

HEPATİT B'de ZORLUKLAR

Dr. NURGÜL CERAN

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

HEPATİT B'de GÜNCEL DURUM

WHO 2022 Yılı verilerine göre;

- 254 milyon kişi HBV ile yaşamakta
- 1.2 milyon kişi yeni enfekte
- 1.1 milyon kişi de HBV nedeniyle ölmüştür

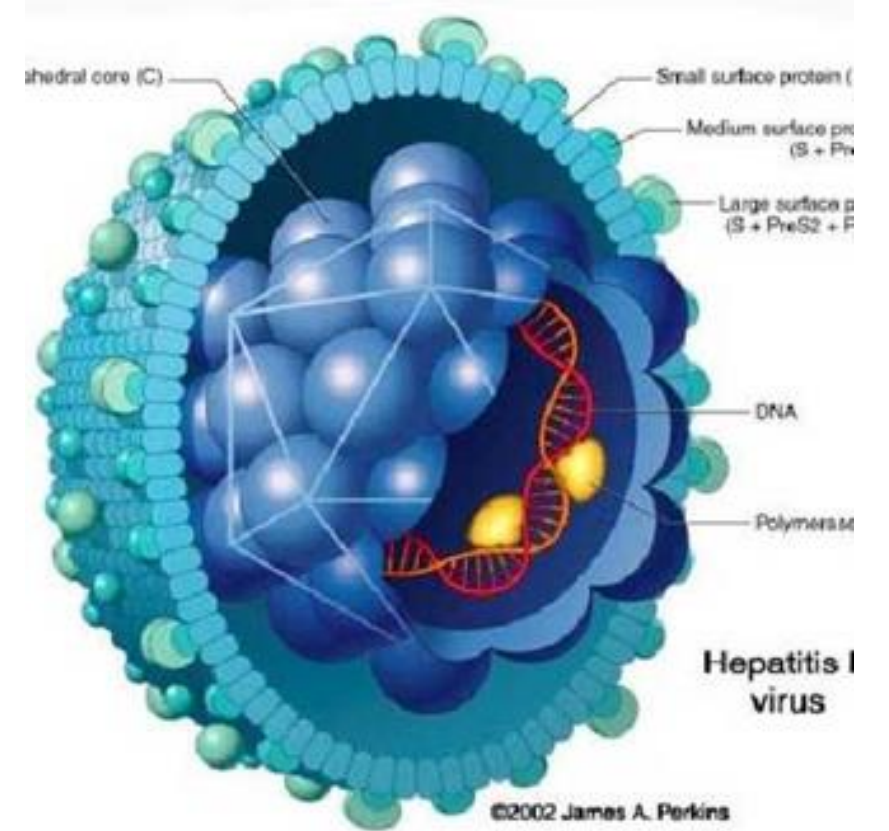
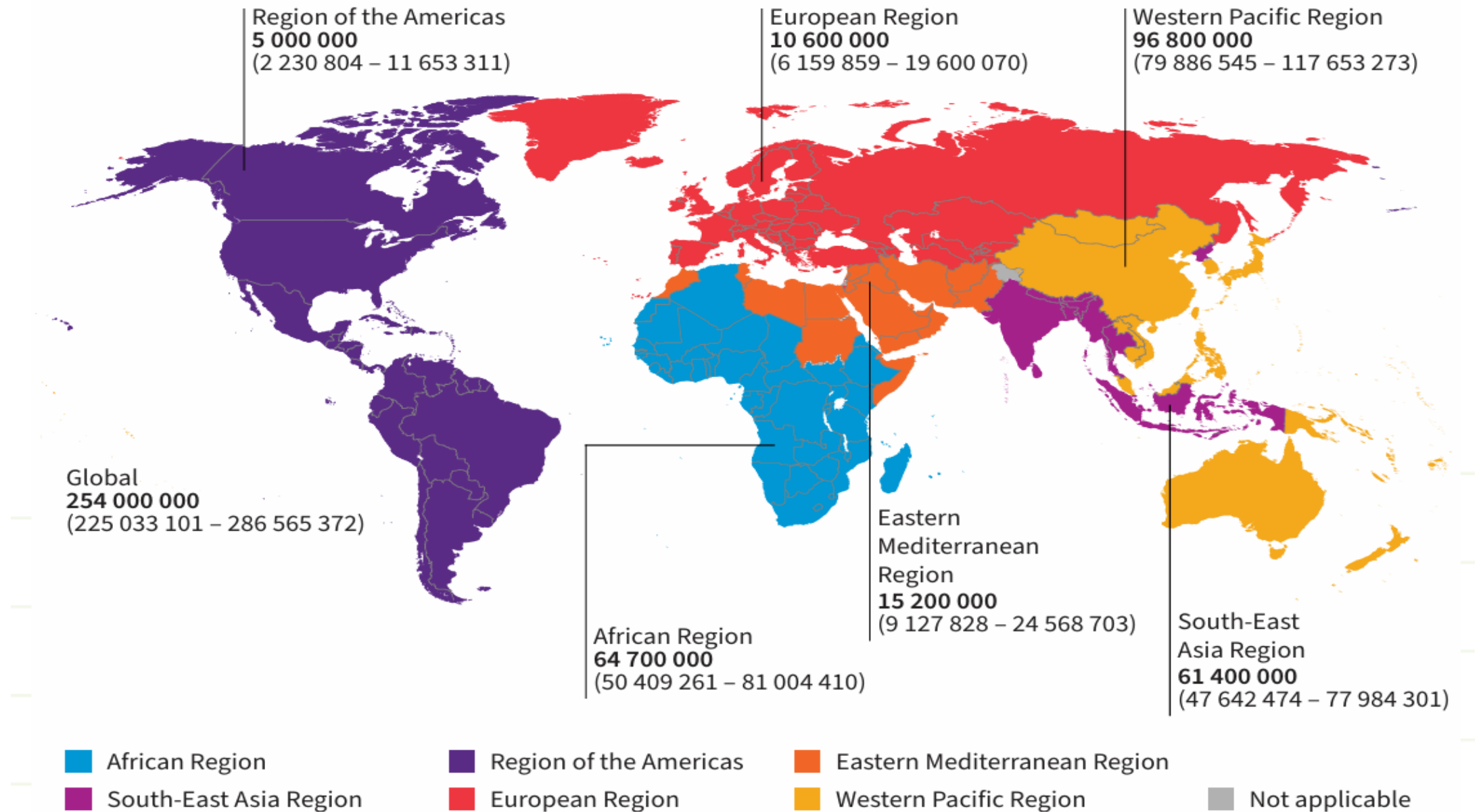


Fig. 2.3. Prevalent cases of chronic hepatitis B by WHO region, 2022



HEPATİT B'de GÜNCEL DURUM

Global yeni hepatit B enfeksiyonunun %63'ü Afrika bölgesinde

Afrika'da yenidoğan bebeklerin yalnız %18'i doğum sırasında aşılanıyor

Hepatit B nedeniyle ölümlerin %47'si Batı Pasifik bölgelerinde gerçekleşiyor

10 ülke hepatit B ve hepatit C'ye bağlı hasarın 2/3'ü görülüyor (Çin, Hindistan, Endonezya, Nijerya, Pakistan, Etyopya, Bangladeş, Vietnam, Filipinler, Rusya Federasyonu)

2022 Yılında Hastalığın Üçte-ikisinin Görüldüğü Ülkeler

Country	Total hepatitis B infections (all ages)	Proportion of total hepatitis B infections (%)
China	79 700 000	31.5
India	29 800 000	11.7
Indonesia	17 500 000	6.9
Nigeria	14 400 000	5.7
Ethiopia	7 700 000	3.0
Bangladesh	7 200 000	2.9
Viet Nam	6 500 000	2.6
Philippines	5 700 000	2.2
Pakistan	3 800 000	1.5

Source: Global Hepatitis Reporting System, WHO.

ZORLUKLAR

Hepatit-B
tanısında zorluk



Hepatit-B
tedavisinde
zorluk



Hepatit-B
açısından
kırılgan gruplar



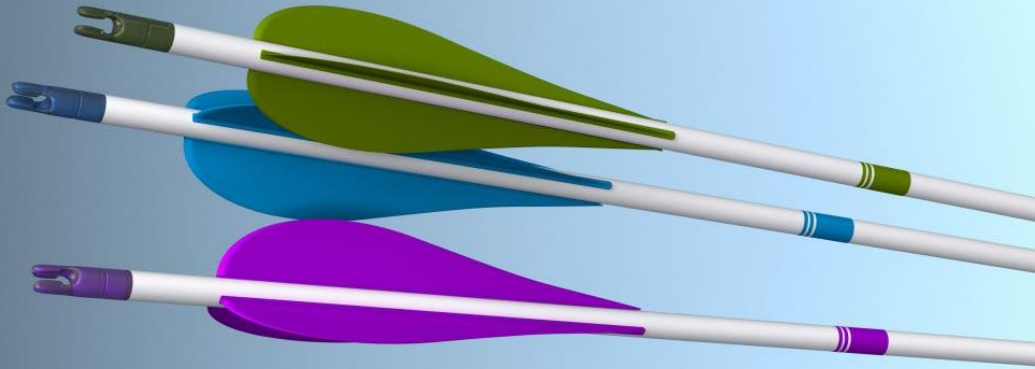
Hepatit-B
önlenmesinde
(proflaksi) zorluk

TANIDA ZORLUKLAR

Test yapılan kişi sayısının
yetersiz oluşu

İnkübasyon süresi ve Testlerin
pozitifleşme zamanı

Mutant suşlarda tanı zorluğu



Tanıda Zorluk

- Hepatit B'li olup, Kronik hepatit B tanısı alanların oranı %10(hedef %30)

Prevalence of hepatitis B and C virus infection by WHO region, 2022

WHO region	Prevalence of chronic viral hepatitis B among the general population (%)	Prevalence of chronic viral hepatitis C among the general population (%)	Total hepatitis B infections (all ages)	Total hepatitis C infections (all ages)
African Region	5.8	0.7	64 700 000	7 800 000
Region of the Americas	0.5	0.5	5 000 000	5 300 000
South-East Asia Region	3.0	0.5	61 400 000	9 100 000
European Region	1.2	0.9	10 600 000	8 600 000
Eastern Mediterranean Region	2.1	1.8	15 100 000	11 700 000
Western Pacific Region	5.0	0.4	96 800 000	7 100 000

