



Kronik Hepatit B Hangi Hastalar Nasıl Takip ve Tedavi Edilmeli?

NESRİN TÜRKER

İKÇÜ ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONU

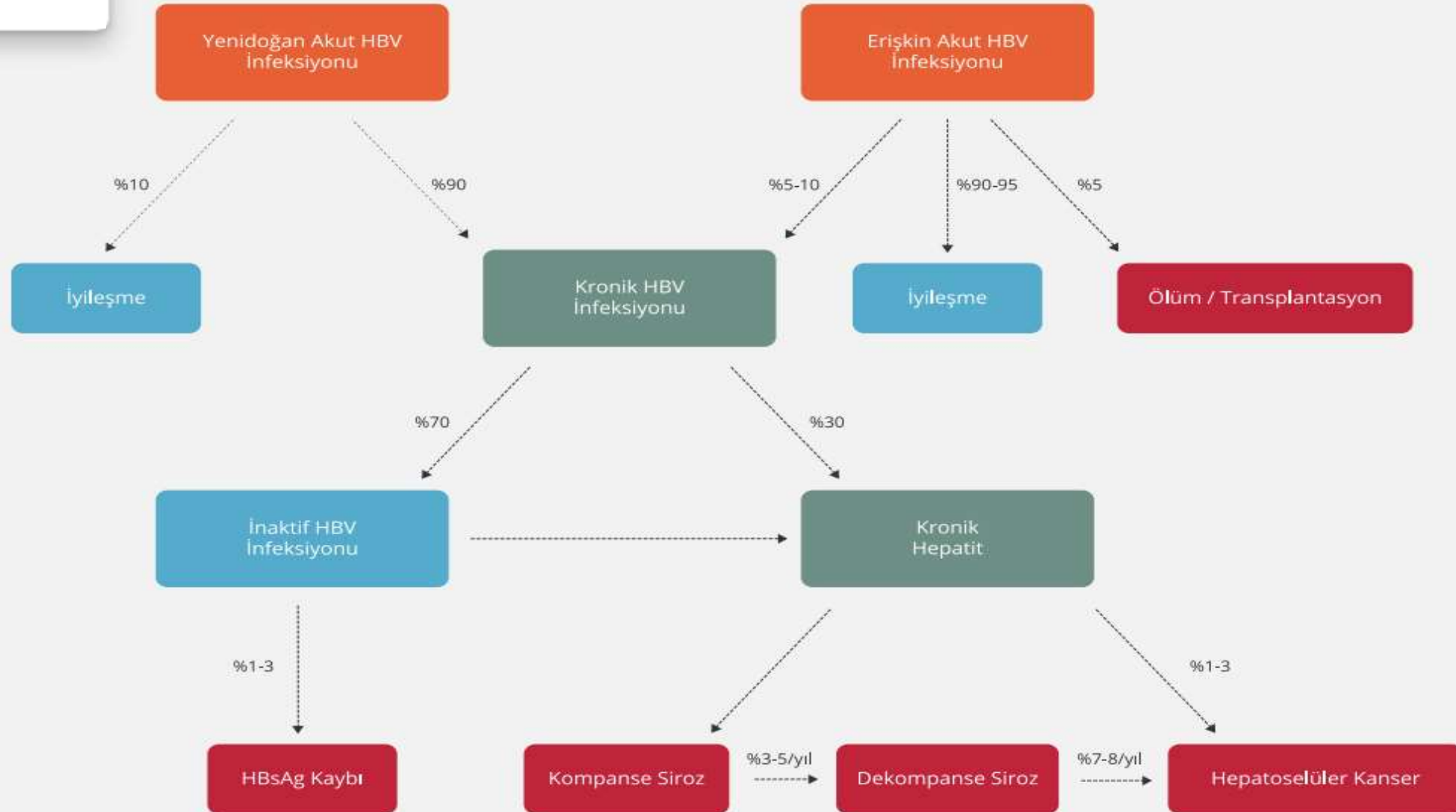
Klinik Tanımlar

Kronik Hepatit B

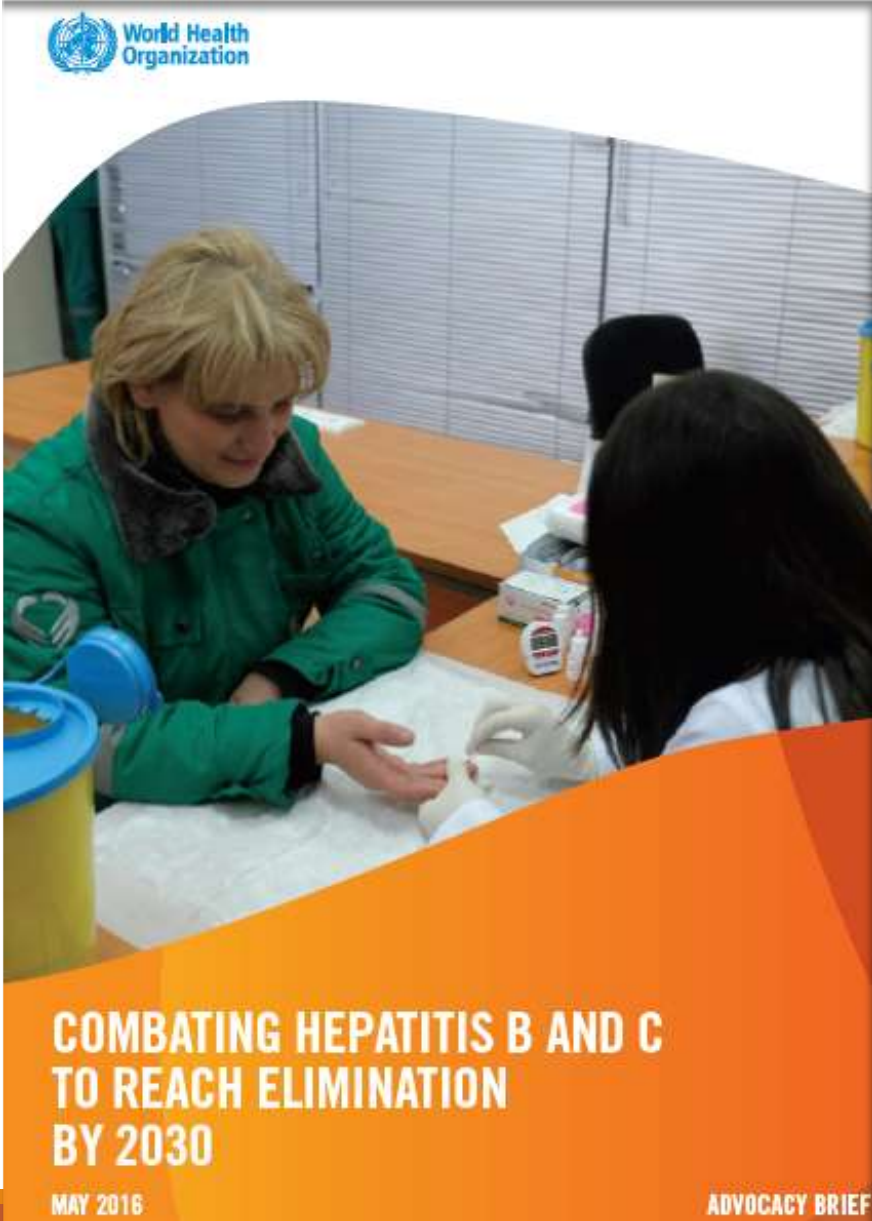
HBV ile persistan enfeksiyona bağlı olarak karaciğerin kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır

Tanı Kriterleri:

- ✓ HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre kanda pozitif olması,
- ✓ HBeAg pozitif hastalarda serum HBV DNA > 20.000 IU/mL
- ✓ HBeAg negatif hastalarda HBV DNA > 2000 IU/mL olması
- ✓ ALT ve AST düzeylerinin persistan veya aralıklı olarak yüksek seyretmesi
- ✓ Karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi nekroinflamasyon ile birlikte kronik hepatit bulgularının olmasıdır



DSÖ viral hepatitlerle savaş için 2030'a kadar yol haritası ve hedef koydu!



