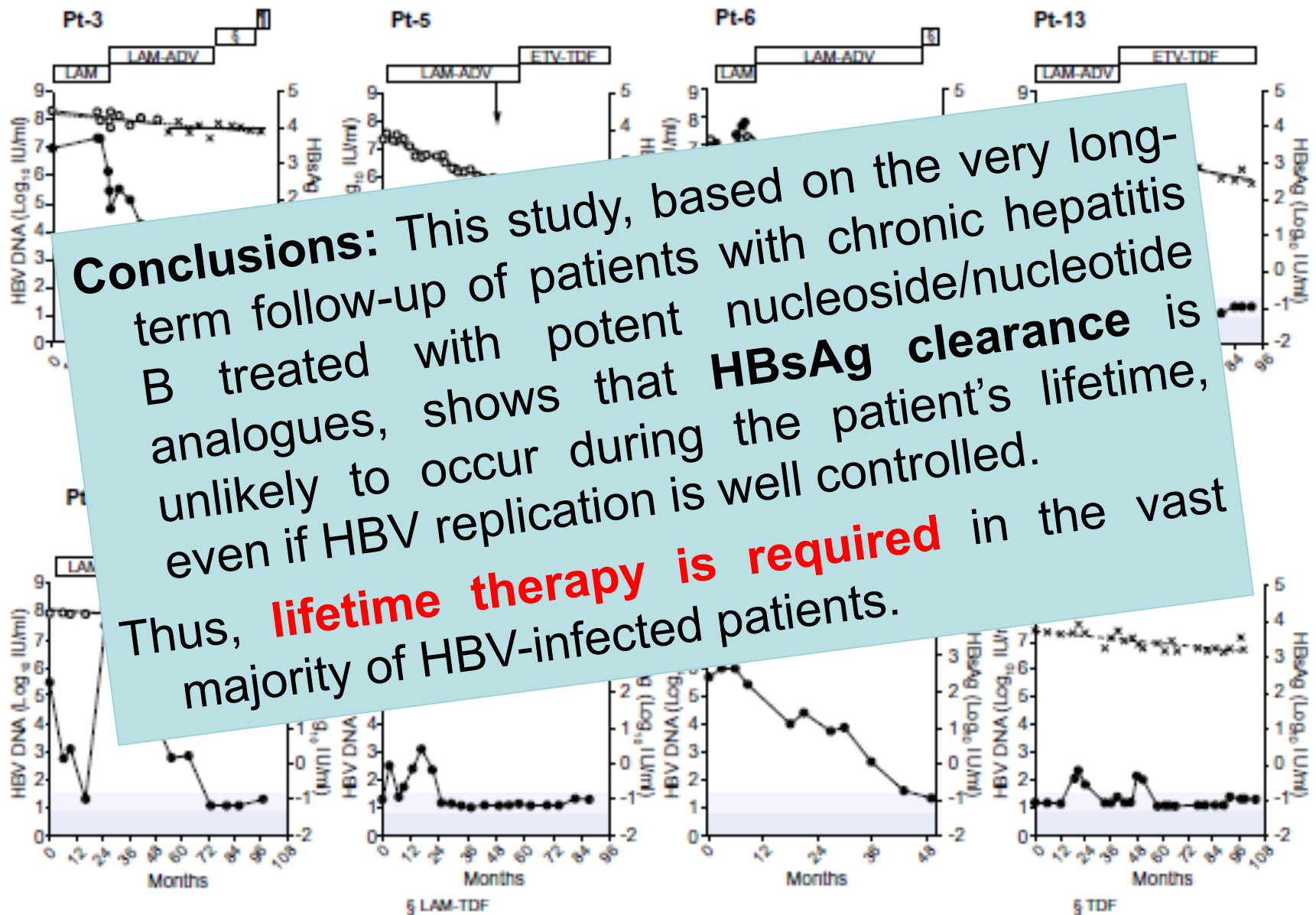
²INSERM U955, Créteil, France; ³Department of Hepatology and Gastroenterology, Hôpital Henri Mondor, Université Paris-Est, Créteil, France;

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

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

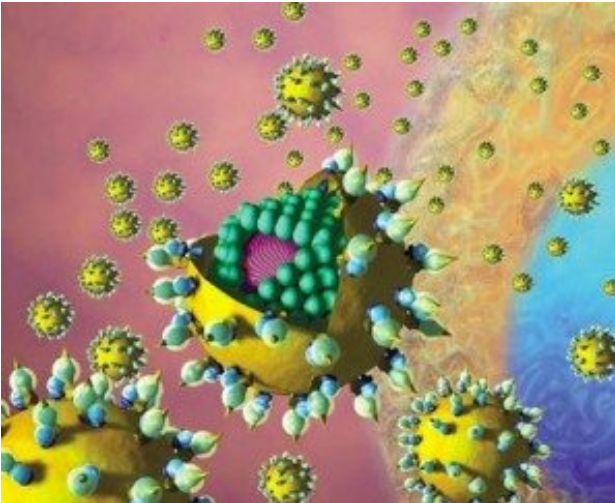
Nereye kadar?