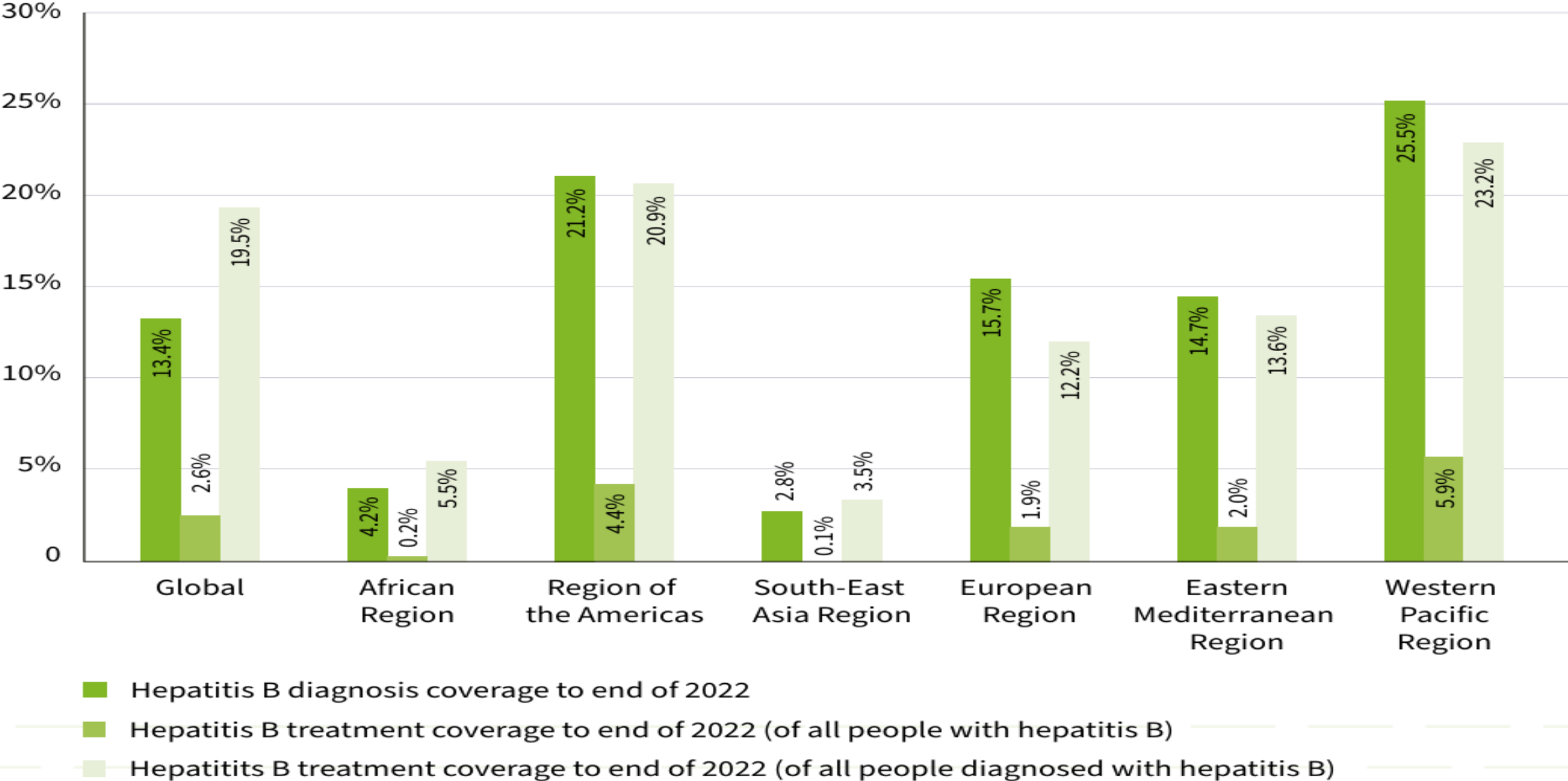
Source: Global Hepatitis Reporting System, WHO.

Coverage of hepatitis B testing and treatment by WHO region, 2022

WHO region	Total number of hepatitis B infections (all ages) in 2022	Number of people with hepatitis B infection diagnosed, end 2022	Number of people receiving hepatitis B treatment, end 2022	Diagnosis coverage, end 2022 (%)	Treatment coverage among all people with hepatitis B, end 2022 (%)	Treatment coverage among all people diagnosed, end 2022 (%)
African Region	64 700 000	2 700 000	150 000	4.2%	0.2%	5.5%
Region of the Americas	5 000 000	1 100 000	2230 000	21.2%	4.4%	20.9%
South-East Asia Region	61 400 000	1 800 000	60 000	2.8%	0.1%	3.5%
European Region	10 600 000	1 700 000	200 000	15.7%	1.9%	12.2%
Eastern Mediterranean Region	15 200 000	2 300 000	300 000	14.7%	2.0%	13.6%
Western Pacific Region	96 800 000	24 700 000	5 720 000	25.5%	5.9%	23.2%
Global	254 000 000	34 100 000	6 650 000	13.4%	2.6%	19.5%

Source: Global Hepatitis Reporting System, WHO.

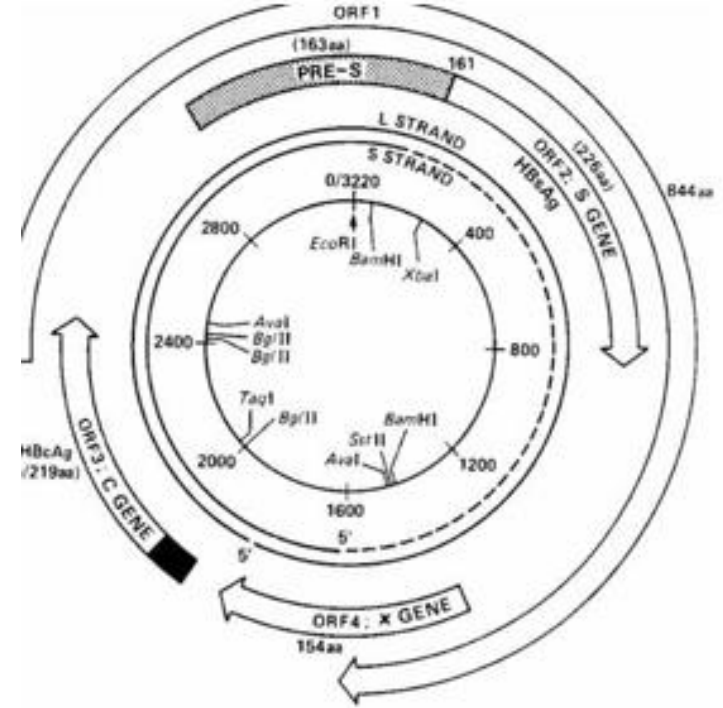
Coverage of hepatitis B testing and treatment by WHO region, 2022



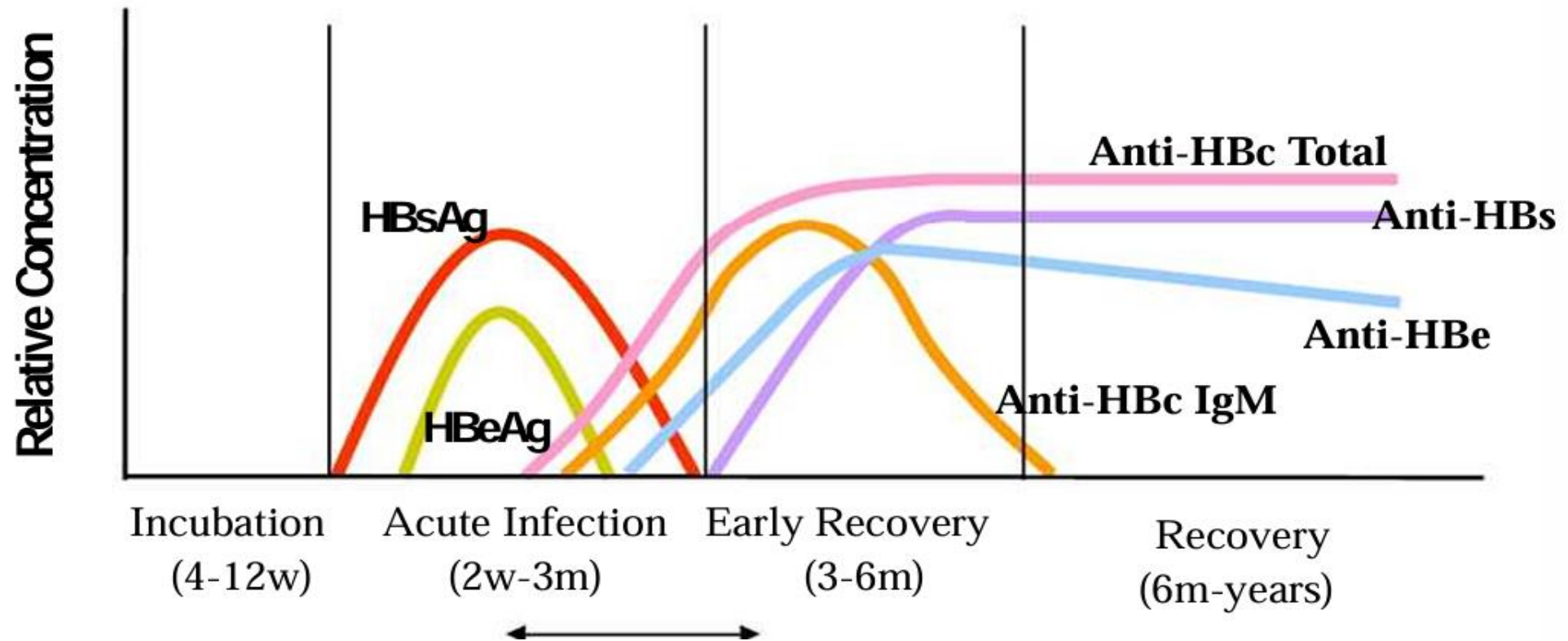
Hepatit B Virusunun Genomik Yapısı

- Kısa ve uzun zincirlerden oluşur
- Dört önemli gen bölgesi bulunur
- S, C, P ve X gen bölgeleri
- S geni HBsAg'yi kodlar
- Pre S1 ve pre S2 bölgeleri
- C geni HBcAg'yi kodlar
- P geni DNA polimerazı kodlar
- X geni kapsit preteinlerini kodlar

(18)



HBV Tipik Serolojik Profil



Hepatit B'de Mutasyonlar

- HBV bir DNA virusu olmasına karşın RNA üzerinden revers transkriptaz ile replike olduğu için yüksek oranda mutasyon gelişebilir
- Tüm virion havuzuna günde 10^{10} yanlış nükleotid girmektedir.
- Herhangi bir değişikliğin mutasyon olarak tanımlanabilmesi için, infektivite, antijenisite, replikasyon veya morfolojik değişikliğe yol açtığıının gösterilmesi gerekiyor.

HBV Mutasyonları

- HBV genomunun her bölgesinde mutasyonlar tanımlanmıştır
- Üzerinde en çok çalışılan HBV mutasyonları
 - HBsAg' de virusun antijenitesini değiştirip, **tanıda sorun yaratan** ; aşı ve pasif proflaksiden kaçışına neden olan mutasyonlar,
 - Precore, precore/core promoter bölgesindeki HBeAg sekresyonuna engel olan mutasyonlar,
 - Lamivudin direncine neden olan mutasyonlar.

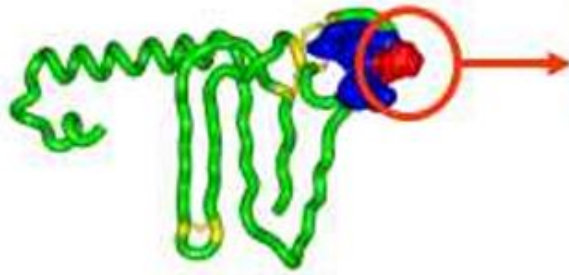
HBV Mutasyonları

- Mutasyonların çoğu **hidrofilik bölgede** yoğunlaşmaktadır.
- HBsAg'nin 99-160 aa'leri arası **hidrofilik** kısmıdır.
- Bu kısım sisteinden zengindir
- Disülfid bağları ile **iki majör kangal** meydana getirilir.
- Bütün **anti-HBs'ler bu bölge ile birleşir** ve bu bölgeye karşı oluşan antikolar HBV infeksiyonuna karşı koruyucudur.

HBV Mutasyonları

- HBV'unda prekor/kor mutasyonlarının gelişimi sonucunda HBeAg oluşturamayan prekor genetik varyantlar ortaya çıkar.
- PreS/S bölgesinde gelişen mutasyonlar sonucunda ise “escape” mutantlar oluşmaktadır
- Bu mutantlar ise anti-HBs tarafından nötralize edilememektedir

HBsAg 'escape' Mutantlar Tanıda Nasıl Sorun Yaratır?