HBV	2015	2020	2030
Yeni olgu	4,7 milyon	3,3 milyon (%30 azalma)	470 bin (%95 azalma)
Ölüm	400 bin	360 bin (%10 azalma)	140 bin (%65 azalma)

Hepatitis B and C new infections and mortality by WHO region, 2019

GLOBAL

Yeni olgu: 1,5 milyon

Ölüm: 820 bin

Hepatitis C

New Infection: **1 500 000**
[1 300 000–1 800 000]
Deaths: **290 000**
[230 000–580 000]

REGION OF THE AMERICAS

Hepatitis B
New infections: **10 000**
[5 100–26 000]
Deaths: **15 000**
[8 500–23 000]

Hepatitis C
New infections: **67 000**
[63 000–73 000]
Deaths: **31 000**
[19 000–84 000]

EUROPEAN REGION

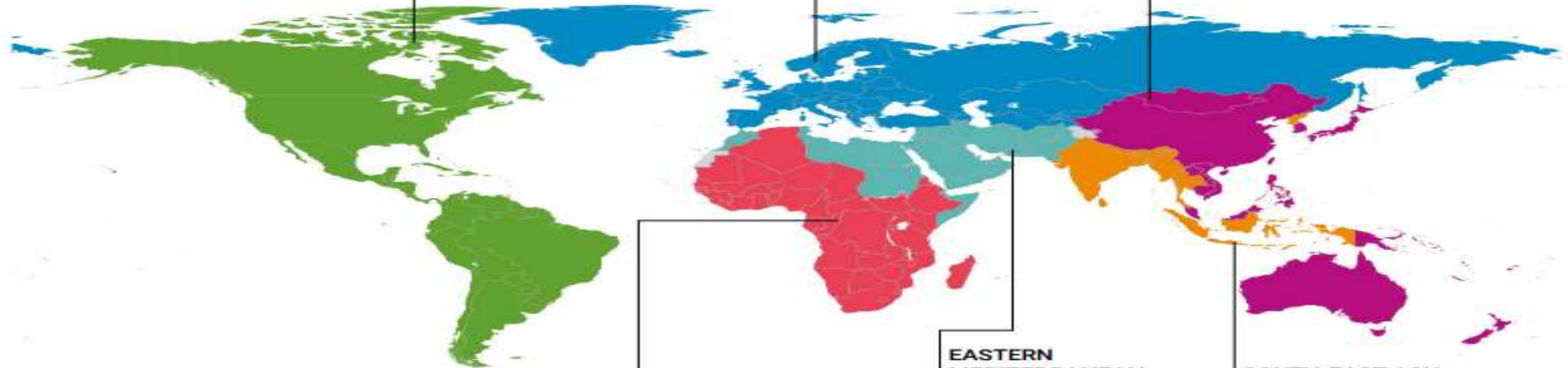
Hepatitis B
New infections: **19 000**
[9 400–38 000]
Deaths: **43 000**
[34 000–51 000]

Hepatitis C
New infections: **300 000**
[240 000–320 000]
Deaths: **64 000**
[39 000–72 000]

WESTERN PACIFIC REGION

Hepatitis B
New infections: **140 000**
[96 000–210 000]
Deaths: **470 000**
[200 000–490 000]

Hepatitis C
New infections: **230 000**
[220 000–260 000]
Deaths: **77 000**
[77 000–140 000]



WHO REGIONS

- African Region
- Region of the Americas
- South-East Asia Region
- European Region
- Eastern Mediterranean Region
- Western Pacific Region
- Not applicable

AFRICAN REGION

Hepatitis B
New infections: **990 000**
[660 000–1 600 000]
Deaths: **80 000**
[47 000–110 000]

Hepatitis C
New infections: **210 000**
[150 000–370 000]
Deaths: **45 000**
[23 000–72 000]

EASTERN MEDITERRANEAN REGION

Hepatitis B
Yeni olgu: 100bin
Ölüm: 33 bin

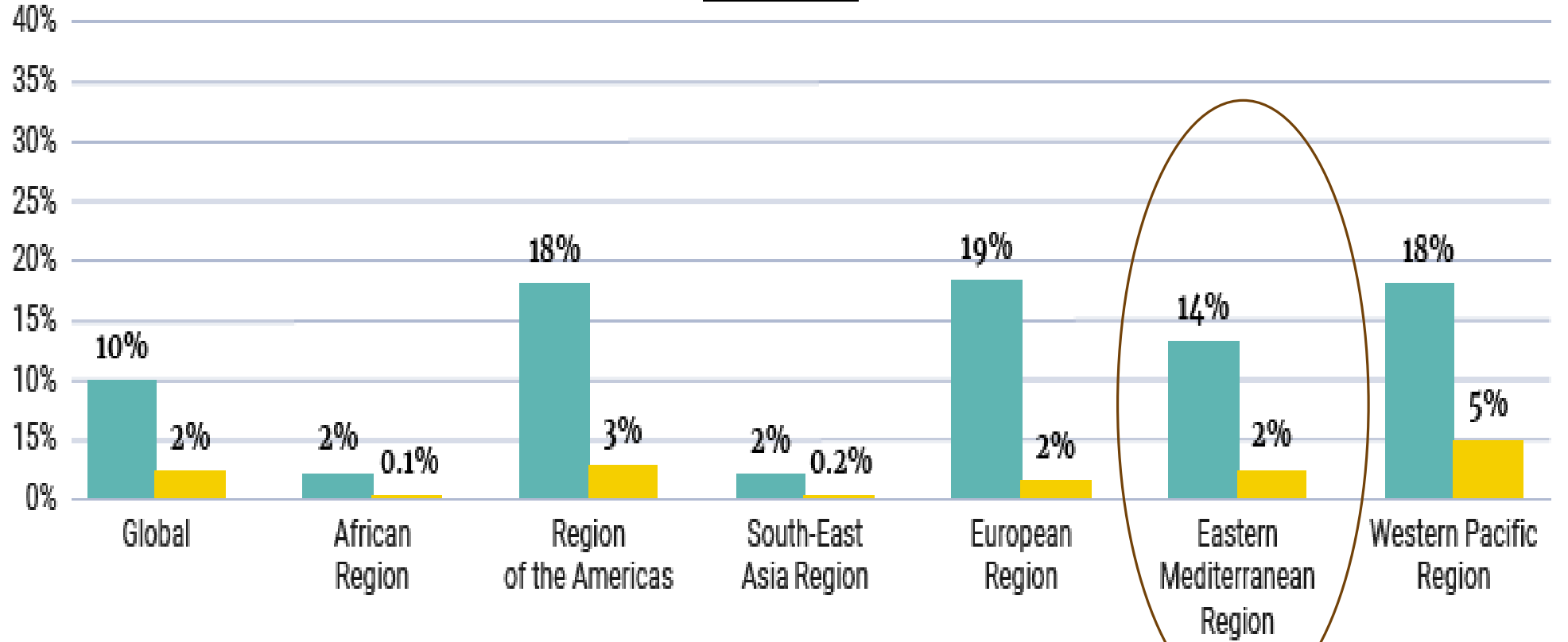
Hepatitis C
New infections: **470 000**
[240 000–520 000]
Deaths: **31 000**
[31 000–74 000]

SOUTH-EAST ASIA REGION

Hepatitis B
New infections: **260 000**
[180 000–590 000]
Deaths: **180 000**
[140 000–300 000]

Hepatitis C
New infections: **230 000**
[200 000–430 000]
Deaths: **38 000**
[37 000–130 000]

HEPATITIS B



- Tanı konanların yüzdesi
- Tedavi edilenlerin yüzdesi



TABLO 1: Uluslararası rehberlerde yer alan kronik Hepatit B virüsü enfeksiyonu fazları ve özellikleri.

	Faz 1	Faz 2	Faz 3	Faz 4	Faz 5
AASLD	İmmüntoleran KHB	İmmün aktif HBeAg pozitif KHB İnaktif KHB	İnaktif KHB	İmmün aktif HBeAg negatif KHB	Geçirilmiş KHB (Fonksiyonel kür)
			HBeAg-negatif Kronik enfeksiyonu	HBeAg-negatif KHB	Geçirilmiş HBV Enfeksiyonu
			Replikatif Kronik enfeksiyonu (replikatif faz)	HBeAg-negatif KHB (Reaktivasyon fazı)	Geçirilmiş HBV Enfeksiyonu
				Orta	Negatif
				Negatif	Negatif
			IU/mL	>2,000 IU/mL	Saptanamaz
ALT	Persistan Normal	Yüksek	Persistan Normal	Yüksek	Normal
Histolojik aktivite ***	Yok/Minimal	Orta/Siddetli	Minimal	Orta/Siddetli	Yok

Bu fazlar ile ilgili 3 önemli sorun;

- Bu fazları belirleyen direkt immünolojik belirteç yok
- HBV enfeksiyonu olan tüm bireyler bu fazları deneyimleyemeyebilir
- Bu fazlar klinik/tedavi başlama kararları ile tamamıyla tutarlı olmayabilir

You et al., Infectious Diseases & Immunity 2023;3(4)

EASL: European Association for the Study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; APASL: Asian Pacific Association for the Study of Liver; KHB: Kronik Hepatit B.

* HBV DNA; AASLD rehberinde $>10^6$ IU/mL, EASL'da $>10^7$ IU/mL olarak, APASL'da net bir cut-off olmamasına rağmen $>2 \times 10^6 - 10^7$ IU/mL

** EASL'daki HBeAg-pozitif kronik hepatit B kriterleri.

*** Histolojik aktivite; nekroinflamasyon ve fibrozis evresi ve karaciğer hasarı derecesine göre belirlenir.

Üçer S, Kocagül Çelikbaş A. Kronik Hepatit B enfeksiyonu: Klinik seyir ve tedavi yaklaşımı. Demirtürk N, editör. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.34-41.

