



 **KLİMİK** TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ



Hepatit B'de Tedavi: HBsAg Klirensi Olmadan Tamam mı Devam mı?

Nesrin TÜRKER

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk EAH

Global hepatitis report 2024

Action for access in low- and middle-income countries

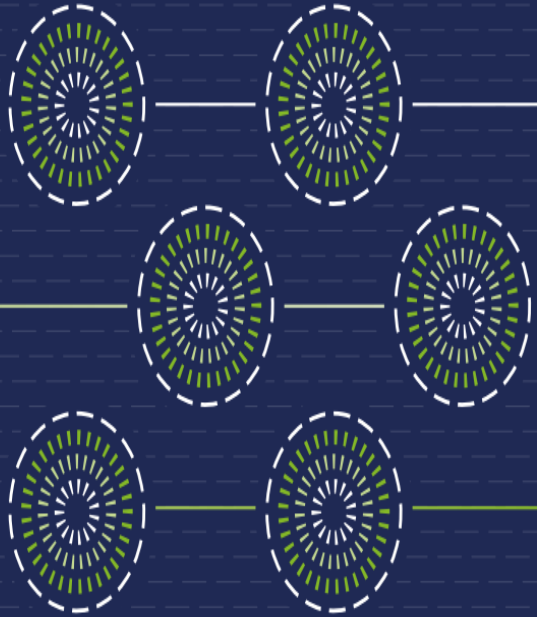


Table 2.1. Progress towards global viral hepatitis targets, 2022

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) 20 per 100 000 population	1.23 million (0.81 million– 1.53 million) 16 per 100 000 population	0.85 million (0.62 million– 1.19 million) 11 per 100 000 population	170 000 (120 000– 240 000) 2 per 100 000 population
Indicator	Baseline – 2020	Progress – 2022	Targets – 2025	Targets – 2030
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%

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

Clinical Practice Guidelines

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

European Association for the Study of the Liver[†]

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)^a (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)

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

Received: 19 September 2025 | Accepted: 19 September 2025
DOI: 10.1097/HEP.0000000000001549

Practice Guideline



AASLD ISDA Practice Guideline on treatment of chronic hepatitis B

Abstract

Background and Aims: Accumulating data related to prevention, surveillance and treatment of chronic hepatitis B (CHB) provided the impetus for this updated guideline, using the Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach.

Methods: The guideline was developed in compliance with the National Academy of Medicine standards. The guideline panel developed structured questions following the Population, Intervention Comparison, Outcomes (PICO) framework. The panel addressed 6 PICO questions covering prevention (maternal to infant transmission and horizontal transmission), surveillance for liver cancer (among hepatitis B surface antigen positive (HBsAg) persons co-infected with hepatitis C virus, hepatitis D virus and/or human immunodeficiency viruses and after HBsAg loss) and treatment (HBsAg positive persons in immune-tolerant or indeterminate phases as well as

Marc G. Ghany¹
Calvin Q. Pan²
Anna S. Lok³
Jordan J. Feld⁴
Joseph K. Lim⁵
Su H. Wang^{6,7,8}
Arthur Y. Kim^{9,10}
Amy S. Tang¹¹
Mindie H. Nguyen^{12,13,14}
Susanna Naggie¹⁵
Mark S. Sulkowski¹⁶
Norberto Rodriguez-Baez¹⁷
Jacki Chen^{18,19}
M. Hassan Murad^{20,21}
Khaled S. Mohammad^{21,22}
Norah A. Terrault²³

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 $>ULN$)

Tedavi Sonlanımı

- Spontan ve nükleoz(t)id analogları (NA)ile tedavi altında → HBsAg kaybı %0,5–1/ yıl
- **APASL/ EASL**, en az 2–4 yıl süreyle HBV DNA baskılı HBeAg(-)KHB hst'lerde, HBsAg kaybını artırma stratejisi olarak NA tedavisinin kesilmesinin değerlendirilebileceğini
- **AASLD** HBsAg kaybı gelişene dek tedavi kesilmesini önermemekte (Sadece kişi isterse)
- **DSÖ**; NA tedavisinin yalnızca istisnai durumlarda kesilmesini önermektedir
- **NA tedavisinin sonlanımına bağlı başlıca riskler; ALT alevlenmeleri ve dekompanseasyon**

Tedavi Ne Zaman Sonlandırılabilir?

- Deneyimli bir hekimle konsültasyon sonrası ve yakın izlem garanti edilebiliyorsa**
- Tedavinin sonlandırılmasına karar verirken;**
 - ✓ HBsAg düzeyi
 - ✓ HBeAg durumu
 - ✓ Komorbiditeleri
 - ✓ HBV DNA baskılanma süresi
 - ✓ Karaciğer fibrozis evresi
 - ✓ Hastanın tedaviye ilişkin anlayışı ve tercihi dikkate alınmalıdır
- Eşlik eden risk faktörleri bulunmaması koşuluyla, anti-HBs serokonversiyonu olsun veya olmasın doğrulanmış HBsAg kaybı sonrasında sonlandırılmalıdır**

Tedavi Ne Zaman Sonlandırılabilir?

- ❑ İleri evre karaciğer hastalığı olmayan **HBeAg pozitif hastalarda**;
HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu sonrası en az 12 ay tdv alan
HBV DNA'nın saptanamaz düzeyde ise **yakın izlem** koşuluyla
- ❑ 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

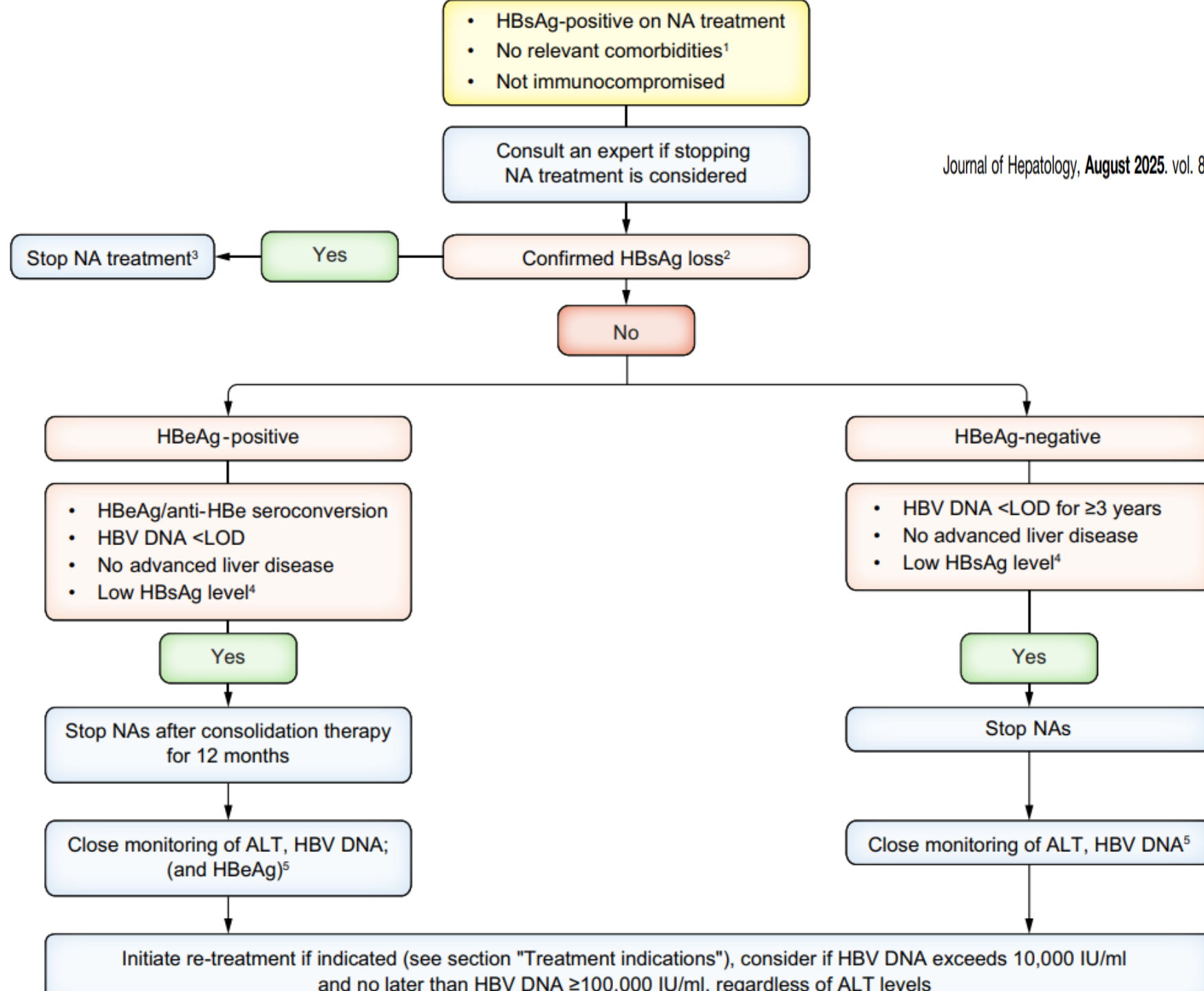


TABLE 3 Approach to individual with **desire to discontinue** nucleos(t)ide analogue therapy.

Persons who have a strong desire to discontinue therapy should engage in a shared decision-making process with their providers

Persons who wish to consider stopping treatment must meet ALL the following criteria

No *history* of cirrhosis, any hepatic decompensation (variceal bleed, ascites, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome), HCC or extrahepatic complications of HBV

HBeAg-negative/anti-HBe positive for a minimum of one year (if HBeAg-positive at start of treatment)

HBV DNA undetectable for a minimum of 2 y

HBsAg level < 100 IU/mL

No co-infection with HIV or HDV

Agree to frequent monitoring

Recommended monitoring schedule after stopping treatment

Monitor HBV DNA and ALT levels every 1-3 mo for the first 6 mo, then every 3 mo for the next 6-12 mo and then every 3-6 mo thereafter.

Criteria for IMMEDIATE re-starting of antiviral therapy – only need to meet ONE criterion

HBV DNA level $\geq 10,000$ IU/mL ($\geq 10^4$ IU/mL) at any time (independent of ALT)

ALT increase > 5xULN (independent of HBV DNA)

Total bilirubin > 2.5 mg/dL

Hepatic decompensation

Other criteria for re-starting treatment

Personal desire to re-start



Extrahepatic complications of HBV

Meets treatment initiation criteria (HBV DNA ≥ 2000 IU/mL and ALT > 2xULN)

Nucleos(t)ide analogue treatment in hepatitis B: to stop or not to stop?

Margarita Papatheodoridi & George Papatheodoridis 

Pages 113-120 | Received 19 Aug 2025, Accepted 27 Dec 2025, Accepted author version posted online: 01 Jan 2026, Published online: 02 Jan 2026

 Cite this article  <https://doi.org/10.1080/14787210.2025.2611311>



- NA'ları tdv altında → 10 yıllık **fonksiyonel kür (HBsAg kaybı) oranı %3'ten düşüktür**
 - NA tedavisi süresiz olarak mı sürdürülmelidir?
 - Seçilmiş sirozu olmayan hastalarda fonksiyonel kür olasılığını artırmak amacıyla güvenle sonlandırılabilir mi?

Nucleos(t)ide analogue treatment in hepatitis B: to stop or not to stop?

Margarita Papatheodoridi & George Papatheodoridis 

Pages 113-120 | Received 19 Aug 2025, Accepted 27 Dec 2025, Accepted author version posted online: 01 Jan 2026, Published online: 02 Jan 2026

Cite this article <https://doi.org/10.1080/14787210.2025.2611311>

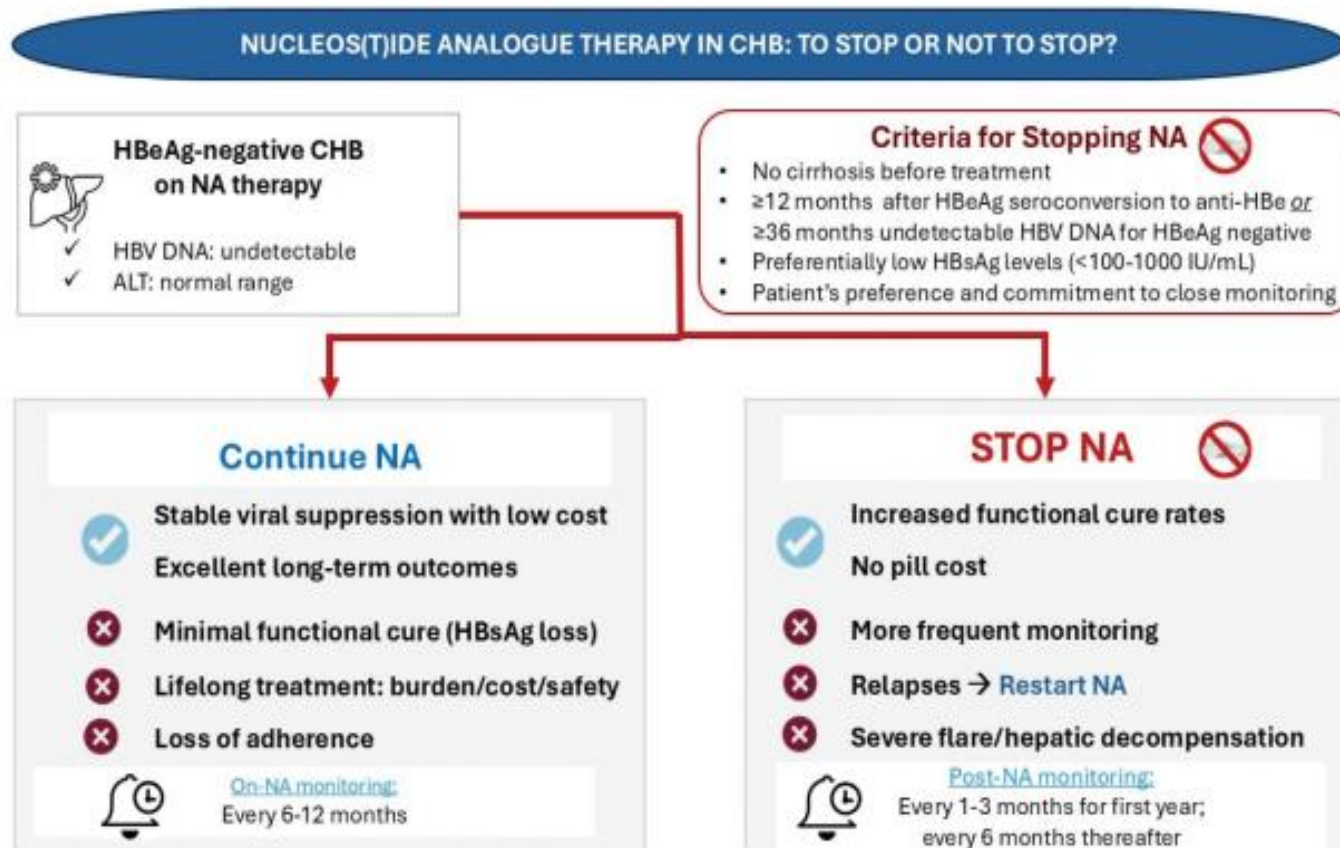


Figure 1. Main arguments, factors and monitoring plan for continuing or stopping nucleos(t)ide analogue (NA) therapy in chronic hepatitis B (CHB).

Tedavi sonlanımında göz önünde bulundurulması gereken faktörler

- **Hastanın İsteği**

- **Tedavi yükünde azalma**

-Hasta ve sağlık sistemi üzerinde büyük yük getirmekte(maliyet, uyum, ilaç toksitesi, yan etki)

-ABD'den güncel ve geniş ölçekli bir çalışma, yaygın olarak kullanılan NA'lar (ETV/TDF) için reçete maliyetlerinin 2013–2017 yılları arasında 200 milyon dolardan 263 milyon dolara yükseldiğini göstermekte*

-Hong Kong kaynaklı bir çalışma, her beş hastadan birinin ETV tedavisini sürdürme konusunda isteksiz olduğunu veya finansal güçlük yaşadığını ortaya koymaktadır**

-NA tedavisinin kesilmesiyle elde edilecek maliyet tasarrufu, kronik HBV enfeksiyonu ile ilişkili toplam maliyetler göz önünde bulundurularak dengelenmelidir***

*Ying X, Wong RE, Smith ES, et al. Trends in medicare spending on oral medications for hepatitis B from 2013 to 2020. Gastroenterology. 2023;165(4):1067–1069. doi: 10.1053/j.gastro. 2023.06.026

**Lam YF, Seto WK, Wong D, et al. Seven-year treatment outcome of entecavir in a real-world cohort: effects on clinical parameters, HBsAg and HBcrAg levels. Clin Transl Gastroenterol. 2017;8(10): e125. doi: 10.1038/ctg.2017.51

***Jemutai J, Downs L, Anderson M, et al. Elimination of hepatitis B requires recognition of catastrophic costs for patients and their families. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025;10(2):100–103. doi: 10. 1016/S2468-1253(24)00384-4

Tedavi Sonlanımı Sonrası ALT Alevlenmeleri

- ALT alevlenmeleri sonrasında bazı olgularda HBsAg temizlenmesi gelişebilmekle birlikte, küçük bir hasta grubunda bu durum hepatik dekompanseasyona yol açabilir
- ALT artışı + HBsAg düzeylerinde azalma → **konak baskın (host-dominating) alevlenmeler**
(etkili immün yanıtın baskınlığını yansıtır)
(serum bilirubin artışı ve protrombin zamanında uzama ile ilişkili değildir ve çoğunlukla spontan olarak düzelir)
- ALT artışı + HBsAg düzeylerinde artış → **virüs baskın (virus-dominating) alevlenmeler**
(HBV'nin etkisiz immün yanıt üzerindeki baskınlığını yansıtır)
(Genellikle persistan veya intermittan hepatit aktivitesi ile sonuçlanır ve hepatik dekompanseasyona ilerleyebilir; bu nedenle acil NA tedavisinin yeniden başlanması gereklidir)

Fonksiyonel K r Elde Etme Olasılığı

- 2 büyük çok merkezli kohort çalışmadan elde edilen veriler tedavi sonlanımı sonrası HBsAg kaybı oranları %13-15 arası (RETRACT-B ve CREATE)
- Avrupa kohortlarında bu oran → % 10-24 (2 yıllık tedavisiz izlem)
- Asya kohortlarında biraz daha düşük ancak uzun dönem izlemde artıyor (%10-20) (5-6 yıllık tedavisiz izlem)
- **Tedavi sonlanımı sırasındaki HBsAg düzeyi fonksiyonel k r elde etme olasılığının en önemli öngördürücüsü**

Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir

Stephanos J Hadziyannis¹, Vassilios Sevastianos², Irene Rapti², Dimitrios Vassilopoulos³, Emilia Hadziyannis³

Affiliations + expand

PMID: 22659218 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.039

- Kohort tipi gözlemsel bir araştırma
- Uzun süreli (4–5 yıl) ADV tedavisi sonrası:
 - HBeAg-negatif
 - Serum HBV DNA'sı saptanamaz düzeyde olan
 - ALT düzeyleri normal, **33 KHB hastası** izlenmiş
- Tüm hastalar **5,5 yıl boyunca takip** edilmiş
- Takip programı:
 - İlk 6 ay: aylık kontroller
 - Sonrasında: 3–6 ay aralıklarla kontroller
- İzlemde ölçülen parametreler:
 - ALT
 - HBsAg
 - HBV DNA düzeyi
- HBsAg kaybı ile ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla:
 - Başlangıç
 - Tedavi sonu
 - Tedavi sonrası dönem verileri analiz edilmiş

Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir

Stephanos J Hadziyannis¹, Vassilios Sevastianos², Irene Rapti², Dimitrios Vassilopoulos³, Emilia Hadziyannis³

Affiliations + expand

PMID: 22659218 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.039

Tedavi kesildikten sonraki ilk aylarda:

- Tüm hastalarda virolojik relaps gelişmiş
- 25 hastada (%76) biyokimyasal relaps görülmüş

Takip sürecinde:

- Kalıcı yanıt → %55 (18 hasta)**
- Kalıcı yanıt elde edilen hastaların 13'ünde (%72) HBsAg kaybı +**
- Yeniden tedavi → %45 (15 hasta)**
- Hiçbir hastada karaciğer dekompensasyonu gelişmemiş**

CREATE Çalışma Mimarisi: Çok Merkezli ve Çok Etnikli Veri Havuzu



GENEL BULGULAR: FİLTRELENMEMİŞ HASTA POPÜLASYONUNDA BAŞARI VE RİSK



Kalıcı Virolojik Yanıt (VR)
(Toplam 267 hasta)



HBsAg Kaybı
(Toplam 24 hasta)



ALT Alevlenmesi
(Toplam 92 hasta, >3x ULN)


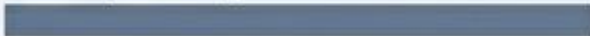




Önemli Bağlam

Hastaların %43'ü (246/572) takip sırasında yeniden tedavi edilmiştir.