- ❖ DSÖ: Dünyada > 200 milyon KHB var
- ❖ Sadece 2015 yılında HBV ilişkili **siroz** ve **HSK** 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**

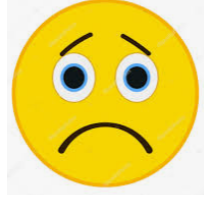
- ❖ **Cinsiyet:** HBeAg (-) kişilerde **K>E** iyi sonuç, kesilebilir
- ❖ **Yaş:** İleri yaşlarda relaps yüksek
- ❖ **NA tedavi süresi:** HBeAg (-) kişilerde süre **>2 yıl** ise, kesilebilir
- ❖ **ALT:** Tartışmalı, düşük ALT seviyeleri HBsAg kaybında olumlu. Aralıklı dalgalanmalar -“flare”- yaşanmayanlarda 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

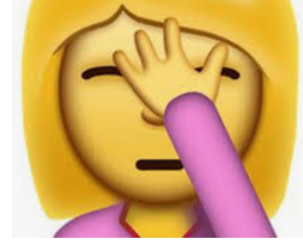
ETV çalışma;

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



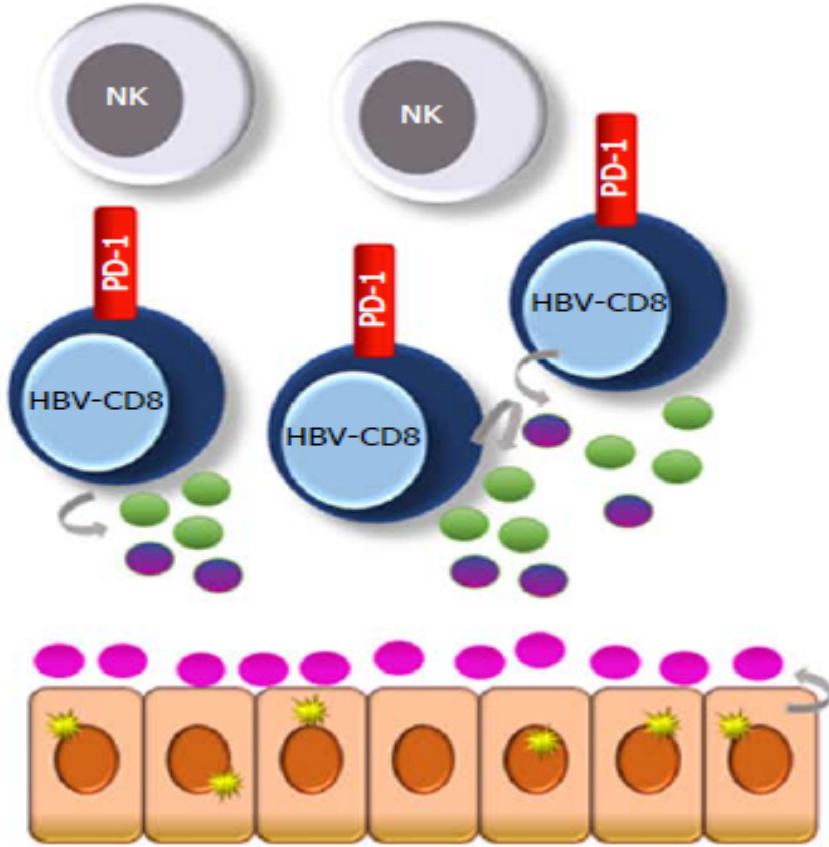
✓ **Anti HBc :** Prediktör belirteç, Asyalı hastalar dışında valide edilebilirse anlamlı olabilir

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

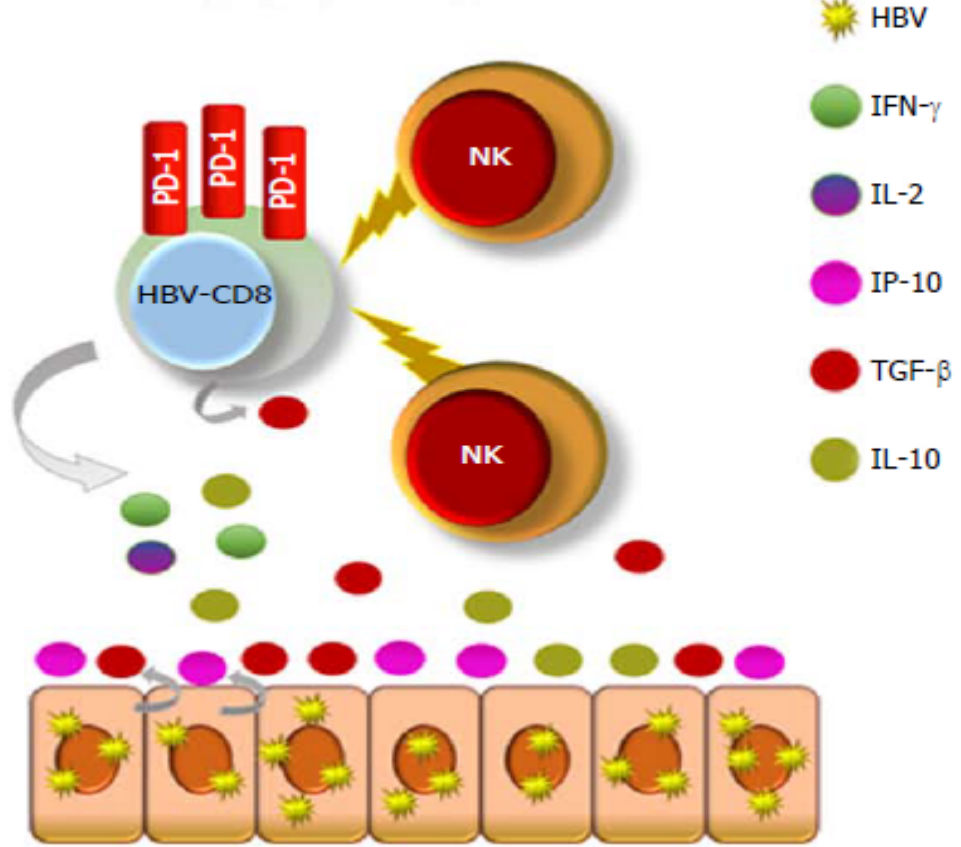
➤ **Sonuçta** bunlardan **HBeAg (-) KHB** hastalarında yararlanılır. **HBeAg (+)**'lerde **valide edilmemiştir**.

