

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2026

13-15 ŞUBAT 2026
Adalya Elite Lara / Antalya

 **VHÇG** KLİMİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



Kronik Hepatit B Hangi Hastalar Nasıl Takip ve Tedavi Edilmeli?

Nesrin Türker

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk EAH

Global hepatitis report 2024

Action for access in low- and middle-income countries

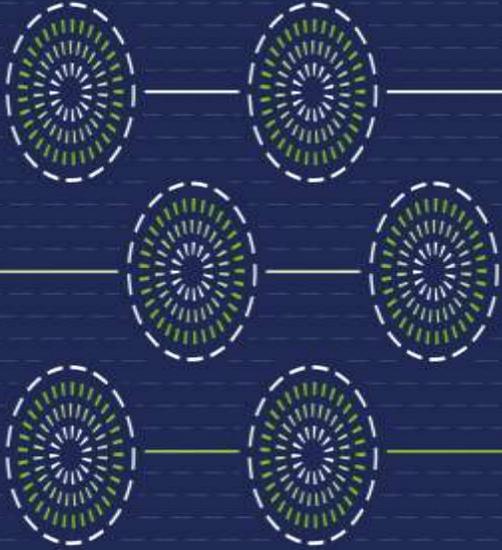


Table 2.1. Progress towards global viral hepatitis targets, 2022

Indicator	Baseline - 2020	Progress - 2022	Targets - 2025	Targets - 2030
Impact				
Yılda görülen yeni hepatit B enfeksiyonu sayısı	1.5 million (1.11 million–2.09 million)	1.23 million (0.81 million–1.53 million)	0.85 million (0.62 million–1.19 million)	170 000 (120 000–240 000)
	20 per 100 000 population	16 per 100 000 population	11 per 100 000 population	2 per 100 000 population
Coverage				
KHB TANISI almış kişilerin yüzdesi	10% against a target of 30%	13.4%	60%	90%
KHB TEDAVİSİ gören kişilerin yüzdesi	2% against target of 30%	2.6%	50%	80%

Tedavi Endikasyonu

HBeAg pozitif /negatif kronik hepatit dönemlerinde / 3 kritere dayanır

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

KHB Enfeksiyonunda Tedavi Hedefleri

- Klinik hedef, siroz, hepatik dekompanseasyon, karaciğer yetmezliği, HSK gibi morbiditelerin azaltılması ve sağkalımın iyileştirilmesidir
- Bu sonuçları **öngörmek** veya **tedavinin etkisini daha erken değerlendirmek** için kullanılan diğer hedefler ise:
 - *HBV DNA'nın kalıcı baskılanmasının sağlanması **birincil hedefidir**
 - *ALT normalizasyonu **ek bir sonlanım noktasıdır**
 - *HBsAg kaybı sağlanması tedavinin **nihai hedefidir**

Antiviral Tedavinin Diğer Hedefleri

- HBeAg (+)hst; HBeAg kaybının ve anti-Hbe serokonversiyonun sağlanması
- KC fibrozisinde iyileşme
- HBV ilişkili ekstrahepatik bulguların iyileşmesi
- Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin iyileştirilmesi
- HBV bulaşının önlenmesi
- HBV reaktivasyonunun önlenmesi
- HSK gelişen vakalarda küratif tedaviden sonra nüksü engellemek
- Akut B hepatitinde karaciğer yetmezliğine gidişi engellemek ve kronikleşme olasılığını azaltmak

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	İmmün aktif HBeAg negatif KHB	Geçirilmiş KHB (Fonksiyonel kür)
			HBeAg-negatif Kronik HBV enfeksiyonu	HBeAg-negatif KHB	Geçirilmiş HBV Enfeksiyonu
			HBeAg-ve replikatif Kronik HBV enfeksiyonu (replikatif faz)	HBeAg-negatif KHB (Reaktivasyon fazı)	Geçirilmiş HBV Enfeksiyonu
				Orta	Negatif
				Negatif	Negatif
			<2,000 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 tamamiyle 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.

KHB Tanısı Alan Tedavi Almayan Hastada İzlem

- **Yeni** tanı alan bireylerde, tanıyı takiben **ilk yıl boyunca** // tedavi başlanana dek **ALT, HBV DNA** düzeyleri **her 3–6 ayda** bir izlenmelidir
- Bu başlangıç döneminden sonra izlem sıklığı, hastalığın evresine bağlı olarak 6–12 ayda bir olacak şekilde ayarlanmalıdır
- **HBsAg düzeyleri yılda bir kez** ölçülmelidir. Öncelikli olarak Kantitatif HBsAg ölçümü mümkün değilse kalitatif HBsAg .
- **HBeAg-pozitif bireylerde** HBeAg ve anti-HBe testleri **yılda bir kez** veya **ALT // HBV DNA düzeylerinde anlamlı değişiklik saptandığında**
- Karaciğer fibrozis progresyonunun değerlendirilmesinde **non-invaziv yöntemler** kullanılmalıdır **izlem sıklığı ve aralıkları**; *Hastalığın evresi

*Eşlik eden komorbiditelerin varlığı gibi faktörlere göre bireyselleştirilmeli

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

Hong You^{1*}, Fu Sheng Wang^{2*}, Taisheng Li^{3*}, Yiqunyan Yu^{4*}, Yamei Sun¹, Yuemin Nan⁵, Guizhong Wang⁴

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

¹Beijing You-An Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

²Taijishan Chengde Hospital, Taijishan University, Beijing 100018, China;

Bu revize edilmiş rehberde;

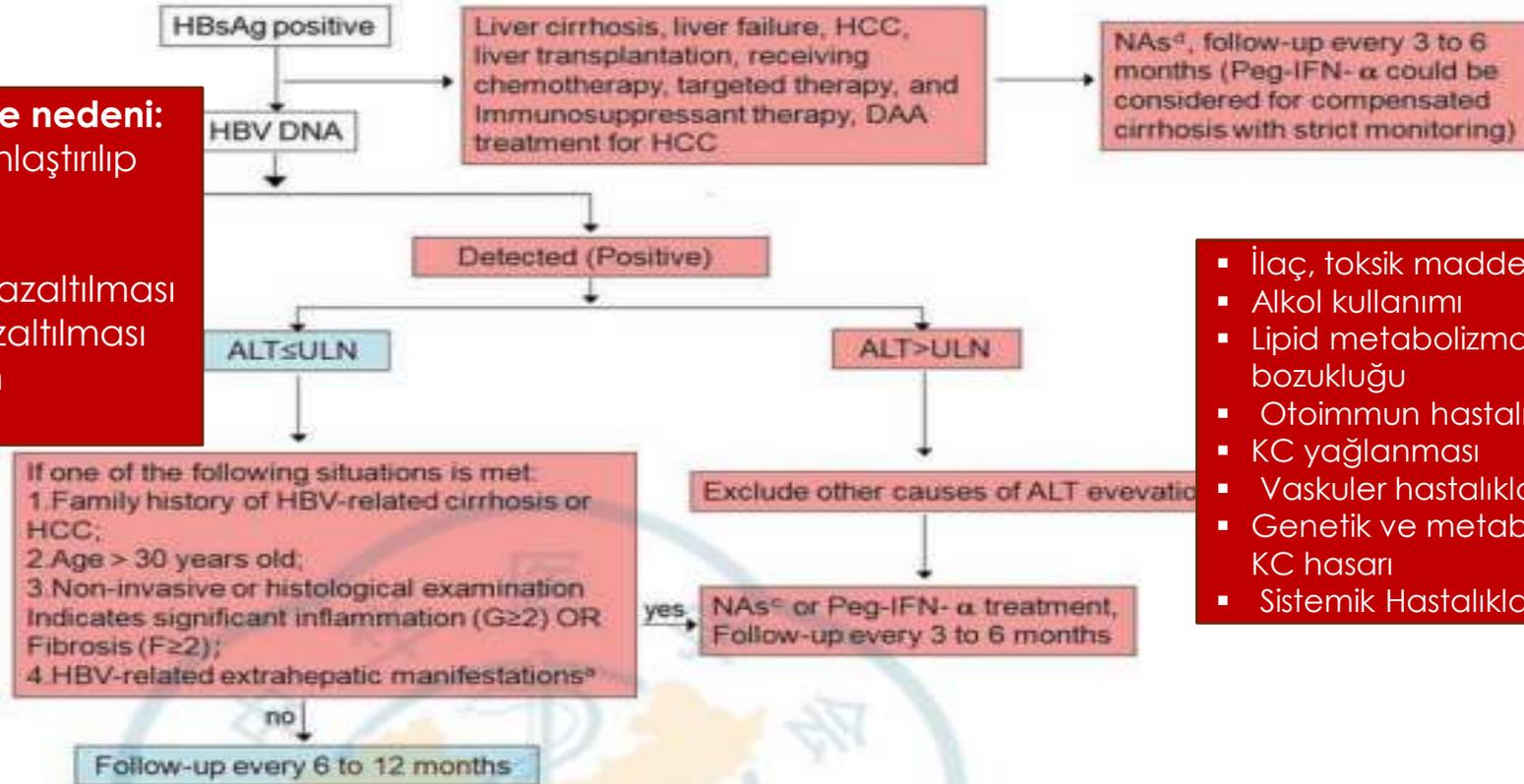
- ✓ Amaç → Hepatit B ilişkili hastalık yükünü azaltmak
- ✓ Bunu sağlamak için → *Aktif korunmanın sağlanması
 - *Test kapsayıcılığının artırılması
 - *KHB’de tedavi endikasyonunun genişletilmesi