Yeniden tedavi endikasyonları ağırlıklı olarak kalıcı HBV DNA yüksekliği (%67) ve ALT artışları/alevlenmeleridir (%29).

Sonuç: Genel popülasyon bazında başarı oranları klinik olarak yeterli değildir. İdeal hastayı seçmek için hastaları alt gruplara (katmanlara) ayırmak zorunludur.

1. Filtre: Asyalı ve Asyalı Olmayan Hastalarda Keskin Bir Ayrım

	<u>Asyalı Olmayan (Non-Asian)</u>	<u>Asyalı (Asian)</u>
Popülasyon Payı	%16 (n=91 Caucasian + %4.2 Diğer) 	%80 (n=457) 
Virolojik Yanıt (VR)	%67 	%42 
HBsAg Kaybı	%15 	%1.5 

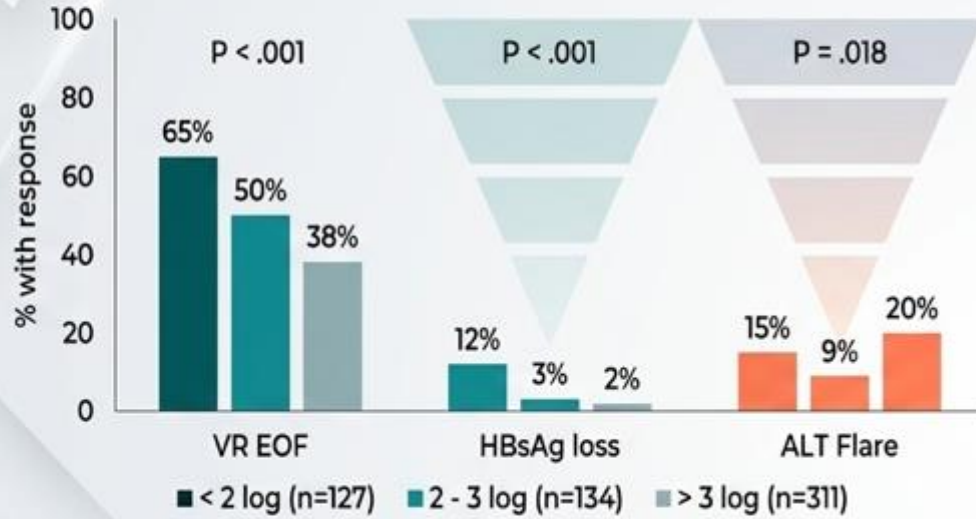


Asyalı olmayan etnisite, hem VR hem de HBsAg kaybı için bağımsız ve güçlü bir öngörücüdür.

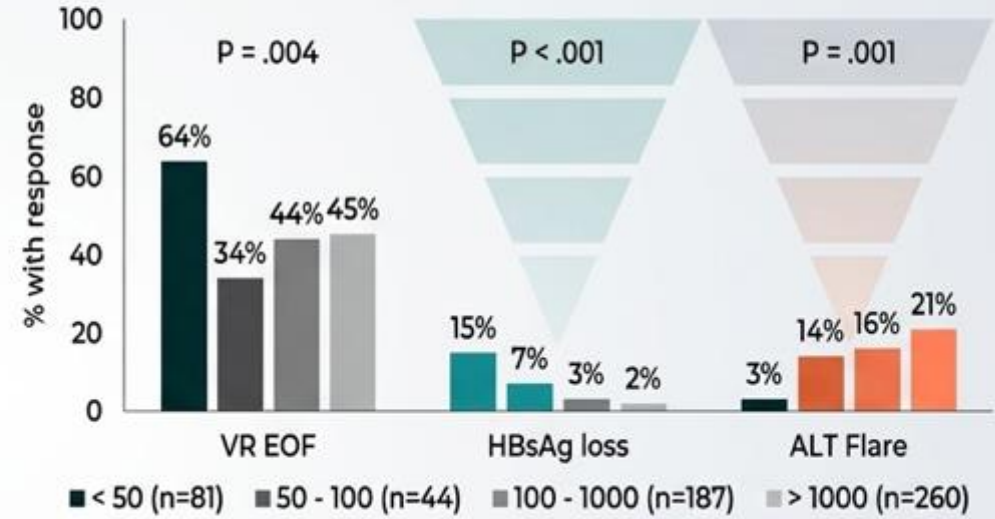
Çok Değişkenli Analiz: Asyalı olmayan hastalar için Virolojik Yanıt elde etme Olasılık Oranı (Odds Ratio): 5.282 (P < .001).

2. Filtre: Biyobelirteçler ile Başarıyı ve Riski Öngörmek

HBcrAg Seviyeleri (Tedavi Kesiminde)



HBsAg Seviyeleri (Tedavi Kesiminde)



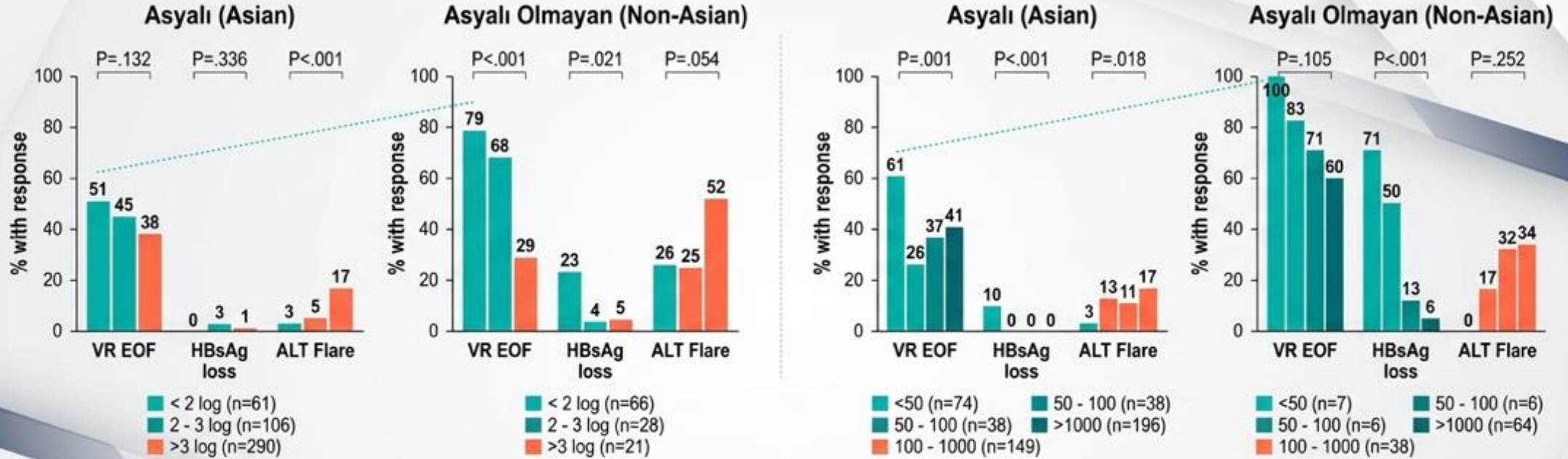
HBcrAg Dinamikleri

- ✓ Düşük seviyeler daha yüksek VR (OR: 0.701) ve HBsAg kaybı (OR: 0.476) oranları ile ilişkilidir.
- ✓ Saptanamayan HBcrAg (<2 log U/mL) grubunda virolojik yanıt %65'e ulaşır.
- ✓ Seviyeler arttıkça ALT alevlenme riski artar (OR: 1.288).

HBsAg Dinamikleri

- ✓ Düşük seviyeler daha yüksek VR (OR: 0.812) ve HBsAg kaybı (OR: 0.380) sağlar.
- ✓ HBsAg <50 IU/mL olan hastalar, VR ve klirens için en yüksek olasılığa sahiptir.
- ✓ Yüksek HBsAg seviyeleri, alevlenme riski ile doğrudan orantılıdır (OR: 1.833).

Etnisite Engeline Karşı Biyobelirteçlerin Gücü



Asyalı Hastalarda Bile Etkili

Mutlak başarı oranları Asyalı hastalarda daha düşük olsa da, biyobelirteçlerin koruyucu trendi her iki grupta da tutarlıdır.

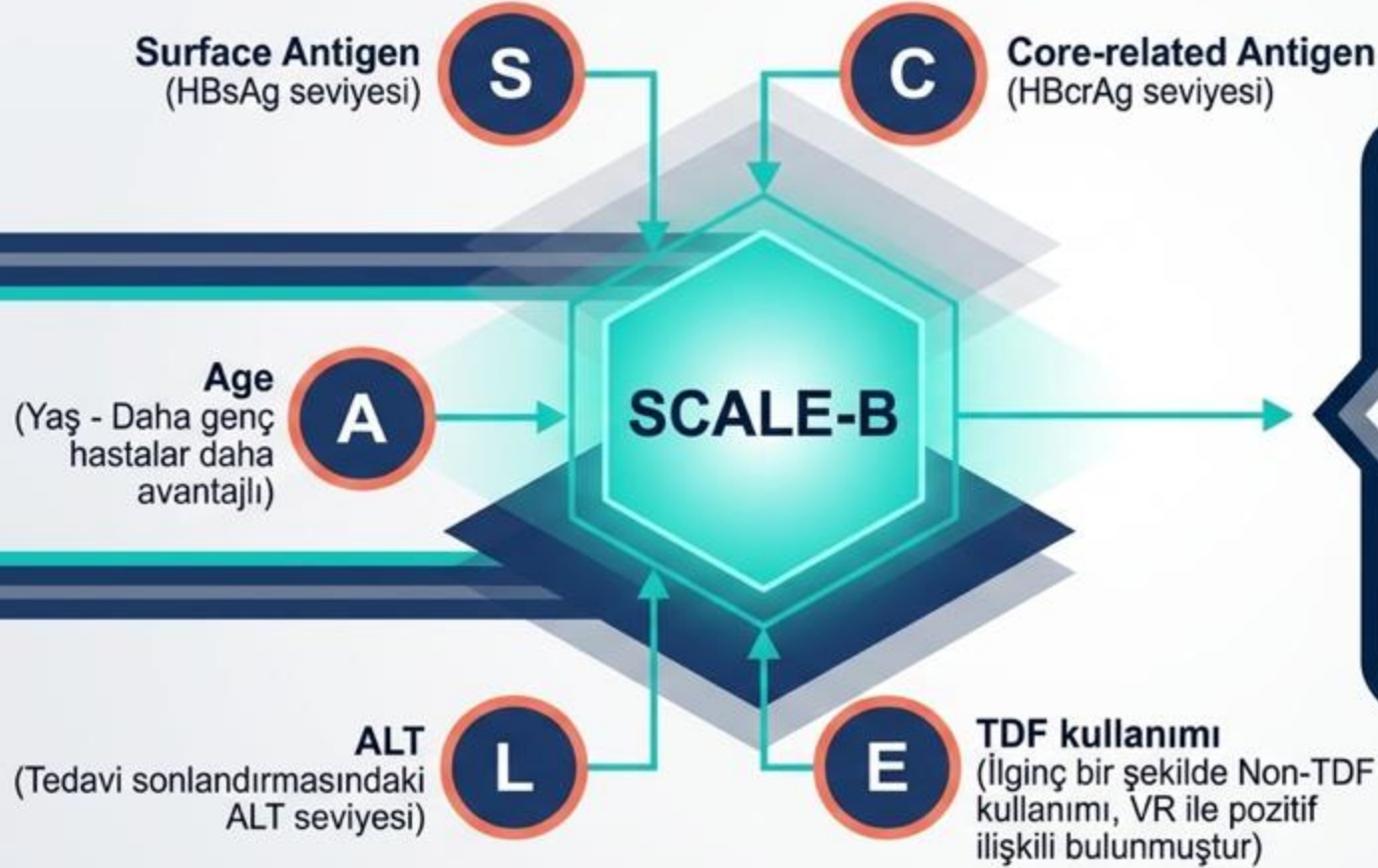
HBsAg ve HBcrAg Etkisi

HBsAg <50 IU/mL olan Asyalı olmayan hastalarda %100 VR görülürken, Asyalı hastalarda bu oran %61 olarak saptanmıştır. Saptanamayan HBcrAg seviyeleri de benzer bir yükseliş trendi yaratır.

Özet Bulgu

Düşük viral antijen seviyeleri her iki etnisitede de olumlu sonuçlarla ilişkilidir, ancak mutlak hedef eşikleri popülasyona göre dikkatli değerlendirilmelidir.

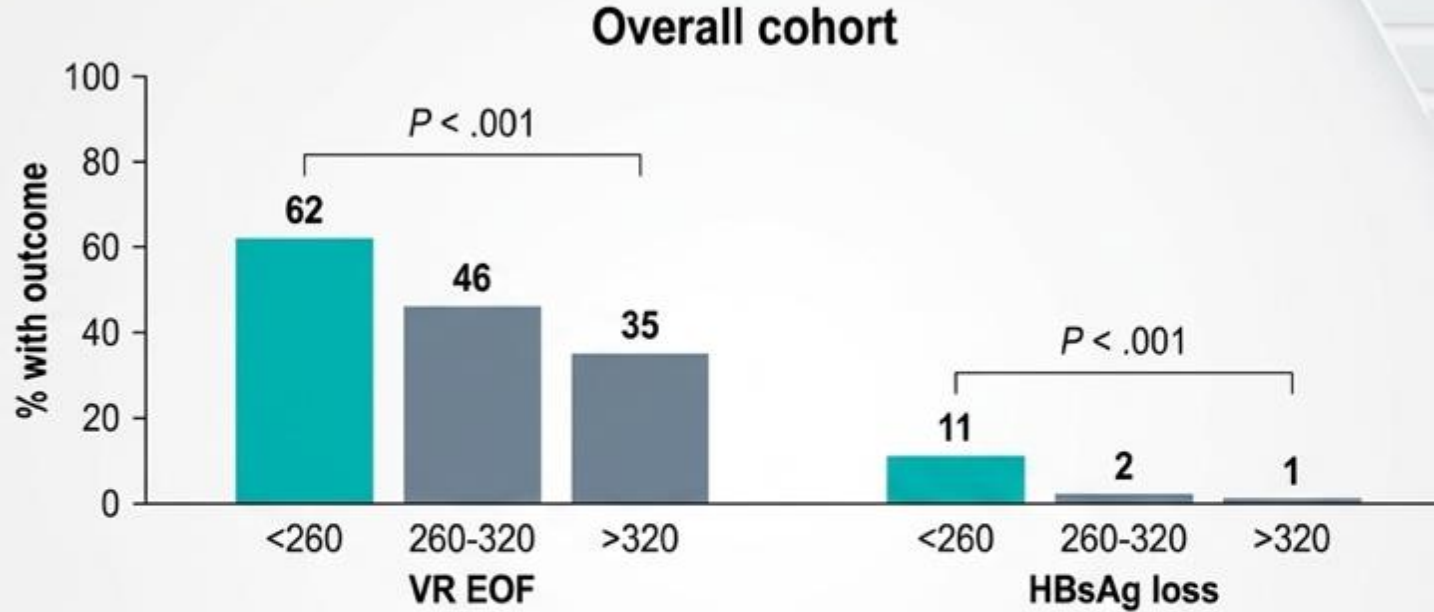
Nihai Filtre: Tüm Değişkenleri Birleştiren SCALE-B Skoru



Tekil biyobelirteçler yol göstericidir, ancak CREATE çalışması birden fazla faktörün SCALE-B skorunda birleştirilmesinin güvenilir bir risk katmanlandırma aracı oluşturduğunu kanıtlamıştır.

CREATE çalışmasındaki medyan skor: **293**
(Aralık: 114–475).

SCALE-B ile Başarıyı Kesin Olarak Stratifiye Etmek



Düşük Risk Grubu (SCALE-B <260)

VR Olasılığı: %62
HBsAg Kaybı: %11

Yüksek Risk Grubu (SCALE-B >320)

VR Olasılığı: Sadece %35
HBsAg Kaybı: %1

SCALE-B skoru düştükçe, hem Virolojik Yanıt (OR, 0.990) hem de HBsAg kaybı (OR, 0.978) oranları anlamlı şekilde artar ($P < .001$). Bu ilişki etnisiteden bağımsız olarak tutarlıdır.