Klasik Monoklonal HBsAg testleri

- ❑ 100-160. Aa bölgesinden bir epitopu tanır

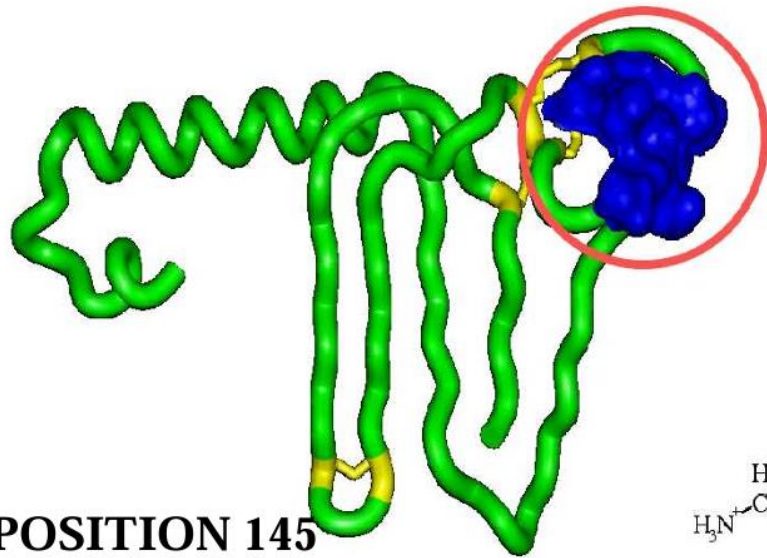
Epitop mutasyonu

YALANCI NEGATİF
SONUÇ

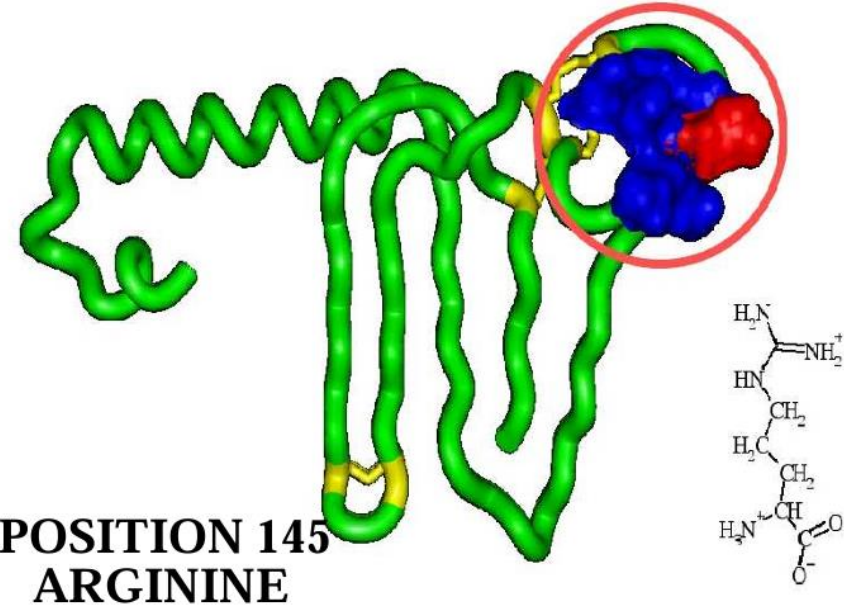
- ❑ Protein/epitop bölgesinde değişme
- ❑ Monoklonal antikorun epitopu tanımaması/bağlanmaması
- ❑ Test HBsAg varlığını saptayamaz

Sık Görülen Mutantlar

HBsAg ESCAPE MUTANTS



HBsAg ESCAPE MUTANTS



S Geninde Oluşan Mutasyonların Yaratacağı Sorunlar

1- HBsAg negatif HBV infeksiyonu

2- Aşının korumasından kaçan HBV infeksiyonları

3- Ticari kitlerin tanımadığı HBsAg oluşumu

- Anti-HBc pozitif, HBsAg negatif, HBV-DNA pozitif bulunan kişilerde 98-156. aa ler arası bölgede değişiklikler saptanmış

Bu kişilerde HBsAg negatif olarak saptanabilir

Duyarlı HBsAg testleri (<0.1ng/mL) ile pencere dönemi 38 gün
0.1ng HBsAg/mL \approx 0.025 IU/mL HBsAg \approx 2000 HBV/mL

(Dünya Sağlık Örgütü standardına göre Deguchi M ve ark. Virol Methods 2004)

Günümüzde kullanılan EIA tarama testleri çok hassas olup 0,1 ng/ml yoğunluktaki HBsAg tespit edilebilmektedir (Fang, 2006).

- Laboratuvar hataları,
- Gizli (occult) HBV enfeksiyonu (immünolojik sessiz taşıyıcılık)
- Kullanılan test yöntemlerinin sınırlılıkları
- Akut hepatitin pencere dönemi (birinci pencere dönemi),
- İyileşmekte olan enfeksiyonun son dönemi (ikinci pencere dönemi),
- Mutant suşlarla enfeksiyon gibi nedenlerle az da olsa bir risk kalmaktadır

TEDAVİDE ZORLUKLAR

- Tedavi edilecek hastaların belirlenmesi
- Tedaviye erişim imkanları
- Kime hangi tedavi
- Kırılgan gruplar: Gebeler, bebekler ve immünsüpresif (tedavi)
- Tedavi süresi
- Tedavi kesilmesi
- Tedavi kesilmesi sonrası takip

Tedavi Yaklaşımı

- İnaktif HBV Taşıyıcılarında
- (HBV DNA <2000 ve ALT:N)
- İmmüntoleran Fazda, <30 yaş

- İnaktif taşıyıcı >40 yaş
- İmmüntoleran >30 yaş
- HCC için kuvvetli aile öyküsü

- Hepatik dekompanzasyon
- Şiddetli alevlenmeler
- Karaciğer Sirozu
- HBeAg+ kronik hepatit (HBV DNA >2000 ve ALT>N)
- HBeAg – kronik hepatit(HBV DNA >2000 ve ALT>N)



Tedavi Başlanacak Hastalar

- Belirgin fibrozis (>F2) veya sirozu (>F4) olan hastalarda ALT ve HBV DNA düzeylerine bakılmadan (Klinik olarak siroz kriterleri, Noninvaziv testler (APRI >0.5 veya erişkinlerde transien elastografi >7 paskal)
- HBV DNA>2000 IU/ml ve ALT>NÜS
- **Aşağıdaki durumların varlığı (APRI scoru, HBV DNA, ALT olmadan)**
 - Koenfeksiyonlar (HIV, HDV, HCV)
 - Aile hikayesi (siroz veya HCC)
 - İmmünsüpresyon
 - Komorbiditeler (DM, Metabolik sendromla ilişkili steatoz)
 - Ekstrahepatik bulgular (glomerülonefrit, vaskülit)
- **Anormal ALT düzeyleri (HBV DNA bakılmayan bölgelerde)**

Tedavinin Hedefleri

	HEDEF	ZAMAN
Virolojik	HBV DNA' nın supresyonu (negatifleştirilmesi)	KISA DÖNEM
Biyokimyasal	ALT' nin normalleşmesi	
Histolojik	Fibroziste azalma olması veya ilerlememesi	ORTA DÖNEM
	HAI' de ≥ 2 düşme	
	İnflamatuvar aktivitede azalma	
Serolojik	HBeAg kaybı ile beraber Anti-HBe serokonversiyonu	UZUN DÖNEM
	HBsAg kaybı \pm Anti-HBs serokonversiyonu	

Tedavinin Hedefleri

HBsAg klirensi:

- Mortalite azalır
- Komplikasyonlar (Karaciğer sirozu, HCC) azalır
- cccDNA azalır

Tedavi ile:

- HBVDNA baskılanması
- qHBsAg de azalma

Tedavi sonu cevap:

- HBeAg'nin AntiHBe 'ye dönmesi
- HBeAg negatif hastalarda ise HBVDNA'nın baskılanması