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



- İlaç, 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.

Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection

March 2024

Chapter 5. Who to treat among people with CHB (adults and adolescents)

New recommendations

Treatment is recommended for all adults and adolescents (aged ≥ 12 years) with chronic hepatitis B (CHB)* (including pregnant women and girls and women of reproductive age) with:

HBV DNA veya ALT düzeylerinden bağımsız olarak

- APRI skoru $>0,5$ veya transient elastografi değeri >7 kPa olan
- Klinik kriterlere dayalı olarak siroz (F4) kanıtı bulunan (veya APRI skoru >1 veya transient elastografi $>12,5$ kPa)

OR

- HBV DNA >2000 IU/mL ve ALT düzeyinin normal üst sınırının (ULN) üzerinde olması (erkek için 30 U/L, kadın için 19 U/L) (HBVDNA >20000 IU/mL ise yüksek kanıt düzeyi)
- Ergenler için, 6-12 aylık bir süre içinde en az iki kez ALT $>$ ULN olmasıyla değerlendirilmesi gerekmektedir

20 000,); adolescents: conditional recommendation, low-certainty evidence)

OR

APRI skoru, HBV DNA veya ALT düzeylerinden bağımsız olarak;

- Koenfeksiyonların varlığı (HIV, hepatit D veya hepatit C gibi)
- Ailede karaciğer kanseri veya siroz öyküsü
- Bağıışıklığın baskılandığı durumlarda (uzun süreli steroid kullanımı, Solid organ veya kök hücre nakli)
- Komorbidite varlığında (diyabet veya metabolik disfonksiyonla ilişkili steatozlu karaciğer hastalığı gibi)
- Ekstrahepatik belirtilerin varlığında (glomerülonefrit veya vaskülit gibi)

OR

In the absence of access to an HBV DNA assay:

4. Persistently abnormal ALT levels alone (defined as two ALT values

HBVDNA bakılmadığı durumlarda APRI skorundan bağımsız olarak;

Sadece sürekli anormal ALT düzeyleri (6 ila 12 aylık bir dönemde belirtilmemiş aralıklarla 2 ALT değeri $>$ ULN)

TREAT ALL ADULTS and ADOLESCENTS (aged ≥ 12 years^c)
(including pregnant and non-pregnant women and girls of reproductive age) **WITH:**

TREATMENT ELIGIBILITY

1. **SIGNIFICANT FIBROSIS ($\geq F2$) or CIRRHOSIS (F4)** (regardless of HBV DNA or ALT levels)
- Clinical criteria for cirrhosis^d
 - Non-invasive tests: **APRI >0.5 or transient elastography >7 kPa** (adults)^e

OR

2. **HBV DNA >2000 IU/mL AND ALT level $>$ ULN^e**

OR

3. **PRESENCE OF any of following** (regardless of APRI score, HBV DNA or ALT level)
- **Coinfection** (eg. HIV, HDV, HCV)
 - **Family history** of liver cancer or cirrhosis
 - **Immune suppression**
 - **Comorbidities** (eg. diabetes, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)
 - **Extrahepatic manifestations** (eg. glomerulonephritis or vasculitis)

OR

In absence of access to HBV DNA assay

4. **PERSISTENTLY ABNORMAL ALT LEVELS ALONE^{f,g}**

INITIATE ANTIVIRAL THERAPY AND MONITOR^s

- TDF or ETV
- TDF + 3TC or TDF + FTC (if no access to TDF monotherapy)
- ETV or TAF in persons with osteoporosis or impaired kidney function or in children and adolescents

ANTIVIRAL
TREATMENT REGIMEN

ALT
Persistently normal^{f,g}

AND

HBV DNA
 <2000 IU/mL

AND

Absence of
coinfections,
comorbidities,
immune suppression,
extrahepatic
manifestations
family history of liver
cancer or cirrhosis

**DEFER
TREATMENT
AND MONITOR**

Yıllık ALT, HBVDNA
takibi

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B v

Tedavi endikasyonunun belirlenmesi için kişiye özel bir değerlendirme gereklidir

- **HBsAg pozitif ve saptanabilir HBV DNA'sı bulunan tüm bireyler antiviral tedavi için adaydır**
- Tedavi endikasyonu esas olarak **HBV DNA ve ALT düzeyleri, fibrozis evresi ve karaciğer hastalığı progresyonu ile HSK gelişme riski** temel alınarak belirlenir
- **HBeAg (+)/(-) KHB olan, HBV DNA düzeyi >2.000 IU/ml ve ALT yüksekliği (>ULN) ve/veya belirgin fibrozisi bulunan hastalar antiviral tedavi almalıdır**
- **Siroz bulunan hastalarda, viremi düzeyi ve ALT seviyesinden bağımsız olarak HBV DNA saptanabilir ise tedavi uygulanmalıdır**
- **İleri karaciğer hastalığı** (Metavir fibrozis skoru \geq F3 / Hepatik eleastrografi KC kabalaşma düzeyi >8 kPa) **olan hastalar, HBV DNA saptanabilir ise viremi ve ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi edilebilir**
- **HBV DNA'sı kalıcı olarak düşük (<2.000 IU/ml) ve ALT düzeyi sürekli yüksek (>ULN) olan hastalar tedavi edilebilir. Ancak bu durumda diğer karaciğer hastalıklarının da rol oynayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.**

HBeAg Pozitif Kronik HBV İnfeksiyonu (İmmuntoleran HBV inf) Olan Bireylerde Tedavi

➤ HBeAg pozitif kronik HBV inf genç bireylerde (<30 yaş);

- Persistan normal ALT düzeyleri olması
- Belirgin karaciğer fibrozisinin olmaması
- HSK aile öyküsünün bulunmaması
- İmmünsüpresif bir durumun eşlik etmemesi halinde

Acil antiviral tedavi başlanması önerilmemektedir

➤ Bu grup hastada tedavinin erken başlanmasının;