KLİNİK ÇIKARIM: NA TEDAVİSİNİ BIRAKMAK İÇİN 'İDEAL ADAY' PROFİLİ



TEDAVİYİ
SONLANDIRMAYA
UYGUN

✓ **ETNİSİTE HEDEFİ:** İdeal olarak Asyalı Olmayan (Ancak Asyalı hastalarda aşağıdaki biyobelirteçler karşılanıyorsa düşünülebilir).

✓ **HBsAg SEVİYESİ:** Çok düşük (<50 IU/mL).

✓ **HBcrAg SEVİYESİ:** Saptanamayan düzeyde (<2 log U/mL).

✓ **KOMBİNE MODEL:** SCALE-B skoru < 260.

Evrensel bir yaklaşımdan hassas tıbbı: Tedaviyi sonlandırma kararı, etnisite ve çoklu viral antijen modelleriyle desteklenmelidir. CREATE çalışması, doğru hasta seçildiğinde uzun süreli remisyonun mümkün olduğunu göstermektedir.

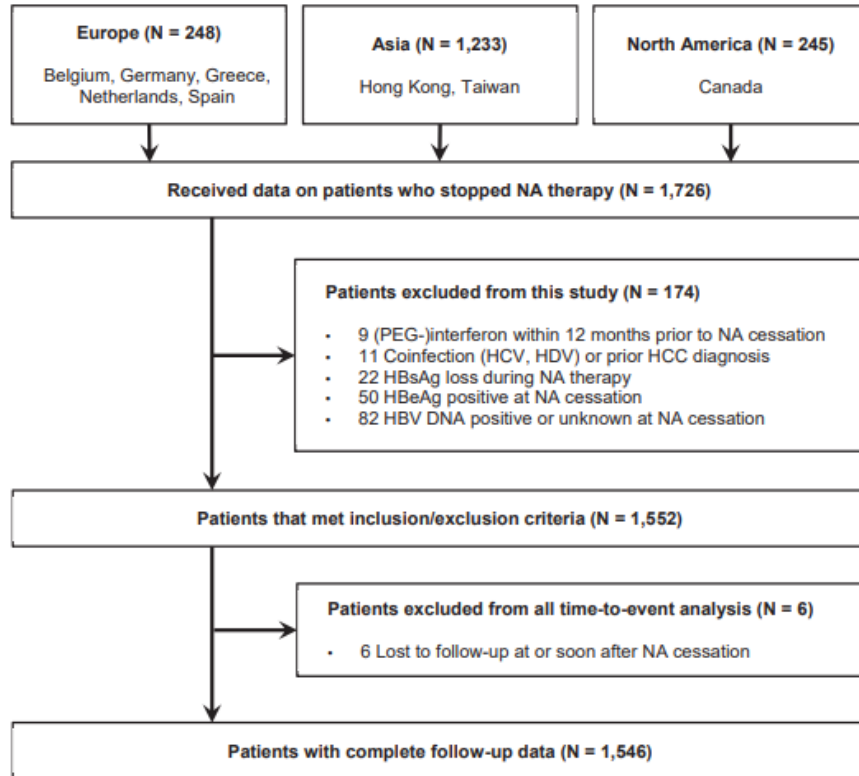
Prediction of Sustained Response After Nucleo(s)tide Analogue Cessation Using HBsAg and HBcrAg Levels: A Multicenter Study (CREATE) Clinical Gastroenterology and Hepatology 2022;20:e784–e793

CLINICAL—LIVER**Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study)**

Grishma Hirode,^{1,2,3} Hannah S. J. Choi,^{1,2} Chien-Hung Chen,⁴ Tung-Hung Su,⁵ Wai-Kay Seto,⁶ Stijn Van Hees,⁷ Margarita Papatheodoridi,⁸ Sabela Lens,⁹ Grace Wong,¹⁰ Sylvia M. Brakenhoff,¹¹ Rong-Nan Chien,¹² Jordan Feld,^{1,2,3} Milan J. Sonneveld,¹¹ Henry L. Y. Chan,¹⁰ Xavier Forns,⁹ George V. Papatheodoridis,⁸ Thomas Vanwolleghem,⁷ Man-Fung Yuen,⁶ Yao-Chun Hsu,¹³ Jia-Horng Kao,⁵ Markus Cornberg,¹⁴ Bettina E. Hansen,^{1,3} Wen-Juei Jeng,¹² and Harry L. A. Janssen,^{1,2,3} on Behalf of the RETRACT-B Study Group

760 Hirode et al

Gastroenterology Vol. 162



- 2001-2020 yılları arası
- 13 merkezli, uluslararası, farklı etnik gruplar
- Toplam 1546 hasta (virolojik baskılı, HBeAg (-))
- **Primer Sonlanım:** HBsAg kaybı
- **Sekonder Sonlanım:**
 - Virolojik, biyokimyasal, klinik relaps,
 - ALT alevlenme
 - Yeniden tdv başlanma
 - KC ilişkili olayları değerlendirmek

CLINICAL—LIVER

Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study)



Grishma Hirode,^{1,2,3} Hannah S. J. Choi,^{1,2} Chien-Hung Chen,⁴ Tung-Hung Su,⁵ Wai-Kay Seto,⁶ Stijn Van Hees,⁷ Margarita Papatheodoridi,⁸ Sabela Lens,⁹ Grace Wong,¹⁰ Sylvia M. Brakenhoff,¹¹ Rong-Nan Chien,¹² Jordan Feld,^{1,2,3} Milan J. Sonneveld,¹¹ Henry L. Y. Chan,¹⁰ Xavier Forns,⁹ George V. Papatheodoridis,⁸ Thomas Vanwolleghem,⁷ Man-Fung Yuen,⁶ Yao-Chun Hsu,¹³ Jia-Horng Kao,⁵ Markus Cornberg,¹⁴ Bettina E. Hansen,^{1,3} Wen-Juei Jeng,¹² and Harry L. A. Janssen,^{1,2,3} on Behalf of the RETRACT-B Study Group

Table 1. Characteristics of the Patients Who Stopped NA Therapy

Total, N	1552
Age at end of therapy, y, mean \pm SD	52.9 \pm 11.2
Male sex, n (%)	1122 (72.3)
Race/ethnicity: White/Asian/Black/other, n (%)	175 (11.3)/1359 (87.6)/13 (0.8)/5 (0.3)
HBV genotype: A/B/C/D/other/missing, n (%)	9 (0.6)/662 (42.7)/170 (11.0)/45 (2.9)/4 (0.3)/662 (42.7)
Prior (PEG-)interferon, n (%)	133 (8.6)
NA-naïve, n (%)	1292 (83.3)
NA type before cessation: ETV/TDF/other, n (%)	981 (63.2)/421 (27.1)/150 (9.7)
Minimum consolidation, y: <1/1–2/ \geq 3	83 (5.4)/1129 (72.7)/340 (21.9)
NA duration, ^a y, median (range)	3.0 (3.0–4.0)
Number of follow-up visits, median (range)	6 (3–9)
Follow-up duration between visits, months, median (range)	2.8 (2.0–5.0)
Total follow-up duration, months, median (range)	18.4 (7.9–39.4)
At start of therapy ^b	
HBeAg-negative, n (%)	1306 (84.2)
HBV DNA, log ₁₀ IU/mL, mean \pm SD	5.9 \pm 1.6
ALT x ULN, median (range)	3.0 (1.9–7.3)
At end of therapy (NA cessation) ^c	
HBsAg, log ₁₀ IU/mL, mean \pm SD	2.6 \pm 0.8
HBsAg, IU/mL: <100/100–1000/>1000, n (%)	225 (14.5)/682 (43.9)/463 (29.8)
Cirrhosis, ^d n (%)	184 (11.9)
ALT x ULN, median (range)	0.6 (0.4–0.8)

^aNA duration was unknown for 15 (1%) patients.

^bAt start of therapy, HBeAg status was unavailable for 11 (0.7%), HBV DNA levels were unavailable for 190 (12%), and ALT levels were unavailable for 376 (24%) patients.

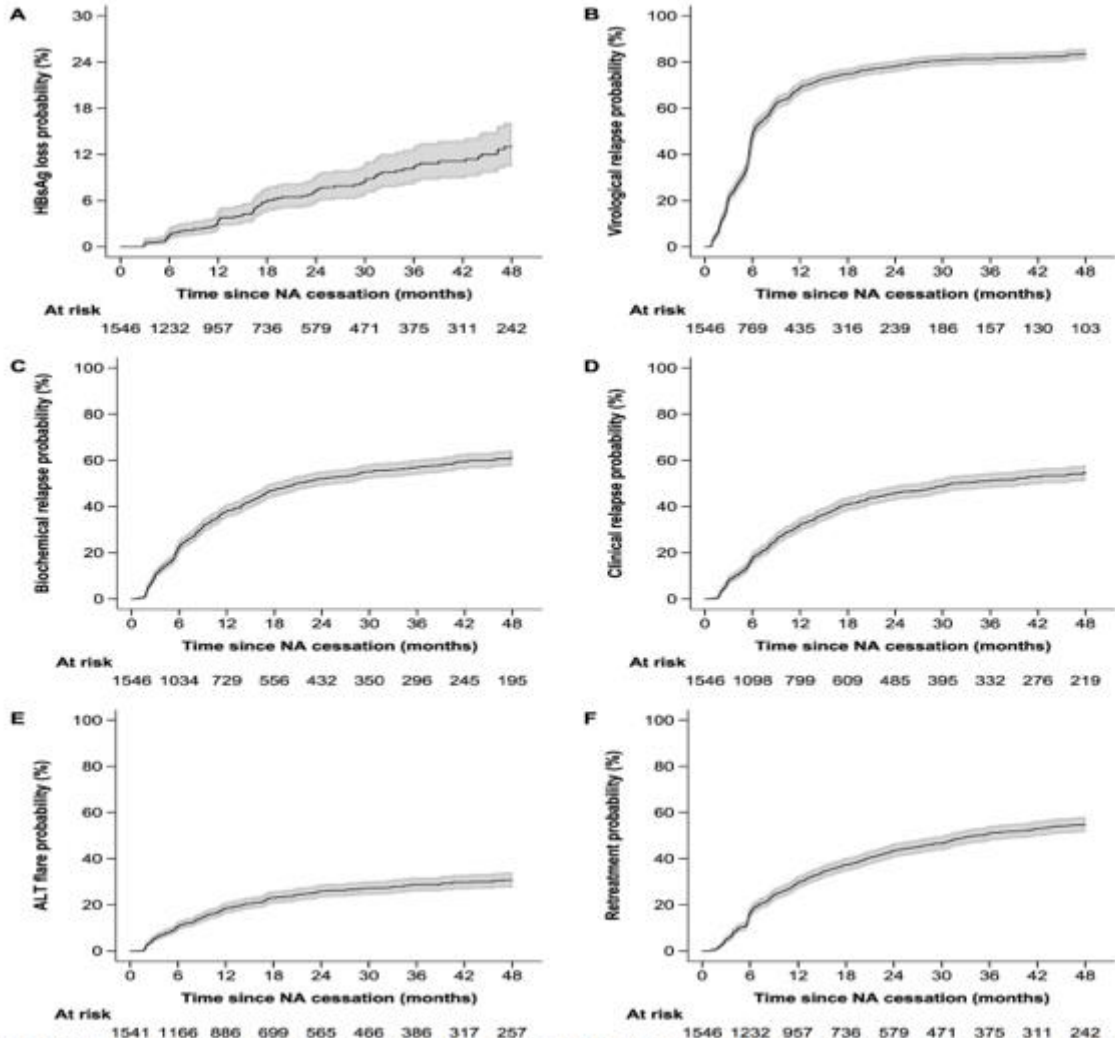
^cAt end of therapy, HBsAg levels were unavailable for 182 (12%), and ALT levels were unavailable for 47 (3%) patients.

^dPatient was defined as cirrhotic at end of therapy if cirrhosis had been diagnosed at any time before NA cessation.

- Tedavi sonundaki ortalama yaş 52,9 \pm 11,3 yıl
- %72,3'ü erkek
- **%87,6'sı Asyalı, %11,3'ü Beyaz ırk**
- En yaygın genotip B (%42,7), genotip C (%11,0)
- Tedavi sonlandırılmadan önce; %63,2 hasta \rightarrow ETV, %27,1 hasta \rightarrow TDF almış
- Medyan takip süresi 18,4 ay (7,9–39,4 ay)
- %11,9 hastada daha önce siroz tanısı mevcut
- Ortalama HBsAg düzeyi 2,6 \pm 0,8 log₁₀ IU/mL olarak saptanmıştır

Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study)

Grishma Hirode,^{1,2,3} Hannah S. J. Choi,^{1,2} Chien-Hung Chen,⁴ Tung-Hung Su,⁵ Wai-Kay Seto,⁶ Stijn Van Hees,⁷ Margarita Papatheodoridis,⁸ Sabela Lens,⁹ Grace Wong,¹⁰ Sylvia M. Brakenhoff,¹¹ Rong-Nan Chien,¹² Jordan Feld,^{1,2,3} Milan J. Sonneveld,¹¹ Henry L. Y. Chan,¹⁰ Xavier Forns,⁹ George V. Papatheodoridis,⁸ Thomas Vanwolleghem,⁷ Man-Fung Yuen,⁶ Yao-Chun Hsu,¹³ Jia-Hong Kao,⁷ Markus Comberg,¹⁴ Bettina E. Hansen,^{1,3} Wen-Juei Jeng,¹² and Harry L. A. Janssen,^{1,2,3} on Behalf of the RETRACT-B Study Group



- **HBsAg kaybı:** 114 hasta; 6.ay→%1.3, **48.ay→%13**
- **Virolojik relaps:** 1207 hasta; 6.ay→%47.8, **48 ay→%83.4**
- **Biyokimyasal relaps:** 757 hasta; 6.ay→%22.3, 48.ay→%61
- **Klinik relaps:** 658 hasta; 6.ay→%17.2, **48.ay→%55**
- **ALT Alevlenmesi:** 359 hasta; 6.ay→%10.5, **48.ay→%31**
- **Yeniden tdv başlanması:** 729 hasta; 6.ay→%16.2, **48.ay→%55**

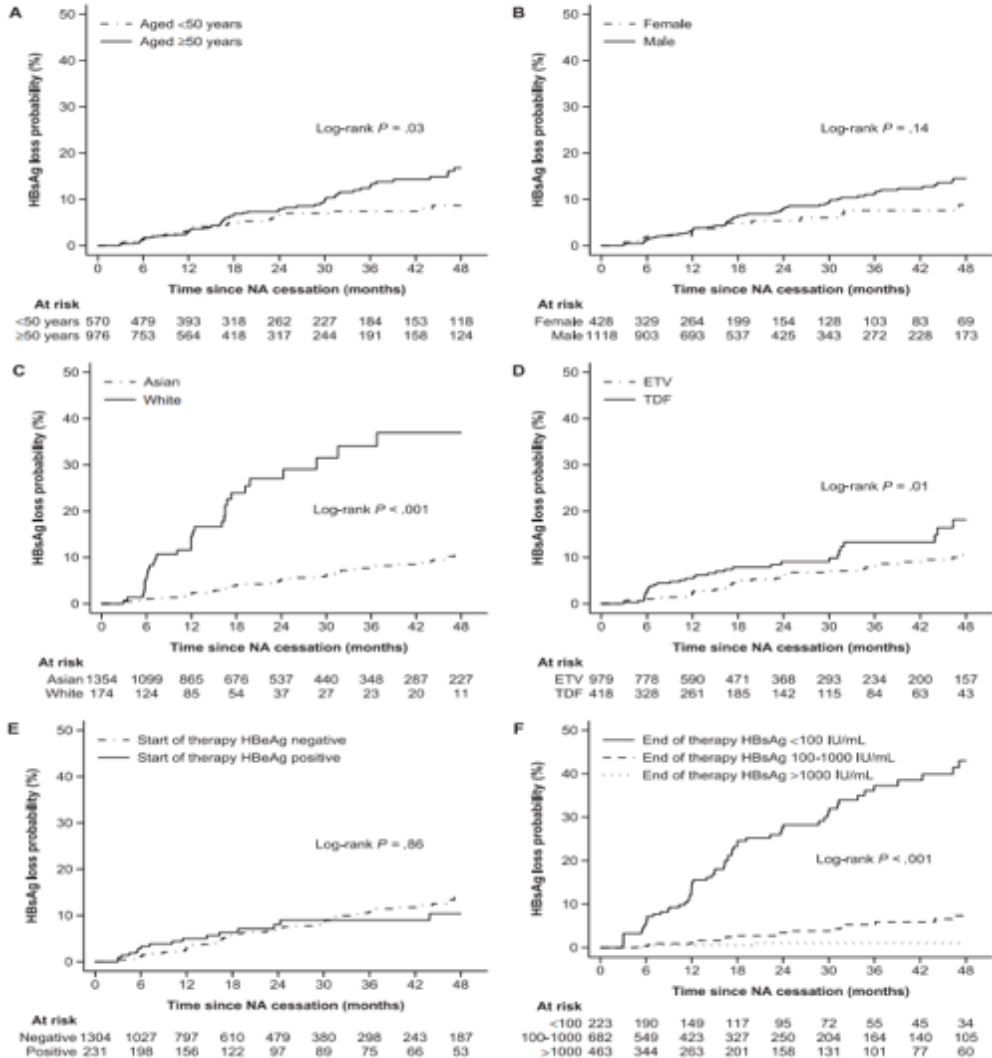
Figure 2. Cumulative probability of outcomes during off-therapy follow-up: (A) HBsAg loss, (B) virologic relapse (HBV DNA ≥ 2000 IU/mL), (C) biochemical relapse (ALT $\geq 2 \times$ ULN), (D) clinical relapse (HBV DNA ≥ 2000 IU/mL and ALT $\geq 2 \times$ ULN), (E) ALT flare (ALT $\geq 5 \times$ ULN), and (F) retreatment.

Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study)

Grishma Hirode,^{1,2,3} Hannah S. J. Choi,^{1,2} Chien-Hung Chen,⁴ Tung-Hung Su,⁵ Wai-Kay Seto,⁶ Stijn Van Hees,⁷ Margarita Papatheodoridi,⁸ Sabela Lens,⁹ Grace Wong,¹⁰ Sylvia M. Brakenhoff,¹¹ Rong-Nan Chien,¹² Jordan Feld,^{1,2,3} Milan J. Sonneveld,¹¹ Henry L. Y. Chan,¹⁰ Xavier Forns,⁹ George V. Papatheodoridis,⁸ Thomas Vanwolleghem,⁷ Man-Fung Yuen,¹² Yao-Chun Hsu,¹³ Jia-Hong Kao,⁷ Markus Comberg,¹⁴ Bettina E. Hansen,^{1,2} Wen-Juei Jeng,¹² and Harry L. A. Janssen,^{1,2,3} on Behalf of the RETRACT-B Study Group

March 2022

Finite NA Therapy is Effective for HBsAg Loss 763



HBsAg kaybının kümülatif olasılığı:

- Tedavi sonlandırıldığında ≥50 yaş olan hastalarda
- Beyaz ırkta
- Tedavi kesilmeden önce TDF kullanan hastalarda
- Tedavi kesildiğinde HBsAg düzeyi <100 IU/mL olan hastalarda

anlamlı olarak daha yüksek

Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study)

Grishma Hirode,^{1,2,3} Hannah S. J. Choi,^{1,2} Chien-Hung Chen,⁴ Tung-Hung Su,⁵ Wai-Kay Seto,⁶ Stijn Van Hees,⁷ Margarita Papatheodoridis,⁸ Sabela Lens,⁹ Grace Wong,¹⁰ Sylvia M. Brakenhoff,¹¹ Rong-Nan Chien,¹² Jordan Feld,^{1,2,3} Milan J. Sonneveld,¹¹ Henry L. Y. Chan,¹⁰ Xavier Forns,⁹ George V. Papatheodoridis,⁸ Thomas Vanvolleghem,⁷ Man-Fung Yuen,⁶ Yao-Chun Hsu,¹³ Jia-Hong Kao,⁷ Markus Cornberg,¹⁴ Bettina E. Hansen,^{1,3} Wen-Juei Jeng,¹² and Harry L. A. Janssen,^{1,2,3} on Behalf of the RETRACT-B Study Group

HBsAg kaybı

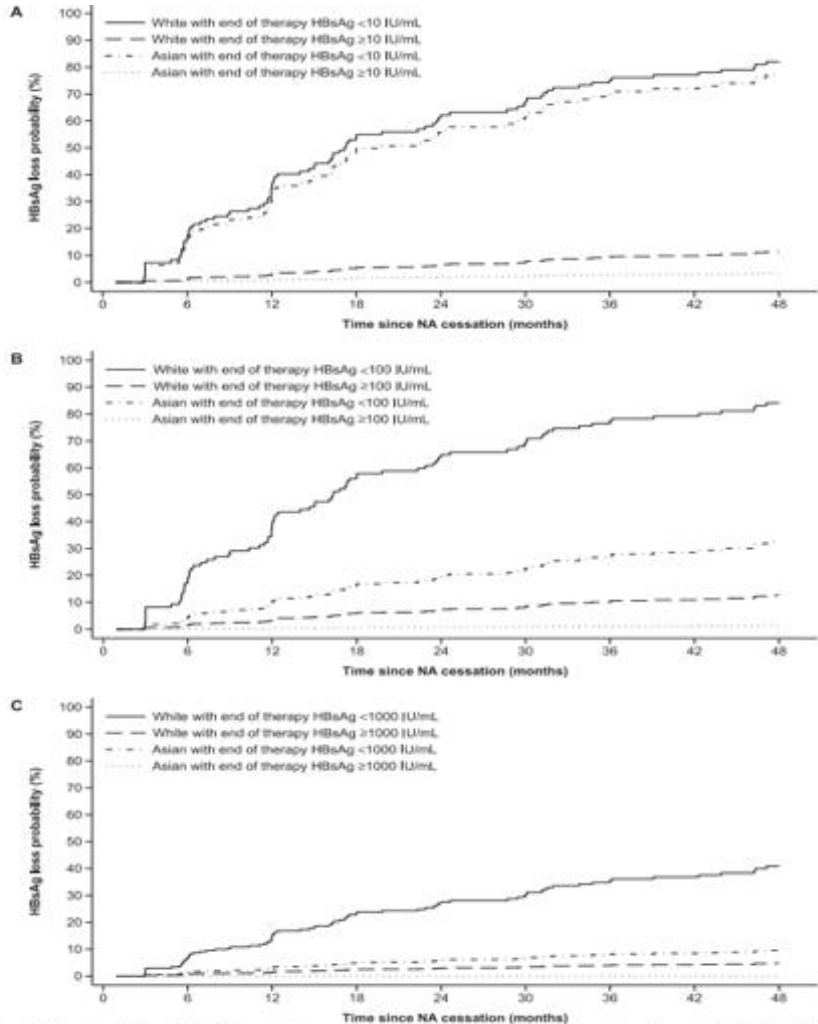


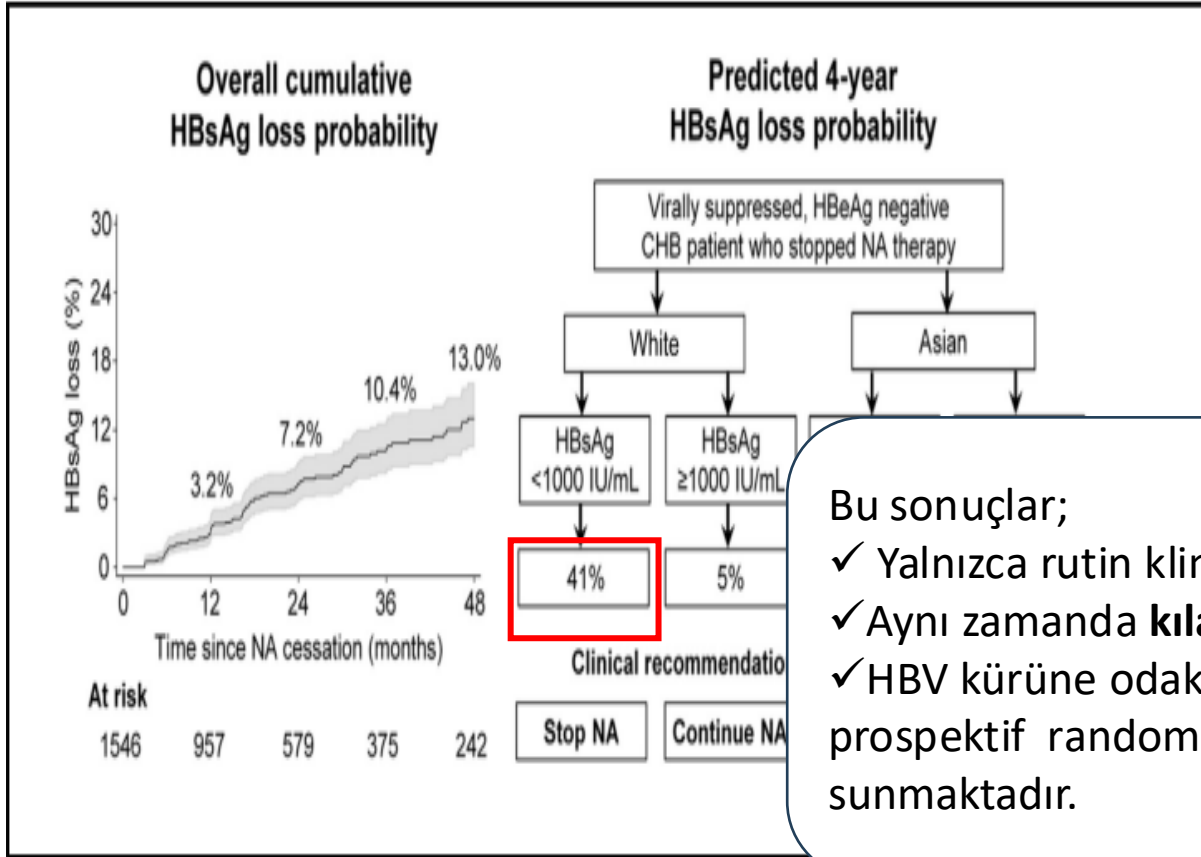
Figure 4. Predicted probability of HBsAg loss after multivariable competing risks regression by race for 3 thresholds of HBsAg levels at end of therapy: (A) 10 IU/mL (1 log₁₀), (B) 100 IU/mL (2 log₁₀), and (C) 1000 IU/mL (3 log₁₀).

- **HBsAg <100 IU/mL:**
 - Beyaz hastalar: %84,1
 - Asyalı hastalar: %32,5
- **HBsAg <1000 IU/mL:**
 - Beyaz hastalar: %40,9
 - Asyalı hastalar: %9,7

CLINICAL LIVER

CLINICAL—LIVER**Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study)**

Grishma Hirode,^{1,2,3} Hannah S. J. Choi,^{1,2} Chien-Hung Chen,⁴ Tung-Hung Su,⁵ Wai-Kay Seto,⁶ Stijn Van Hees,⁷ Margarita Papatheodoridi,⁸ Sabela Lens,⁹ Grace Wong,¹⁰ Sylvia M. Brakenhoff,¹¹ Rong-Nan Chien,¹² Jordan Feld,^{1,2,3} Milan J. Sonneveld,¹¹ Henry L. Y. Chan,¹⁰ Xavier Forns,⁹ George V. Papatheodoridis,⁸ Thomas Vanwolleghem,⁷ Man-Fung Yuen,⁶ Yao-Chun Hsu,¹³ Jia-Horng Kao,⁹ Markus Comberg,¹⁴ Bettina E. Hansen,^{1,3} Wen-Juei Jeng,¹² and Harry L. A. Janssen,^{1,2,3} on Behalf of the RETRACT-B Study Group

SONUÇ

- Virolojik baskılı, HBeAg-negatif, non-sirotik ve düşük HBsAg düzeylerine sahip hastalarda NA tedavi sonlanımı fonksiyonel kür gelişme olasılığını artırmaktadır
- Tedavi kesilmesini takiben yakın ve sıkı bir izlem yapılması gerekmektedir

Bu sonuçlar;

- ✓ Yalnızca rutin klinik uygulamalarda karar verme süreçlerine katkı sağlamakla kalmayıp
- ✓ Aynı zamanda **kılavuzlar arasında standartlaşmanın** teşvik edilmesine
- ✓ HBV kürüne odaklanan **yeni tedavi seçenekleri** ile **biyobelirteçleri** inceleyen, prospektif randomize kontrollü araştırmaların tasarlanmasına da önemli ölçüde katkı sunmaktadır.

Incidence of Hepatic Decompensation After Nucleos(t)ide Analog Withdrawal: Results From a Large, International, Multiethnic Cohort of Patients With Chronic Hepatitis B (RETRACT-B Study)

Grishma Hirode, MSc^{1,2}, Bettina E. Hansen, PhD³, Chien-Hung Chen, MD⁴, Tung-Hung Su, MD, PhD⁵, Grace Wong, MD⁶, Wai-Kay Seto, MD⁷, Stijn Van Hees, PhD⁸, Margarita Papatheodoridi, MD, PhD⁹, Sylvia M. Brakenhoff, MD¹⁰, Sabela Lens, MD¹¹, Hannah S.J. Choi, PhD¹, Rong-Nan Chien, MD¹², Jordan J. Feld, MD, MPH^{1,2}, Xavier Forns, MD¹¹, Milan J. Sonneveld, MD, PhD¹⁰, George V. Papatheodoridis, MD, PhD⁹, Thomas Vanwolleghem, MD, PhD⁸, Man-Fung Yuen, MD, PhD⁷, Henry L.Y. Chan, MD¹³, Jia-Hong Kao, MD, PhD⁵, Yao-Chun Hsu, MD, PhD¹⁴, Markus Cornberg, MD¹⁵, Wen-Juei Jeng, MD¹² and Harry L.A. Janssen, MD, PhD¹⁰, on behalf of the RETRACT-B study group

Am J Gastroenterol 2023;118:1601–1608.

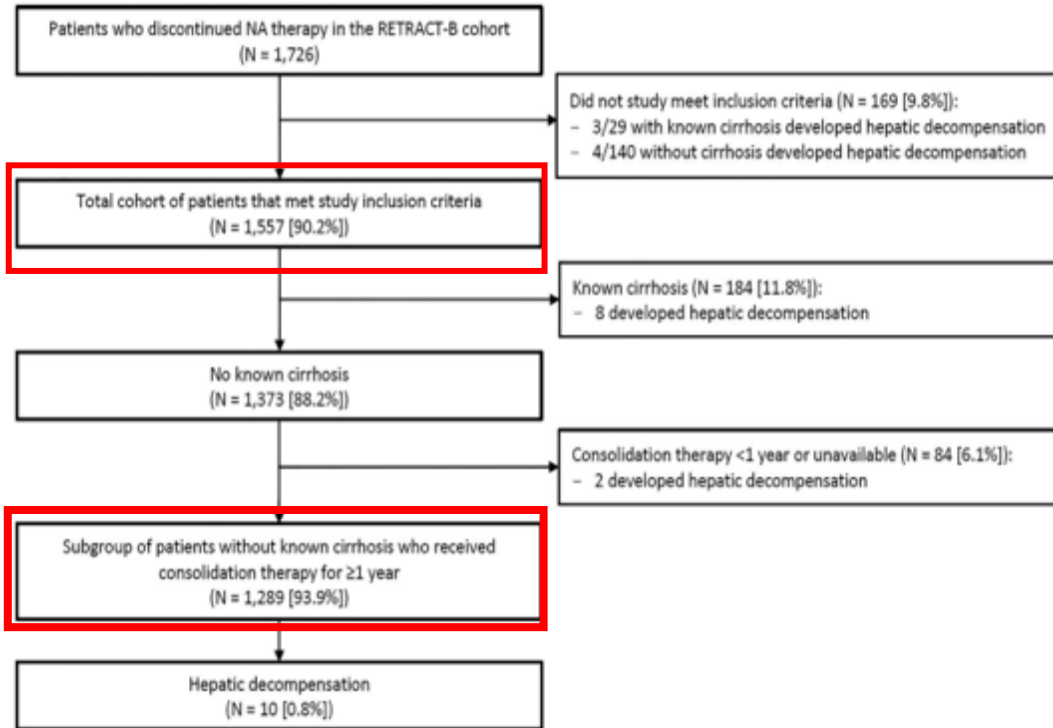


Figure 1. Flowchart of patient selection. NA, nucleos(t)ide analog.

- NA ted sonlandırılan hastalarda Hepatik Dekompansasyon insidansı araştırılmış

Incidence of Hepatic Decompensation After Nucleos(t)ide Analog Withdrawal: Results From a Large, International, Multiethnic Cohort of Patients With Chronic Hepatitis B (RETRACT-B Study)

Grishma Hirode, MSc^{1,2}, Bettina E. Hansen, PhD³, Chien-Hung Chen, MD⁴, Tung-Hung Su, MD, PhD⁵, Grace Wong, MD⁶, Wai-Kay Seto, MD⁷, Stijn Van Hees, PhD⁸, Margarita Papatheodoridi, MD, PhD⁹, Sylvia M. Brakenhoff, MD¹⁰, Sabela Lens, MD¹¹, Hannah S.J. Choi, PhD¹, Rong-Nan Chien, MD¹², Jordan J. Feld, MD, MPH^{1,2}, Xavier Forns, MD¹¹, Milan J. Sonneveld, MD, PhD¹⁰, George V. Papatheodoridis, MD, PhD⁹, Thomas Vanwolleghem, MD, PhD⁸, Man-Fung Yuen, MD, PhD⁷, Henry L.Y. Chan, MD¹³, Jia-Horng Kao, MD, PhD⁵, Yao-Chun Hsu, MD, PhD¹⁴, Markus Cornberg, MD¹⁵, Wen-Juei Jeng, MD¹² and Harry L.A. Janssen, MD, PhD¹⁰, on behalf of the RETRACT-B study group

Am J Gastroenterol 2023;118:1601–1608.

Table 1. Characteristics of the total cohort and those who developed hepatic decompensation

	Overall (N = 1,557)	Hepatic decompensation (N = 20)
C	170 (10.9)	3 (15.0)
D	45 (2.9)	1 (5.0)

Total kohort:
Hastaların %11.8'i siroz tanılı
20 hastada Hepatik Dekompansasyon gelişmiş

1604 Hirode et al

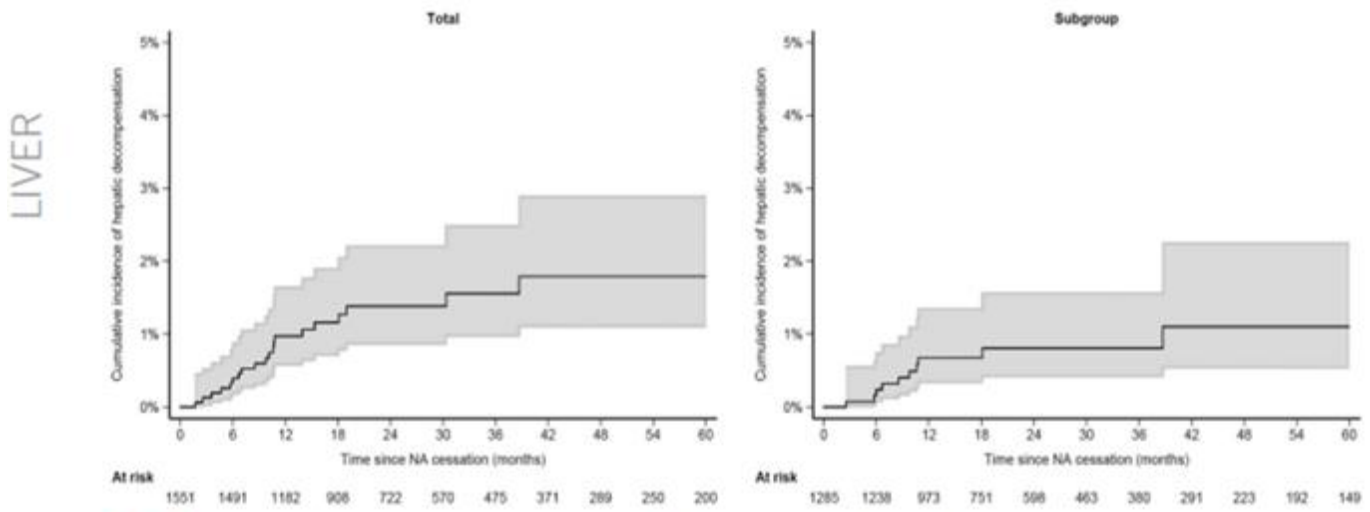


Table 2. Characteristics of the subgroup of patients and those who developed hepatic decompensation

	Overall (N = 1,289)	Hepatic decompensation (N = 10)
Age at the EOT, yr, mean ± SD	53.0 ± 11.0	55.1 ± 13.5
Male sex, n (%)	830 (64.4)	6 (60.0)
Female sex, n (%)	396 (30.7)	4 (40.0)
Unknown sex, n (%)	63 (4.9)	0 (0)
Continuous NA therapy, yr	3.0 (3.0, 3.0)	3.0 (3.0, 3.1)

Alt grup:
10 hastada Hepatik Dekompansasyon gelişmiş

- Hepatik Dekompansasyon
- Total kohort → % 1.8
- Alt grup da → % 1.1

aminotransferase; EOT, end of therapy; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; IQR, interquartile range; NA,

Incidence of Hepatic Decompensation After Nucleos(t)ide Analog Withdrawal: Results From a Large, International, Multiethnic Cohort of Patients With Chronic Hepatitis B (RETRACT-B Study)

LIVER

Grishma Hirode, MSc^{1,2}, Bettina E. Hansen, PhD³, Chien-Hung Chen, MD⁴, Tung-Hung Su, MD, PhD⁵, Grace Wong, MD⁶, Wai-Kay Seto, MD⁷, Stijn Van Hees, PhD⁸, Margarita Papatheodoridi, MD, PhD⁹, Sylvia M. Brakenhoff, MD¹⁰, Sabela Lens, MD¹¹, Hannah S.J. Choi, PhD¹, Rong-Nan Chien, MD¹², Jordan J. Feld, MD, MPH^{1,2}, Xavier Forns, MD¹¹, Milan J. Sonneveld, MD, PhD¹⁰, George V. Papatheodoridis, MD, PhD⁹, Thomas Vanwolleghem, MD, PhD⁸, Man-Fung Yuen, MD, PhD⁷, Henry L.Y. Chan, MD¹³, Jia-Horng Kao, MD, PhD⁵, Yao-Chun Hsu, MD, PhD¹⁴, Markus Cornberg, MD¹⁵, Wen-Juei Jeng, MD¹² and Harry L.A. Janssen, MD, PhD¹⁰, on behalf of the RETRACT-B study group

Am J Gastroenterol 2023;118:1601–1608.