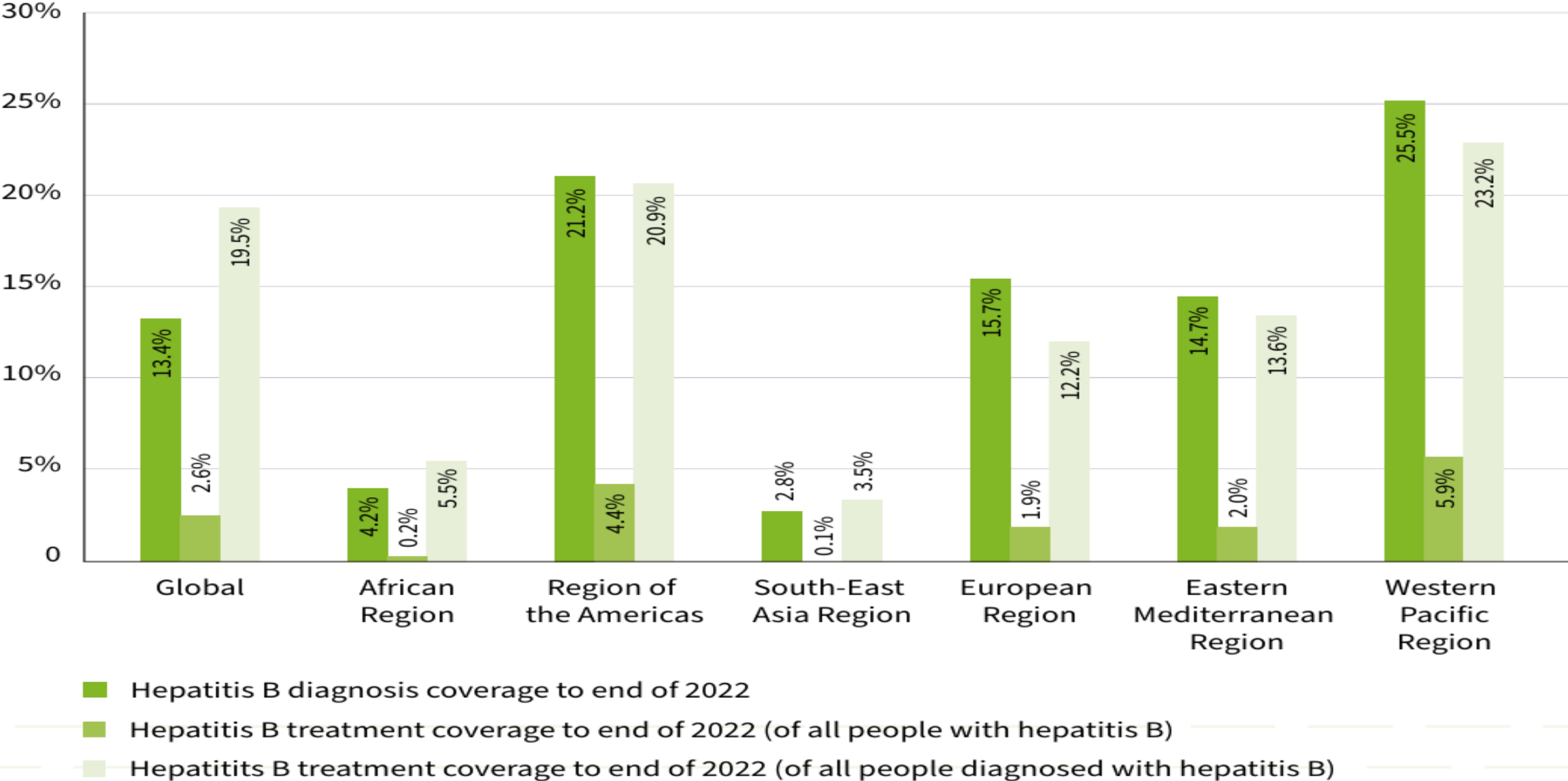
Uzun Dönem Tedavi Hedefleri

Siroz

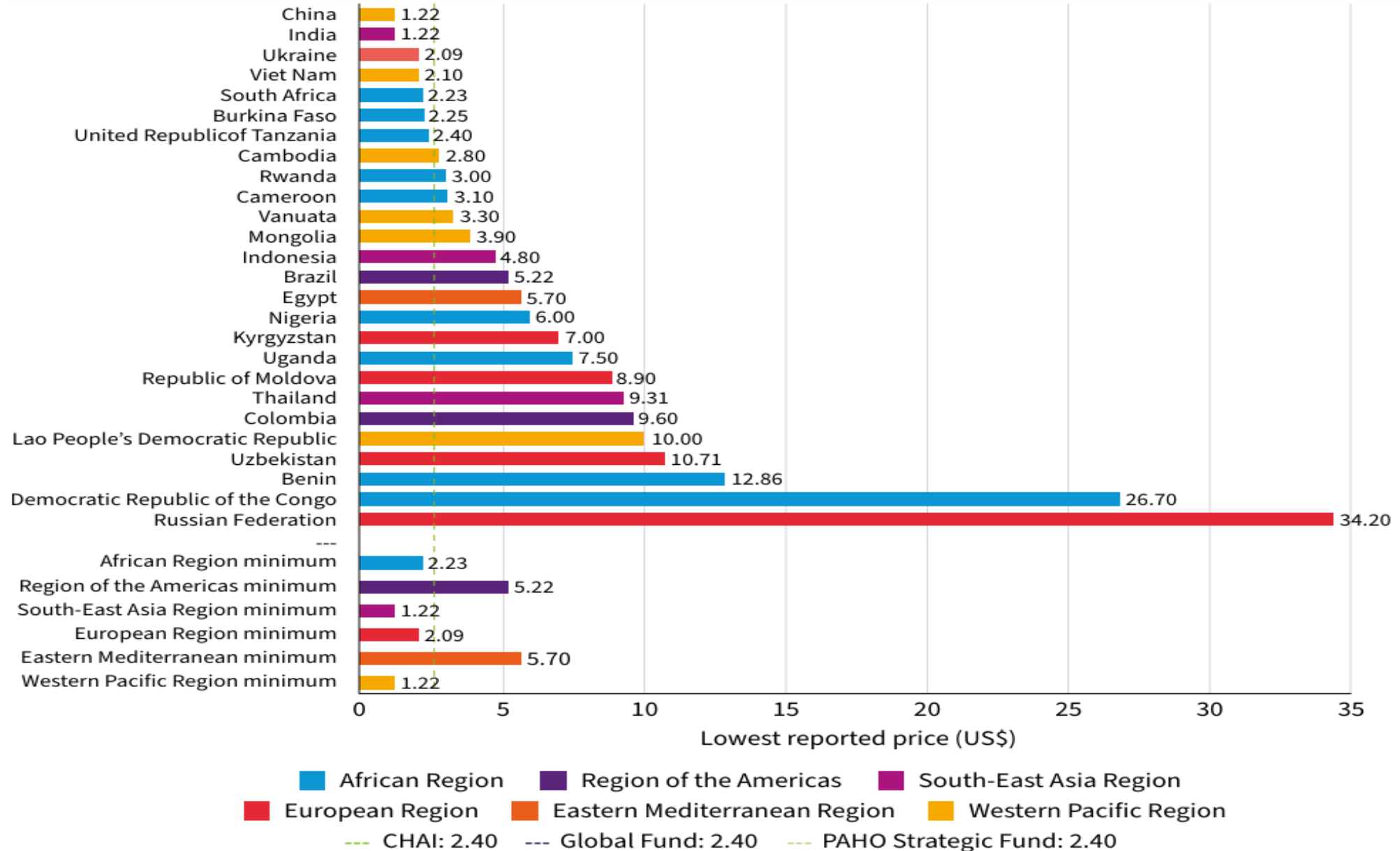
Karaciğer yetmezliği ve

Hepatoselüler kanser gelişmesini engellemektir

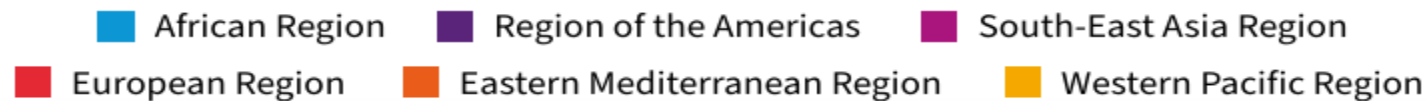
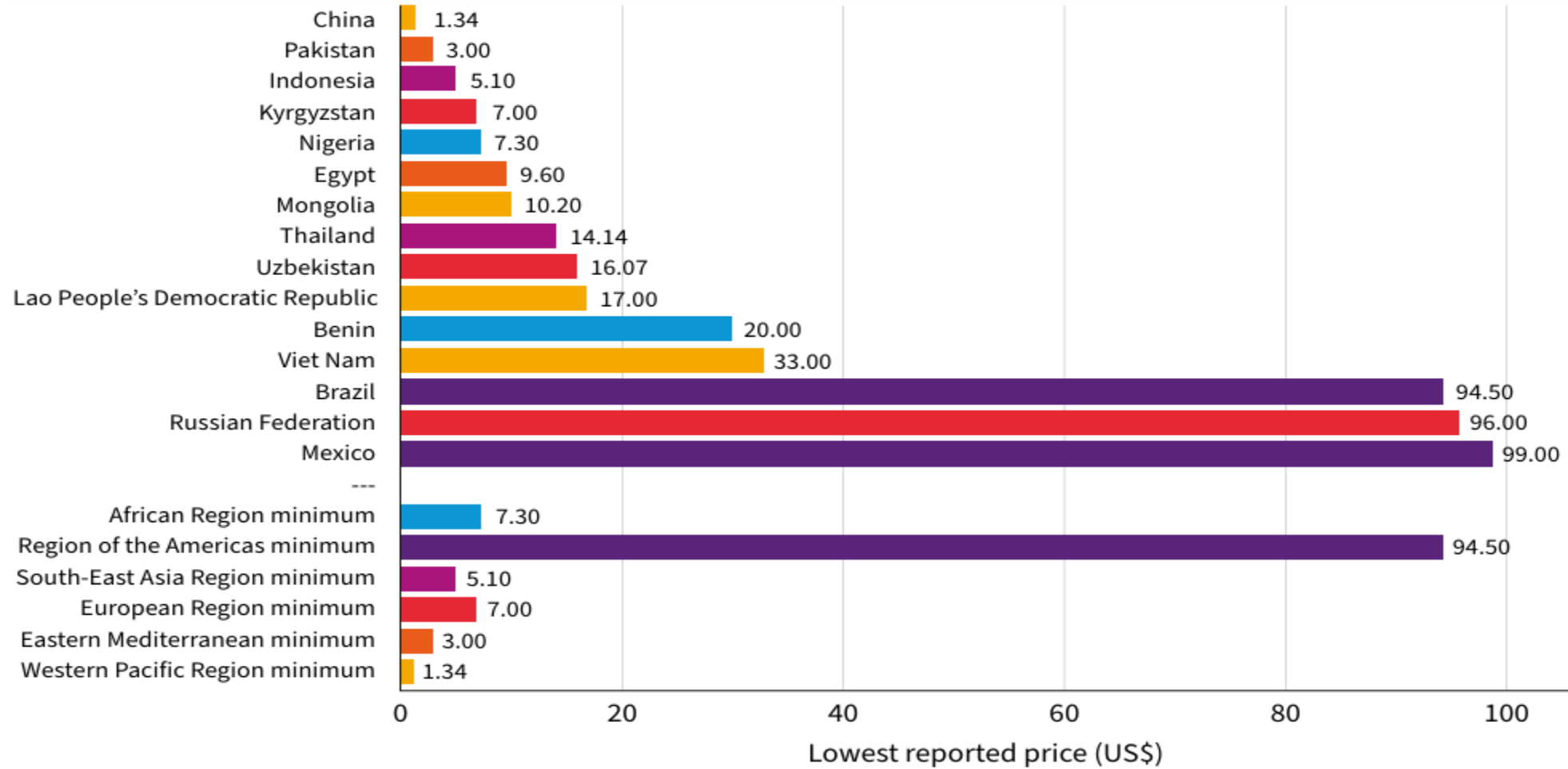
Coverage of hepatitis B testing and treatment by WHO region, 2022



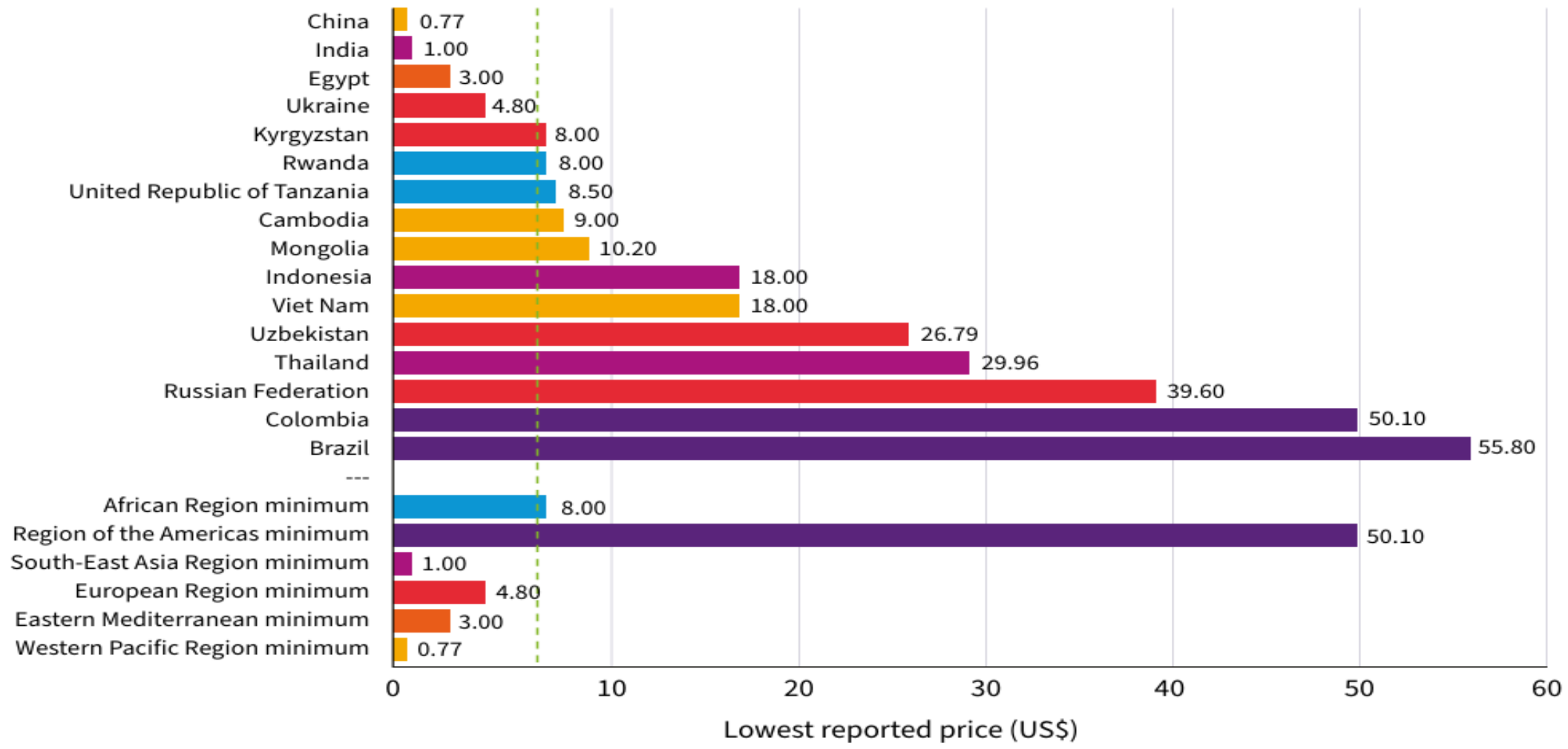
TDF 300 mg Ülkelere Göre Aylık Maliyeti



TAF 25 mg Ülkelere Göre Aylık Maliyeti



ENTEKAVİR 0.5 mg Ülkelere Göre Aylık Maliyeti



■ African Region
 ■ Region of the Americas
 ■ South-East Asia Region
 ■ European Region
■ Eastern Mediterranean Region
 ■ Western Pacific Region
 --- Global Fund: 7.50