*HBV DNA integrasyonunun ve klonal genişlemenin azaltılması gibi potansiyel yararları olabileceği bildirilmesine rağmen

*Uzun süreli tedaviye sıkı uyum gerekliliği ve yüksek viral yükü olan hastalarda hızlı ve tam viral baskılanmanın sağlanmasındaki güçlükler olması nedeni ile

tedavi kararının hasta bazında alınması önerilmektedir

HBeAg Pozitif Kronik HBV İnfeksiyonu (İmmuntoleran HBV inf) Olan Bireylerde Tedavi

Bu grup hastada tedavi başlanması önerilen durumlar ;

- **HSK riski artmış bireyler** tedavi edilmelidir
- **HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulgular** taşıyan bireyler tedavi edilmelidir
- **İmmünsüpresif tedavi planlanan** veya **immünsüprese durumda olan bireyler**, hepatiti önlemek amacıyla antiviral tedavi almalıdır
- Seçilmiş bireylerde, **HBV bulaşının önlenmesi** amacıyla tedavi düşünülebilir
- **HBV DNA düzeyi >200.000 IU/ml olan gebelerde**, anne-bebek geçişini önlemek amacıyla antiviral tedavi uygulanmalıdır.

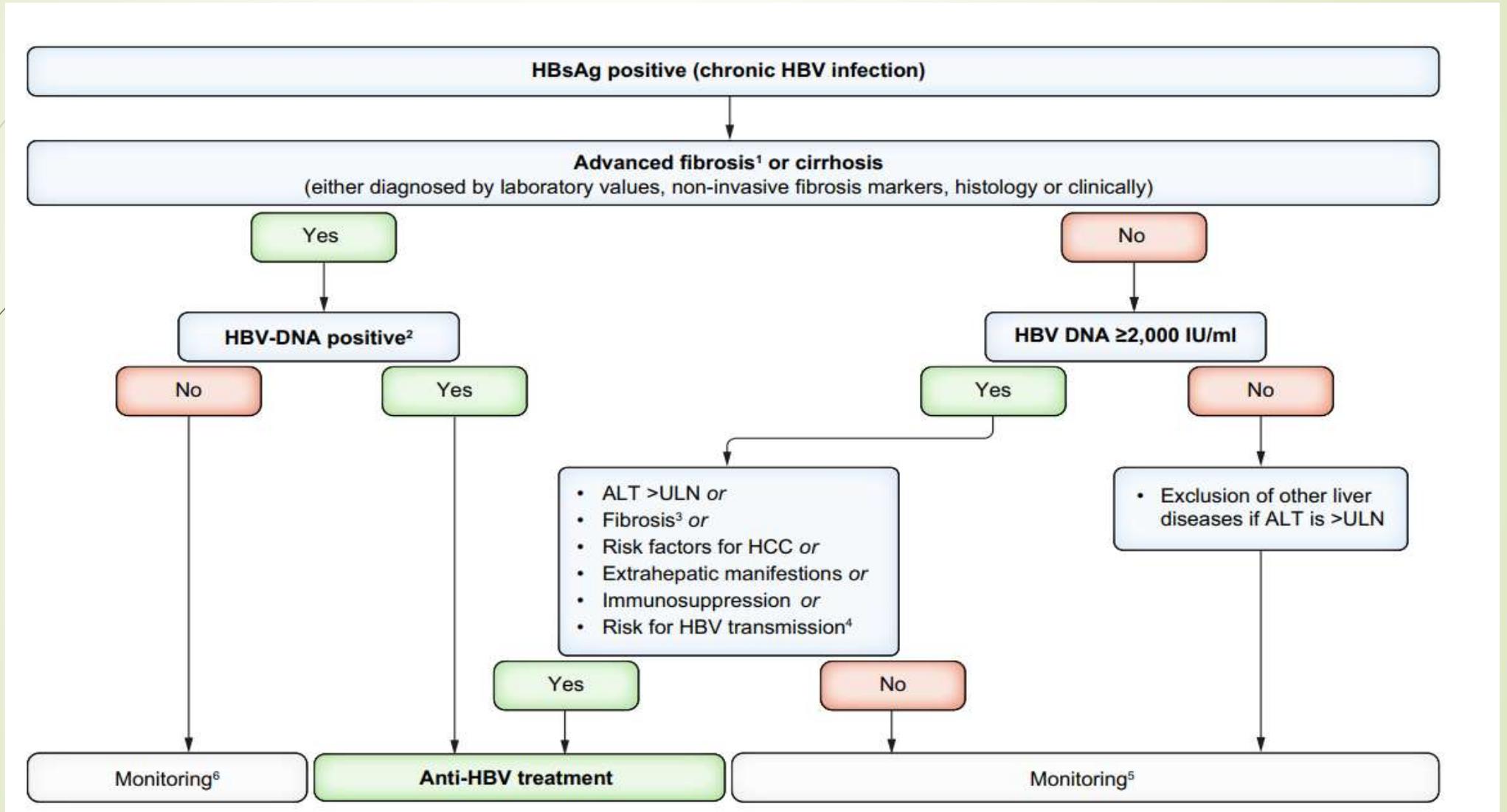
HBeAg Negatif Kronik HBV İnf (İnaktif HBV infeksiyonu) Olan Bireylerde Tedavi

- Bu hastalar **kalıcı olarak HBV DNA <2.000 IU/ml, persistan normal ALT düzeyleri ve karaciğer fibrozisi bulgusu olmayan** hastalardır
- Hastalık progresyonu ve bulaş açısından düşük risk taşırlar ve **genellikle acil antiviral tedavi başlanması gerekmez**
- **Bu grup hastada tedavi başlanması önerilen durumlar;**
 - **HSK riski yüksek** olan bireyler tedavi edilmelidir
 - HBV ile ilişkili **ekstrahepatik tutulum** çok daha nadir görülmesine rağmen bu bulguları gösteren bireyler tedavi edilmelidir
 - **İmmünsüpresif tedavi planlanan veya immünsüprese durumda bulunan** bireyler, HBV reaktivasyonunu/hepatiti önlemek amacıyla antiviral tedavi almalıdır
 - Özellikle **sağlık çalışanları** gibi mesleki olarak **bulaştırma riski yüksek gruplarda** HBV bulaşının önlenmesi amacıyla tedavi düşünülebilir.

Table 8. Risk factors that have been associated with HCC risk in individuals with chronic HBV infection.