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-özgül 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*

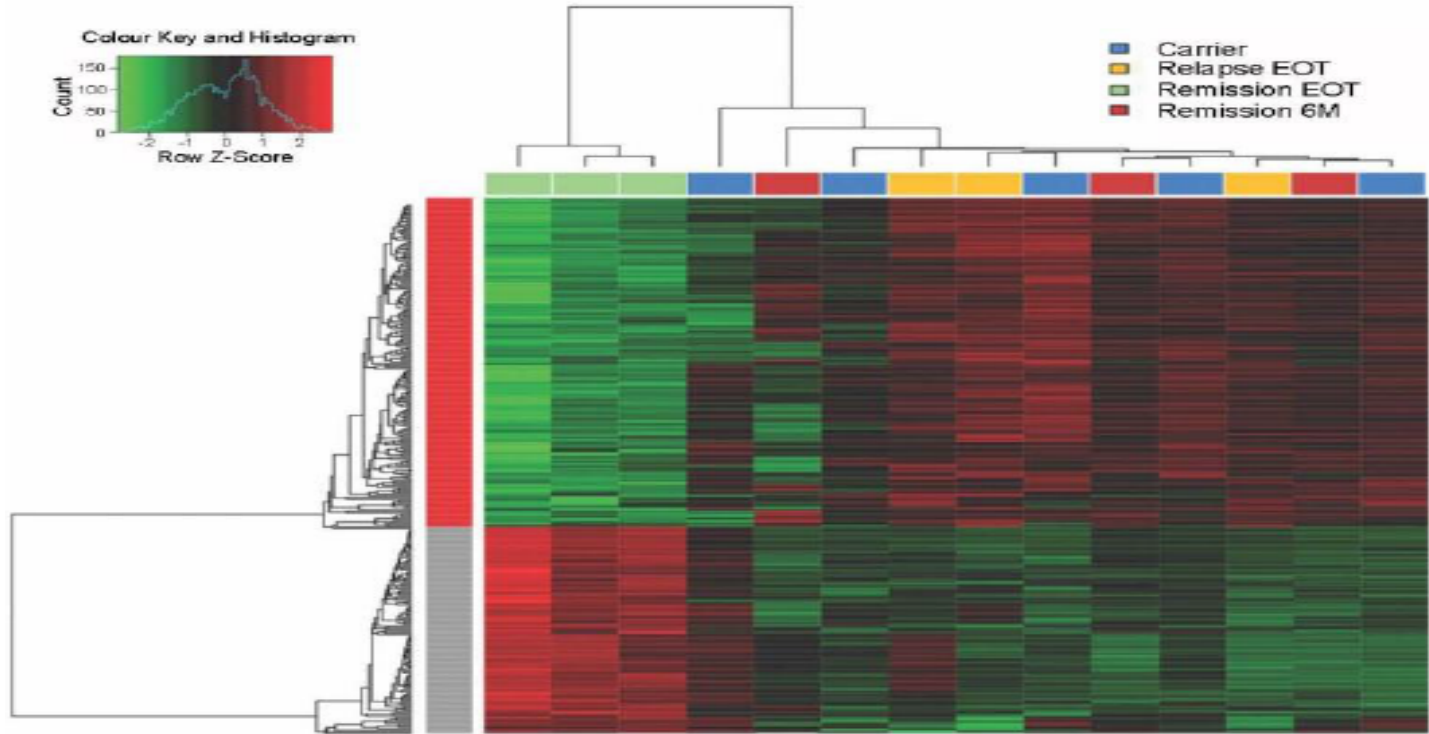
IFN γ *

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.