Hirode et al

Table 3. Univariate Cox regression models for hepatic decompensation

	Total		Subgroup	
	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value
Age at the EOT, yr				
Sex	1.04 (1.00–1.08)	0.08	1.02 (0.96–1.08)	0.51
Female	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Male	1.14 (0.41–3.14)	0.80	0.57 (0.16–2.01)	0.38
Race/ethnicity				
Non-Asian	1.00 (reference)			
Asian	1.07 (0.25–4.64)	0.92		
NA withdrawn				
Entecavir	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Tenofovir	1.83 (0.76–4.41)	0.18	1.46 (0.41–5.17)	0.56
Duration of continuous NA therapy, yr	1.11 (0.97–1.26)	0.14	0.99 (0.75–1.30)	0.92
Duration of consolidation therapy, yr	0.87 (0.64–1.19)	0.38	0.44 (0.18–1.05)	0.06
Prior NA therapy				
No	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Yes	1.71 (0.62–4.70)	0.30	2.38 (0.61–9.20)	0.21
Prior interferon therapy				
No	1.00 (reference)			
Yes	0.56 (0.08–4.22)	0.58		
Cirrhosis				
No	1.00 (reference)			
Yes	5.08 (2.08–12.4)	<0.001		
HBeAg status at the start of therapy				
Negative	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Positive	5.23 (2.18–12.6)	<0.001	10.5 (2.95–37.2)	<0.001
HBSAg at the EOT, log ₁₀ IU/mL	0.88 (0.52–1.48)	0.62	0.86 (0.44–1.67)	0.66
ALT × ULN at the EOT	0.44 (0.09–2.17)	0.31	0.01 (0.00–0.65)	0.03

- Hepatik dekompanasyon oranı,
 - ✓ Sirozu bulunan hastalarda (5 kat)
 - ✓ Tedavi başlangıcında HBeAg-pozitif olan hastalarda (10 kat) anlamlı olarak daha yüksek

Incidence of Hepatic Decompensation After Nucleos(t)ide Analog Withdrawal: Results From a Large, International, Multiethnic Cohort of Patients With Chronic Hepatitis B (RETRACT-B Study)

Grishma Hirode, MSc^{1,2}, Bettina E. Hansen, PhD³, Chien-Hung Chen, MD⁴, Tung-Hung Su, MD, PhD⁵, Grace Wong, MD⁶, Wai-Kay Seto, MD⁷, Stijn Van Hees, PhD⁸, Margarita Papatheodoridi, MD, PhD⁹, Sylvia M. Brakenhoff, MD¹⁰, Sabela Lens, MD¹¹, Hannah S.J. Choi, PhD¹, Rong-Nan Chien, MD¹², Jordan J. Feld, MD, MPH^{1,2}, Xavier Forns, MD¹¹, Milan J. Sonneveld, MD, PhD¹⁰, George V. Papatheodoridis, MD, PhD⁹, Thomas Vanwolleghem, MD, PhD⁸, Man-Fung Yuen, MD, PhD⁷, Henry L.Y. Chan, MD¹³, Jia-Hong Kao, MD, PhD⁵, Yao-Chun Hsu, MD, PhD¹⁴, Markus Cornberg, MD¹⁵, Wen-Juei Jeng, MD¹² and Harry L.A. Janssen, MD, PhD¹⁰, on behalf of the RETRACT-B study group

Am J Gastroenterol 2023;118:1601–1608.

Hepatic Decompensation After NA Withdrawal

1607 **Sonuç olarak,**

- **Hepatik dekompanyasyondan kaçınmak amacıyla;**

- ✓ Siroz tanısı almış hastalar

- ✓ Tedavi başlangıcında HBeAg-pozitif olan hastalarda

NA tedavisinin sonlandırılması dikkatli ve yakın izlem gerektirir

- Dekompanyasyon; klinik relaps ve alevlenmeler ile belirti verir → hızlıca yeniden tedavi

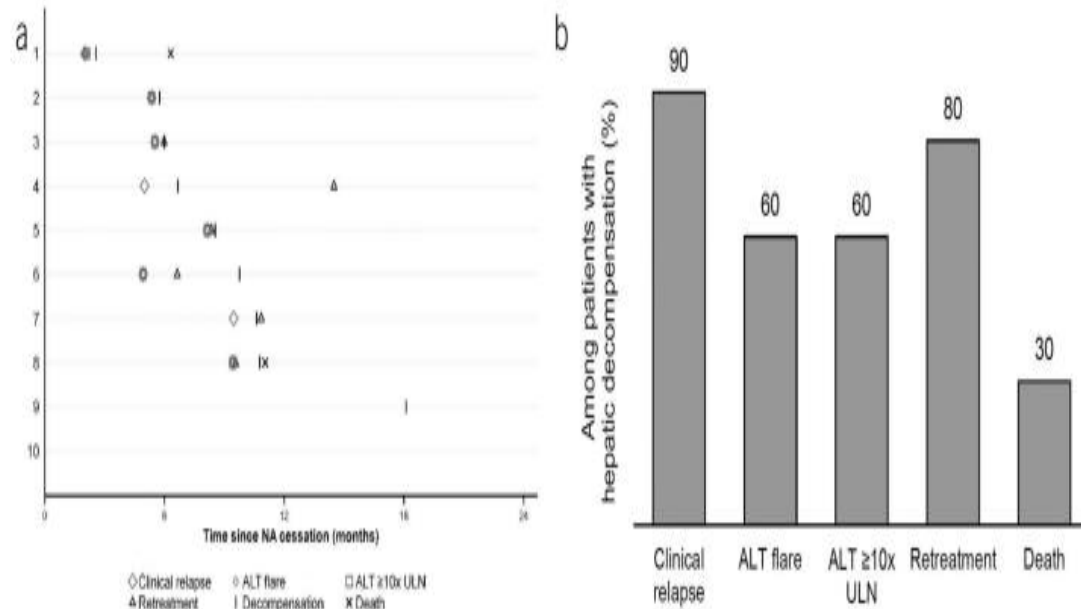


Figure 3. Additional off-therapy events among patients who developed hepatic decompensation among the subgroup. Clinical relapse was defined as virological relapse (HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL) and biochemical relapse (ALT $\geq 2 \times$ ULN). ALT flare was defined as ALT $\geq 5 \times$ ULN. One patient experienced a clinical relapse, 1 patient developed hepatic decompensation, and 1 patient died after 24 months off therapy, and thus, these events are not depicted in **a**. ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; ULN, upper limit of normal.

Research Article

Long-term outcomes after nucleos(t)ide analogue cessation in chronic hepatitis B – follow-up from the RETRACT-B cohort

Edo Dongelmans¹, Grishma Hirode^{2,3}, Florian von Bömmel⁴, Wen-Juei Jeng⁵, Rong-Nan Chien⁶, Chien-Hung Chen⁶, Mai Kilany^{2,3}, Tung-Hung Su⁷, Jia-Horng Kao⁷, Wai-Kay Seto⁸, Lilian Yan Liang⁹, Dag Henrik Reikvam^{10,11}, Marte Holmberg^{11,12}, Arno Fuquim d'Almeida^{13,14}, Margarita Papatheodoridi¹⁵, Benjamin Maasoumy¹⁶, Bettina Hansen^{2,17,18,19}, Richard Post^{17,20}, Anna Pocurull²⁰, Norah Terrault²¹, Harry Janssen^{1,2,22}

- % 81 Asya
- %15 Beyaz Irk
- %4 Siyah Irk

Study Population

Chronic hepatitis B
 N=2,029

Virally suppressed
 NA-therapy

STOP



RETRACT-B

THE GLOBAL STUDY GROUP

At 10 years after NA cessation

HBsAg at end of therapy

17% off-treatment HBsAg loss

59% were retreated

30% developed an ALT-flare

3% decompensated

4% developed hepatocellular carcinoma

HBsAg Level at End of Therapy	Off-treatment HBsAg loss rate (%) at 10 years
<100 IU/mL	52.1%
100-1,000 IU/mL	12.9%
≥1,000 IU/mL	6.3%

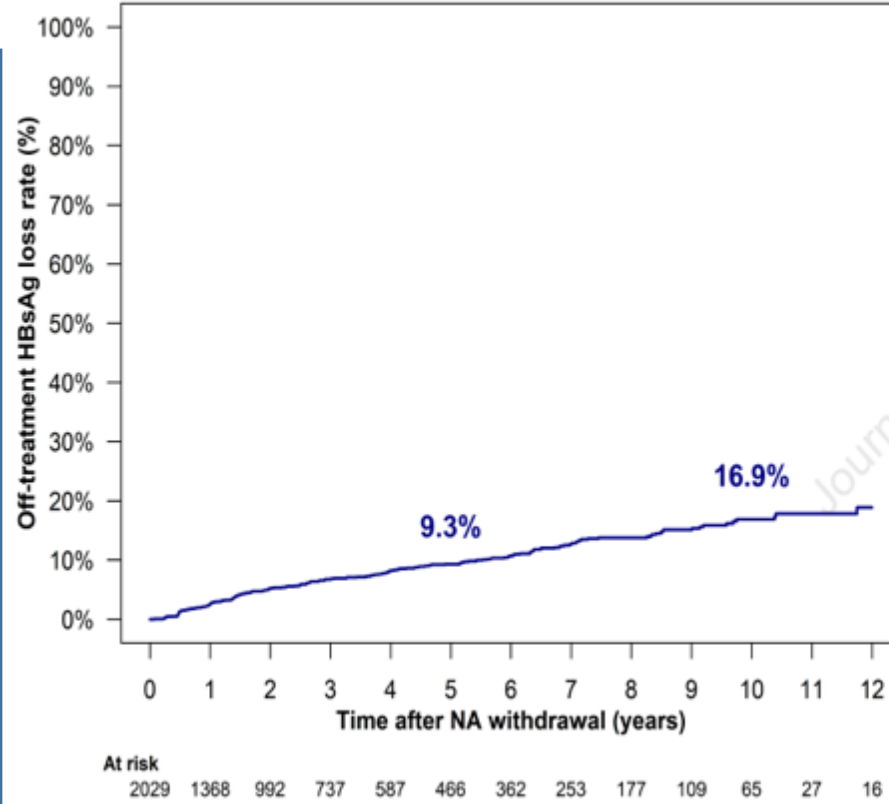
Research Article

Long-term outcomes after nucleos(t)ide analogue cessation in chronic hepatitis B – follow-up from the RETRACT-B cohort

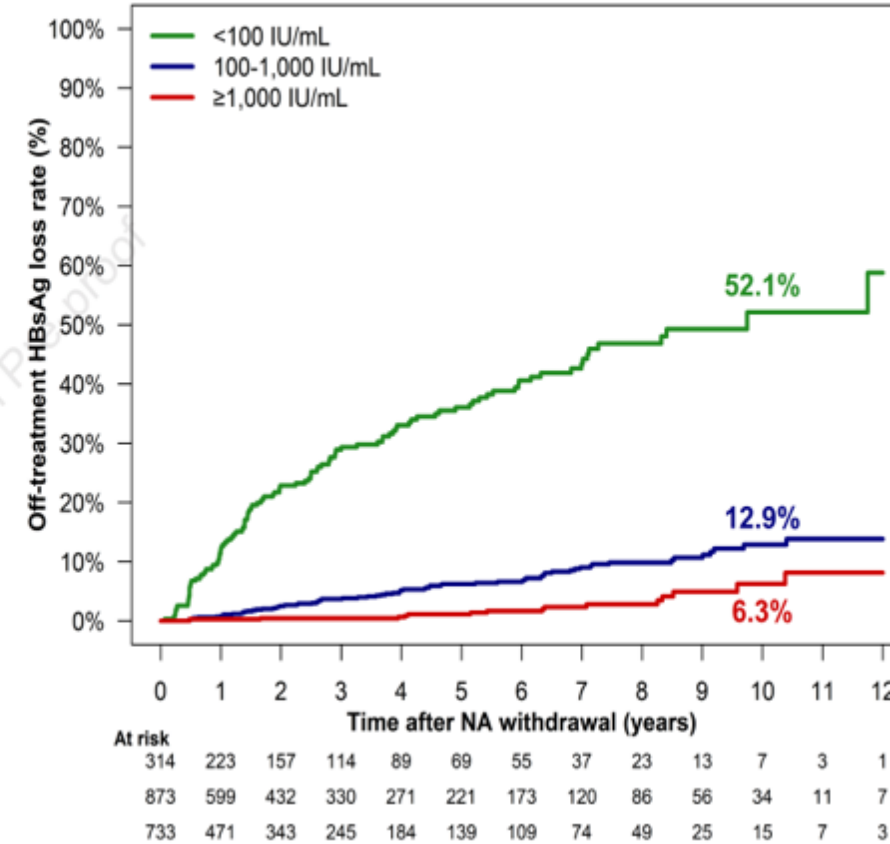
Edo Dongelmans¹, Grishma Hirode^{2,3}, Florian van Bommel⁴, Wen-Juei Jeng⁵, Rong-Nan Chien⁶, Chien-Hung Chen⁶, Mai Kilany^{2,3}, Tung-Hung Su⁷, Jia-Horng Kao⁷, Wai-Kay Seto⁸, Lilian Yan Liang⁹, Dag Henrik Reikvam^{10,11}, Marte Holmberg^{11,12}, Arno Furquim d'Almeida^{13,14}, Margarita Papatheodoridi¹⁵, Benjamin Maasoumy¹⁶, Bettina H. Anna Pocurull²⁰, Norah Terrault²¹, Harry Janssen^{1,2,*}

- Tedavisiz izlemde 223 hastada HBsAg kaybı elde edilmiş
- 5 yıllık kümülatif insidans %9.3
- 10 yıllık kümülatif insidans %17
- Yeniden tedavi başlandıktan sonra HBsAg kaybı gelişen olgular(n:28) eklendiğinde; 10 yıllık toplam HBsAg kaybı %21

Overall cohort



Categorized by HBsAg at end of therapy



Research Article

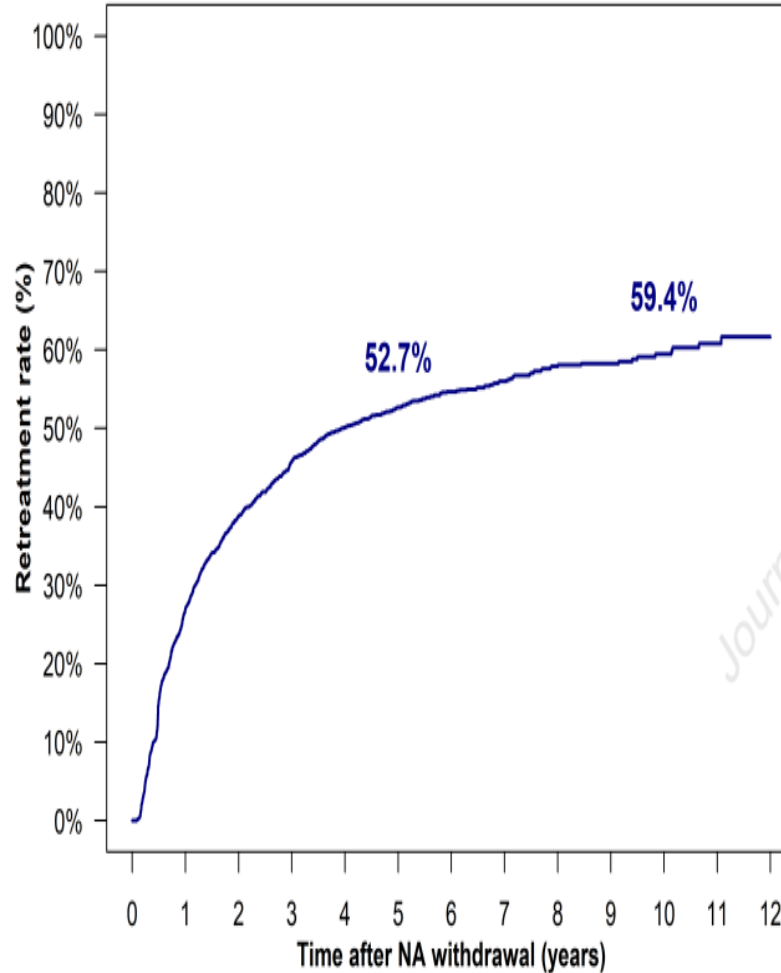
Long-term outcomes after nucleos(t)ide analogue cessation in chronic hepatitis B – follow-up from the RETRACT-B cohort

Edo Dongelmans¹, Grishma Hirode^{2,3}, Florian van Bömmel⁴, Wen-Juei Jeng⁵, Rong-Nan Chien Chien-Hung Chen⁶, Mai Kilany^{2,3}, Tung-Hung Su⁷, Jia-Horng Kao⁷, Wai-Kay Seto⁸, Lilian Yan Liang⁹, Dag Henrik Reikvam^{10,11}, Marte Holmberg^{11,12}, Arno Furquim d'Almeida^{13,14}, Margarita Papatheodoridi¹⁵, Benjamin Maasoumy¹⁶, Bettina Hansen^{2,17,18,19}, Richard Post^{17,18}, Anna Pocurull²⁰, Norah Terrault²¹...Harry Janssen^{1,2,*}