Risk factor	Comments and references
Viral factors	
HBV DNA*	Non-linear risk starting with >2,000 IU/ml ^{111,161,163} Highest risk in HBeAg-positive individuals with 6-7 log ₁₀ IU/ml (lower risk if HBV DNA is ≥8 log ₁₀) ²⁰⁷
HBsAg	High HBsAg (≥1,000 IU/ml) in HBeAg-negative individuals ¹⁶³
HBeAg*	In overall analyses, positive HBeAg (in individuals older than 30 years) is associated with HCC ^{163,166,167}
HBcrAg	Prognostic marker for occurrence and recurrence; ^{164,165,208} importance of HBcrAg in HBeAg-negative infection ²⁰⁹
HBV genotype	Genotype C, ¹⁹⁷ genotype A (e.g. in The Gambia ¹⁹⁹), genotype F in Alaska native persons, ¹⁹⁷ genotype D in India ²¹⁰
Core promoter mutations	Present ^{169,211}
Viral coinfections	HDV, ^{212,213} HCV, ^{167,184,214} HIV ²¹⁵
Host factors	
Cirrhosis	Strongest risk factor for HCC ^{161,167,169} HCC risk remains after viral suppression ^{170,171}
Low platelets*	Indicator for cirrhosis ¹⁹⁵
Family history of HCC	Independent risk factor in all phases of chronic HBV infection ^{192,193,216}
Age*	HCC risk increases with age, with most studies focusing on individuals older than 30 years. ^{161,185} Evidence increases with age ≥35, ¹⁶⁶ ≥40, ¹⁶³ ≥50. ¹⁶⁷ HCC risk varies in different age groups for men and women and for different ethnic groups ¹⁹¹
Sex*	Higher risk among males ^{161,166,169,185}
ALT*	Elevated (or in the upper normal range) ^{163,166,167,185}
Type 2 diabetes mellitus (T2D)	T2D is independently associated with HCC. ^{183,217,218} Glycaemic burden is associated with HCC. ²¹⁹ T2D is included in HCC risk scores ^{168,218} However, one analysis showed that T2D was not independently associated with HCC in chronic HBV infection ¹⁷⁹
Steatotic liver disease (SLD)	Conflicting data: - Increased risk of HCC and cirrhosis ¹⁸⁸ - Lower risk of HCC, cirrhosis, and mortality ^{180,182,189}
Body mass index (BMI)	High BMI ≥30, ¹⁷⁹ HR stronger in females ¹⁷⁸
Metabolic syndrome	Multiple (≥3) metabolic risk factors or increasing burden of metabolic dysfunction are associated with HCC ^{180–182,190}
Cigarette smoking	Present ^{181,184–187}
Alcohol consumption	Heavy alcohol intake ≥60 g/d ¹⁶¹
Ethnicity	Evidence low or absent: - Birth in Africa/Oceania: linked to very early-onset HCC ¹⁹⁴ - Sub-Saharan Africans with HBV in Europe: lower HCC incidence, similar risk factors to general population ¹⁹⁵ - Western vs. Eastern studies: no significant age-adjusted differences in HCC incidence ¹⁶¹
Environmental factors	
Aflatoxin B1 (AFB1)	In high-exposure areas, AFB1 and HBV synergistically increase HCC risk; reducing aflatoxin exposure could lower HCC cases by 23% ¹⁹⁸
Air pollution	Association between fine particulate matter and HCC ^{200,201}

Basitleştirilmiş Tedavi Algoritması



2.11.2024 tarihli güncel SUT deęişiklięi ile hepatit B tedavisinde neler deęiřti?

- ✓ Biyopsi yapmadan tedavi başlanabilir (ALT yüksek seyreden hastada APRI ve FIB-4)
- ✓ Akut hepatit B tedavisinde oral antiviral kullanılabilir (ciddi klinik tabloda)
- ✓ Gebede başlanan tedaviye devam edebilmek için biyopsi şartı aranmaz
- ✓ Karaciğer sirozu laboratuvar deęerleri ile tanımlanabilir

BIYOPSİ İLE TEDAVİ BAŞLAMA KRİTERLERİ

- ❑ HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/ml (2.000 IU/ml) veya üzerinde olan hastalarda,

Tedaviye başlamak için biyopsi gerekli olan hastalarda biyopsi kontrendikasyonları

- ❖ PT de 3 sn den fazla uzama veya trombosit sayısı $<80.000 /mm^3$ veya kanama eğilimini artıran hastalıklar
- ❖ Kronik böbrek yetmezliği/böbrek nakli
- ❖ Biyopsiye engel olacak konumda bir yer kaplayıcı lezyonun varlığı
- ❖ Karaciğer sirozu veya karaciğer nakli
- ❖ Biyopsiye engel teşkil edecek şekilde ciddi yeti yitimine neden olan psikotik bozukluğu ve zeka geriliği olan hastalarda

Biyopsi yapmadan tedavi başlama kriterleri

- ❑ Erişkin hastalarda; **en az 3 ay ara ile tekrarlanan testlerde** ALT normalin üst sınırının üzerinde **ve**
- ❑ **FIB-4 skoru $>1,45$ veya APRI $>0,5$** üzerinde olanlarda, tedaviye pegile interferonlar veya oral antiviraller ile başlanabilir
- ❑ **40 yaş üzerinde ve HBV DNA 20.000 IU/ml veya üzerinde** olan hastalarda biyopsi yapılmadan oral antiviraller ile tedaviye başlanabilir

Clinical Calculators

CTP Calculator

APRI Calculator

BMI Calculator

CrCl Calculator

FIB-4 Calculator

Glasgow Coma Scale

GFR Calculator

MELD Calculator

SAAG Calculator

Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator

Share

The Fibrosis-4 score helps to estimate the amount of scarring in the liver. Enter the required values to calculate the FIB-4 value. It will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow).

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = \text{[Yellow Oval]}$$

Interpretation:

Using a lower cutoff value of 1.45, a FIB-4 score <1.45 had a negative predictive value of 90% for advanced fibrosis (Ishak fibrosis score 4-6 which includes early bridging fibrosis to cirrhosis). In contrast, a FIB-4 >3.25 would have a 97% specificity and a positive predictive value of 65% for advanced fibrosis. In the patient cohort in which this formula was first validated, at least 70% patients had values <1.45 or >3.25. Authors argued that these individuals could potentially have avoided liver biopsy with an overall accuracy of 86%.

Clinical Calculators

CTP Calculator

APRI Calculator

BMI Calculator

CrCl Calculator

FIB-4 Calculator

Glasgow Coma Scale

GFR Calculator

MELD Calculator

SAAG Calculator

Substance Use Screening Tools

Alcohol: AUDIT-C

Alcohol: CAGE

AST to Platelet Ratio Index (APRI) Calculator

Share

This is an AST to Platelet Ratio Index (APRI) calculator tool. Enter the required values to calculate the APRI value. The APRI Score will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow). Most experts recommend using 40 IU/L as the value for the AST upper limit of normal when calculating an APRI value.

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST Level (U/L)}}{\text{AST (Upper Limit of Normal) (U/L)}} \times \frac{100}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}} = \text{[Yellow Oval]}$$

Interpretation:

In a meta-analysis of 40 studies, investigators concluded that an APRI score greater than 1.0 had a sensitivity of 76% and specificity of 72% for predicting cirrhosis. In addition, they concluded that an APRI score greater than 0.7 had a sensitivity of 77% and specificity of 72% for predicting significant hepatic fibrosis.¹ For detection of cirrhosis, using an APRI cutoff score of 2.0 was more specific (91%) but less sensitive (48%). The lower the APRI score (less than 0.5), the greater the negative predictive value (and ability to rule out cirrhosis) and the higher the value (greater than 1.5) the greater the positive predictive value (and ability to rule in cirrhosis); midrange values are less helpful. The APRI alone is likely not sufficiently sensitive to rule out significant disease. Some evidence suggests that the use of multiple indices in combination (such as APRI plus FibroTest) or an algorithmic approach may result in higher diagnostic accuracy than using APRI alone.²

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-HDV)
- Hasta daha önce KHB tedavisi almış mı?
- Genotip, Antiviral direnç ?

Tedavide Seçilecek İdealar

- KHB'de kullanım onayı almış tedaviler, **PEG-IFN** ve

Table 9. Differences between PEG-IFN α and NA therapy.

Features	ETV, tenofovir (TDF, TAF)	
Strategy	Preventing disease progression through persistent HBV suppression	
Administration	Oral, once daily	
Treatment duration	Long-term	
Response guided treatment	Criteria for stopping long-term therapy before HBsAg loss (see "When can antiviral therapy for hepatitis B with NAs be stopped?")	
Side effects	Very low	
Contraindications	Very few (e.g. ETV in pregnancy)	
Level of viral suppression	High	Low to high, depending on patient profile
HBeAg/anti-HBe seroconversion rates	Initially low, moderate during long-term treatment	Low to high, depending on patient profile
HBsAg loss	Very low	Low, higher compared to NAs
Risk of viral resistance	Very low	Absent

ETV, entecavir; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; NAs, nucleos(t)ide analogues; PEG-IFN α , pegylated interferon-alfa.