New Biomarkers of Chronic Hepatitis B

Gut and Liver, 2019 March

Lung-Yi Mak¹, Wai-Kay Seto^{1,2,3}, James Fung^{1,2}, and Man-Fung Yuen^{1,2}

❖ Hepatitis B core-related antigen (**HBcrAg**): HBcAg + HBeAg + pre-core protein (**p22cr**)

❖ **HBV RNA**; Pregenomic RNA-içeren viriyonlar

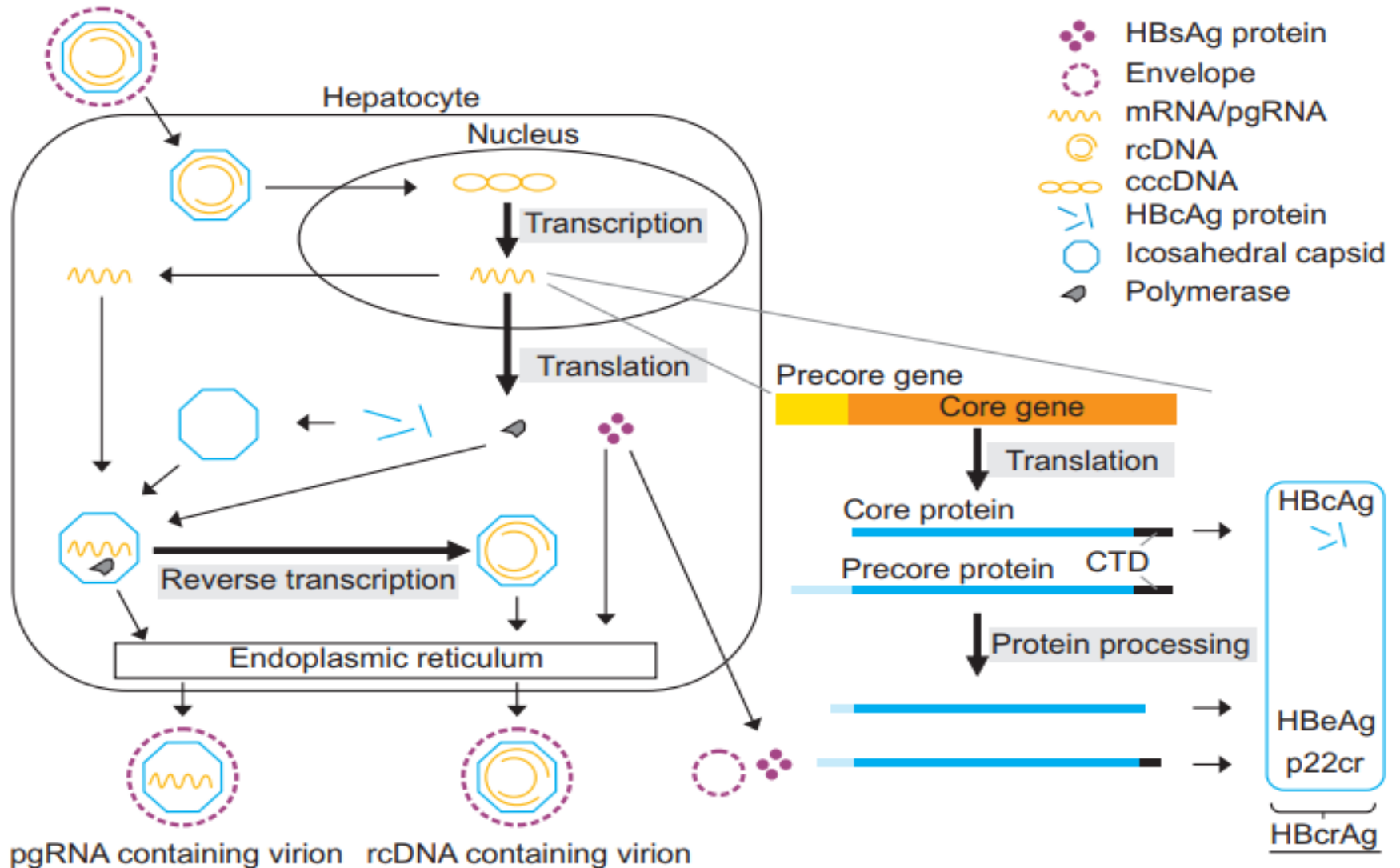
- ✓ HBV RNA, tedavi naif, düşük HBV DNA hastada 1–2 log tespit edilebilir
- ✓ NA tedavisi altındaki hastalarda titreleri > HBV DNA



New Biomarkers of Chronic Hepatitis B

Gut and Liver, 2019 March

Lung-Yi Mak¹, Wai-Kay Seto^{1,2,3}, James Fung^{1,2}, and Man-Fung Yuen^{1,2}



New Biomarkers of Chronic Hepatitis B

Gut and Liver, 2019 March

Lung-Yi Mak¹, Wai-Kay Seto^{1,2,3}, James Fung^{1,2}, and Man-Fung Yuen^{1,2}

Table 2. Potential Clinical Application of HBcrAg and HBV RNA in Chronic Hepatitis B Infection

Area of interest	HBcrAg	HBV RNA
Natural history		
Differentiate disease phases	+	+
Predicts spontaneous HBeAg seroconversion		No data
Predicts spontaneous HBeAg seroconversion		No data
Antiviral treatment: PEG-IFN		
Predict treatment-induced HBeAg seroconversion		+
Predict post-NA cessation of treatment		+
Clinical trials of new antiviral treatment		
Dynamic change in sHBsAg	+	No data
Dynamic change in CpAM	No data	+
Dynamic change in RIG-I + NOD2 agonist	No data	+
Special populations		
Predict HCC development	+	No data
Predict reactivation of HBV under immunosuppression	+	No data
Profile in acute infection	No data	(-) [†]