Yeniden Tedavi Başlanma Oranları;

- 1.Yılda → %27
- 5.Yılda → %52.7
- 10.Yılda → %59.4

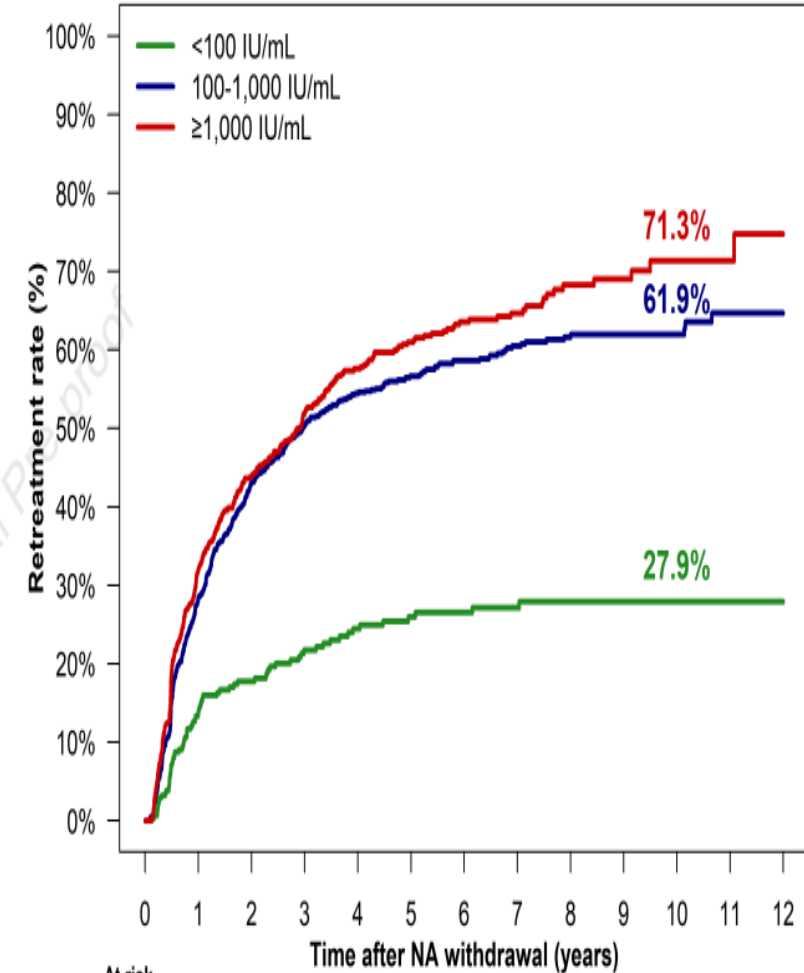
Overall cohort



At risk

2029	1368	992	737	587	466	362	253	177	109	65	27	16
------	------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----

Categorized by HBsAg at end of therapy



At risk

314	223	157	114	89	69	55	37	23	13	7	3	1
873	599	432	330	271	221	173	120	86	56	34	11	7
733	471	343	245	184	139	109	74	49	25	15	7	3

Research Article

Long-term outcomes after nucleos(t)ide analogue cessation in chronic hepatitis B – follow-up from the RETRACT-B cohort

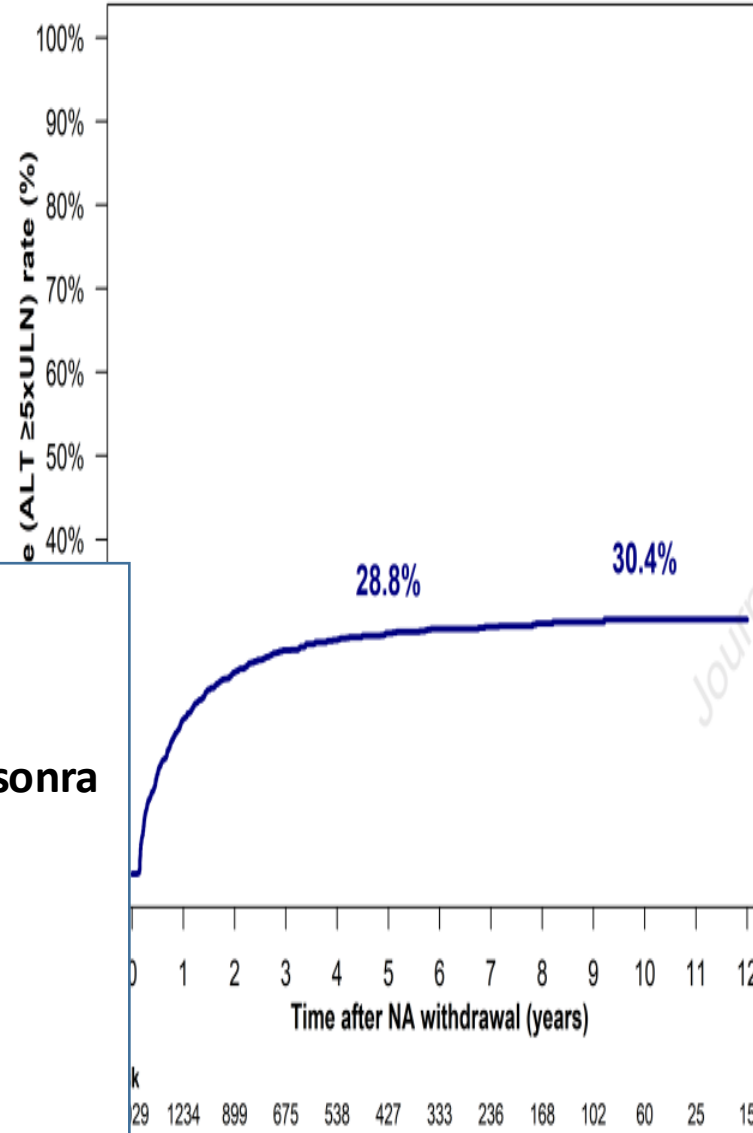
Edo Dongelmans¹, Grishma Hirode^{2,3}, Florian van Bömmel⁴, Wen-Juei Jeng⁵, Rong-Nan Chien⁶, Chien-Hung Chen⁶, Mai Kilany^{2,3}, Tung-Hung Su⁷, Jia-Horng Kao⁷, Wai-Kay Seto⁸, Lillian Yan Liang⁹, Dag Henrik Reikvam^{10,11}, Marte Holmberg^{11,12}, Arno Furquim d'Almeida^{13,14}, Margarita Papatheodoridi¹⁵, Benjamin Maasoumy¹⁶, Bettina Hansen^{2,17,18,19}, Richard Post^{17,18}, Anna Pocurull²⁰, Norah Terrault²¹, Harry Janssen^{1,2,*}

Hepatik Alevlenme Gelişme Oranları;

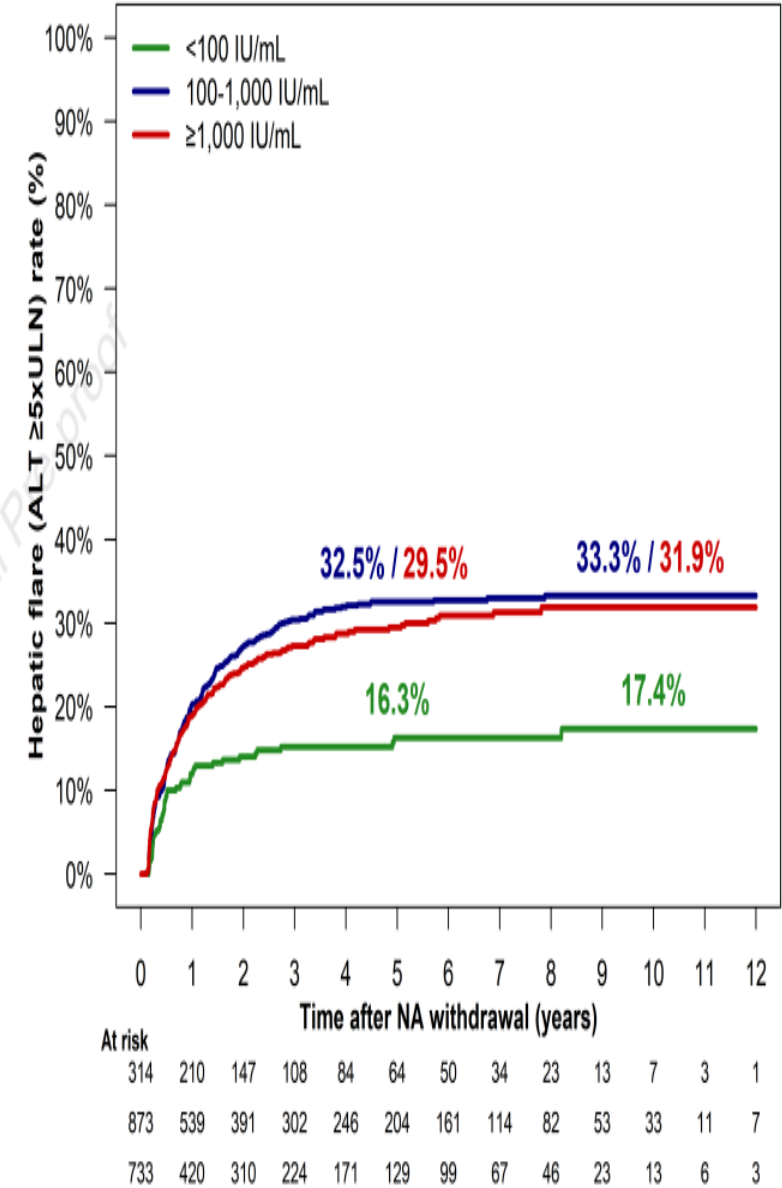
5. yıl → %29 10.yıl → %30

- Hepatik alevlenme riski ilk 3–5 yıl yüksek, sonra stabil
- Geç dönemde alevlenme → %4,1
- 5 yılın ötesinde yeni dekompanseasyon gelişimi nadirdir (n=4)

Overall cohort

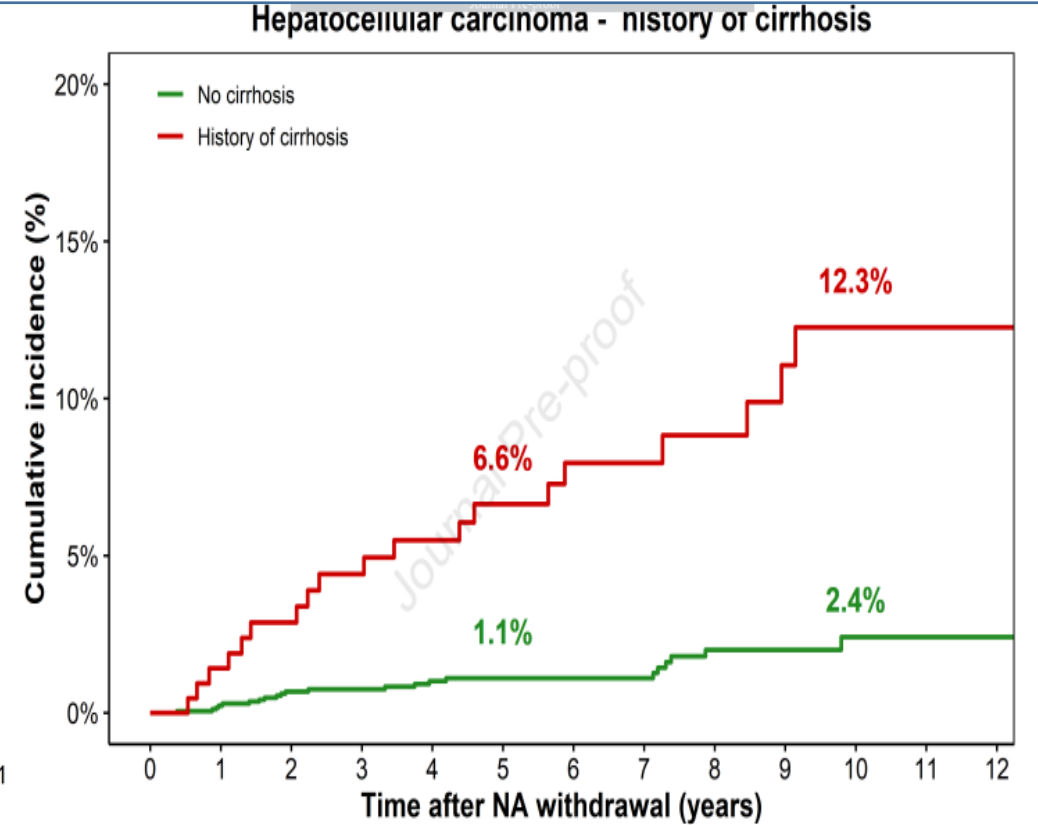
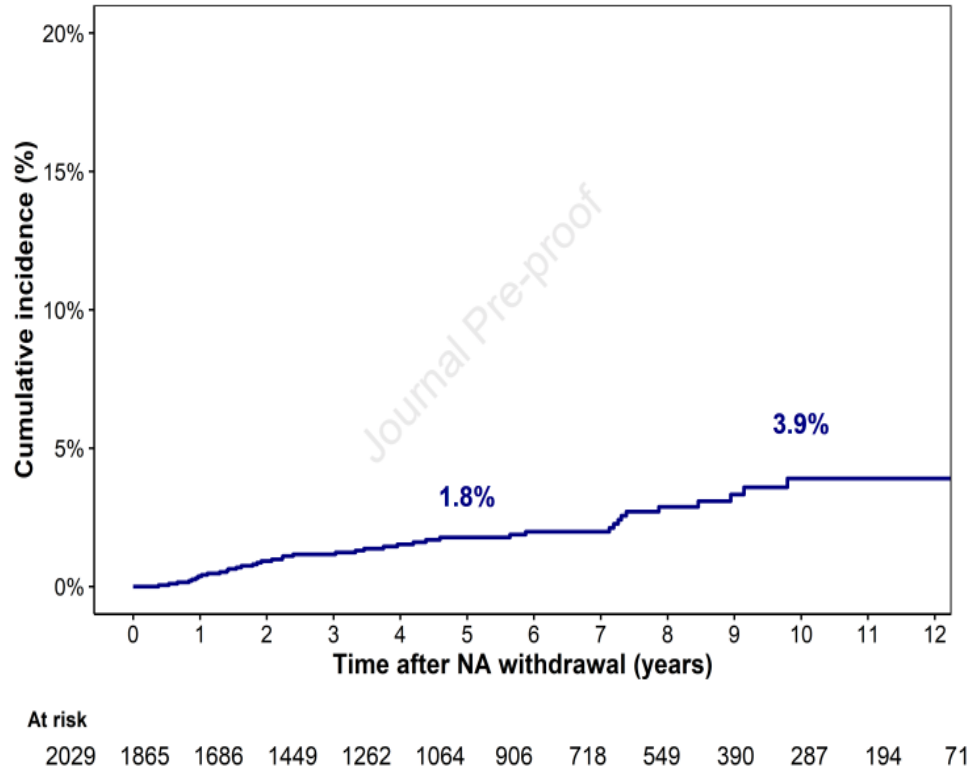


Categorized by HBsAg at end of therapy



At risk	Time after NA withdrawal (years)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
314	210	147	108	84	64	50	34	23	13	7	3	1	
873	539	391	302	246	204	161	114	82	53	33	11	7	
733	420	310	224	171	129	99	67	46	23	13	6	3	

- **HSK'nun 10 yıllık kümülatif insidansı → %3,9**
- Siroz öyküsü var → %12 , Siroz öyküsü yok → %2,4 (p<0,001)
- HBsAg kaybı sonrası → 4 hastada HSK gelişmiş (medyan süre: 3,3 [2,5–6,0] yıl)
- Tedavi sonlanımı öncesinde siroz öyküsü olmayan hastaların tedavi sonlanımı sırasında;
 - * %40'ında → İleri fibrozis bulguları
 - * %87'sinde → Metabolik komorbiditeler veya steatotik karaciğer hastalığı mevcut



Sonuç

Research Article

Long-term outcomes after nucleos(t)ide analogue cessation in chronic hepatitis B – follow-up from the RETRACT-B cohort

Edo Dongelmans¹, Grishma Hirode^{2,3}, Florian van Bömmel⁴, Wen-Juei Jeng⁵, Rong-Nan Chien Chien-Hung Chen⁶, Mai Kilany^{2,3}, Tung-Hung Su⁷, Jia-Horng Kao⁷, Wai-Kay Seto⁸, Lilian Yan Liang⁹, Dag Henrik Reikvam^{10,11}, Marte Holmberg^{11,12}, Arno Furquim d'Almeida^{13,14}, Margarita Papatheodoridi¹⁵, Benjamin Maasoumy¹⁶, Bettina Hansen^{2,17,18,19}, Richard Post^{17,18}, Anna Pocurull²⁰, Norah Terrault²¹, ...Harry Janssen^{1,2,*}✉

- **HBsAg düzeyi <100 IU/mL** olan hastalarda → **NA tedavisi sonlandırılması düşünülebilir**
Bu hasta grubunda, uzun dönem takipte;
 - HBsAg kaybı elde etme olasılığı (%52) en yüksek
 - Yeniden tedavi gereksinimi → %28 en düşüktür
 - Sıkı ve düzenli izlem koşullarının sağlanabildiği durumlarda uygulanmalıdır
- **HBsAg düzeyi ≥1.000 IU/mL** hastalarda → **Tedavi sonlanımı önerilmemekte**
 - Yeniden tedavi gereksinimi → %59
- **Siroz öyküsü bulunan hastalarda tedavi sonlanımı önerilmez**
- **Beş yılın ötesinde hepatik alevlenmeler, dekompanseasyon nadir ve daha hafif**
- **İzlem aralıkları ilerki yıllarda genişletilebilir**