PEG-IFN- α tedavisi

- HBV'nin immün aracılı kontrolünü sağlar ve ayrıca tedavi bittikten sonra yanıtın devam etme ihtimali vardır
- Belli bir süre verilir
- Parenteral verilmesi, yan etkilerinin sık olması ve sınırlı etkinliğinin olması önemli dezavantajlardır
- Dekompense sirozda kontrendikedir
- Kompanse sirozda immüniteyi uyararak karaciğer hasarına neden olma ihtimali olduğu için dikkatli kullanılmalıdır

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 yavaş yavaş normalleşen hastalarda peginterferon kullanımı değerlendirilmelidir
- ALT normal ve viral yükü düşük olan hastalarda pegile int
 - ❖ Erişkin hastalarda pegile interferonlar ALT değeri normalin üst sınırının 2 katını geçen,
 - ❖ HBeAg negatif olan ve HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml
 - ❖ HBeAg pozitif olan ve HBV DNA $\leq 10^9$ kopya/ml
 - ❖ Pegile interferonlar en fazla 48 hafta süreyle kullanılabilir

Pegile İnterferon add-on

Özel seçilmiş hasta grubunda önerilmekte

NA ile tedavi altında
HBVDNA baskılanmış
HBeAg serokonversiyonu gelişmiş
HBsAg düzeyi < 1500 IU/mL

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

IFN- α should be stopped and NAs

who res

is prefer

weeks (B1).

is an add-

that meet

HBeAg ser

s treatment.

The decision

Peg-IFN- α should take into

the patient's HBsAg level

10 IU/mL after 24 weeks of

r 48 to 96 weeks is recom

level rema

- ❑ De novo PEG-IFNa ve nükleoz(t)id analogları (NA) kombinasyon tedavisi genel olarak önerilmemektedir
- ❑ PEG-IFNa'nın ek (add-on) tedavi olarak kullanımı, NA tedavisi almakta olan ve HBsAg düzeyleri düşük seçilmiş HBeAg-negatif hastalarda değerlendirilebilir

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

200 IU/mL after 24 weeks of add-on therapy, discontinuing IFN- α and continuing NAs treatment is recommended.

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

Tedavi 48-96 haftaya uzatılabilir

Nükleoz(t)id analogları (NA)

- ▶ HBV replikasyonu sırasında viral DNA'ya entegre olarak DNA zincirinin erken sonlanmasına neden olur ve viral replikasyonun devamını etkili biçimde engellerler
- ▶ Bu inhibisyon, dolaşımdaki HBV DNA düzeylerinin azalmasıyla sonuçlanır
- ▶ NA'ler, **cccDNA üzerindeki transkripsiyonel şablonu doğrudan etkilemediğinden uzun süreli NA** tedavisi sonrasında cccDNA düzeylerinde **yalnızca ılımlı bir azalma** gözlenir
- ▶ Bu azalmanın, NA'lerin de novo enfeksiyonlar ve hücre içi yeniden dolum üzerindeki dolaylı etkilerine ve hücre bölünmesi yoluyla cccDNA havuzunun kademeli olarak seyrelmesine bağlı olduğu düşünülmektedir

Nükleoz(t)id analogları

- **HBV DNA'nın uzun süreli baskılanması, KC'de inflamasyon ve fibrozisi azaltır, siroz ve HSK gelişiminin önlenmesine katkıda bulunur ve sağkalımı iyileştirir**
- **Dekompanse sirozu olan hastalarda**, HSK riskinde azalma MELD ve Child–Pugh skorlarında düşüş ile sağkalım oranlarında artış sağlar

Nükleoz(t)id analogları; ETV, TDF veya TAF tercih edilmelidir

Table 10. Key data from pivotal studies with treatment response to entecavir and tenofovir (TDF, TAF).

Nucleos(t)ide analogue	HBeAg-positive	HBeAg-negative
Entecavir (ETV)		
ETV 48 weeks n = 715 HBeAg-positive ²⁵⁷ n = 648 HBeAg-negative ²⁵⁸	HBV DNA <LOD: 67% HBeAg/anti-HBe sc: 21% HBsAg loss: 2%	HBV DNA <LOD: 90% HBsAg loss: <1%
ETV 96 weeks (n = 354 HBeAg-positive) ²⁵⁹	HBV DNA <LOD: 80% HBeAg/anti-HBe sc: 31% HBsAg loss: 5%	n.a.
ETV 7 years (n = 222) ²⁶⁰ n = 90 HBeAg-positive n = 132 HBeAg-negative ETV 10 years (n = 1,094) n = 458 HBeAg-positive ²⁶¹	HBV DNA <LOD: 96.8% HBeAg loss: 16%, 23%, 30%, 35%, 37% and 38% at years 1–6, respectively; 38% at year 10	HBV DNA <LOD: 100%
Tenofovir disoproxil (TDF)		
TDF 48 weeks ²⁶² n = 176 HBeAg-positive n = 250 HBeAg-negative	HBV DNA <LOD: 76% HBeAg/anti-HBe sc: 21% HBsAg loss: 3.2%	HBV DNA <LOD: 93% HBsAg loss: 0%
TDF 48 weeks n = 292 HBeAg-positive ²⁶³ n = 140 HBeAg-negative ²⁶⁴	HBV DNA <LOD: 67% HBeAg/anti-HBe sc: 8% HBsAg loss: <1%	HBV DNA <LOD: 93% HBsAg loss: 0%
TDF 96 weeks (n = 432) ²⁶⁵ n = 290 HBeAg-positive n = 142 HBeAg-negative	HBV DNA <LOD: 75% HBeAg/anti-HBe sc: 12% HBsAg loss: 1%	HBV DNA <LOD: 91% HBsAg loss: 0%
TDF 7 years (n = 437) ²⁶⁶	HBV DNA <LOD: 99.4% HBeAg/anti-HBe sc: 39.6% HBsAg loss: 11.8%	HBV DNA <LOD: 99.3%
TDF 10 years (n = 203) ²⁶⁷	HBV DNA <LOD: 96% HBeAg/anti-HBe sc: 27%	HBV DNA <LOD: 100%
Tenofovir alafenamide (TAF)		
TAF 48 weeks n = 581 HBeAg-positive ²⁶³ n = 285 HBeAg-negative ²⁶⁴	HBV DNA <LOD: 64% HBeAg/anti-HBe sc: 10% HBsAg loss: 1%	HBV DNA <LOD: 94% HBsAg loss: 0%
TAF 96 weeks (n = 866) ²⁶⁵ n = 569 HBeAg-positive n = 297 HBeAg-negative	HBV DNA <LOD: 73% HBeAg/anti-HBe sc: 18% HBsAg loss: 1%	HBV DNA <LOD: 90% HBsAg loss: <1%
TAF 5 years (n = 741) ²⁵² n = 492 HBeAg-positive n = 249 HBeAg-negative	HBV DNA <LOD: 80.9% HBeAg/anti-HBe sc: 23.6% HBsAg loss: 0.8%	HBV DNA <LOD: 92.4% HBsAg loss: 1.2%

Uzun Süreli Tedavide Nükleoz(t)id analogları (NA) Kullanımında Nelere Dikkat Edelim ?