HBeAg pozitif kronik infeksiyon (İmmunotoleran Dönem)

- Hastalar sıklıkla asemptomatiktirler, genellikle tesadüfen tespit edilir
- İmmun cevap yeterince güçlü değil → virus tam baskılanamaz
- Temelde altta yatan neden → **Anneden kordon kanıyla bebeğe geçen HBeAg /HBcAg'ye karşı immuntolerans gelişimi**

T lenfositleri duyarlı olmadıkları için infekte hepatositleri uzun süre tanıyamaz ve yok edemez

- Belirgin hepatosit hasarı olmadığı için serum ALT seviyeleri normaldir
- Karaciğerde histopatolojik hasar minimal veya hiç yoktur

HBeAg pozitif kronik infeksiyon (İmmunotoleran Dönem)

- İmmun sistem virus ile mücadele edemediği
- Karaciğer hasarı az olduğu?
- Klinik gidişin iyi seyirli olması ? (HSK?)

Tedavi önerilmez

Erken tedavi;

- *Fonksiyonel kür elde etme olasılığını artırıyor
- *Hastalığın progresyonunu engelliyor,
- *HSK (hepato karsinoma) gelişimini engelliyor

Ancak viral yükü çok yüksek olan bu hastalarda günümüzdeki NA ile tedavi edilmesi durumunda NA'ların potensleri yeterli olacak mı ikili tedaviler gerekecek mi ?

İmmun toleran döneme benign demek artık pek uygun değil

HBeAg pozitif kronik infekte (immünotoleran) hastalar

- Ailesinde HSK veya siroz öykü olmayan hastalarda hemen ka
- 3-6 ay arayla takibi zorunludur
- **Otuz yaşın üzerinde ve/veya a**
karaciğer biyopsisi ve tedavi d

Öneriler

1. HBeAg pozitif kronik enfeksiyonlu hastalar (HBeAg pozitif, HBV DNA $>10^7$ IU/ml ve devamlı normal düzeyde ALT'si olanlar, genellikle 40 yaş altındadır) antiviral tedavi verilmeksizin izlenmelidir.
2. Normal ALT'si olup HBeAg pozitif kronik enfeksiyon evresinde olduğu düşünülen olgularda, eğer hastanın yaşı $>30-40$ yıl ise, HBV DNA $<10^7$ IU/ml ise veya ALT düzeyi üst sınıra yakınsa invazif olmayan fibroz değerlendirme testleri veya karaciğer biyopsisi ile değerlendirme önerilir; söz konusu yöntemlerle orta-şiddetli nekroinflamasyon ve/veya orta-ciddi fibroz bulgusu elde edilirse antiviral tedavi başlanabilir.
3. HBeAg pozitif ya da negatif KHB enfeksiyonlu hastalarda akut alevlenme gelişme durumunda antiviral tedavi mutlaka başlanmalıdır.

HBeAg pozitif kronik hepatit (İmmunklirens Dönemi)

- İmmün sistemin aktifleşmeye başladığı dönemdir
- İmmün aracılıklı hepatoselüler hasar oluşmaya başlar
- Transaminaz değerleri yükselir, infekte hepatosit kitlesi azaldığı için HBVDNA düşmeye başlar
- HBeAg halen pozitif, HBVDNA ve ALT dalgalanmalar gösterir
- Karaciğerde aktif inflamasyon ve kronik hepatit bulguları mevcuttur
- Bu dönemdeki hastalarda antiviral tedavi ile replikasyonu baskılamak gerekir

HbeAg negatif kronik infeksiyon (İnaktif Taşıyıcılık Dönemi)

- Bu dönemde olgular HBeAg(-) ve anti-HBe(+) tirler
- Serum HBVDNA negatif yada çok düşük düzeydedir(<2000IU/ml)
- Serum ALT seviyeleri normaldir
- KC histolojisi iyidir, minimal fibrozis ve hafif şiddette hepatit
- Hastalık bu dönemde kalırsa uzun dönem seyri genel olarak iyidir

HbeAg negatif kronik infeksiyon (İnaktif Taşıyıcılık Dönemi) Döneminde

İZLEM NASIL OLMALIDIR?

- HBV DNA düzeyinin tek ölçümü ile inaktif HBsAg taşıyıcısı tanısı konulmamalıdır
- Hastalar ilk yıl 3 ay arayla ALT yönünden izlenmelidir
- ALT seviyesi normal → 6-12 ayda bir ALT
- HBV DNA düzeyi 6-12 ay ara ile ölçülmeli
- KCFT yüksek → HBVDNA bakılmalı/ diğer karaciğer hastalıkları
- Yüksek riskli bireylerde → 6 ayda bir AFP/ USG
- Düşük riskli bireylerde → yılda bir AFP/USG

HBeAg Negatif Kronik Hepatit Dönemi

- Bu dönem %10-30 hastada görülmektedir
- Serum HBVDNA ve ALT düzeyleri yüksektir, dalgalanmalar gösterebilir
- HBsAg düzeyi bakılması HBeAg negatif KHB infeksiyonundan (inaktif taşıyıcılıktan) ayırımında yardımcıdır
- Karaciğerde kronik inflamasyon ve fibrozis mevcuttur
- Bu dönemdeki hastalarda wild tip, prekor ve kor mutasyonlu varyantlar mevcuttur
- Bu hastalar bu nedenle HBeAg üretememekte veya minimal üretmekte ancak replike olabilmektedirler
- KC biyopsilerinde minimal kronik hepatitten ileri evre siroza kadar değişiklik olabilir

HBeAg Negatif Kronik Hepatit Dönemi

- Olgular daha ileri yaşlardadır (>40 yaş)
- Kalıcı spontan remisyon nadirdir, uzun dönem prognozu HBeAg(+) olgulardan kötüdür
- Siroz, HSK veya hepatik dekompanzasyon gelişme riski yüksektir
- Bu dönemde KC sirozu ve HSK gelişmesini önlemek için olgulara tedavi başlanmalıdır

Occult (Gizli) HBV infeksiyonu

- **HBsAg negatif/ HBV-DNA düşük düzeylerde (<200 IU/mL) olan hastalardır**
- Bu hastaların önemli bir kısmında anti-HBc IgG pozitiftir
- Anti-HBc IgG de dahil tüm serolojik testlerin negatif kaldığı hastalar da vardır
- Bu hastalarda HBV infeksiyonu kemoterapi ve immüsupresif tedavi ile reaktif olabilir
- İdeal tanı karaciğer dokusunda HBV-DNA PCR ile koyulsa da bu yöntem nadiren başvurulur
- Kanda HBV-DNA PCR kullanılabilecek tanı yöntemidir
- Bu hastalar takip ve tedavi yönünden HBsAg pozitif hastalar gibi değerlendirilir

TEDAVİ ENDİKASYONU

HBeAg pozitif /negatif kronik hepatit dönemlerinde / 3 kritere dayanır

- Serum HBV DNA düzeyi
- Serum ALT düzeyi
- Karaciğer hastalığının şiddeti

Siroz Olmayan Hastalarda Tedavi

➤ HBV DNA'sı düzeyi ≥ 2000 IU/

1. ALT normalin üstünde olanlar
2. ALT sürekli normal olanlar
 - a. 30 yaş veya üzerinde olanlar
 - b. İleri karaciğer hastalığı olanlar

➤ KC biyopsisinde Ishak skoruna göre Fibrozu ≥ 2 olan hastalar

➤ Karaciğer biyopsisine alternatif olarak veya yapılamayan durumlarda transiyent elastografi ve serum göstergeleri kullanılabilir

Öneriler

7. HBeAg pozitif ve HBV DNA düzeyi $\geq 20\ 000$ İÜ/ml olan KHB hastaları ile HBeAg negatif ve HBV DNA düzeyi ≥ 2000 İÜ/ml olan KHB hastaları, ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir.
8. HBV DNA düzeyleri, ilk öneride belirtilen eşik değerlerin altında olan ancak ALT düzeyi $>$ normalin üst sınırı x 1-2 kat olan hastalarda, karaciğer histolojisi biyopsi ya da invazif olmayan tanı testleri ile değerlendirilmeli ve karaciğerde orta-ağır düzeyde nekroinflamasyon ya da fibroz varlığında tedavi düşünülmelidir.
9. HBeAg pozitif/negatif KHB hastalarında, akut alevlenme varlığında hemen tedaviye başlanmalıdır.

Siroz Olan Hastalarda Tedavi

- Kompanse siroz ve **saptanabilir HBV DNA'sı** olan, HBeAg pozitif/negatif hastalar ALT düzeyleri normal olsada
- Bu hastalarda siroz tanısı klinik ve laboratuvar/olmayan fibroz ölçüm yöntemleri ile koyulabilir
- Dekompanse siroz → **acilen tedavi** edilmelidir

Öneriler

1. HBV DNA düzeyi >2000 İÜ/ml olan kompanse sirozlu hastalarda mutlaka antiviral tedavi başlanmalıdır.
2. Tespit sınırının üzerinde ancak <2000 İÜ/ml HBV DNA düzeyi olan kompanse sirotik hastalarda tedavi başlanması olumsuz sonuçları azaltabilir.