***Both HBcrAg and HBV RNA may be helpful for predicting off-therapy sustained virological control in patients who stop long-term NA treatment.**

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

Böbrek
TDF/TAF
Kemik

Karşılanmamış ihtiyaçlar;

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



Review

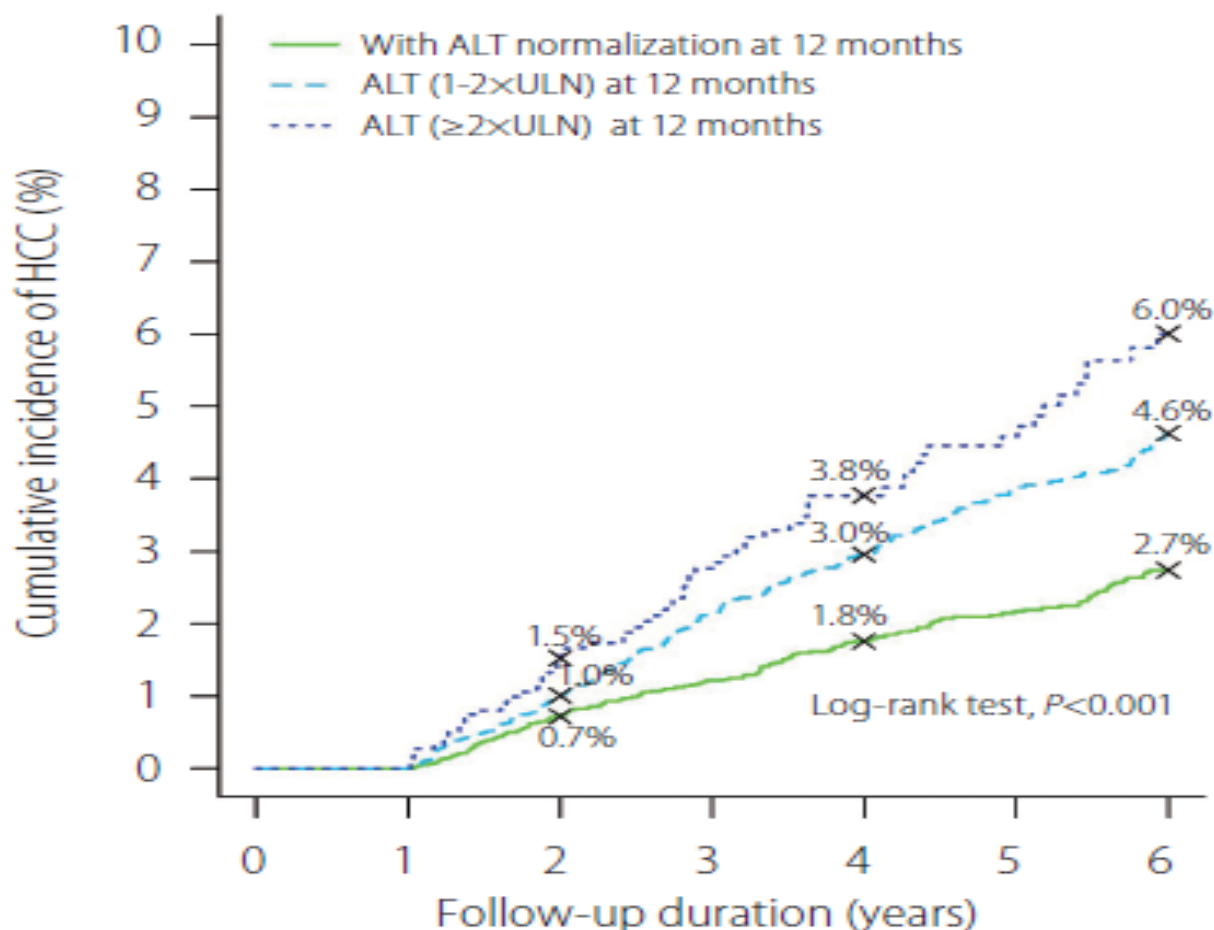
Unmet need in chronic hepatitis B management