- ➔ ETV, TDF veya TAF kullanılmalıdır
- ➔ ETV, TDF ve TAF arasında seçim yapılırken;
 - ✓ Renal yetmezlik ve kemik mineral yoğunluğunda azalma olmak üzere komorbiditeler
 - ✓ Eşlik eden durumlar (örneğin doğurganlık çağındaki kadınlar, gebelik, ileri yaş)
 - ✓ Önceki tedaviler ve direnç durumu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır
- ➔ Virolojik yanıt elde edilinceye kadar **HBV DNA ve ALT düzeyleri** her **3–6 ayda bir** ölçülmeli
- ➔ Virolojik yanıt sağlandıktan sonra, izlem aralığı **6–12 aya** uzatılabilir
- ➔ **HBsAg durumu** yılda **bir kez**, mümkünse **kantitatif HBsAg ölçümü** yapılması önerilir
- ➔ **HBeAg-pozitif** hastalarda **HBeAg ve anti-HBe** testlerinin **12 ayda bir** yapılması önerilmektedir
- ➔ **Non-invaziv fibrozis değerlendirmesi** her **12–24 ayda bir** yapılmalıdır

Uzun Süreli Tedavide Nükleoz(t)id analogları (NA) Kullanımında Nelere Dikkat Edelim ?

- **Böbrek fonksiyonları**, tedavi başlanmadan önce değerlendirilmelidir ve **NA dozunun ayarlanabilmesi** amacıyla tedavi süresince **düzenli olarak izlenmelidir**
- **TDF tedavisi**, **glomerüler filtrasyon hızında azalma**, **tübülopati gelişimi**, **hipofosfatemi** veya **osteoporoz** varlığında **ETV veya TAF'a** geçirilmelidir
- Büyük kohort çalışmaları ve meta-analizler, **TAF içeren tedavi rejimlerinin**, gerek **HIV ile yaşayan bireylerde** gerekse **HBV enfeksiyonu olan hastalarda**, **TDF içeren rejimlere kıyasla daha yüksek lipid düzeyleriyle ilişkili olduğunu** ortaya koymuştur
- **TDF'den TAF'ye geçiş yapılan hastalarda**, özellikle **önceden mevcut metabolik risk faktörleri bulunan bireylerde**, **lipid profillerinin yakından izlenmesi** ve **kardiyovasküler riskin dikkate alınması** klinisyenler tarafından önemle gözetilmelidir

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.

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 Sömer⁶, Funda Şimşek⁷, Nesrin Türker⁸

Nükleoz(t)id Analogu Tedavisi Alan Hastalarda Tedavi Yaniti Tanimlari

- ▶ **Tam virolojik yanit;** duyarli bir yontemle olcuilen HBV DNA'nin saptanamaz duzeyde olmasi (<20 IU/mL) olarak tanimlanir
- ▶ **Parsiyel virolojik yanit;** HBV DNA duzeyinin duzenli olarak azalmaması ve >2.000 IU/mL'nin uzerinde kalmasi durumunda soz konusudur
- ▶ **Virolojik yanit yoklugu (non-response);** nukleoz(t)id analogu tedavisinin 6. ayinda HBV DNA duzeyinde <1 log₁₀'luk bir dusus olmasi seklinde tanimlanir
- ▶ **Virolojik direnc;** HBV DNA duzeyinin en dusuk degere kiyasla ≥1 log₁₀ artis gostermesi durumunda kabul edilir.

Parsiyel virolojik yanıt, Virolojik yanıt yokluğu veya Direnç ortaya çıkması durumunda izlenecek yaklaşım nedir?

- **Parsiyel virolojik yanıt veya virolojik yanıt yokluğu** durumunda, ilk aşamada hastanın **tedaviye uyumunun değerlendirilmesi** gereklidir
- **Tedaviye uyumun doğrulanması** halinde, **nükleoz(t)id analogu (NA) direnci ile ilişkili HBV varyantlarının** saptanmasına yönelik test yapılabilir
- **Parsiyel virolojik yanıt, virolojik yanıt yokluğu veya virolojik direnç** varlığında aşağıdaki **tedavi düzenlemeleri önerilmektedir**:
 - Daha önce **nükleozid analogu** kullanılmışsa, **TDF veya TAF** tedavisine geçilmesi
 - Daha önce **adefovir** kullanılmışsa, **ETV, TDF veya TAF** tedavisine geçilmesi
 - Daha önce **TDF veya TAF** kullanılmışsa, **ETV tedavisine geçilmesi veya tedaviye eklenmesi**

Parsiyel virolojik yanıt, Virolojik yanıt yokluğu veya Direnç ortaya çıkması durumunda izlenecek yaklaşım nedir?

- **TDF, TAF ya da ETV** tedavisi sırasında **kalıcı düşük düzeyli HBV DNA (<2.000 IU/mL)** veya **geçici viremi artışları (blipler)** saptanması durumunda; **ileri karaciğer fibrozisi yoksa** ve **direnç dışlanmışsa**, tedavinin **hemen değiştirilmesi gerekmez**
- Bu durumda **yetersiz tedavi uyumu** veya **intestinal emilimde azalma** gibi olası nedenler göz önünde bulundurulmalıdır
- Sirozu olan hastalarda amaç, tercihen tedavinin 12. ayından sonra HBV DNA'nın saptanamaz düzeye indirilmesidir. Bu hedefe ulaşılamaması durumunda tedavinin yeniden düzenlenmesi düşünölmelidir

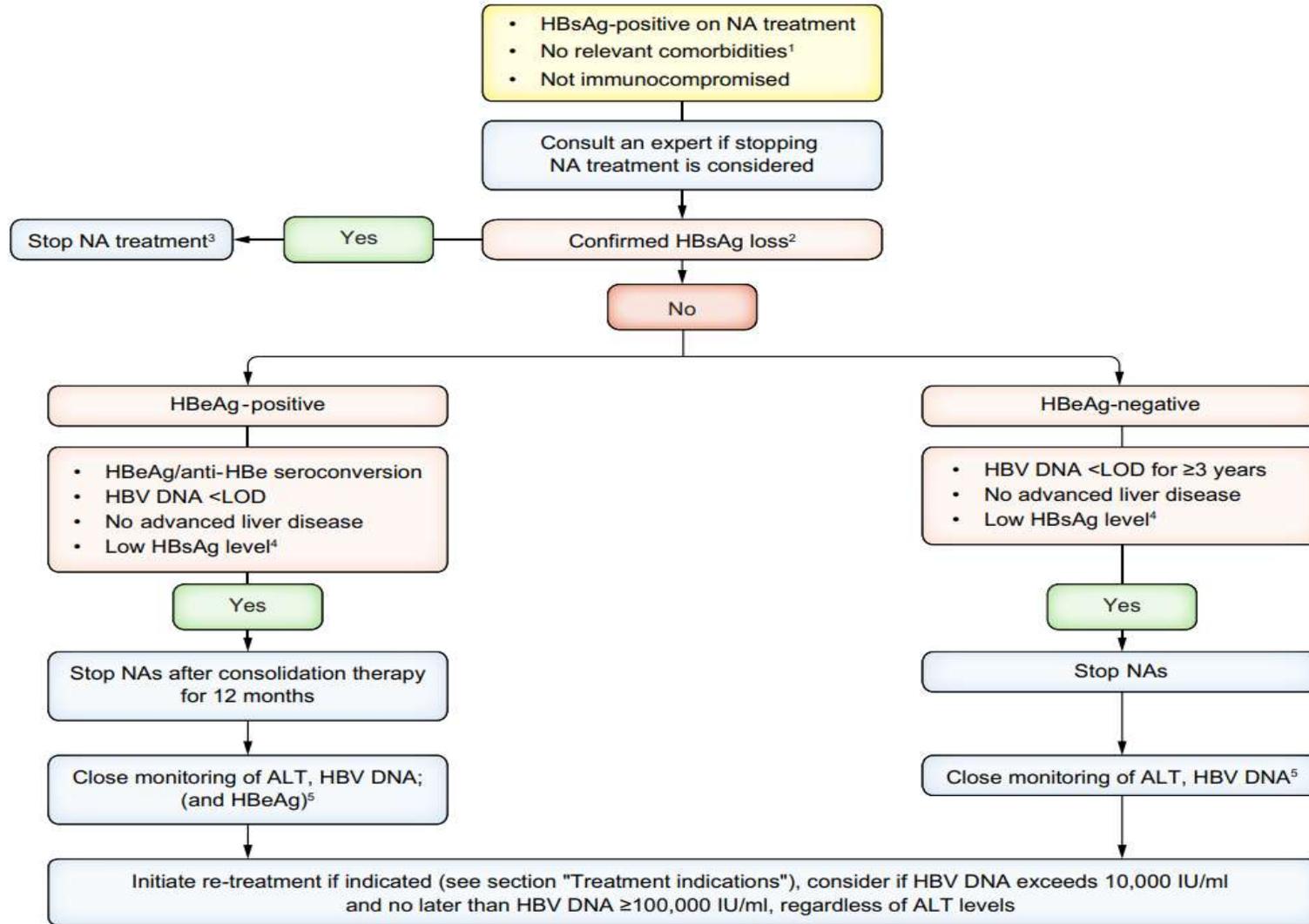
Tedavi Ne Zaman Sonlandırılabilir?