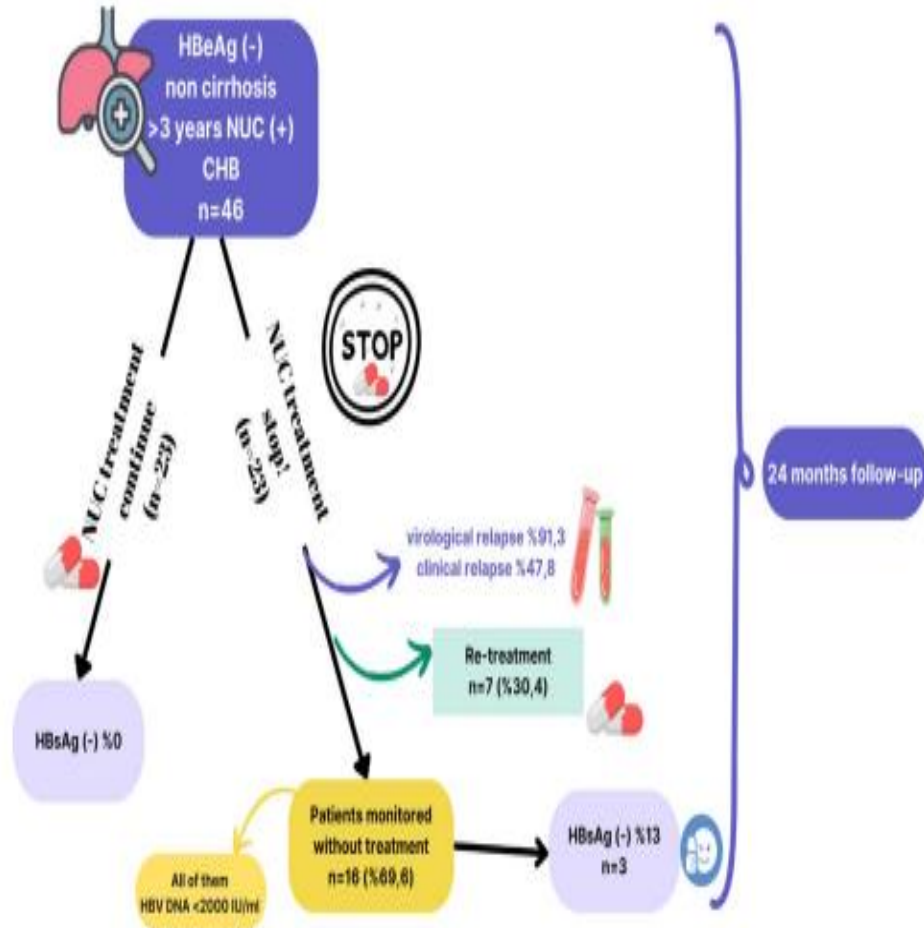
RESEARCH

Open Access

The effect of treatment cessation on HBsAg negativity in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)id analogues for more than three years



Graphical Abstract



- Prospektif, tek merkezli
- Nisan2022-Ağustos 2024
- 46 HBeAg (-) NA tdv almakta olan Non-sirotik KHB hst

AMAÇ

- HBsAg kaybı gelişme oranını belirleme
- Virolojik ve klinik relapsın prediktörlerini belirlenmek
- Tedavisiz izlem altında güvenle yönetilebilecek hasta oranının tahmin etmek

RESEARCH

Open Access

The effect of treatment cessation on HBsAg negativity in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)id analogues for more than three years



Aydeniz Senol Yilmaz^{1*} and Nesrin Turker²

Table 1 Comparison of sociodemographic, virologic, histopathologic and treatment features between the treatment-discontinued and control groups

Variables	Treatment Discontinued Group, n %		Control Group, n %		Total, n %	p	
Gender							
Female	11	47.8	12	52.2	23	50	0.768 ^a
Male	12	52.2	11	47.8	23	50	
Age (years)	46.04±12.14		49.78±10.48		47.91±11.37		0.270 ^b
Mean±SD							
Stage^a	2.35±0.93		2.17±1.15		2.26±1.04		0.577 ^b
Mean±SD							
HAI^a	6.39±2.27		7.17±2.18		6.78±2.24		0.240 ^b
Mean±SD							
Used NUC^d							
Entecavir	9	39.1	10	43.47	19	41.3	0.765 ^a
TDF	13	56.52	11	47.8	24	52.17	0.750 ^a
TAF							
Consolidation period (M)	21.87±8.14		20.83±7.67		21.35±7.84		0.657 ^b
Mean±SD							
HBV DNA level^e (IU/mL)	0.49 (0.37-0.61)		0.55 (0.40-1.14)		0.53 (0.38-0.69)		0.133 ^c
Median(Q1-Q3)							
AST	235.70±60.80		251.74±45.66		243.72±53.78		0.318 ^b
Mean±SD							
ALT	21.87±8.14		20.83±7.67		21.35±7.84		0.657 ^b
Mean±SD							
Total Bilirubin(mg/dL)	0.49 (0.37-0.61)		0.55 (0.40-1.14)		0.53 (0.38-0.69)		0.133 ^c
Median (Q1-Q3)							
Platelet (×10⁹/L)	235.70±60.80		251.74±45.66		243.72±53.78		0.318 ^b
Mean±SD							
Low genetic barrier NUC/ Peg IFN used^a						0.102 ^a	
Yes	9	39.1	6	26.08	15	32.6	
No	14	60.9	17	73.92	31	67.4	
Low genetic NUC/Peg-IFN utilization distribution							
Lamivudine	2	22.2	1	16.7	3	20	
Peg-IFN	2	22.2	2	33.3	4	26.6	
Peg-IFN and LAM	.	.	1	16.7	1	6.6	
Telbivudine	5	55.5	2	33.3	7	46.6	

**Tedavisiz izlenen grup ile Kontrol grup ;
Sosyodemografik, virolojik, histopatolojik , tedavi özellikleri benzer**

- **HBsAg kaybı → %13 (n:3)**
- **Yeniden tdv → %30.4 (n:7)**
- **Tdv'siz izlem (24 ay) → %69.6 (n:16)**
- **Konsolidasyon süresi uzun olan hst'larda yeniden tdv başlanma oranları düşüktü ancak anlamlı değil (p=0.193)**
- **Tdv'siz izlenen hst'lar ile yeniden tdv başlanan hst'lar karşılaştırıldığında, yeniden tdv ihtiyacını öngördüren anlamlı bir prediktör saptanmadı (p>0,05)**
- **Virolojik Relaps → %91.3**
- **Klinik Relaps → %47.8**

RESEARCH

Open Access

The effect of treatment cessation on HBsAg negativity in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)id analogues for more than three years

Aydeniz Senol Yilmaz^{1*} and Nesrin Turker²

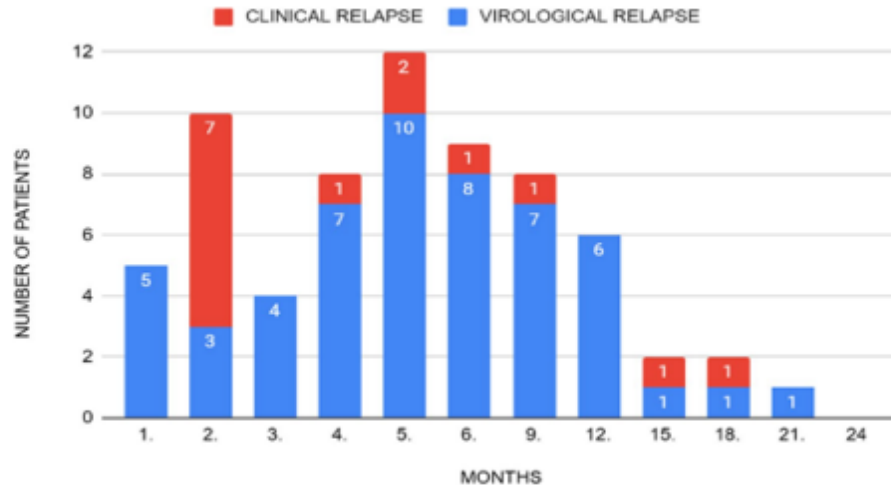


Fig. 2 Temporal distribution of virologic and clinical relapses during the 24-month follow-up after treatment discontinuation

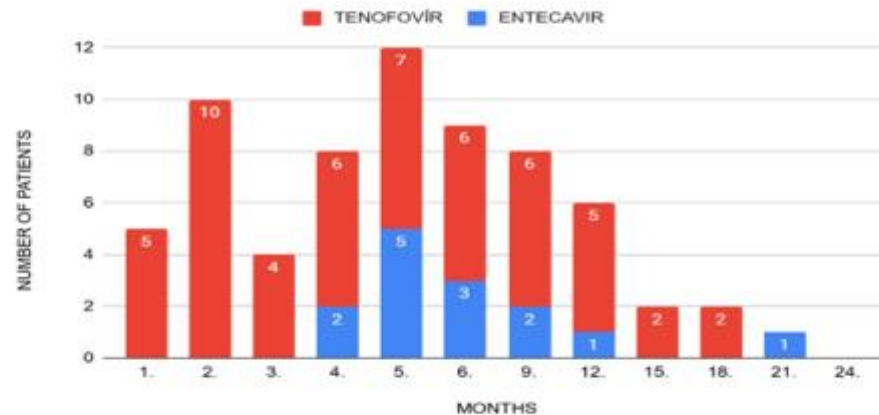


Fig. 3 Temporal distribution of virologic relapse according to the NUC regimen used during the inclusion period

- KR gelişme oranı, TDF bazlı rejim ile tdv edilmiş hst'larda anlamlı derecede daha yüksek ($p=0,009$)
- Öncesinde TDF bazlı rejim ile tdv edilmiş hst'da, tdv kesilmesini takiben ilk 3 ay içinde **VR oranı** daha yüksek ($p<0,001$)

RESEARCH

Open Access

The effect of treatment cessation on HBsAg negativity in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)id analogues for more than three years

Aydeniz Senol Yilmaz^{1*} and Nesrin Turker²



Sonuç

- Başlangıç özellikleri benzer olmasına rağmen **HBsAg kaybı sadece tdv sonlandırılan grupta görüldü**
- **TDF bazlı rejimleri almakta olan hst'larda tdv sonlanımı sonrası özellikle ilk 3 ayda relaps açısından daha yakın takip gereklidir**

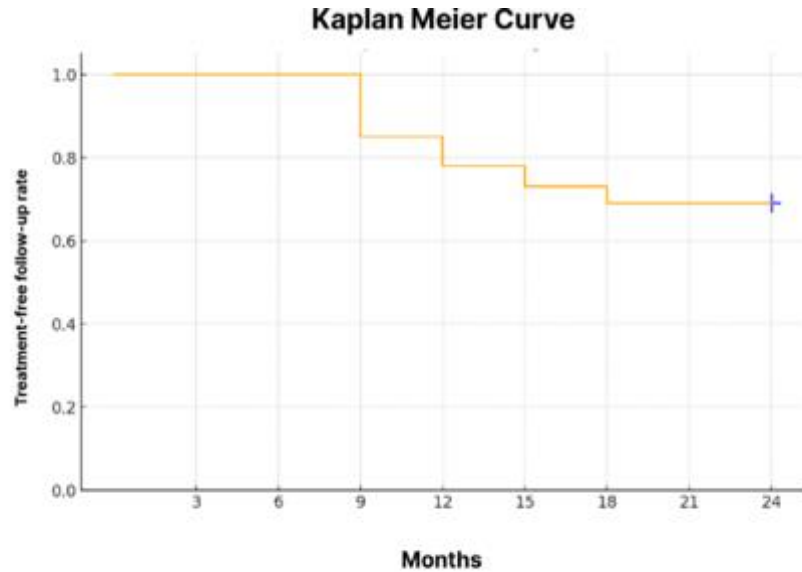


Fig. 4 Treatment-free survival after therapy discontinuation (Kaplan–Meier analysis)

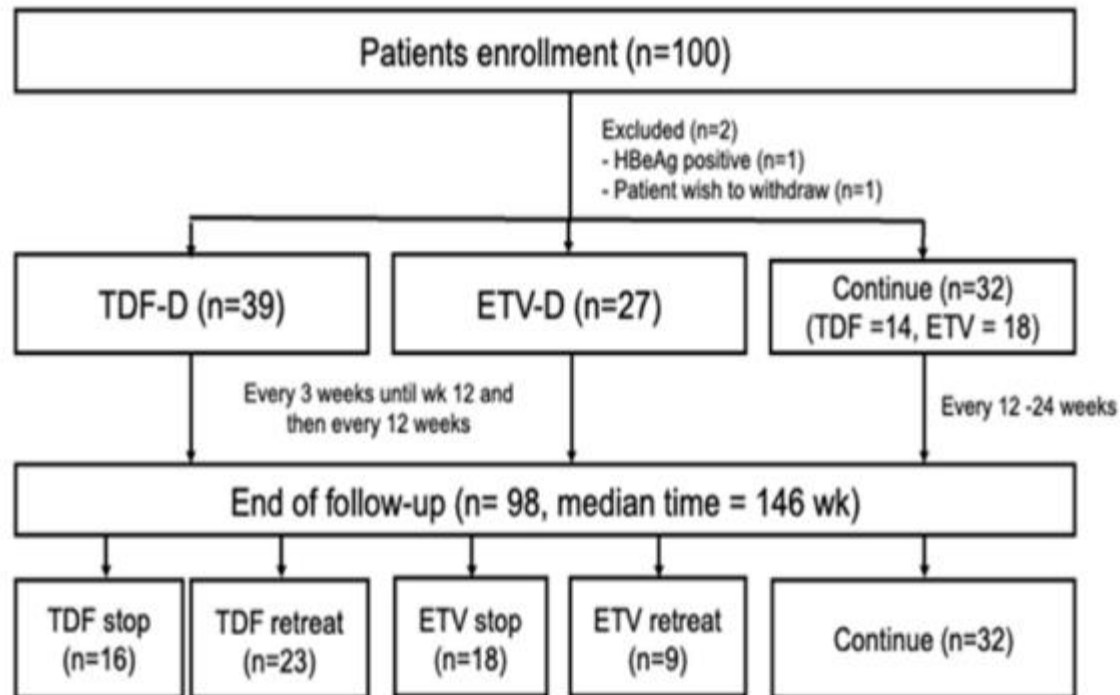
- Yeniden tedaviye başlama süresi 9 ile 18 ay arasında değişiklik gösterdi
- Hastaların yaklaşık %70'inin tedavisiz olarak izlemde kaldığı saptandı



OPEN

Long-term HBsAg clearance, relapse, and safety following tenofovir or entecavir discontinuation in non-cirrhotic, HBeAg-negative chronic hepatitis

Onuma Sattayalertyanyong, Wimolrak Bandidniyamanon, Julajak Limsrivilai, Watcharasak Chotivaoutta, Suoot Nimanona & Tawesak Tanwandee

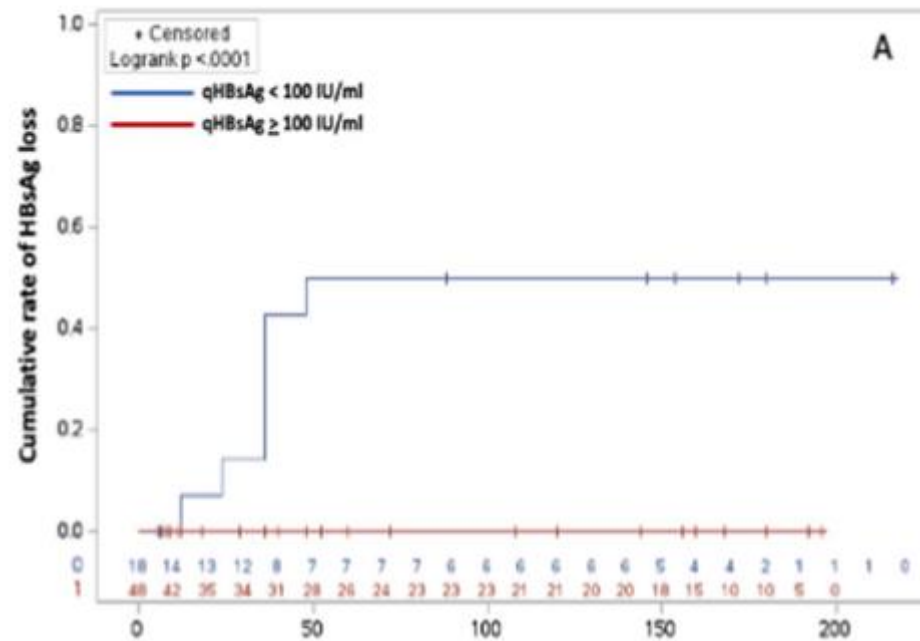


- Prospektif, tek merkez, 146 hafta izlem, (Bangkok, 2026)
- Non-sirotik, HBeAg-negatif KHB hastalarında;
- **TDF veya ETV tedavisinin kesilmesinin uzun dönem sonuçlarını**
- NA tedavisinin sürdürülmesiyle karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçlamış

OPEN

Long-term HBsAg clearance, relapse, and safety following tenofovir or entecavir discontinuation in non-cirrhotic, HBeAg-negative chronic hepatitis

Onuma Sattayalertyanyong, Wimolrak Bandidniyamanon, Julajak Limsrivilai, Watcharasak Chotivaoutta, Suoot Nimanona & Tawesak Tanwandee[✉]



- HBsAg kaybı;
- ❖ Tdv devam eden grupta yok
- ❖ Tdv sonlandırılan (n:66), **7 hastada (% 10.6)**
 - 5 hasta TDF ted sonlandırılan (TDF-s) %12.8
 - 2 hasta ETV ted sonlandırılan (ETV-s) %7.4
- TDF ile ETV arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır
- HBsAg kaybı gelişen tüm hst'larda tedavi sonlanımı sırasında **HBsAg düzeyi <100 IU/mL olup**, bu durum temizlenmenin tek bağımsız öngördürücüsü olarak saptanmış (OR: 0,38; %95 GA: 0,18–0,83; p=0,02)
- HBsAg klirensi ağırlıklı olarak **ilk 1 yıl** içinde gözlenmiş



OPEN

Long-term HBsAg clearance, relapse, and safety following tenofovir or entecavir discontinuation in non-cirrhotic, HBeAg-negative chronic hepatitis

Onuma Sattayalertyanyong, Wimolrak Bandidniyamanon, Julajak Limsrivilai, Watcharasak Chotivaoutta, Suoot Nimanona & Tawesak Tanwandee

144.hf

N (%)	TDF-D (n=39)	ETV-D (n=27)	Continued (n=32)	p value	p value Multiple comparisons
Any adverse event, n (%)	30 (76.9)	15 (55.6)	4 (12.5)	<0.001*	0.152 ^a , <0.001 ^b , 0.001 ^c
Grade 1	9 (23.1)	9 (33.3)	3 (9.4)	0.074	0.500 ^a , 0.080 ^b , 0.020 ^c
Grade 2	6 (15.4)	2 (7.4)	0	0.2	1.00 ^a , 0.120 ^b , 0.210 ^c
Grade 3	8 (20.5)	4 (14.8)	1 (3.1)	0.14	0.510 ^a , 0.050 ^b , 0.320 ^c
Grade 4	6 (15.4)	0	0	0.021	0.073 ^a , 0.036 ^b
Hospital admission	2 (5.1)	0	0	0.21	
Hepatic decompensation	2 (5.1)	0	0	0.21	
Liver failure	1 (2.6)	0	0	0.47	
Death	1 (2.6)	0	0	0.47	
Causality of AEs, n/N (%)					
Withdrawal-related	26/30 (86.7)	15/15 (100)	1/4 (25) [#]		
Other cause or unknown	4/30 (13.3)	0/15 (0)	3/4 (75)		