Lilian Yan Liang and Grace Lai-H

Department of Medicine and Therape

❖ KHB'de uzu

❖ ALT normal

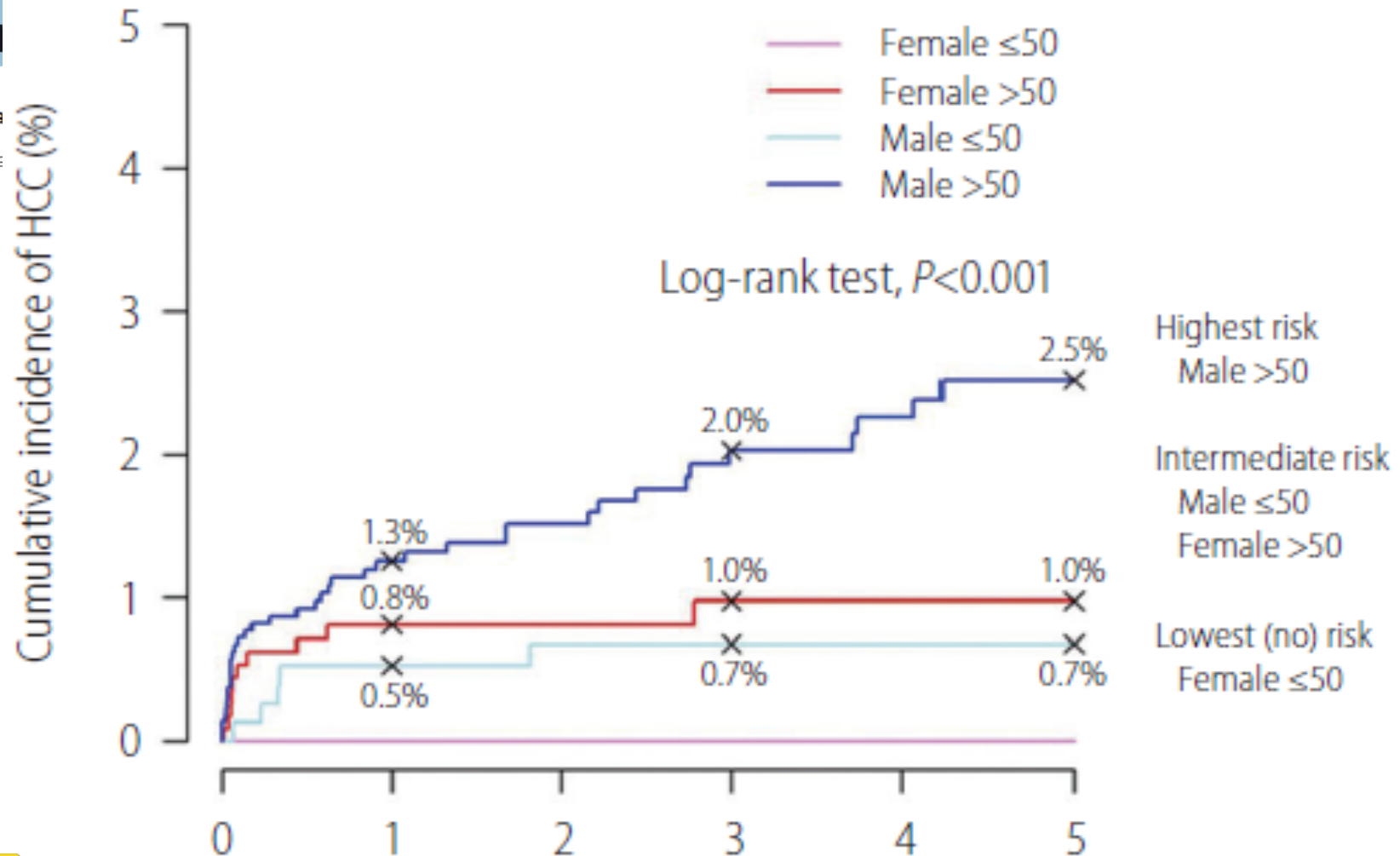


Review

U

Lilia

Depa



Review

Unmet need in chronic hepatitis B management

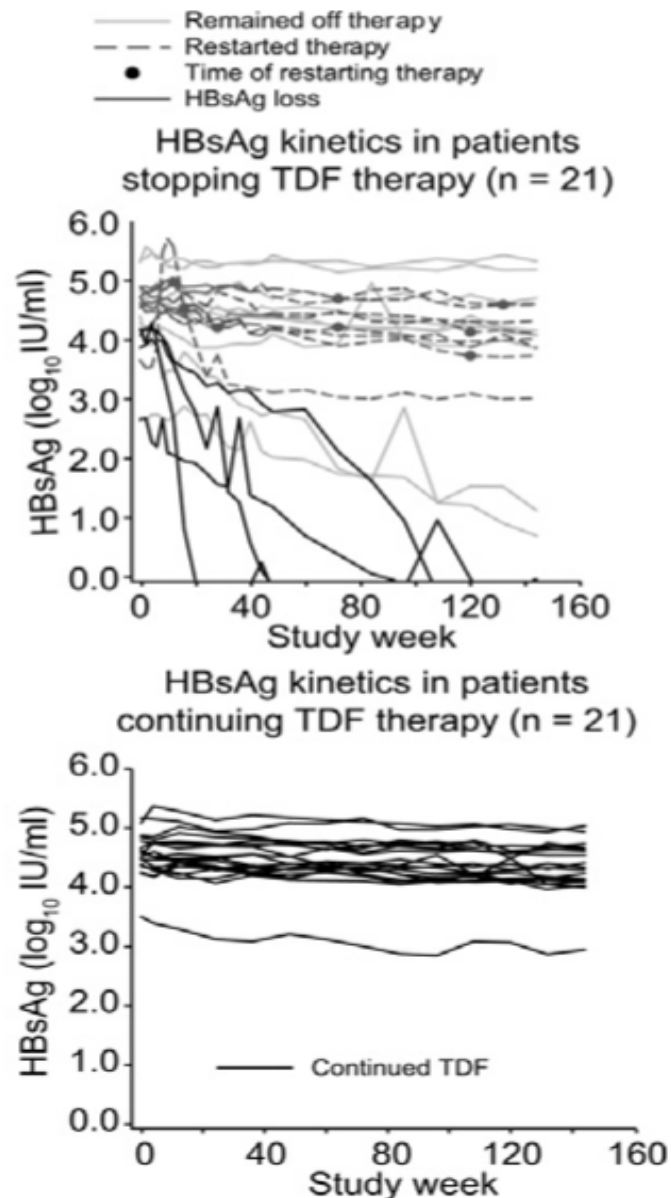
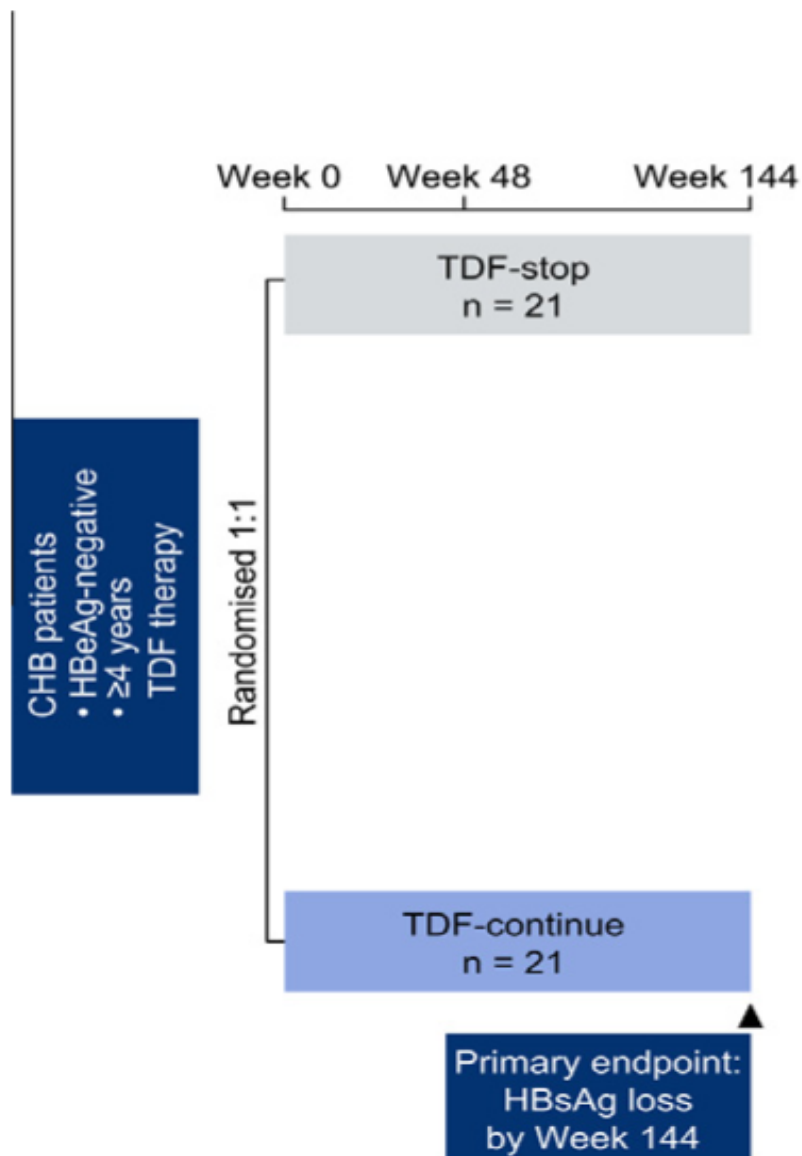
Lilian Yan Liang and Grace Lai-Hung Wong

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

Antiviral kesilebilir!





SÖZEL BİLDİRİLER

S-11

E ANTİJEN NEGATİF KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA POTENT ANTİVİRAL TEDAVİLERİN KESİLMESİ SONRASI TAKİP SONUÇLARI VE RELAPS ORANLARI

FATMA TUĞÇE ŞAH¹, ONUR KESKİN², FATİH KARAKAYA², ZEYNEP ELLİK², AYSUN ÇALIŞKAN KARTAL²,
ESRA YURDCU³, MİTHAT BOZDAYI³, RAMAZAN İDİLMAN², CİHAN YURDAYDIN²

- ✓ KHB nedeniyle takipli,
- ✓ **HBeAg (-)**
- ✓ En az 5 yıl TDF veya ETV tedavisi almakta
- ✓ En az 2 yıldır HBV DNA (-)
- ✓ FibroScan => fibroz skoru <9
- ✓ ALT N
- ✓ Tedavisi kesilmiş **34** hasta

➤ **Kontrol:** yaş ve cinsiyet uyumlu, aynı şartları sağlayan ancak **tedaviye devam edilen 34** hasta