- ▶ Nükleoz(t)id analogları (NA) ile antiviral tedavi, yalnızca hepatit B tedavisinde **deneyimli bir hekimle konsültasyon sonrası** ve **yakın izlem** garanti edilebiliyorsa sonlandırılmalıdır.
- ▶ Tedavinin kesilmesine karar verirken; **HBsAg düzeyi, HBeAg durumu, komorbiditeleri, HBV DNA baskılanma süresi, karaciğer fibrozis evresi** ile birlikte **hastanın tedaviye ilişkin anlayışı ve tercihi** dikkate alınmalıdır
- ▶ NA tedavisi, **eşlik eden risk faktörleri bulunmaması koşuluyla**, anti-HBs serokonversiyonu olsun veya olmasın doğrulanmış **HBsAg kaybı sonrasında sonlandırılmalıdır**
- ▶ HBsAg pozitif bireylerde NA tedavisinin kesilmesi değerlendirilirken, hasta seçiminde **HBsAg düzeyleri** kullanılmalıdır

Tedavi Ne Zaman Sonlandırılabilir?

- İleri evre karaciğer hastalığı olmayan HBeAg-pozitif hastalarda; HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu ve HBV DNA'nın saptanamaz en az 12 ay geçtikten sonra, **yakın izlem** koşuluyla kesilebilir
- İleri evre karaciğer hastalığı olmayan seçilmiş HBeAg-negatif hastalarda, HBsAg kaybı gerçekleşmeden önce de NA tedavisi sonlandırılabilir
- Bunun için; *HBV DNA'nın en az 3–4 yıl boyunca saptanamaz olması,
*HBsAg düzeyinin düşük olması
*Yakın izlemin yapılabilmesi gereklidir
- HBsAg düzeyine ek olarak, **HBcrAg** ve **HBV RNA düzeyleri**, tedavinin kesilmesi öncesinde hasta risk sınıflamasını daha da iyileştirmek amacıyla kullanılabilir

Tedavi Ne Zaman Sonlandırılabilir?



EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

Fig. 2. Algorithm for stopping NA treatment. ¹HCC, decompensated cirrhosis, HIV. ²HBsAg loss is confirmed on two occasions 6 months apart. ³In patients with compensated cirrhosis, we suggest discontinuing NA therapy only after confirmed seroconversion to anti-HBs or following HBsAg loss with at least 12 months of

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)

Gelecekte neler var ?

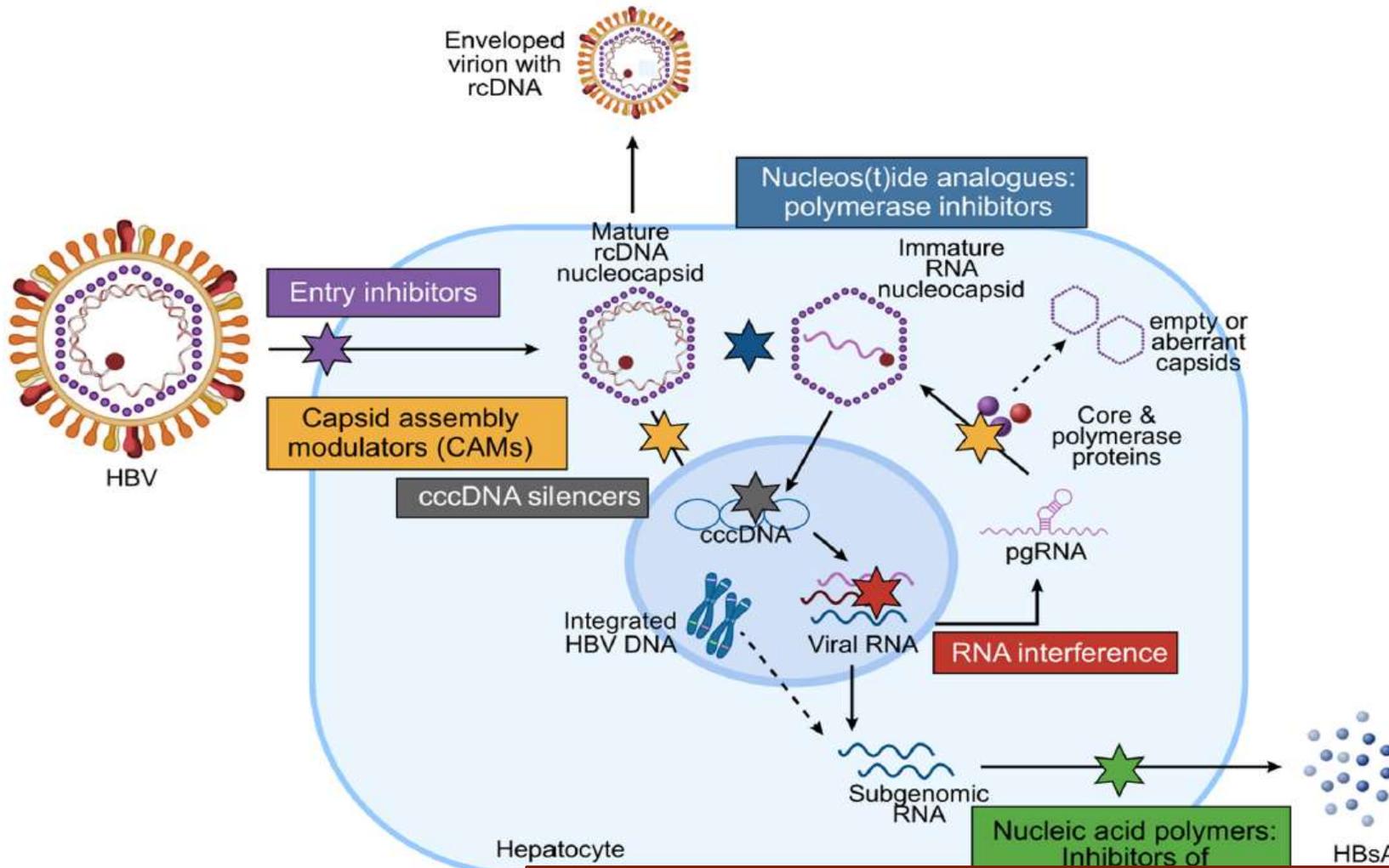
Table 1. New antivirals targeting the HBV life cycle and working mechanism.