Antiviral Tedaviler

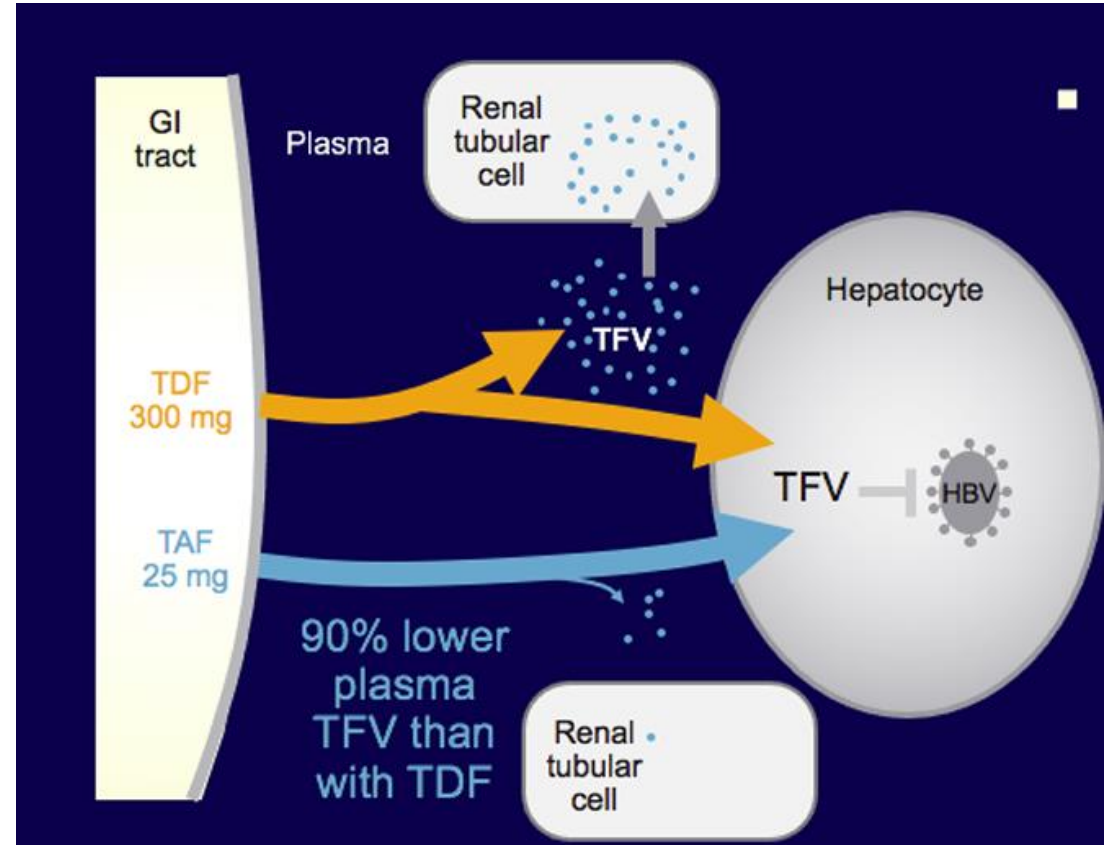
TDF ve ETV başlangıç tedavisi

TDF+3TC veya TDF+FTC (TDF monoterapisi elde edilemiyorsa)

ETV veya TAF (osteoporoz veya renal hasarlı hastalarda)

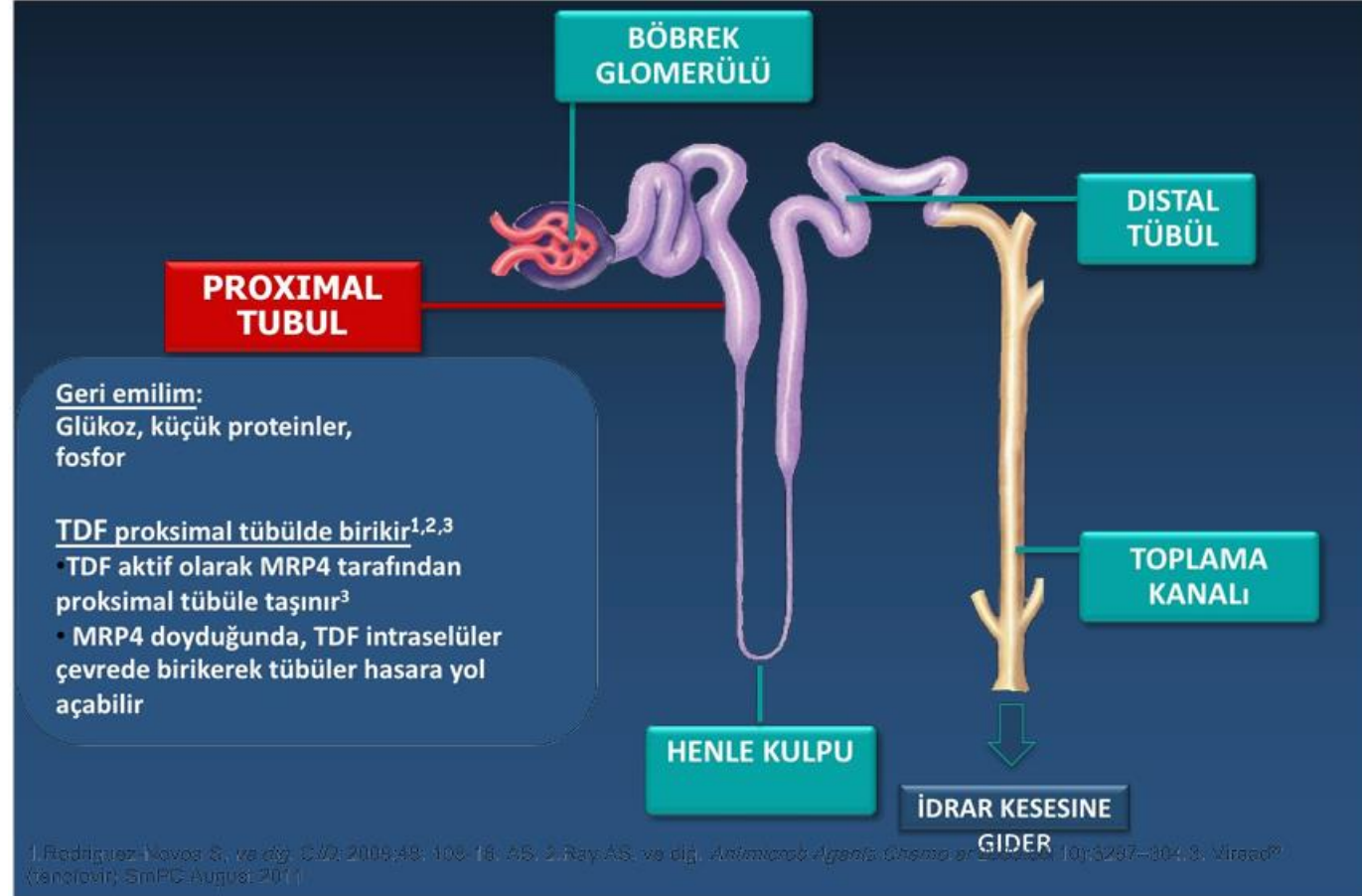
Antiviral Tedaviler ile Renal Sorunlar (TDF ve TAF)

- Tubül disfonksiyonu
- Böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR da azalma)
- Kreatininde yükselme
- Hipofosfatem ve proksimal tübülopati (Fanconi sendromu dahil)

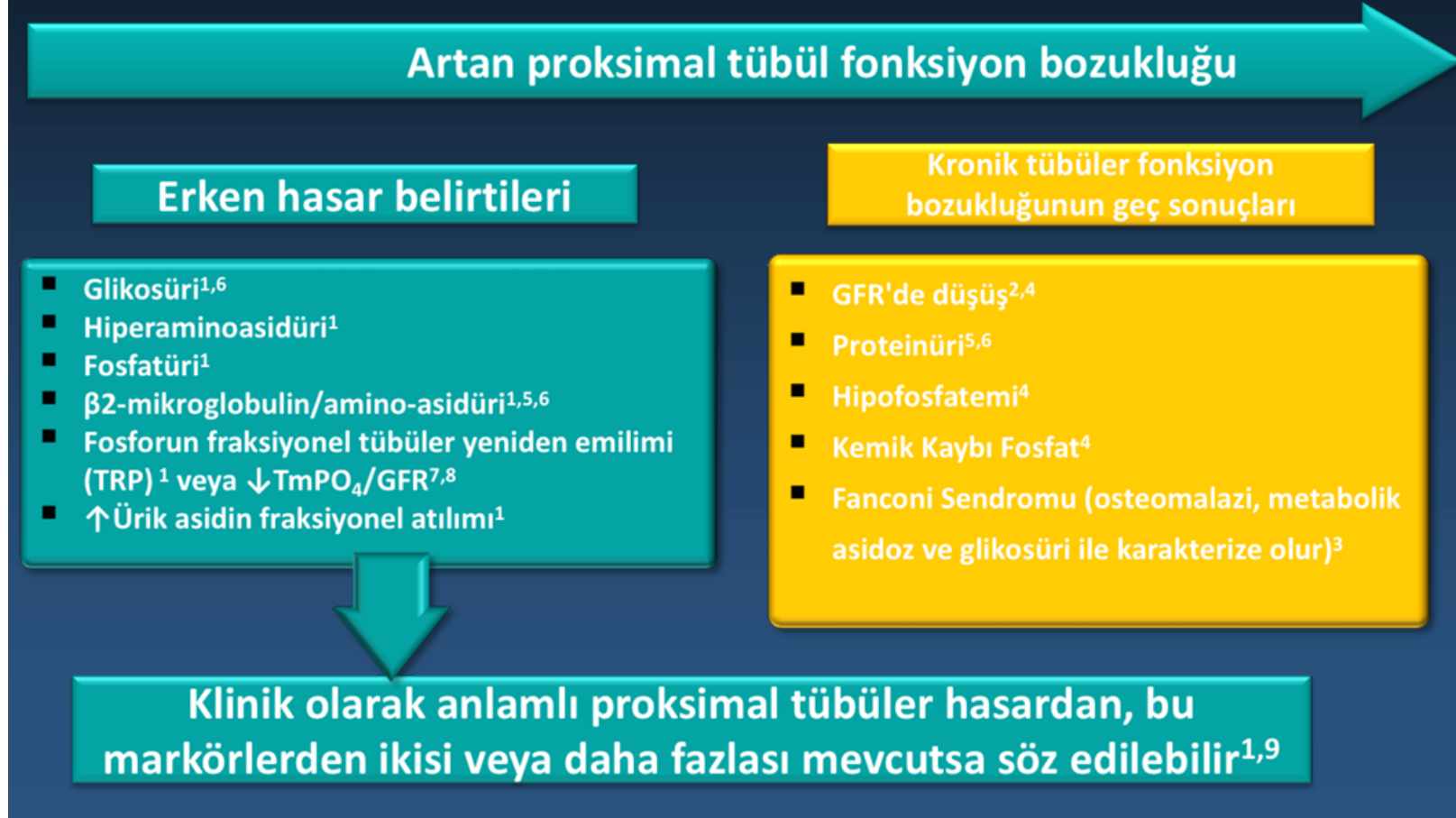


Sorun tübülde yüksek konsantrasyonda olma

Renal Sorunlar



Böbrekle İlgili Sorunlar



Renal Sorunlar

- Tenofovir molekülünün (TDF ve TAF) gerçekten tubullerde birikme ve potansiyel toksik etkileri var
- GFR' da minimal bir düşme etkisi var
- **Ciddi bir böbrek yetmezliği gelişimi yok**
- TAF ile de tubul hasarı bildiren yayınlar var
- TAF' a geçince düzelmeyen hastalar var
- **Sonuç olarak ETV burada daha doğru bir ajan gibi görünüyor**

Kemik Erimesi

➤ Temel sorunu olan ajan Tenofovir Molekülü

- Kemik mineral yoğunluğunda azalma
- Kemik turn-over markerlarında artma
- Vitamin D düzeylerine potansiyel etkisi var
- **Kırık oranında artışa neden olmuyor**