12. ULUSAL HEPATOLOJİ KONGRESİ

1-5 Mayıs 2019 / Sueno Kongre Merkezi, Antalya

- ✓ Hastaların ortanca yaşları 54,5 (28-73) yıl
- ✓ 22'si erkek
- ✓ 18 hasta tedavi deneyimli & 16 tedavi naif
- ✓ Tedavi kesimine kadarki antiviral medyan tedavi süresi **7 (2-13) yıl**
- ✓ 30 hasta TDF ve 4 hasta ETV
- ✓ Takip süresince **8 hastada relaps** gelişmiş
- ✓ Eşlik eden karaciğer **dekompansasyon** bulgusu **saptanmamış**
- ✓ Relaps, tekrar başlanan hastaların rutin takipleri devam edilmiş ve bu hastaların hepsinin tedavinin **6 ay içinde HBVDNA' larının negatifleştiği** görülmüş
- ✓ Toplam 1 hastada **HBsAg kaybı**
- ✓ Tedavi kesilen grubun 24 aylık HBsAg seyri incelendiğinde ilaç kesim anında **HBsAg değeri<100 IU/ml** olan hasta oranı **%0** iken bu oran 6.ayda %8,6, 12.ayda %12 ve **24.ayda %23,5** olarak bulunmuş
- ✓ Uzun süreli viral yanıt oranı **%76**

Tablo 1. Relaps olan ve olmayan grupların tedavi başlama ve kesme anında demografik, biyokimyasal ve virolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Tedavisi kesilen hastalar (n:34)	Relaps olanlar (n:8)	Relaps olmayanlar (n:22)	p
Yaş	54.5(28-73)	55.5 (40-70)	54.5(28-73)	0.84
İlaç kesildiği anda ALT	23.5(10-78)	26.5(15-38)	23.5(10-78)	0.95
İlaç kesildiği anda GGT	10(5-20)	10(17-22)	10(5-20)	0.66
İlaç kesildiği anda HBsAg (log)				0.56
NA başlandığı dönem HBVDN				0.93
İlaç kesildiği anda trombosit				0.45

➤ Tedavi kesilme anında tedavi kesilen grupla tedaviye devam eden grupların ortanca **HBsAg** değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı

Tablo 2. Hastaların tedavi naif ya da deneyimli olarak tedavi öncesi ve sonrası

			Tedavi öncesi		Toplam
			Naif	Deneyimli	
Nüks	Olmayan	n	11	15	26
		% nüks	42.3%	57.7%	100.0%
		% tedavi öncesi	68.8%	83.3%	76.5%
	Olan	n	5	3	8
		% nüks	62.5%	37.5%	100.0%
		% tedavi öncesi	31.2%	16.7%	23.5%
Toplam		n	16	18	34
		% nüks	47.1%	52.9%	100.0%
		% tedavi öncesi	100.0%	100.0%	100.0%

Can we stop nucleoside analogues before HBsAg loss?

Margarita Papatheodoridi | George Papatheodoridis 

KHB’de uzun süreli tedavi kesilmesi için nedenler;

1. İhtiyaç yoksa ilaç yok!
2. İlaçların düşük de olsa yan etkileri (uzun dönemde)
olabilir
3. Maliyet!
4. Tedavi süresi uzadıkça hasta ilacını kendi kesebilir

COMMISSIONED REVIEW

WILEY

JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS

JVH

Can we stop nucleoside anal

Margarita Papatheodoridi | George Papa

❖ HBeAg negatif KHB hastalarında tedavi kesimiyle ilgili yapılan çoğu çalışma **Uzak Doğu** ülkelerinden bildirilmiştir

KHB'de antiviral tedavinin kesilmesindeki asıl kaygı;

HBV reaktivasyonu

Klinik alevlenme

Ancak bu hastalarda (sirozu olmayan) virolojik alevlenme olsa da

- ✓ Çoğu geçici
- ✓ Büyük kısmında da ALT yükselmesi olmuyor
- ✓ Sarılık nadir
- ✓ Yakın takip yeterli

Can we stop nucleoside analogues before HBsAg loss?

Severe flares

- ALT > 10×ULN
- ALT > 5×ULN plus bilirubin > 2 mg/dL (predominantly direct) and/or prolongation of prothrombin time^a

Persistent mild to moderate liver disease activity

- ALT > ULN and HBV DNA > 2000 IU/mL persistently for at least 3-6 months
- ALT > 3×ULN and HBV DNA > 100 000 IU/mL at the same visit^b

Indications of retreatment
(Table 1)

No indications of retreatment

Retreatment
(Follow-up of NA treated patients)

ALT & HBV DNA every 3 or 6 mo
(if HBV DNA >2000 or ≤2000 IU/mL),
HBsAg & liver elastography every 12 mo,
HCC surveillance if HCC risk

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???**

KHB tedavisinde son nokta???





- Tedavi kesilmesi için **birleşik** karar
 - » İmmün reaktifite ve ileri fibroz var
 - » Persiste edilebilir HBV DNA >20.000 IU/ml, ALT >2x normal, HBV DNA bağımsız
 - » HBeAg negatif, HBsAg normal, HBV DNA yüksek
 - » Ailede HBV taşıyıcısı var veya ekstremitelerde karakteristik 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 (**<100 IU/mL**)
- ❖ Yeni kullanıma giren **belirteçlerin** kullanımıyla kesilme endikasyonu, dolayısıyla da **kesilme zamanı** kesinlik kazanacaktır.



Sağlıklı günler...