Bu hastalar için biyopsi gerekmez

Bu hastalar KC transplantasyon merkezi olan kliniklerde izlenmelidir

Kronik HBV'de Tedavinin Hemen Başlanması Gereken Hastalar

- **Yaşamı tehdit eden karaciğer hastalıkları**
 - Kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği
 - Dekompense siroz
- **Kısa süre içinde karaciğer yetmezliği riski taşıyan/HSK riski olan vakalar**
 - Kompanse siroz ve yüksek HBV DNA
- **İmmünsüpresif tedavi alacak olan HBsAg ve/veya antiHBc-IgG* (+) hastalar**
*(*İmmünsüpresif tedavinin yüksek riskli olması halinde)*
- **Kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli olan hastalar**

EASL 2017 HBV Klavuzu Tedavi Endikasyonları

- HBeAg pozitif/ negatif, HBVDNA >2000 IU/mL, ALT >ULN olan ve/veya en az orta derecede karaciğer nekroinflamasyonu veya fibrozu olan
- ALT seviyesine bakılmaksızın saptanabilir HBVDNA seviyesi olan **kompanse /dekompanse sirotik hastalar**
- HBVDNA >20000 IU/mL ve ALT >2xULN ise **fibroz skoruna bakılmaksızın**
- HBeAg pozitif, sürekli normal ALT ve yüksek HBVDNA seviyeleri olan 30 yaş üzeri hastalar KC histolojisine bakılmaksızın tedavi başlanabilir
- Ailede HSK/Siroz olan veya ekstrahepatik belirtileri bulunan hastalar standart tedavi endikasyonları olmasa da tedavi edilebilirler

Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (Version 2022)

Hong You-ju¹, Fu Sheng-Wen², Tai Jie-Li³, Yin Guo-Yu⁴, Yan Jun-Sun¹, Yuan Jie-Nan⁵, Guo Jiao-Wen¹

2030 yılına dek viral hepatitlerin eliminasyonun sağlanması hedefine erişilmesini hızlandırmak için DSÖ, ÇİN HEPATOLOJİ ve ÇİN İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEKLERİ tarafından “Çin HBV korunma ve tedavi rehberi” Eylül 2023’de güncellendi

¹Nanjing Hospital, Southeast Medical University, Nanjing 210029, China;

²Beijing You-An Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

³Taijebus Chongqing Hospital, Taijebus University, Beijing 100018, China;

Bu revize edilmiş rehberde;

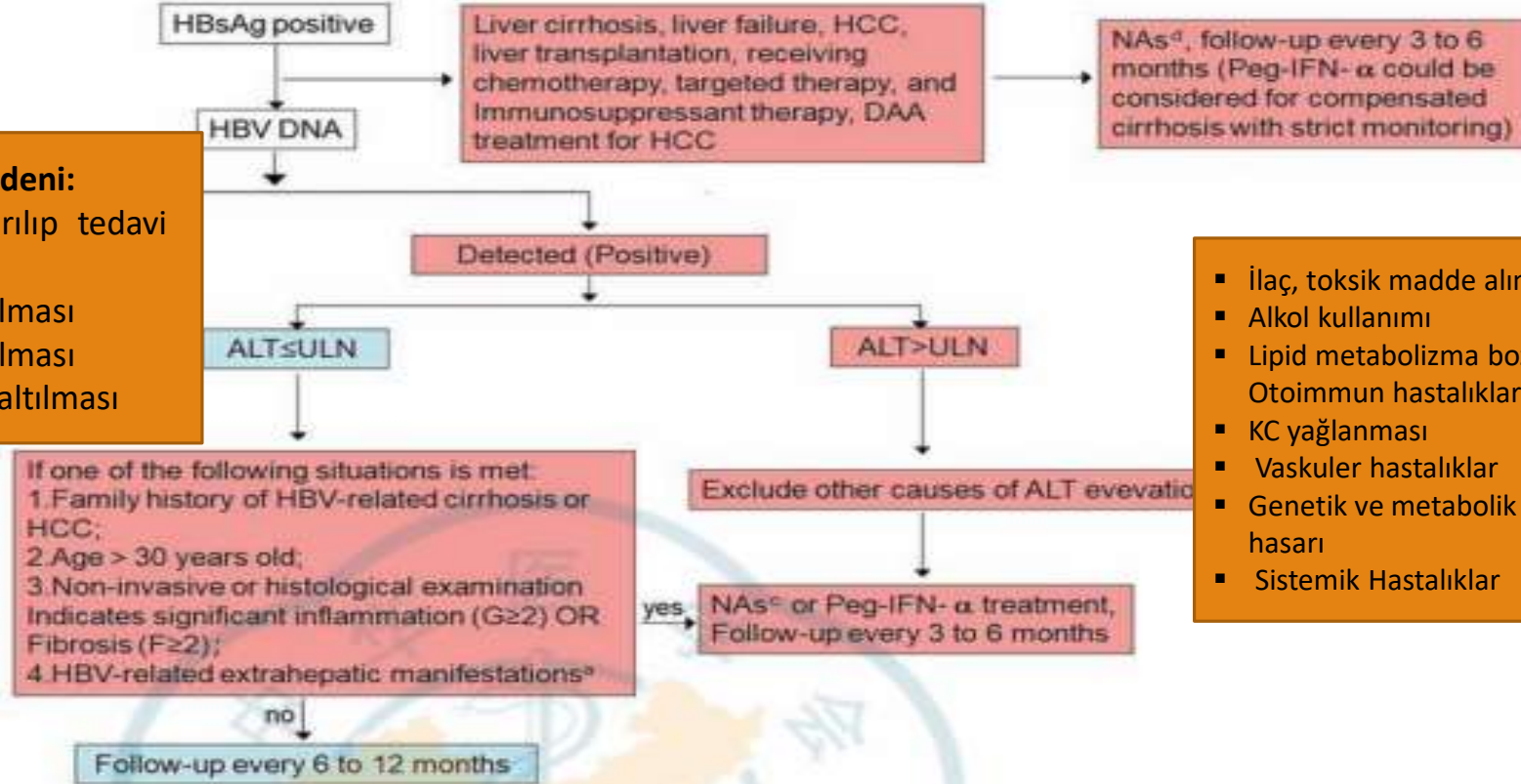
- ✓ Amaç → Hepatit B ilişkili hastalık yükünü azaltmak
- ✓ Bunu sağlamak için → *Aktif korunmanın sağlanması
 - *Test kapsayıcılığının artırılması
 - *KHB’de tedavi endikasyonunun genişletilmesi

Keywords: Hepatitis B, chronic; Treatment; Prevention; Guideline

ALT eşik değeri:
Kadınlar için:19 U/L
Erkekler için:30 U/L

ALT eşik değerinin düşürülme nedeni:

- ✓ Antiviral tedavinin yaygınlaştırılıp tedavi kapsayıcılığının genişletilmesi
- ✓ KC'deki inflamasyonun azaltılması
- ✓ Fibrozis ,siroza gidişin azaltılması
- ✓ HSK ve KC ilişkili ölümlerin azaltılması



- ilaç, toksik madde alımı
- Alkol kullanımı
- Lipid metabolizma bozukluğu
- Otoimmün hastalıklar
- KC yağlanması
- Vasküler hastalıklar
- Genetik ve metabolik KC hasarı
- Sistemik Hastalıklar

Figure 1: Indications for antiviral therapy of chronic HBV infection. (A) HBV-related extrahepatic manifestations: glomerulonephritis, vasculitis, etc.; (B) exclude other causes of ALT elevation: infection with other pathogens, history of taking drugs or poisons, history of alcohol consumption, lipid metabolism disorder, autoimmune disorder, liver congestion or vascular disease, genetic and metabolic liver injury, systemic disease, etc.; (C) NAs: ETV, TDF, TAF, or TMF; (D) NAs: ETV, TDF or TAF. ALT: Alanine aminotransferase; DAA: Direct-acting agents; ETV: Entecavir; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBV: Hepatitis B virus; HCC: Hepatocellular carcinoma; NAs: Nucleoside (acid) analogs; Peg-IFN- α : Pegylated interferon α ; TAF: Tenofovir alafenamide fumarate; TDF: Tenofovir disoproxil fumarate; TMF: Tenofovir amibufenamide; ULN: Upper limit of normal.

Sağlık Uygulama Tebliği

- KC sirozu olmayan hastalarda HBVDNA \geq 2000IU/mL olmalı
- KC sirozu varsa HBV DNA (+) olması yeterli
- KC biyopsi skoru (ISHAK) \rightarrow HAI $>$ 6 veya Fibrozis $>$ 2 olmalı

•Biyopsi

BİYOPSİ

- *PT de 3 sn den fazla uzama
- *Trombosit sayısı $<$ 80.000 /mm³
- *Kanama eğilimini artıran hastalıklar
- *Kronik böbrek yetmezliği /böbrek nakli
- *Biyopsiye engel olacak konumda bir yer kaplayıcı lezyonun varlığı
- *Karaciğer sirozu/karaciğer nakli
- *Gebelik
- *Biyopsiye engel teşkil edecek şekilde ciddi yeti yitimine neden olan psikotik bozukluğu ve zeka geriliği olan hastalar
(biyopsi uyumunun olmadığı psikiyatri uzman hekimlerince düzenlenecek sağlık kurulu raporuyla belirtilmeli)

KHB Tedavisi Bařlamadan Önce....

- KC-S , HSK veya eşlik eden diğer KC hastalığı var mı?
- Otoimmün hepatit, hepatosteatoz..vb durum
- Gebelik?... řimdi... sonra
- Koinfeksiyonlar (HIV-HCV)
- Hasta daha önce KHB tedavisi almış mı?
- Genotip, Antiviral direnç ?