ETV de böyle bir sorun yok

Metabolik Sorunlar

Karaciğer Yağlanması

Hiperlipidemi gelişmesi

Kilo alımı

Metabolik sendrom gelişmesi

Hiperlipidemi

TDF: T. Kolesterol, LDL, HDL ve TG düşürüyor

TAF: Lipidlerde yükselmeye neden oluyor

ETV: Etki yok gibi

TAF dan TDF ye geçme ile parametreler düzeliyor

HDL/T kol oranı bozulmadığından kardiyak fayda pek yok

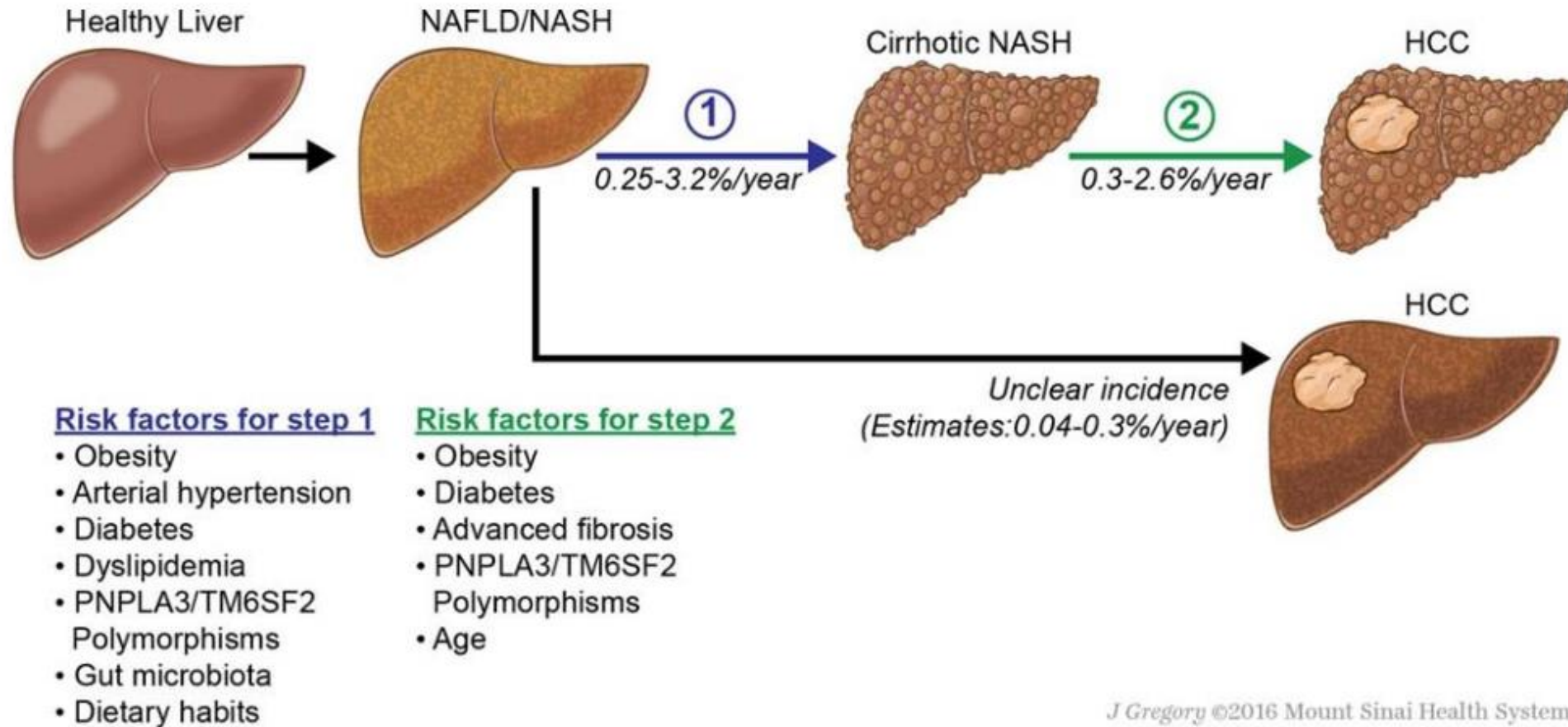
Karaciğer Yağlanması

TDF karaciğer yağlanmasını azaltıyor

Hepatik CD36 upregülasyonu yaparak PPAR alfa aktivasyonuna neden olduğu

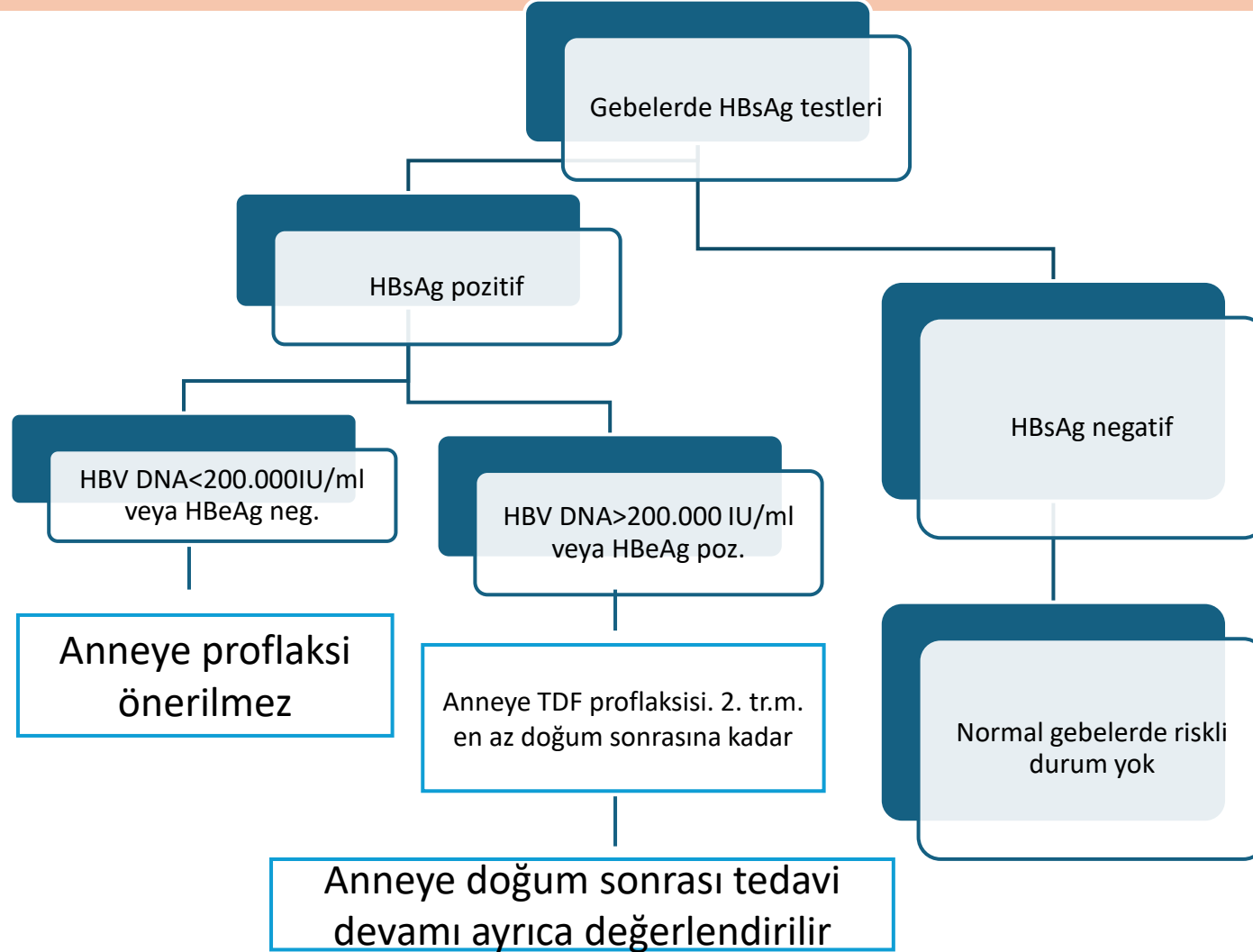
Lipidler üzerine olumlu etkisi olması olduğu düşünülüyor

Karaciğer Yağlanması



Riskli Gruplarda Tedavi

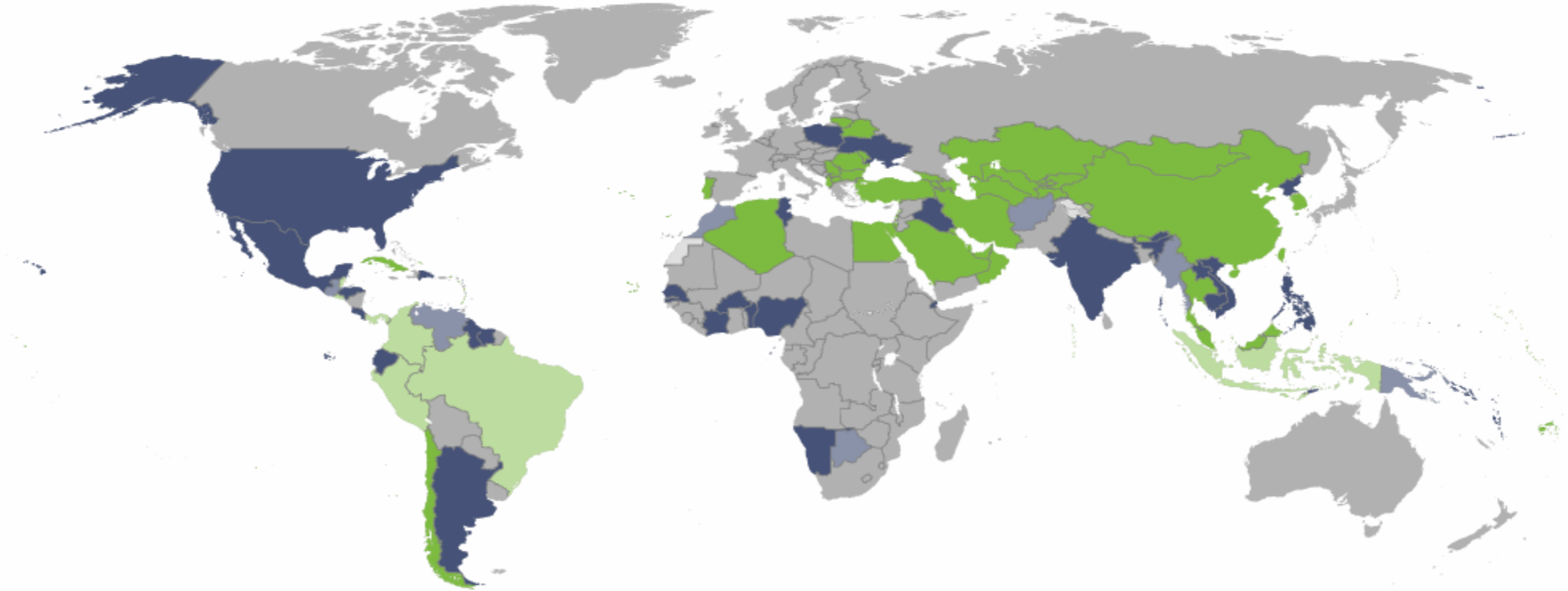
Gebelerde Tedavi Algoritmaları



Doğum Sonrası ve Bebeklerde Hepatit B Aşılama Oranları

WHO region	Percentage coverage of hepatitis B birth dose	Percentage coverage of hepatitis B third dose
African Region	18	72
Region of the Americas	65	83
South-East Asia Region	58	91
European Region	42	91
Eastern Mediterranean Region	32	84
Western Pacific Region	80	93

Doğum Sonrası Yapılan Aşı Oranları



Coverage of the hepatitis B birth dose
(given within 24 hours of birth), 2022

≥90%

80% - 89%

50% - 79%

<50%

No data available

Not applicable

İmmünsüpresif Alan Hastalar

- HBsAg (+)
- HBsAg (-), AntiHBc (+), AntiHBs (-)
- HBsAg (-), AntiHBc (+), AntiHBs (+)