Drug classification	Drug name	Mechanism
Entry inhibitors	Bulevirtide (BLV)	Blocks HBV from binding to NTCP
Targeting viral transcripts	JNJ-3989	siRNA (inhibits HBV transcripts by RNA interference, degradation in mRNA)
	VIR-2218	siRNA (targets HBx protein, degradation of mRNA)
	Bepirovirsen (IONIS-HBVRx)	ASO (degradation in mRNA)
Capsid assembly inhibitors	GLS4	Binds to core protein, resulting in the formation of pleiomorphic non-capsid structures
	Vebicorvir (ABI-H0731)	Binds to core protein, interferes with capsid assembly, forming morphologically normal but hollow capsids
	Bersacapavir (JNJ-56136379; JNJ-6379)	Binds to core protein, interferes with capsid assembly, forming morphologically normal but hollow capsids
HBsAg release inhibitors	REP2139	Binds to HBsAg and inhibits its release from hepatocytes

NTCP: Sodium taurocholate cotransporting polypeptide, siRNA: Small interference RNA, mRNA: Messenger RNA, ASO: Antisense oligonucleotides

New Treatment Options in Chronic Hepatitis B: How Close Are We to Cure?

Prnar Korkmaz*, Ali Aslan*, Faruk Karabagcı*, Selda Tekin*, Neşe Demirtürk*



- **Giriş inh;**Bulevirtide (BLV), Myrcludes B

- **CAM(Capsid assembly modulator) (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 salınmasını ve toplanmalarını inh eder. Serum HBsAg düzeyinde hızlı düşüş sağlar

- **RNAi (Small interfering RNA)**

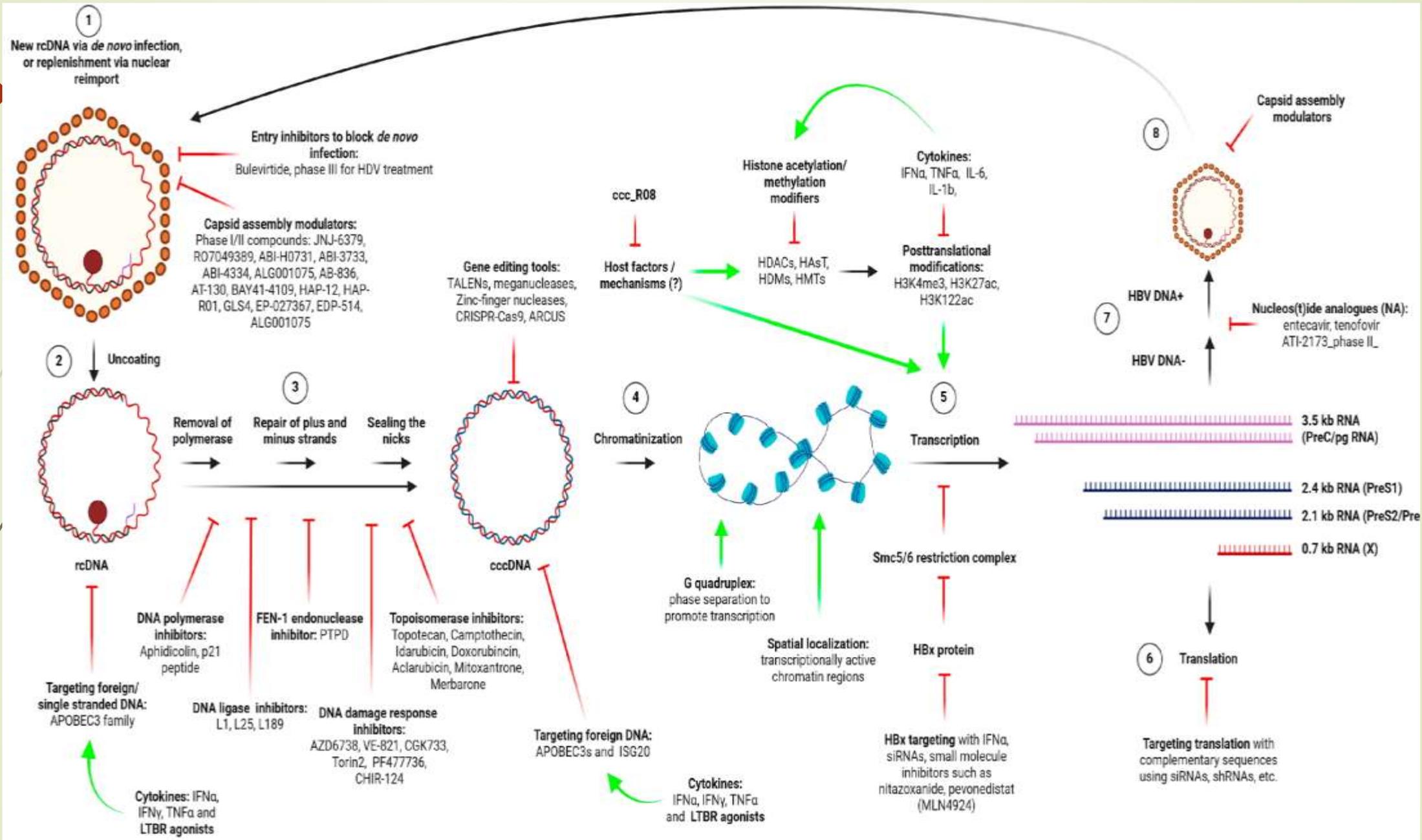
mRNA'ya bağlanarak viral proteinlerin translasyonunu inh eder

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

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

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

FIGURE 1 HBV life cycle and targets of DAAs



- 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	Agents	Route	Development	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 NA. NAPs are combined with PEG-IFN + NA. + combined with PEG-IFN.

Fung S, Choi HSJ, Gehringer 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 inhib ederler)

Gelecekte neler var?

Infect Dis Clin Microbiol 2023; 5(4): 267-80

Table 2. Immunomodulatory treatment options and working mechanisms.

Drug classification	Drug name	Mechanism
Checkpoint inhibitors	ASC22 (KN035)	Anti-PD-1/PD-L1
	Nivolumab	Anti-PD-1/PD-L1 Provides reduction in HBsAg levels
Monoclonal antibodies	GC1102	HBsAg monoclonal antibodies Increases the chance of functional cure by reducing HBsAg titers
	VIR-3434	RNA gene silencer Provides rapid decrease in HBsAg level
Engineered T-cell and other immunomodulators	IMC-I109V	Activates monoclonal T-cell receptors against virus
Toll-like receptor agonists	TLR7 and TRL8	Inhibition of replication
	GS-9620	Increases T-cell and NK-cell responses, reduces NK's ability to suppress T-cells
	RO7020531 and TQA3334	HBV-specific immunosuppression
	Selgantolimod (GS-9688)	Eliciting cytokine responses
Therapeutic vaccines	GS-4774	Increasing the production of IFN- γ , TNF, interleukin 2
	HeberNasvac (ABX-203)	Vaccine containing both HBsAg and HBcAg formulated intranasally
	BRII-179	Induction of Th 1 type immune response
Apoptotic protein inhibitor antagonists	APG-1387	Upregulation of the number and function of intrahepatic virus-specific CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T-cells

IFN- γ : Interferon-gamma, NK: Natural killer, TNF: Tumor necrosis factor.

REVIEW ARTICLE

Infect Dis Clin Microbiol 2023; 5(4): 267-80

New Treatment Options in Chronic Hepatitis B: How Close Are We to Cure?

Pinar Korkmaz¹, Ali Aslan², Faruk Karakoc³, Seda Tokim⁴, Neşe Demirel⁵

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-6620539	++	+
Translation inhibitor: ASO	GS-5734	++	+
Inhibitor of HBsAg release and subviral particle assembly: NAP	RE-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
- ✓ İmmün 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.

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

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 teŖekkür ederim