Tedavi Gerekmeyen Hastalarda İzlem

İmmüntoleran Hastalar (*HBeAg pozitif kronik HBV İnfeksiyonu*)

- HBeAg pozitif, 30 yaşın altında, ALT değeri normal, HBV DNA düzeyi yüksek, belirgin karaciğer hasarı olmayan, ailede HSK ya da siroz öyküsü olmayan hastalar 3-6 ay arayla izlenmelidir

İnaktif HBV Taşıyıcıları (*HBeAg negatif kronik HBV İnfeksiyonu*)

Serum ALT'si normal kişiler **ilk yıl** üç ayda bir, **sonraki yıllarda** 6-12 ay arayla

Serum HBVDNA düzeyi düşük ya da negatif olanlar 6-12 ay arayla izlenmelidir

KC fibrozisi açısından 2-3 yılda bir değerlendirme yapılabilir

Tedavi Gerekmeyen Hastalarda İzlem

İzole Anti-HBc IgG Pozitifliği Olan Hastalar

- HBsAg negatif, anti-HBs negatif ve anti-HBc pozitif HBV enfeksiyonu
- HIV ve HCV koinfeksiyonu olanlarda, immünsüpresif durumlarda, gebelikte ve intravenöz ilaç kullananlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir
- Anti HBs negatif olan hastalarda bir doz aşı yapıldıktan sonra anti-HBs oluşmuyorsa HBV DNA bakılmalı
- HBV DNA pozitif ise diğer HBV hastalarında olduğu gibi tanı, izlem ve tedavi yöntemleri uygulanmalıdır

Tedavinin Amacı

- Siroz, HSK, KC transplantasyonu ve ölüm gibi uzun dönem komplikasyonları önlemek
- Yaşam kalitesini artırmak
- Anneden bebeğe bulaşı engellemek
- Hastalığın reaktivasyonunu engellemek
- Ekstrahepatik belirtileri engellemek ve düzeltmek
- HSK gelişen vakalarda küratif tedaviden sonra nüksü engellemek üzere HBV supresyonu sağlamak
- Akut B hepatitinde karaciğer yetmezliğine gidişi engellemek ve kronikleşme olasılığını azaltmak

Clinical Practice Guidelines



 EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

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

Tedavide Seçilecek İdeal Ajan Nasıl Olmalı?

- Oral yolla kullanılabilirmeli
- Hızlı ve kalıcı etki göstermeli
- Genetik bariyerinin yüksek olması
- Farklı hasta gruplarında güvenle kullanılabilirmeli
- Yan etkilerinin az olması
- Ucuz olması
- SGK –SUT geri ödeme koşullarına uygun olması

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

NAs for naïve CHB patients

Efficacy

Recommendations

ÖNERİLEN AJANLAR

ETV, TDF veTAF

ÖZEL SEÇİLMİŞ HASTA GRUBUNDA PEG IFN

apies (Evidence level I, grade of recommendation 1).

- LAM, ADV and TBV are not recommended in the treatment of CHB (Evidence level I, grade of recommendation 1).

Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu-2023 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis B Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update

Neşe Demirtürk¹, Adem Köse², Onur Ural³, Ali Asan⁴, Şener Barut⁵, Şua Sümer⁶, Funda Şimşek¹

UZLAŞI RAPORU CONSENSUS REPORT

Öneriler

1. KHB tedavisinde, ilk seçenek olarak PEG-INF- α ya da genetik bariyeri yüksek NA kullanılır.
2. Antiviral direnç için yüksek genetik bariyerli ilaçlar; entekavir, TDF ve TAF olup; NA ile tedavi başlanacaksa, ilk seçenek bu ilaçlardan biri olmalıdır. Besifovir, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı olmasına karşın henüz uluslararası rehberlerde ilk seçenek tedaviler arasında yer almamakta ve ülkemizde bulunmamaktadır.
3. Kompanse sirotik hastalarda, yüksek genetik bariyerli NA öncelikli olarak önerilir. Ancak karaciğer fonksiyonu iyi korunmuşsa, karaciğer fonksiyonlarının ve yan etkilerin yakın takibi koşulu ile PEG- INF- α da kullanılabilir.
4. Dekompansе sirotik hastalarda PEG- INF- α kontrendikedir.

TDF yerine ETV/TAF'ın tercih edilmesi gereken durumlar

Table 5. Indications for selecting ETV or TAF over TDF.*

1. Age >60 year

2. Bone disease

Chronic steroid use or use of other medications that worsen bone density

History of fragility fracture

Osteoporosis

3. Renal alteration**

eGFR <60 ml/min/1.73 m²

Albuminuria >30 mg or moderate dipstick proteinuria

Low phosphate (<2.5 mg/dl)

Hemodialysis

* TAF should be preferred to ETV in patients with previous exposure to nucleoside analogues.

** ETV dose needs to be adjusted if eGFR <50 ml/min; no dose adjustment of TAF is required in adults or adolescents (aged at least 12 years and of at least 35 kg body weight) with estimated creatinine clearance (CrCl) ≥15 ml/min or in patients with CrCl <15 ml/min who are receiving haemodialysis.

Pegile İnterferonların Kullanımı

- Genotip D'de pegile interferon yanıtının diğer genotiplere göre daha düşük
- Seçilmiş vakalarda pegile interferonlar tedavide kullanılabilir
- HBeAg pozitif, viral yükü düşük olan (HBV DNA $<2 \times 10^6$ IU/ml) ve ALT'si yüksek olan (ALT $>2 \times$ NÜS) hastalarda peginterferonların etkisi daha yüksektir
- ALT normal olan veya HBV DNA $> 10^9$ IU/ml olan hastalara pegile interferon verilmemelidir

Pegile İnterferon add-on tedavi

You et al., Infectious Diseases & Immunity 2023;3(4)

Recommendation 16: Peg-IFN- α can be considered for HBeAg-negative CHB patients. In patients with a decline in HBV DNA level $<2 \log_{10}$ IU/mL or a decline in HBsAg level $<1 \log_{10}$ IU/mL after 12 weeks of treatment, Peg-IFN- α should be stopped and NAs should be initiated (B1). For patients who respond to Peg-IFN- α , a 48-week treatment duration is preferred but should be extended but should not exceed 96 weeks (B1).

Recommendation 17: Peg-IFN- α as an add-on therapy should be considered in highly selected patients that meet the following criteria: including undetectable HBV DNA, HBeAg seroconversion, and HBsAg levels <1500 IU/mL after NAs treatment. The decision to pursue a clinical (functional) cure with Peg-IFN- α should take into account the patient's preference. If the patient's HBsAg level <200 IU/mL or decreases to $>1 \log_{10}$ IU/mL after 24 weeks of add-on therapy, adding Peg-IFN- α for 48 to 96 weeks is recommended. In contrast, if their HBsAg level remains >200 IU/mL after 24 weeks of add-on therapy, discontinuing Peg-IFN- α and continuing NAs treatment is recommended.

Özel seçilmiş hasta grubunda önerilmekte
NA ile tedavi altında
HBVDNA baskılanmış
HBeAg serokonversiyonu gelişmiş
HBsAg düzeyi < 1500 IU/mL

Bu tedavinin 24. haftasında
HBsAg düzeyi <200 IU/mL veya 1 log'dan
fazla düşüş varsa

Tedavi 48-96 haftaya uzatılabilir

TEDAVİ TAKİBİNDE VE TEDAVİDEN SONRA HBV DNA, ALT DÜZEYLERİ HANGİ SIKLIKTA İZLENMELİDİR?

Pegile İnterferon Alfa Alan Hastalar

- İlk hafta sonunda, 1. ve 3. ayda daha sonra üçer ay arayla ALT, diğer karaciğer enzimleri, tam kan sayımı
- Tedavi süresince → 3-6 ayda bir HBVDNA tedavi bitiminde HBVDNA tedavi kesildikten sonra → 6 ayda bir HBVDNA

Nükleoz(t)id Analogu Kullanan Hastalar

- Tedavi süresince ALT → 3ay
HBV DNA → 3-6 ayda bir
- Tedavi kesildikten sonra;
ilk 3 ay → ayda bir ALT ve 3. ayda HBV DNA
3. aydan sonra → 3-6 ay ara ile ALT,
6 ay ara ile HBV DNA ölçümü

Tablo 4. Kronik Hepatit B'de Tedavi Türlerine Göre Virolojik Yanıt Tanımları

İnterferon ve PEG-INF Tedavisi	
Viral Yanıt	Tedavinin 6. ayında ve tedavi bitiminde HBV DNA<2000 İÜ/ml olması.
Kalıcı Viral Yanıt	Tedavi bitiminden en az 12 ay sonra HBV DNA<2000 İÜ/ml olması.
Nükleoz(t)id Anologları	
Primer Yanıtsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log İÜ/ml azalma olması.
Viral Yanıt	HBV DNA'nın saptanabilir alt sınırı 10 İÜ/ml olan PZR testleri ile saptanamayacak düzeye inmesi.
Kısmi Viral Yanıt	Tedaviye tam uyum sağlayan hastalarda, 48. haftada HBV DNA düzeyinde >1 log İÜ ml azalma olması; ancak gerçek zamanlı PZR ile hala saptanabilir düzeyde olması.
Histolojik Yanıt	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olması.
Tam Yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolması.
Virolojik Kırılma	Tedavi yanıtı olan hastada HBV DNA'da yeniden >log İÜ/ml artış olması.