- **Kümülatif VR;** TDF-S →%83, ETV-S → %56 (p=0,002)
- **Kümülatif KR;** TDF-S →%50 ve ETV-S→%27 (p=0,02)
- TDF-S grubunda 6 hastada şiddetli ALT alevlenmesi gelişmiş (2 hst → hastaneye yatırılmış/ 1hst → eksitus)
- **TDF sonlandırılması daha erken ve daha şiddetli nökslere yol açmıştır**
- Bu hasta grubunda hasta seçiminin dikkatle yapılması ve daha yakın izlem yapılması büyük önem taşımaktadır

ORIGINAL ARTICLE OPEN ACCESS

Long-Term Follow-Up of Patients in a Prospective Study of NA Discontinuation Identifies Different Patterns of HBsAg Loss

Simon J. Hume^{1,2,3} | Samuel Hall^{1,2} | Gareth Burns⁴ | Sara Vogrin² | Daniel Tassone¹ | Paul Desmond¹ | Dilip Ratnam^{5,6} | Miriam T. Levy^{7,8} | Rohit Sawhney^{6,9} | Amanda Nicol^{6,9} | Zina Valaydon⁴ | Simone I. Strasser¹⁰ | Meng Ngu¹¹ | Marie Sinclair¹² | Chris Meredith¹³ | Gayle V. Matthews¹⁴ | Kumar Visvanathan^{1,2} | Jacinta A. Holmes^{1,2} | Alexander J. Thompson^{1,2}

Non-sirotik HBeAg-negatif KHB hastalarında NA tedavisinin kesilmesini inceleyen **prospektif, çok merkezli kohort** çalışmasının gerçek yaşam verilerine dayalı **bir uzatma çalışması**

- HBsAg kaybı ve HBsAg düzeyindeki azalmanın zaman içinde artacağı hipotezine dayanılarak başlatılmış
- **Amaç:** Uzun dönemli izlem sürecinde, prospektif bir kohortta HBsAg kaybı oranları ve bunu öngören belirleyiciler değerlendirilmek

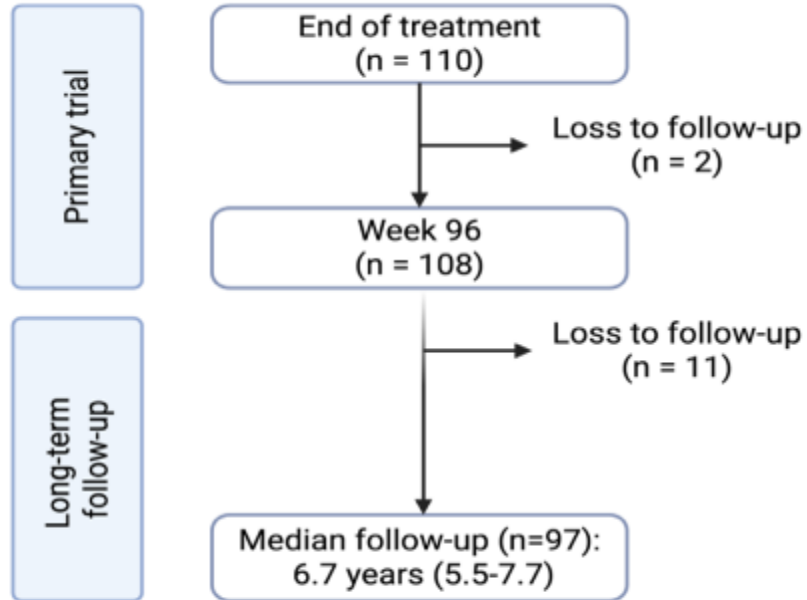


FIGURE 1 | Study flow diagram.

ORIGINAL ARTICLE OPEN ACCESS

Long-Term Follow-Up of Patients in a Prospective Study of NA Discontinuation Identifies Different Patterns of HBsAg Loss

Simon J. Hume^{1,2,3} | Samuel Hall^{1,2} | Gareth Burns⁴ | Sara Vogrin⁵ | Daniel Tassone¹ | Paul Desmond¹ | Dilip Ratnam^{1,6} | Miriam T. Levy^{7,8} | Rohit Sawhney^{9,7} | Amanda Nicol¹⁰ | Zina Valaydon⁴ | Simone I. Strassery¹¹ | Meng Ngu¹² | Marie Sinclair¹² | Chris Meredith¹³ | Gayle V. Matthews¹⁴ | Kumar Visvanathan^{1,2} | Jacinta A. Holmes^{1,2} | Alexander J. Thomson^{1,2}

TABLE 2 | Association between patient characteristics and likelihood of (i) HBsAg loss and (ii) ≥ 1 log reduction in HBsAg

Baseline characteristics (end-of-treatment)	HBsAg loss		≥ 1 log reduction in HBsAg
	HR (95% CI), univariable ^a	HR (95% CI), multivariable	HR (95% CI), Univariable ^a
Male	1.80 (0.60–5.73), $p=0.324$		1.56 (0.73–3.33), $p=0.255$
Age	1.14 (1.03–1.20), $p=0.005^*$	1.10 (1.01–1.19), $p=0.023^*$	1.03 (0.99–1.07), $p=0.092$
Treatment			
Entecavir	Ref		Ref
Tenofovir	1.30 (0.40–4.34), $p=0.705$	1.03 (0.27–4.01), $p=0.970$	1.06 (0.48–2.36), $p=0.887$
Other	3.76 (0.95–14.85), $p=0.059$	2.60 (0.64–10.63), $p=0.185$	1.44 (0.42–5.00), $p=0.563$
ALT	0.98 (0.93–1.04), $p=0.576$		1.02 (0.98–1.05), $p=0.292$
Ethnicity			
Asian	Ref		Ref
Caucasian	2.22 (0.61–8.10), $p=0.226$		1.53 (0.59–4.01), $p=0.384$
Other	2.46 (0.31–19.40), $p=0.391$		n/a ^c
Genotype			
B or C	Ref		Ref
Other	1.75 (0.52–5.83), $p=0.363$		1.59 (0.61–4.17), $p=0.343$
HBsAg level (\log_{10})	0.28 (0.16–0.47), $p<0.001^*$	0.28 (0.16–0.50), $p<0.001^*$	0.80 (0.57–1.12), $p=0.188$
Liver stiffness measurement	1.53 (1.11–2.10), $p=0.009^*$	1.51 (0.99–2.28), $p=0.051$	1.13 (0.87–1.47), $p=0.339$
Off-treatment clinical characteristics			
	OR (95% CI), Univariable ^b	OR (95% CI), multivariable ^a	OR (95% CI), univariable
Peak off-treatment HBV DNA			Ref
<4 \log_{10} IU/mL	Ref	Ref	Ref
$\geq 4 \log_{10}$ IU/mL	0.08 (0.02–0.30), $p<0.001^*$	0.14 (0.03–0.61), $p=0.009^*$	0.99 (0.34–2.91), $p=0.991$
Flare (ALT, x ULN)			
<2x (No flare)	Ref	Ref	Ref
$\geq 2x$ (ALT flare)	0.38 (0.12–1.25), $p=0.113$	1.53 (0.33–7.10), $p=0.587$	2.22(0.89–5.57), $p=0.089$
<2x (No flare)	Ref		Ref
2-5x (Mild)	0.44 (0.11–1.78), $p=0.246$		1.57 (0.44–5.64)
5-10x (Moderate)	n/a ^d		0.76 (0.14–4.08)
(Major)	0.33 (0.07–1.66), $p=0.178$		4.10 (1.40–11.99), $p=0.010^*$
NA re-treatment	0.10 (0.03–0.41), $p=0.001^*$	0.20 (0.05–0.89), $p=0.034^*$	0.68 (0.28–1.66), $p=0.395$

- %85'i Asyalı toplam 97 hasta
- 7 yıllık izlem süresi
- NA tedavisinin kesilmesinden sonra HBsAg kaybının kümülatif insidansı;
- 5.yıl→%10 7.yıl→%13 9. yıl→%22
- HBsAg kaybı;
- Tedavi sonu HBsAg düzeyinin düşük olması
- İleri yaş (>60 yaş) ile pozitif korelasyon
- Tedavi sonlandırıldıktan sonra HBV DNA düzeyinde >4log artış olması HBsAg kaybı gelişimi için negatif prediktör
- Tedavi sonu HBsAg düzeyi ≤ 10 IU/mL olan katılımcılarda, ALT alevlenmesi olmaksızın erken dönem (<96 hafta) HBsAg kaybı gözlenmiş
- HBsAg düzeyi ≥ 10 IU/mL olan katılımcılarda ise ALT alevlenmelerini takiben geç dönem (≥ 96 hafta) HBsAg kaybı meydana gelmiş
- Hepatik dekompanseasyon, karaciğer nakli veya ölüm vakası gözlenmemiş
- Medyan karaciğer sertliği değerlerinde artış saptanmamış
- 3 bireyde HSK tanısı konulmuş olup, insidans 4,4/1000 kişi-yıl



OPEN Treatment cessation in HBeAg-negative chronic hepatitis B: clinical response is associated with increase in specific proinflammatory cytokines

Marte Holmberg^{1,2,3}, Hans Christian D. Aass³, Olav Dalgard^{2,4}, Ellen Samuelsen⁴, Dan Sun⁵, Niklas K. Björkström⁵, Asgeir Johannessen^{1,2,6} & Dag Henrik Reikvam^{2,3,6}

- HBeAg(-) KHB hastalarında NA tedavisinin kesilmesi sonrası gelişen immün yanıtı ve bunun klinik sonuçlarla ilişkisini incelemek amaçlanmıştır
- 57 hastada; **tedavi kesilmeden önce ve kesildikten 12 hf sonra plazma sitokin ve kemokin düzeyleri analiz edilmiştir**
- **12.haftada hastalar klinik yanıtlarına göre dört gruba ayrılmıştır:**
 - İmmün kontrol (%30)
 - Viral relaps (%33)
 - İlerleyen klinik relaps (%11)
 - Gerileyen klinik relaps (%26)

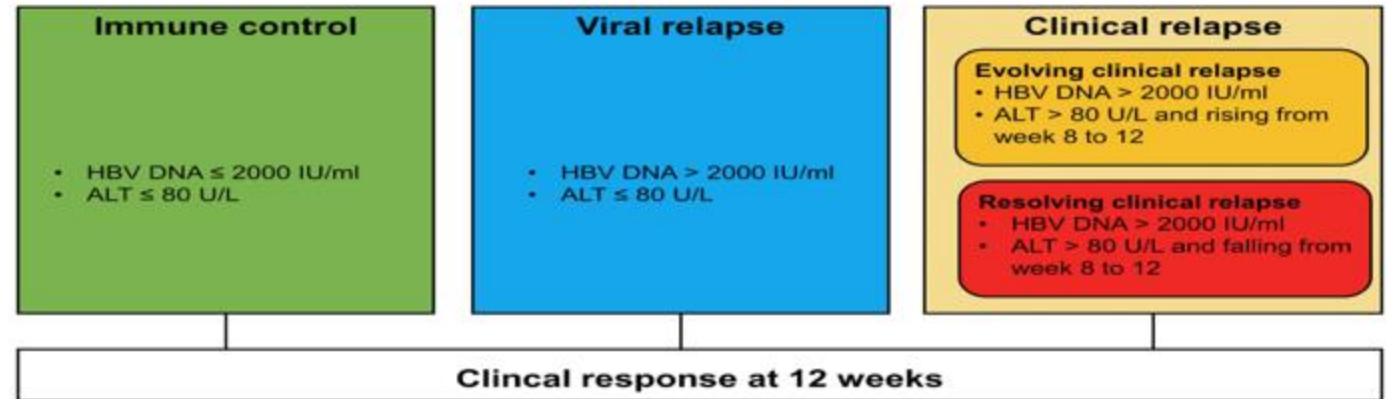
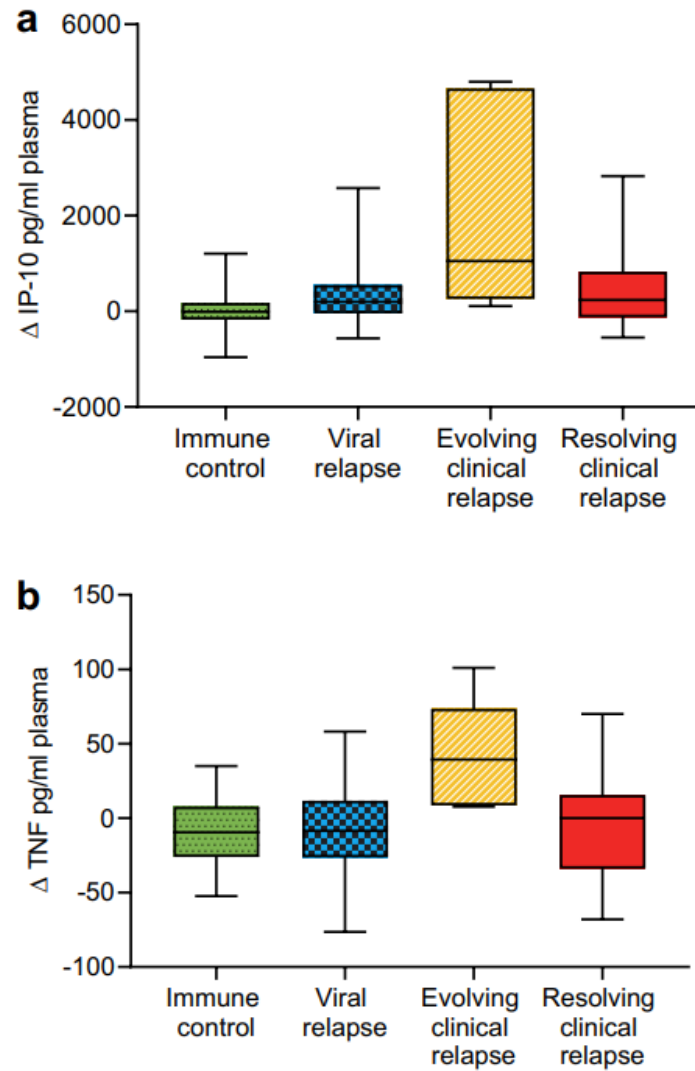


Figure 1. Clinical response at 12 weeks. The clinical relapse group was divided into evolving clinical relapse and resolving clinical relapse to better capture the difference between a progressing flare and a subsiding flare. *HBV* hepatitis B virus, *ALT* alanine aminotransferase.



OPEN Treatment cessation in HBeAg-negative chronic hepatitis B: clinical response is associated with increase in specific proinflammatory cytokines

Marte Holmberg^{1,2,3}, Hans Christian D. Aass³, Olav Dalgard⁴, Ellen Samuelsen⁴, Dan Sun⁵, Niklas K. Björkström⁵, Asgeir Johannessen^{1,2,6} & Dag Henrik Reikvam^{2,3,6}



İlerleyen klinik relaps grubunda → IP-10 ve TNF düzeyinde anlamlı artış

Figure 3. Changes in IP-10 and TNF plasma levels 12 weeks after NA therapy cessation. Shown are the differences in change (delta value between baseline and 12 weeks) in IP-10 (a) and TNF (b) from baseline to 12 weeks in the different response groups at 12 weeks. The boxes represent the interquartile ranges (IQR), and the middle lines represent the medians. *IP-10* interferon- γ -induced protein 10, *TNF* tumor necrosis factor.



OPEN Treatment cessation
in HBeAg-negative chronic
hepatitis B: clinical response
is associated with increase
in specific proinflammatory
cytokines

Marte Holmberg^{1,2,3}, Hans Christian D. Aass³, Olav Dalgard^{2,4}, Ellen Samuelsen⁴, Dan Sun⁵,
Niklas K. Björkström⁵, Asgeir Johannessen^{1,2,6} & Dag Henrik Reikvam^{2,3,6}

• **Sonuç:**

- ✓ NA tedavisinin kesilmesi sonrası gelişen HBV reaktivasyonu sırasında immün yanıt, IP-10 ve TNF düzeyindeki artışı ile ilişkilidir
- ✓ Bu sitokinler gelecekte: Yararlı / zararlı alevlenmeyi ayırt etmede, uzun dönem sonuçları öngörmede potansiyel biyobelirteçler olabilir
- ✓ Ancak daha uzun süreli çalışmalar gereklidir

Sonuç



- Güncel kılavuzlar; HBsAg kaybı gelişen tüm hastalarda ve NA tedavisinin kesilmesini önermekte
- **NA tedavisinin devamının avantajları:**
 - ✓ Günlük tek tablet , düşük maliyet, iyi tolere edilen bir tedavi
 - ✓ Virolojik/biokimyasal relaps, ALT alevlenmesi ve hepatik dekompanseasyon riski minimal
 - ✓ Yoğun takip gerektirmemesi
- **NA tedavisinin kesilmesini destekleyen görüşler**
 - ✓ Fonksiyonel kür olasılığının artması
 - ✓ Ek fayda sağlamayan tedavinin sürdürülmesinin gereksiz olması
 - ✓ Maliyet ve yan etki riskinin zamanla birikmesi
 - ✓ Siroz olmayan hastalarda ciddi alevlenme/ dekompanseasyon riski düşük, HSK riski düşük
 - ✓ İzlem endikasyonlarının tedavi alan hastalarla benzer olması

Sonuç



- **Sirozu olmayan, düşük HBsAg düzeyine sahip hastalar tdv sonlanımının uygun adaylar**
- Uzun süreli tedavide hasta uyumu azalabilir, plansız tedavi bırakma riski. Bu nedenle planlı ve kontrollü kesme stratejileri daha güvenli
- **Yakın izlem mümkün değilse tedavi kesilmemelidir.**
- Gelecekte **IP-10** ve **TNF** gibi sitokinlerin ve yeni biyolojiklerin kullanıma girmesi, hasta seçimine ve algoritmaların geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Sonuç

- Uzun süreli NA tedavisi altın standart olmaya devam etmektedir
- Ancak dikkatli seçilmiş hastalarda tedavi sonlandırma stratejileri güvenli ve faydalı olabilir

İlginiz için teşekkür ederim