Hastanın reaktivasyon riski

Verilen immünsüpresyonun şiddeti

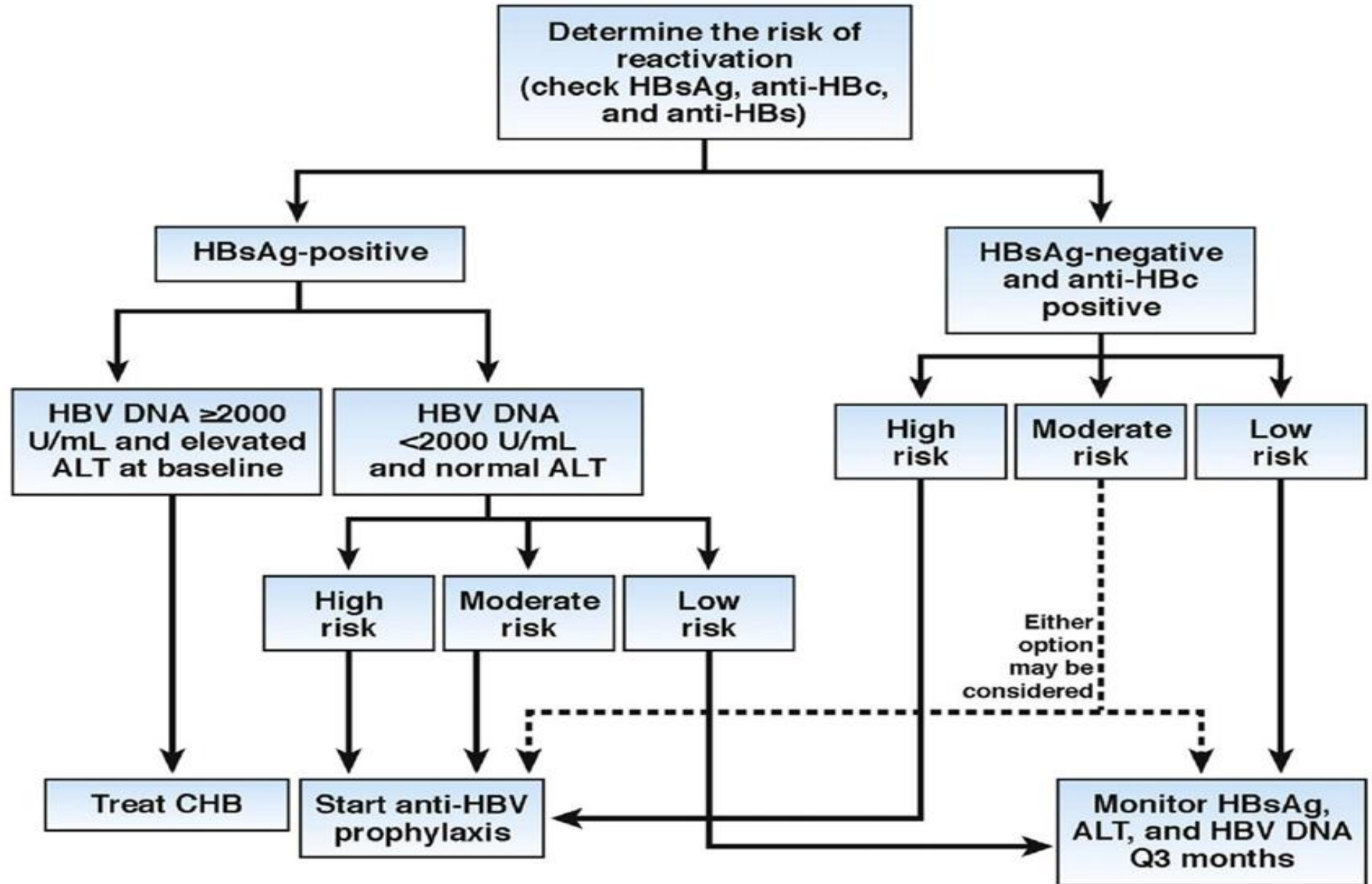
İmmünsüpresif Hastalar

HBsAg
Pozitif

HBsAg
Negatif

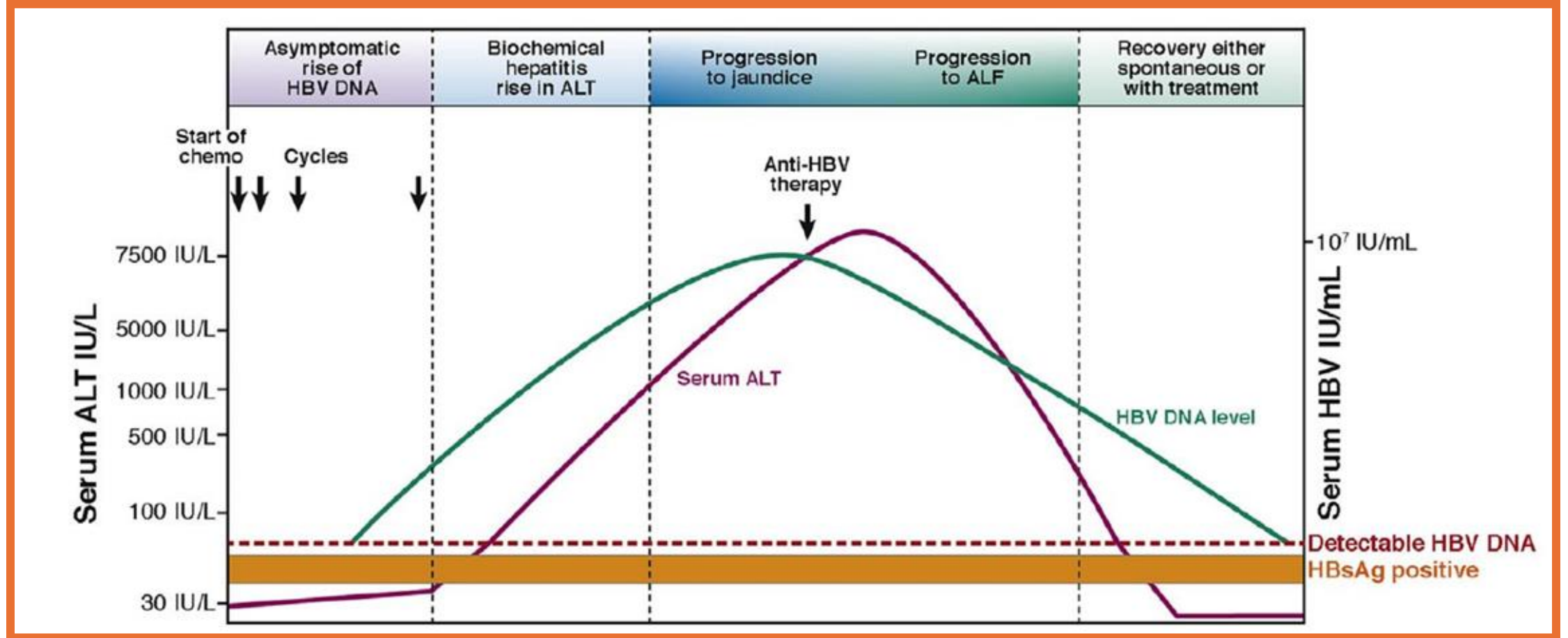
Immunosuppressive therapies	
<p>Risk of reactivation in HBsAg-positive patients</p> <p><u>High risk of reactivation</u></p> <p>(>%10)</p> <p><u>Moderate risk of reactivation</u></p> <p>(%1-10)</p> <p><u>Low risk of reactivation</u></p>	<p>B-cell-depleting agents including rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, and ibrutumomab</p> <p>High-dose corticosteroids >4 Hafta (>20mg Prednizolon)</p> <p>Anthracyclines including doxorubicin and epirubicin</p> <p>More potent TNF-α inhibitors including infliximab, adalimumab, certolizumab, and golimumab</p> <p>Local therapy for HCC including TACE</p> <p>Systemic chemotherapy</p> <p>Less potent TNF-α inhibitors including etanercept</p> <p>Cytokine-based therapies including abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, and vedolizumab</p> <p>Immunophilin inhibitors including cyclosporine</p> <p>Tyrosine-kinase inhibitors including imatinib and nilotinib</p> <p>Proteasome inhibitors such as bortezomib</p> <p>HDIs</p> <p>Moderate-dose corticosteroids >4 Hafta (>10-20 mg Prednizolon)</p> <p>Antimetabolites, azathioprine, 6-mercaptopurine, and methotrexate</p> <p>Short-term low-dose corticosteroids</p> <p>Intra-articular steroid injections (extremely low risk)</p>
<p>Risk of reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc positive patients^a</p> <p><u>High risk of reactivation</u></p> <p><u>Moderate risk of reactivation</u></p>	<p>B-cell-depleting agents including rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, ibrutumomab</p> <p>High-dose corticosteroids</p> <p>Anthracyclines including doxorubicin and epirubicin</p> <p>More potent TNF-α inhibitors including infliximab, adalimumab, certolizumab, and golimumab</p> <p>Systemic cancer chemotherapy including HCC</p> <p>Cytokine-based therapies including abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, and vedolizumab</p> <p>Immunophilin inhibitors including cyclosporine</p> <p>Tyrosine-kinase inhibitors including imatinib and nilotinib</p> <p>Proteasome inhibitors such as bortezomib</p> <p>HDIs</p> <p>Moderate- and low-dose prednisone</p> <p>Antimetabolites, azathioprine, 6-mercaptopurine, and methotrexate</p>
<p><u>Low risk of reactivation</u></p>	

**İmmünsüpresiflerde
Tedavi Başlama
Algoritması**



İmmünsüpresif Tedavi Alan Hastalar

ALT'ye güvenilmemeli, önce HBV DNA yükselir



Kemoterapi sonrası süre →

İmmünsüpresif Tedavi Alan Hastalarda Tedavi

Kemoterapiden 1-3 hafta önce başlanmalı

ETV, TAF ve TDF eşit düzeyde önerilmektedir

Supresyon sonrası 6-12 ay devam edilir ve kesilir

Kronik Hepatit B'de Tedavi Sonlandırılması

HBeAg pozitif veya HBeAg negatif hastalar HBsAg kaybı olana kadar tedaviye devam etmelidir

Kantitatif HBsAg <1000 IU/ml olan hastalarda tedavi sonlandırıldığında hem HBsAg kaybı daha yüksek hem de reaktivasyon riski daha düşük

Review

Current Trend in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B

Rong-Nan Chien * and Yun-Fan Liaw *

- NUC tedavileri ile HBV DNA baskılanıyor, klinik ve biyokimyasal yanıt alınıyor
- Ana hedef olan HBsAg negatifleşmesi oranı çok düşük. 4769 hastalık bir kohortta 10 yılda HBsAg kayıp oranı %2.1, yıllık %0.22
- NUC tedavileri kesildikten sonra HBsAg kaybı oranları dikkate değer şekilde yüksek

Table 1. Comparison of HBsAg loss between finite and indefinite long-term NUC therapy.

Source [Reference]	(Country/Year)	No. of Patient	NUC Therapy	HBsAg Loss	Annular HBsAg Loss Rate
Finite Therapy					
Chan H.L., et al. [53]	(Hong Kong/2011)	53	LAM 3 Yr	23%/5 Yr	4.6%
Hadziyannis S.J., et al. [49]	(Greece/2012)	33	ADV 4–5 Yr	39%/5 Yr	7.8%
Chi H., et al. [54]	(Canada/2015)	59	NUC 5 Yr	14%/3 Yr	4.7%
Honer Zu Siederdisen C., et al. [50]	(Germany/2016)	15	NUC > 3 Yr	20%/4 Yr	5.0%
Berg T., et al. [51]	(Germany/2017)	21	TDF > 4 Yr	19%/3 Yr	6.3%
Papatheodoridis G.V., et al. [52]	(Greece/ 2018)	57	ETV/TDF 5 Yr	16%/1 Yr	16%
Jeng W.J., et al. [48]	(Taiwan/2018)	383 (CHB) 308 (LC)	ETV/TDF 3 Yr	16%/6 Yr 9%/6 Yr	2.7% 1.5%
Chen C.H., et al. [55]	(Taiwan/2019)	234	ETV 3 Yr	13%/5 Yr	2.6%
Indefinite long-term therapy					
Chen C.H., et al. [55]	(Taiwan/2019)	226	ETV 7 Yr	1.8%/7 Yr	0.25%
Hsu Y.C., et al. [40]	(Multination/2021)	4769	ETV/TDF 5.2Yr	2%/10 Yr	0.22%

NUC: nucleos(t)ige analogue; LAM: Lamivudine; ADV: Adefovir; TDF: Tenofovir disoproxil fumarate; ETV: Entecavir; TAF: Tenofovir alafenamide; Yr: Years.

Tedavi Kesilmesi Sonrası HBsAg Kaybı Oranları

Event	HBV DNA (IU/mL)	ALT (U/L)	No of Patient	HBsAg Loss 6-Year Rate
Sustained response	<2000	N	144	36%
Virologic relapse	>2000	N	128	13%
Clinical relapse	>2000	>2 × ULN		
No-retreatment			150	19%
Re-treatment			269	1%
Total			691	13%

N: normal; ULN: upper limit of normal; data adapted from reference [48].