NA başarısızlığı yaşayan hastaların yönetimi

- NA altında virolojik başarısızlık doğrulanır doğrulanmaz tedavi değiştirilmelidir*

Direnç şekli	Önerilen kurtarma stratejileri
LAM direnci	TDF ya da TAF'a değiştir
TBV direnci	TDF ya da TAF'a değiştir
ETV direnci	TDF ya da TAF'a değiştir
ADV direnci	Eğer LAM-naif ise: ETV ya da TDF ya da TAF'a değiştir Eğer LAM-dirençli ise: TDF ya da TAF'a değiştir Eğer HBV DNA plato çizerse: ETV ekle [†] ya da ETV'ye değiştir
TDF ya da TAF direnci [‡]	Eğer LAM-naif ise: ETV'ye değiştir Eğer LAM-dirençli ise: ETV ekle [§]
Çoklu ilaç direnci	ETV + TDF ya da TAF kombinasyonuna değiştir

*Evidence level II-1, grade of recommendation 1; †Especially in patients with ADV-resistant mutations (rA181T/V and/or rN236T) and high viral load, the response to TDF (TAF) can be protracted;

‡Not seen clinically so far; do genotyping and phenotyping in an expert laboratory to determine the cross-resistance profile; §The long-term safety of these combinations is unknown

Tedavinin Nihai Hedefleri

Primer hedef

Kalıcı HBV DNA negatifliği

Sekonder hedef

Serum ALT düzeyi normalizasyonu

KC histolojisinin düzelmesi

HBeAg kaybı veya serokonversiyonu

HBsAg kaybı veya serokonversiyonu (FONKSİYONEL KÜR)

Genoma entegre olmuş olan HBVDNA ve cccDNA kaybı (STERİL KÜR)

Tedavi süresi ne olmalı?

- Doğrulanmış HBsAg negatifliği saptanınca ilaçlar kesilebilir, HBsAg negatif saptandıktan bir süre sonra negatifliğin tekrar gösterilmeli
- Siroz olmayan HBeAg pozitif olgularda HBeAg serokonversiyonu sonrası en az 12 ay tedaviye devam edildikten sonra tdv kesilebilir, ancak alevlenme açısından yakın takip yapılmalı
- Siroz olmayan HBeAg negatif hastalarda HBVDNA negatifleşmesi sağlandıktan sonra en az 3 yıl daha tdv devam edip HBVDNA negatifliği devam ediyorsa tedavinin kesilmesi denebilir ancak hastalar hepatik alevlenme açısından yakından takip edilmelidir, takip edilemeyecek hastalarda tedavi kesilmesi düşünülmemelidir
- Tedavi kesimi için ideal olan hem HBeAg pozitif hem de negatif hastalarda HBsAg kaybı ve anti-HBs gelişmesidir
- Dekompense sirozda tedavi yaşam boyu olmalıdır

FARKLI REHBERLERDE HBEAG NEGATİF HASTALARDA TEDAVİ SONLANIM ÖNERİLERİ

EASL 2017 [5]

HBsAg loss

“Discontinuation of NAs in selected non-cirrhotic HBeAg-negative patients who have achieved long-term (3 years) virological suppression under NA(s) may be considered if close post-NA monitoring can be guaranteed”

Öneriler

1. PEG- INF- α tedavisi 48 hafta uygulandıktan sonra kesilir.
2. Nükleoz(t)id analogu ilaçlar ile antiviral tedavinin sonlandırılması için en kesin nokta HBsAg negatifleşmesidir.
3. HBeAg pozitif hastalarda, NA ile tedavi sırasında HBsAg kaybı ya da anti-HBe serokonversiyonu gelişirse, tedavi 12 ay daha sürdürüldükten sonra kesilebilir.
4. NA ile antiviral tedavinin sonlandırılmasında kullanılacak tanımlanmış biyobelirteçler HBsAg kantitasyonu, HBV DNA ve yeni tanımlanan HBcrAg'dir. HBeAg negatif hastalarda HBsAg <100 İÜ/ml ise tedavinin kesilmesi denenebilir. HBcrAg için kesinleşmiş bir kantitatif değer yoktur. HBeAg negatif, sirotik olmayan hastalarda üç yıldan uzun HBV DNA negatifliği durumunda, yakın takibin sürdürülmesi koşuluyla hastalar, tedavinin kesilmesi açısından değerlendirilebilir.
5. Özellikle dekompanasyon gelişmiş sirotik hastalarda tedavi HBsAg negatif olmadan kesilmemelidir.
6. Tedavi kesilen hastalarda, karaciğer fonksiyon testlerinin ve serum HBV DNA ölçümlerinin bir yıl boyunca 1-6 ay arayla, HBeAg/anti-HBe testlerinin ise 3-6 ay arayla yapılması önerilir. Tedavi kesildikten bir yıl sonra yanıt devam ediyorsa karaciğer fonksiyon testle-



Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference[‡]

Markus Cornberg^{1,2,3,*}, Anna Suk-Fong Lok⁴, Norah A. Terrault⁵, Fabien Zoulim⁶, and the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty

- 2019 EASL ve AASLD HBV tedavi sonlanım konferansı raporu
- Bu raporda tedavi sonlanımı ile ilgili hedef olarak ;
 - ***Fonksiyonel ancak steril olmayan kür:** HBsAg'nin kaybolması ve tedavi sonlanımı sonrası 6.ayda HBVDNA'nın halen tespit edilemeyen seviyede olması
 - ***Orta düzey hedef(Parsiyel kür):** HBsAg kaybı olmadan tedavi kesildikten sonra 6.ayda halen serum HBVDNA düzeyinin tespit edilemeyen seviyede kalması

Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference[‡]

Markus Cornberg^{1,2,3,*}, Anna Suk-Fong Lok⁴, Norah A. Terrault⁵, Fabien Zoulim⁶, and the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty

Table 1. 'Cures' in HBV and their definitions.^{1,2}

	Steril kür	idealistik Fonksiyonel Kür	Realistik Fonksiyonel Kür	Ulaşılabilir Parsiyel Fonksiyonel Kür
Clinical scenario	Never infected	Recovery after acute HBV	Chronic HBV with HBsAg loss	Inactive carrier off treatment
HBsAg	Negative	Negative	Negative	Positive
Anti-HBs	Negative/Positive	Positive	Positive/negative	Negative
HBeAg	Negative	Negative	Negative	Negative
Serum HBV DNA	Not detected	Not detected	Not detected	Low level or not detected
Hepatic cccDNA, transcription	Not detected Not active	Detected Not active	Detected Not active	Detected Low level
Integrated HBV DNA	Not detected	Detected?	Detected	Detected
Liver disease	None	None	Inactive, fibrosis regress over time	Inactive
Risk of HCC	Not increased	Not increased	Declines with time	Risk lower vs. active hepatitis

Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference[‡]

Markus Cornberg^{1,2,3,*}, Anna Suk-Fong Lok⁴, Norah A. Terrault⁵, Fabien Zoulim⁶, and the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty

- Tedavi sonlanımı açısından karar vermede yardımcı testler
 - ✓ HBsAg düzeyi
 - ✓ Serum HBVRNA(pgRNA): cccDNA'nın transkripsiyonel aktivitesini direkt gösterir, intrahepatik pgRNA ve cccDNA içeriği ile korelasyon gösterir
 - ✓ Serum HBcrAg: İntrahepatik cccDNA ve onun transkripsiyonel aktivitesi ile korelasyon gösterir

Özel hasta gruplarında tedavi



KARACİĞER TRANSPLANT HASTALARINDA TEDAVİ

- HBV ilişkili KC hastalığı nedeni ile transplant listesinde olan tüm hastalar NA ile tedavi edilmelidir
- Transplant sonrası tüm hastalara HBIG ve potent NA ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir
- Tekrarlama riski düşük olan hastalarda belli bir süre sonra HBIG tedavisi sonlandırılabilir ancak NA ile tedavi devam edilmelidir
- HBsAg negatif alıcı, öncesinde HBV enfeksiyonu öyküsü olan(anti-HBc pozitif) donörden KC alırsa HBV enfeksiyonu gelişme riskini önlemek için NA ile antiviral profilaksi almalıdır

HIV ile koinfekte hastalarda tedavi

- HIV/HBV koinfekte hastalarda HBV infeksiyonunun fibrozise progresyonu, siroz ve HSK gelişme riski yüksektir
- Tüm HIV /HBV koinfekte olan hastalarda CD4 sayısından bağımsız olarak ART başlanmalıdır
- HIV/HBV koinfekte hastalarda ART rejimi **TDF/TAF** bazlı olmalıdır
- Bu grup hastada TDF/TAF bazlı rejimlerin sonlandırılması durumunda ciddi hepatik alevlenme ve dekompanzasyon gelişme riski yüksek olduğundan bu bazlı rejimlerin sonlandırılmasından kaçınılmalıdır
- KC sirozu olan ve düşük CD4 düzeyi olan hastalar ART'nin başlandığı ilk aylarda hepatik dekompanzasyon açısından yakın takip edilmelidirler