Tedavi Kesilme Kararı

- Sirozu olan hastalarda tedavi kesilmemelidir

- Sirozu olmayan hastalarda hekim tarafından uygun görüldüğünde
- Hastaların tedavi kesme isteğini hekime bildirdiği durumlarda
- Hastanın onayı alınarak ve belirli koşullarda tedavi kesilebilir

Tedaviyi Ne Zaman Keselim

- HBeAg pozitif hastalarda:
- HBeAg serokonversiyonu üzerinden en az bir yıl, tercihen üç yıl geçtikten sonra
- HBeAg negatif hastalarda: Hasta yakından takip edilebilecekse
- En az beş yıldır NA tedavisi alıyorsa ve en az üç yıldır HBV DNA negatif olarak saptanıyorsa

Tedavi Kesilen Hastalarda Takip

ALT yükselmesi saptanmadığı sürece

- ilk üç ay ayda bir ALT ± HBV DNA
- Sonrasında ilk bir yıl üç ayda bir ALT ve HBV DNA
- Birinci yıldan sonra 3-6 ayda bir ALT ve HBV DNA
- **ALT yükselirse haftalık takibe geçilir, HBV DNA, bilirübin, INR düzeyi bakılır**

Yeniden Tedavi Başlanması Gereken Durumlar

ALT $>2 \times \text{NÜS}$ ve HBV DNA >20000 IU/ml olan bir hastada 1 hafta sonra ALT yükseliyor ve HBV DNA düşmüyorsa



ALT $>10 \times \text{NÜS}$ olduysa

ALT $>3 \times \text{NÜS}$ ve HBV DNA >100.000 IU/ml ise

Total bilirubin >2 mg/dl veya PTZ'de 3 sn uzama varsa

Review

The Yin and the Yang of Treatment for Chronic Hepatitis B—When to Start, When to Stop Nucleos(t)ide Analogue Therapy

Samuel Hall ^{1,*}, Jessica Howell ¹, Kumar Visvanathan ² and Alexander Thompson ¹

- Bu derlemede 36 çalışma değerlendirilmiş
- Klinik relaps oranları %77-%10
- HBsAg kaybı oranları: 0- %54
- Yeniden tedavi başlama oranları: %27- %91

Discontinuation of Nucleos(t)ide Analog treatment in HBeAg-Negative Non-Cirrhotic Chronic Hepatitis B Patients: Real-Life Data of 20 Years

Bilgöl Mete¹ , Sibel Yıldız Kaya¹ , Abdurrahman Kaya² , Ahmet Furkan Kurt¹ , Osman Faruk Bayramlar³ , Rıdvan Karaali¹ , İlker İnanç Balkan¹ , Mücahit Yemişen⁴ , Reşat Özaras⁵ , Neşe Saltoğlu¹ , Fehmi Tabak¹ 

- 72 hastayı kapsıyan bir çalışma, değerlendirmeye 56 hasta alınmış
- 29 hastaya yeniden tedavi başlanmış
- Relaps için ortalama süre 11 ay (bir hastada 6 yıl), %82 hastada tedavi kesildikten sonraki ilk altı ay
- Klinik relaps olmayan hastalardan 4(%14.8)'ünde HBsAg kaybı, ikisinde de HBsAg serokonversiyonu gözlenmiş

Durability of hepatitis B surface antigen seroclearance and subsequent risk for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis

Aixin Song¹  | Xiaoxiao Wang¹ | Junfeng Lu¹ | Yi Jin¹ | Lina Ma¹ | Zhongjie Hu¹ | Yanhong Zheng¹ | Chengli Shen² | Xinyue Chen¹

- Bu 33 çalışmayı içeren meta-analizde 20 yıllık bir sürede HBsAg seroklirensi gelişen 43573 KHB'li hastadan 194'ünde HCC geliştiği saptanmış (%1.88)
- Seroklirens ortalama 9.58 yılda elde edilmiş (1-29.9 yıl)
- 16 çalışma ayrıca HBsAg pozitifliği devam eden hastalar arasında HCC oranını da içeriyor
- Seroklirens gelişen hastalarda total HCC oranı , HBsAg pozitifliği devam edenlerden anlamlı olarak daha düşük

- Seroklirens olduğunda sirozu olmayan hastalar incelendiğinde 13 çalışma siroz durumu da içeriyormuş
- 6967 nonsirotik hastanın 49'unda HCC gelişmiş. Nonsirotik hastalarda HCC oranı %0.76
- 9 çalışmada HBsAg seroklirens şekli de belirtilmiş. Tedavi sonrası seroklirens gelişenlerde, spontan seroklirens gelişenlere göre HCC oranı daha düşük %0.83 ve %3.53
- Seroklirens öncesi siroz varlığı HCC için belirli risk faktörü

Systematic review of risk factors of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance

X-J Kuang¹, R-R Jia², R-R Huo³, J-J Yu⁴, J-J Wang¹, B-D Xiang³, L-Q Li³, Z Peng¹,
J-H Zhong³

- HCC İnsidansı

HBsAg seroklirensi olanlarda %1.86

HBsAg pozitifliği devam edenlerde %6.56

YENİ TEDAVİLER

- Yeni nükleotid analogları: Besifovir, metacavir, yeni tenofovir bileşenleri (tenofovir exalideks, tenofovir disoproksil orotate)
- Virus replikasyon siklusunun birden fazla aşamasını hedefleyen tedaviler
- Yeni geliştirilen ve bağlantı/giriş inhibitörleri: bulevirtide

BULEVİRTİDE-MYRCLUDEX-B

Hem HBV hem HDV'nin bir reseptörü olan ve birlikte taşınan sodyum taurokolata etkili

Hem HBV hem de HDV'nin hücreye girişini bloke eder

Kompanse karaciğer hastalığı olan kronik HDV'li hastaların tedavisinde ilk etkili ilaç olarak 2020 yılında Avrupa Birliğinde onaylanmıştır

72 haftalık tedavi ve sonrasında 6 aylık takip planlanan Faz-2 çalışması: 24. haftada ilk sonuçlar yayınlandığında Myr monoterapisi alan ve ölçülebilir HDV RNA düzeyi olan hastalarda HDV RNA'da bir azalma gözlenmiş. Myr ve Peg Int α 2a ile birlikte verildiğinde antiviral etkilerinde belirgin artış olmuş. Bütün hastalarda HDV RNA düzeyinde 1 log'dan fazla azalma elde edilmiş

MYRCLUDEX-B

8 hastalık bu kohortta 6 hastada ALT düzeyinde azalma saptanmış

Alternatif hedef olarak belirlenen HBsAg'nin 0.5 log'dan fazla azalması hedefine hiçbir hastada ulaşamamış

Bir başka Faz-2 çalışmasında: Myr tenofovirle kombine edilmiş, HDV RNA'da >2 log azalma ve ALT değerlerinde normal düzeye inme elde edilmiş . Tedavi sonlandırıldıktan sonra hastaların çoğunda HDV RNA replikasyonu olmuş . HBsAg etkilenmemiş.

HBsAg'deki etkiler Peg Interferon α 2a ile birlikte daha düşük doz Myr alan hastalarda daha belirginmiş.

MYRCLUDEX-B

HBV tedavisinde antiviral tedavilerin kombinasyonu kritik bir konudur.

Burada amaç hastalığın farklı evrelerine etki ederek HBsAg kaybı sağlamaktır;

HBV bağlantı ve girişini, CCCDNA oluşumu, nukleokapsid ve kor bütünleşmesini aynı anda azaltmaktır

Örneğin Myr viral girişi engeller ancak virüs hücre bölünmesiyle rahatlıkla yayılabilir, tedaviye IFN eklenmesi bölünmeyi sınırlar

Myr'in IFN'la kombine kullanılması hem HBV hem de HBV-HDV'li hasta tedavisinde olumlu bulunmuştur

HDV'li hastalarda HDV RNA düzeyinde azalma olmakla birlikte hastaların %10'unda kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir

Kalıcı virolojik yanıt için optimal tedavi süresi bilinmemektedir

LONAFARNİB

Farnesil transferaz inhibitörüdür. Hücrelerde viryonun sekresyon ve birleşmesini HDAG prenilasyonu ile bloke eder

14 hastalık faz-II çalışmasında 100 veya 200mg, günde iki kez 28 günlük tedavi sonrası HDV RNA düzeyinde azalma olmuş. Yüksek doz alanda azalma daha belirgin

LNF'de günde iki kez 610 mg'lık dozla etkinliği %99'a çıkmış

Yüksek dozda gastrointestinal yan etkilerde artış gözlenmiş

Ritonavirle booster uygulama, antiviral etkinlik ve yan etki kontrolü açısından önerilmiş

DİĞER MOLEKÜLLER

siRNA (Viral mRNA'yı önleyerek viral protein sentezini önlerler). GalNAc-siRNA, VIR-2218, DCR-HBVS, JNJ-3989, ARB-1467. Çoğu henüz Faz-I veya Faz-II çalışmasında

RNaseH targeting : Pregenomik RNA'nın degradasyonu ve DNA sentezini önlerler. N hydroxyisoquinolinediones, a hydroctropolones, N-hydroxylpyridinediones. Henüz gelişme aşamasında moleküller

Kapsid inhibitörleri: HBV kor protein oluşumunu önlerler. GLS4, JNJ 56136379, JNJ 56136379, ABI-H0731, ABI-H2158, QL-007, RO7049389, EDP-514, AB-423, and JNJ-6379. Faz-II , bazıları Faz-I aşamasında

DiğER MOLEKÜLLER

HBsAg salınım inhibitörleri: HBV sub viral partiküllerinin sekresyon ve assemblesini önlerler. REP 2139, REP-2055, REP 301, REP 301-LTF, REP 401, REP 102. Faz-II çalışmasında

cccDNA oluşum inhibitörleri: ccc_R08. hayvan çalışmaları devam ediyor

İmmunoterapotik Etkili Moleküller

Toll-like reseptör agonistleri: (IFN üretimiyle doğal immun sistemin aktivasyonu) GS-9620, GS9688, TQ-A3334, RO6864017

Retinoik asit indükliyen gen-1 agonisti (IFN ve antiviral etkili diğer sitokinlerin üretimi): Inarigivir, SB-9200

IFN gen stimülatör agonistleri

Checkpoint inhibitörleri (T hücre fonksiyonlarının restorasyonu): CTLA-4, CD244/2B4, Tim-3, LAG-3, HLX10, cemiplimab, nivolumab. Terapotik aşularla kombine

Terapotik aşular, çoğu Faz-I'de

Apopitoz indükleyiciler: APC-1387

Siklofilin inhibitörleri: CRV-31

JNJ5613379 (JNJ6379)

HBV'ye yönelik iki farklı etki mekanizması vardır

HBV kapsid ve yeni enfeksiyon sırasında cccDNA oluşumunu engeller

Yarı ömrü 120-140 saattir

Potansiyel ilaç etkileşimi net değil

Faz-II çalışmalarda tek ve multipl doz alımı sonrası gelişen ciddi yan etki yok

NA analogları ve IFN'la kombine tedavi güvenliğine yönelik Faz-II çalışma devam ediyor

ABIH0731

- HBV kor protein inhibitörüdür
- HBV siklusundaki birkaç evreyi bloke eder
 - HBV DNA sentezi ve cccDNA oluşumu bloke eder
- Bu nedenle kor inhibitörlerinin HBV replikasyonu üzerine daha derin bir etkisi vardır
- Farmakokinetikleri doza bağlıdır
- Yüksek dozlarda C_{max}, C_{min} ve AUC artar
- İlaç hızla absorbe olur ve parametreler kişiler arasında değişkendir
- Gıdalarla alınması absorsiyonunu etkiler, genelde günde tek doz önerilir

ABIH0731

- Doza bağlı etkinliği nedeniyle 28 günlük 100mg dozunda monoterapi alındığında HBV DNA'da maksimum azalma $1*7$ log iken,
- 300 mg gün 28 günlük tedavi dozunda HBV DNA'daki maksimum azalma $2*8$ log olduğu bildirilmiřtir
- NA ile kombine kullanılması etkinliğini artırmıştır. Bu hem viral potens hem de direnç gelişiminden korunmak için etkilidir
- Genelde iyi tolere edilir, tedavi sırasında maküler/makülopapüler döküntü gözlenmektedir

REP2139

- Sekresyon inhibitörü olarak etki gösteren bir nükleik asit polimeridir
- Monoterapi veya NA veya If α ile kombine olarak 24-48 hafta etkinliği çalışılmıştır
- IV veya SC kullanılır
- HBsAg kaybı, AntiHBs gelişimi ve HBV klirensi gözlenmiştir
- Ateş, titreme gibi yan etkileri tedavi gerektirmez
- ALT, AST değerlerinde 10 kata kadar artış gözlenebilir, ancak kendini sınırlayıcıdır, Doz ayarlama ve tedavi kesmeyi gerektirmez

SONUÇ

1. Yeni ilaçlarla da henüz kür şansı çok düşüktür

2. Yaşlılar, komorbiditesi olan ve özel yaklaşım gerektiren hastalar için klinik ihtiyaçlar karşılanmamaktadır



Teşekkürler