HCV ile koinfekte hastalarda tedavi

- Kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda HCV koinfeksiyonu KC hastalığının progresyonunu ve HSK gelişme riskini artırır
- HCV/HBV koinfekte hastalarda DEA tedavilerle elde edilen KYY oranları monoinfekte hastalardaki oranlara benzerdir
- HCV'nin DEA ile tedavisi sırasında HBV infeksiyonunda reaktivasyon gelişebilir bu nedenle HBV infeksiyonu için standart tedavi kriterlerine uyan hastalarda NA ile tedavi başlanmalıdır
- HBsAg pozitif ancak tedavi gereksinimi olmayan hastalar DEA ile tedavi süresince ve tedavi sonrası 12 hafta NA ile profilaksi önerilir
- HBsAg negatif ancak AntiHBc pozitif DEA ile tedavi edilecek olan hastalar HBV reaktivasyonu açısından yakın takip edilmelidirler

Diyaliz ve renal transplant hastalarında tedavi

- Tüm diyaliz ve renal transplant hastalarında HBV testleri istenmeli
- HBsAg pozitif tedavi gereksinimi olan hastalarda ETV/ TAF
- HBsAg pozitif renal transplant alıcılarının hepsine profilaktik veya tedavi olarak ETV/TAF başlanmalı
- HBsAg negatif AntiHBc pozitif alıcılar transplant sonrası HBV enfeksiyonu gelişimi açısından yakın izlenmeli

Gelecekte neler var?

Table 2. Summary of new HBV antiviral therapies.

Compound	Phase of development	Comments / Data
HBV entry inhibitors		
NTCP inhibitor, Myrcludex B (Myr Pharmaceuticals)	Phase III (Hepatitis D)	Strong effect on serum HDV RNA levels, induced ALT normalisation under monotherapy. ¹¹¹
Cyclosporine analogues	Phase I/II (Hepatitis B) Preclinical	
Targeting cccDNA (Destabiliser, epigenetic regulators, endonucleases)		
cccDNA destabiliser, ccc_R08 (Roche)	Preclinical	First-in-class orally available HBV cccDNA destabiliser achieved sustained HBsAg and HBV DNA suppression in a mouse model. ⁶⁴
Targeted endonuclease, CRISPR/CAS9	Preclinical	
Targeting HBx		
CRV431 (ContraVir)	Phase I	Cyclophilin inhibitor that prevents Cyclophilin A-HBx complex formation and HBV replication. ¹¹³
Nitazoxanide (Romark)	Phase II	
Inhibition of gene expression / gene silencing		
<i>Antisense oligonucleotides and locked nucleic acids</i>		
GSK3389404 (GlaxoSmith Kline)	Phase II	Methoxyethyl antisense oligonucleotide conjugated to N-acetylgalactosamine moieties. Acceptable safety and pharmacokinetic profile in phase I. ⁷²
Locked nucleic acid platform-based single-stranded oligonucleotides (Roche)	Preclinical	
<i>RNA interference</i>		
ARC-520 (Arrowhead)	Development discontinued	Decrease in HBsAg level in HBeAg-positive but not in HBeAg-negative patients. ²⁹
JNJ-3989 (Janssen) formerly ARO-HBV-1001 (Arrowhead)	Phase I/II	
AB-729 (Arbutus)	Preclinical	Activity <i>in vitro</i> and strong HBsAg reduction in mice. ¹¹⁵
ALN-HBV (Alnylam)	Preclinical	
<i>Targeting the viral RNA post-transcriptional regulatory element</i>		
Dihydroquinolizinone compounds (Roche)	Preclinical	Specific blockage of the production of HBV DNA and viral antigens. ^{74,76,117}
RG7834 (Roche)		
AB-452 (Arbutus)		
Core protein (Cpamid) assembly modulators (CpAMs)		
NVR-3778 (Novira, Janssen Pharmaceutica)	Development discontinued	First in-class CpAM showed reduction of HBV DNA and HBV RNA, greater effect in combination with PEG-IFN. ²⁹
ABI-H0731 (Assembly Bioscience)	Phase IIa	
RO7049389 (Roche)	Phase II	CpAMs showed high antiviral efficacy in phase I and IIa studies with >2 log decline of HBV DNA. HBV RNA decline is stronger with CpAM (ABI-H0731) compared to NA therapy. ¹¹⁸⁻¹²⁴
JNJ-56136379 (Janssen)	Phase II	
AB-506 (Arbutus)	Phase I	
ABI-H2158 (Assembly Bioscience)	Phase I	
GLS4JHS (Jilin University)	Phase I/II	
EDP-514 (Enanta)	Preclinical	
GLP-26 (Emory University)	Preclinical	
ABI-H3733 (Assembly Bioscience)	Preclinical	
HBsAg release inhibitors		
Nucleic acid polymers (REP compound series) (Replicor)	Phase II	Small studies with REP compounds (i.v. application) in combination with TDF and PEG-IFN in HBV mono-infected and HBV/HDV co-infected patients show strong HBsAg decline. ^{81,82}

HBV'yi hedef alan immunomodulator tedaviler

Intrinsik ve doğuştan gelen immun cevabi hedef alan

Adaptif immun cevabi hedef alan

Treatment	Phase	Comments / Data
Vesatomin (TLR 7 agonist)	Phase II	Combination with the CpAM R07049389 achieved sustained HBV DNA suppression and HBsAg loss in a mouse model. ¹²⁵ Dose-dependent pharmacodynamic induction of ISG15 and host NK and HBV-specific T cell responses but no HBsAg reduction in patients. ^{87,88} Lack of effect for cccDNA <i>in vitro</i> . ¹²⁶
JNJ-4964 (Janssen) TLR 7 agonist	Preclinical	Antiviral efficacy (HBV DNA, HBsAg, liver HBV DNA, HBV RNA) in a mouse model. ¹²⁷
GS-9688 (Gilead) TLR 8 agonist	Phase I	Induced IL-12 and IL-18 in humans. Short duration did not result in HBsAg decline. ¹²⁸
AIC649 (AiCuris) TLR 9 agonist	Phase I	Increased IL-1 β , IL-6, IL-8 and IFN- γ and reductions in IL-10 levels. ¹²⁹
Inarigivir (RIG-I agonist)	Phase II	Dual mode of action: RIG-I Agonist and interference with the interaction of the viral polymerase and pgRNA. The ACHIEVE trial showed dose-dependent antiviral response on HBV DNA and HBV RNA. ⁵²
Checkmate-070 (Nivolumab)	Phase I	Single dose of Nivolumab (with or without GS4774) showed HBsAg reduction >0.5 log in some patients. ⁹⁶
TG1050/T101 (Transgene) Non-replicative adenovirus serotype 5 encoding 3 HBV proteins (Therapeutic Vaccine)	Phase I	Induction of T cell responses in mouse models and reduction of viral parameters. ¹³⁰ Dose-related immunogenicity in patients but so far only preliminary data on clinical effects. ¹³¹
CPmutS (Vaccitech) Adjuvanted ChAd and MVA vectored therapeutic HBV vaccines	Phase I	Robust T cell and anti-HBs response in mice. ¹³²
HepTcell (Altimune) HBV Peptide therapeutic vaccine with TLR9 adjuvant IC31	Phase I	Human T cell responses against HBV markedly increased over baseline compared to placebo but no effect on HBsAg. ¹³³
JNJ-64300535 (Janssen) Electroporation of DNA vaccine	Phase I	No clinical data (NCT03463369).
INO-1800 (Inovio) DNA plasmids encoding HBsAg and HBcAg plus INO-9112 (DNA plasmid encoding human interleukin 12)	Phase I	Activated and expanded CD8+ killer T cells (www.inovio.com).
GS-4774 (Globeimmune, Gilead) Heat-inactivated, yeast-based, T cell vaccine	development discontinued	No significant reductions in serum HBsAg in phase II. ¹³⁴
Genetically engineered T cells / Monoclonal or bispecific antibodies	Preclinical	Reductions in HBsAg and HBV DNA in mouse models. ^{101,102}

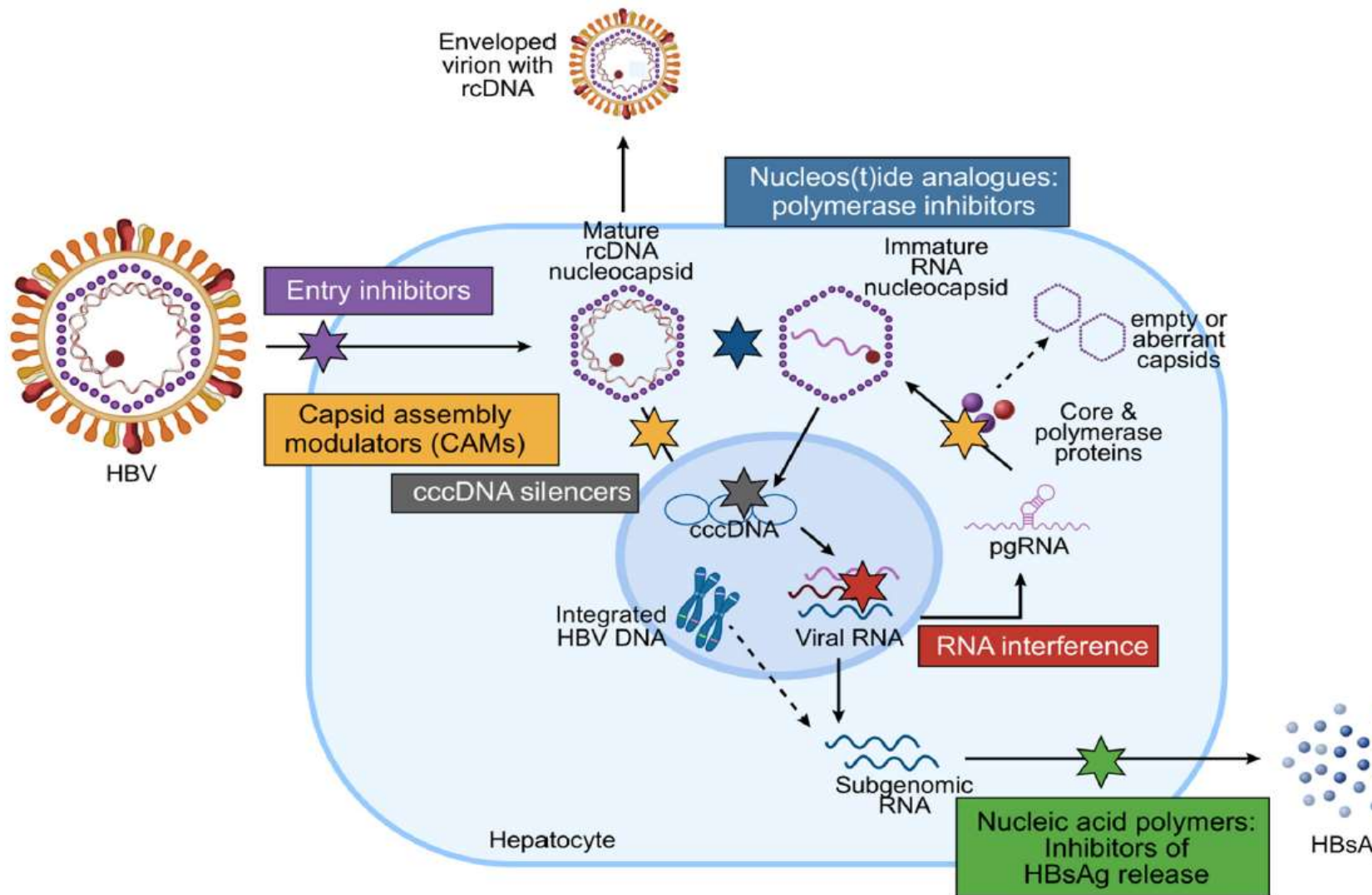


FIGURE 1 HBV life cycle and targets of DAAs in

Fung S, Choi HSJ, Gehrin A, Janssen HLA. Getting to HBV cure: The promising paths forward. *Hepatology* 2022;76:233-250

- **Giriş İnhi;** Bulevirtide (BLV), Myrcludex B

- **CAM (Capsid assembly modulators)** (Vebicorvir)

HBV kapsid toplanmasını hedef alır

- **cccDNA silencers**

HBV eradikasyonu için viral rcDNA'nın cccDNA'ya dönüşümünü engelleyerek HBV gen düzenlemesini engellemek ve viral persistansı ortadan kaldırmak hedefleri, ancak henüz prelinik çalışmaları mevcut

- **NAPs (Nükleik asid polymers)**

Hepatositten HBV subviral partiküllerin salınımını toplanmalarını inh eder. Serum HBsAg düzeyinde düşüş sağlar

- **RNAi (Small interfering RNA)**

mRNA'ya bağlanarak viral proteinlerin translasyonu inh eder

- **ASOs (antisense oligonucleotides)** (Bepirovirsen)

Hepatosit içine yüksek konsantrasyonda girerler protein translasyonunu inh eder, virion, subviral partiküllerin üretimini azaltır

- CAM ile NA'ları kombine → HBVDNA'da önemli supresyon
- NAP, Peg-IFN ve NA kombine → HBVDNA ve HBsAg'de önemli supresyon
- SiRNA olan (VIR-2218) ile PEGIFN kombine → HBVDNA, HBsAg'de önemli supresyon

Agent & Mode of Action	Drug(s)	Delivery	Phase of Development	HBV DNA	
				HBV DNA	HBsAg
Nucleos(t)ide Analogs (NA)	TDF, TAF ETV	Oral	Approved	+++	+
Interferons	PEG-IFN α	Subcutaneous injection	Approved	++	++
Capsid assembly modulator (CAM)	Vebicorvir (H0731) [†] , JNJ-6379 [†] , EDP-514, RG7907, ABI-H3733, ALG-000184, AB-836	Oral	I & II	+++	+
Small interfering RNA (siRNA)	JNJ-3989 (ARO-HBV), VIR-2218 [†] , AB-729, RG6346	Subcutaneous injection	II	++	++
Antisense oligonucleotide (ASO)	GSK 3228836, GSK 3389404	Subcutaneous injection	II	++	+++
Nucleic acid polymer (NAP)	REP-2139 ⁺⁺ REP-2165 ⁺⁺ ALG-10133	Intravenous infusion or subcutaneous injection	II	+++	+++

ETV, entecavir; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; PEG-IFN, pegylated interferon; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate. + Minimal: <1 log₁₀ IU/mL decline at nadir within approximately 6 months; ++ Moderate: 1–2 log₁₀ IU/mL decline at nadir within approximately 6 months; +++ Significant: >2 log₁₀ IU/mL decline at nadir within approximately 6 months; [†] Significant suppression of HBV DNA seen when CAMs are combined with PEG-IFN. NAPs are combined with PEG-IFN + NA. + NA combined with PEG-IFN.

Fung S, Choi HSJ, Gehrin A, Janssen HLA. Getting to HBV cure: The promising paths forward. *Hepatology* 2022;76:233-250

Translasyon inhibitörü

Translasyon inhibitörü

HBsAg inhibitörleri (HbsAg salınımı ve subviral partiküllerin birleşimini inh ederler)

TABLE 2 DAAs in clinical development for hepatitis B

Agent and Mode of Action	Drug	Serum Biomarkers	
		HBV RNA	HBsAg
Entry inhibitor	Heptadecanamide	Unknown	Unknown
CAM	Vedolizumab	+++	+
Translation inhibitor; siRNA	JNJ-3636278	++	+
Translation inhibitor; ASO	GS-5734	++	+
Inhibitor of HBsAg release and subviral particle assembly; NAP	REB-102	Unknown	Unknown

Gelecekte HBV kürü 3'lü kombinasyon tedavileri ile mümkün olacak gibi görünmekte;

- ✓ Replikasyonu inh eden tdv'ler
- ✓ Antijen azalımı sağlayan tdv'ler
- ✓ İmmun sitimülasyonu sağlayan tdv'ler

Note: Symbol "+" indicates minimal $<1\text{-log}_{10}$ IU/ml decline at nadir within ~6 months; "++" indicates moderate: 1- to 2- \log_{10} IU/ml decline at nadir within ~6 months; and "+++" indicates significant: $>2\text{-log}_{10}$ IU/ml decline at nadir within ~6 months.

^aSignificant suppression of HBV DNA, observed when CAMs were combined with NA.
^bSignificant suppression of HBV DNA and HBsAg when NAPs were combined with PEG-IFN + NA.

HBV İnfeksiyonunda henüz çözümlenmemiş sorunlar/ ihtiyaçlar

- HBeAg pozitif kronik HBV infeksiyonunda ne zaman tedavi başlayalım?
- NA ile tedavi almakta olan HBeAg negatif kronik HBV hastalarında ne zaman tedaviyi sonlandıralım?
- NA tedavisini sonlandırdıktan sonra ne zaman yeniden tedavi başlayalım?
- Uzun süreli NA ile tedavi sırasında HBsAg düşüşünü nasıl hızlandırabiliriz?
- HBV infeksiyonunda tam kür nasıl tanımlanabilir?

HBV İnfeksiyonu Son Söz

- Etkin aşılamayla hepatit B prevalansı bütün dünyada giderek azalmaktadır ancak DSÖ 2030 hedeflerine ulaşmak zor
- Mevcut hastalarda karaciğer komplikasyonlarına engel olmak için tedavi endikasyonları giderek genişletilmektedir
- Güçlü antivirallerle çok başarılı tedaviler yapılmasına rağmen virusun karaciğerden tam olarak eradike edilmesi bugün için mümkün görünmemektedir, DEA'lere ihtiyaç vardır
- Tam kür sağlanmasa bile mevcut tedavilerle karaciğer komplikasyonlarına bağlı ölüm oranı çok düşürülmüştür
- **Yüksek kür oranı olan, kullanım süresi belli, yeni tedavilere ihtiyaç vardır**

Sabrınız için teŖekkürler

