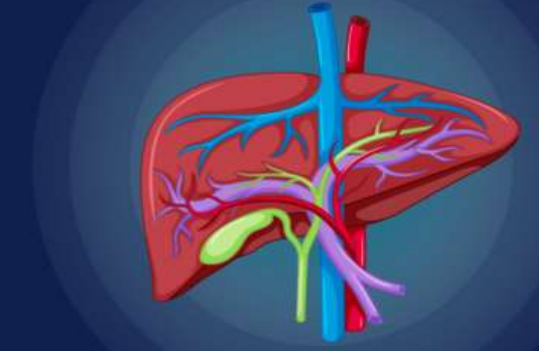


KLİMİK
HEPATİT AKADEMİSİ
2025

14-16 ŞUBAT 2025
Anemon Grand Eskişehir Otel / Eskişehir

 **VHÇG** KLİMİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



Kronik Hepatit B Hangi Hastalar Nasıl Takip ve Tedavi Edilmeli?

NESRİN TÜRKER

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ, ATATÜRK EAH

KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONU

Klinik Tanımlar

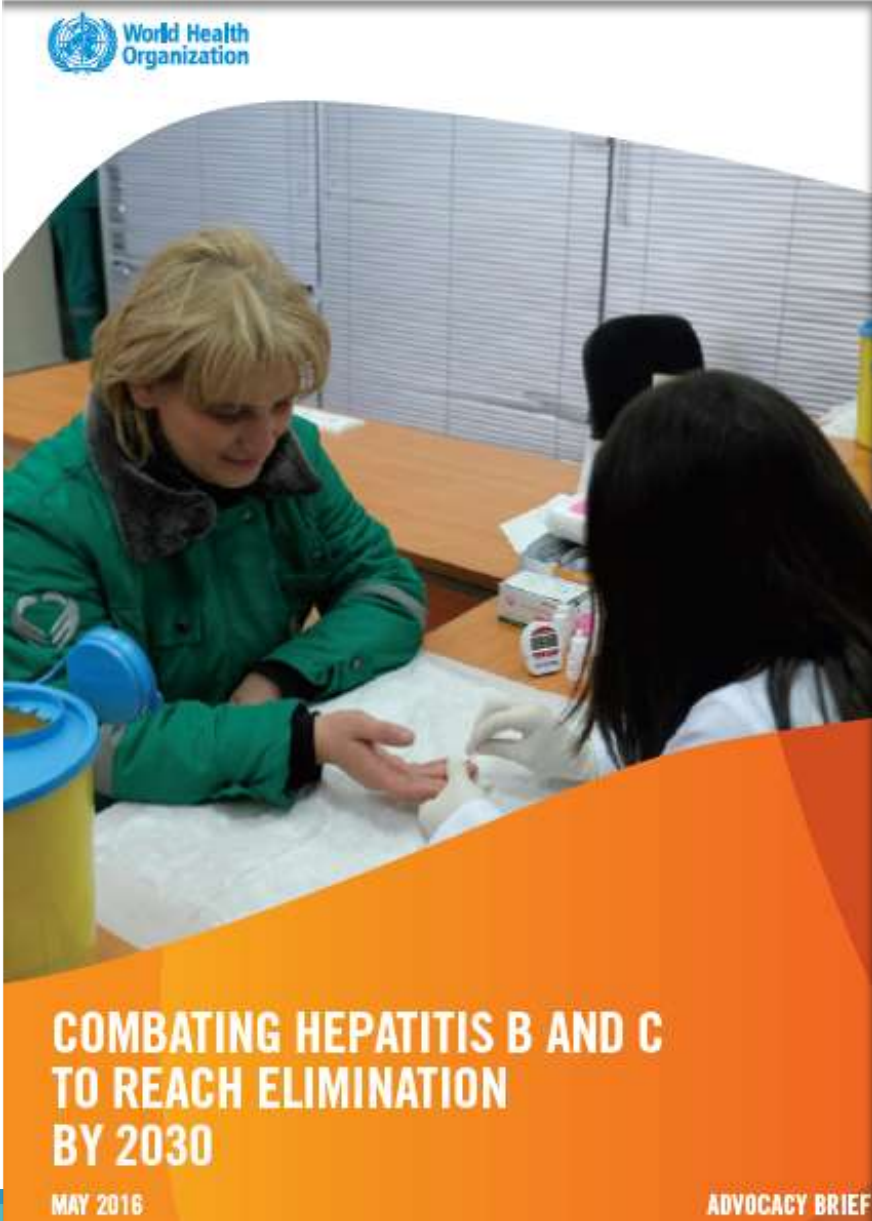
Kronik Hepatit B

HBV ile persistan enfeksiyona bağlı olarak karaciğerin kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır

Tanı Kriterleri:

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

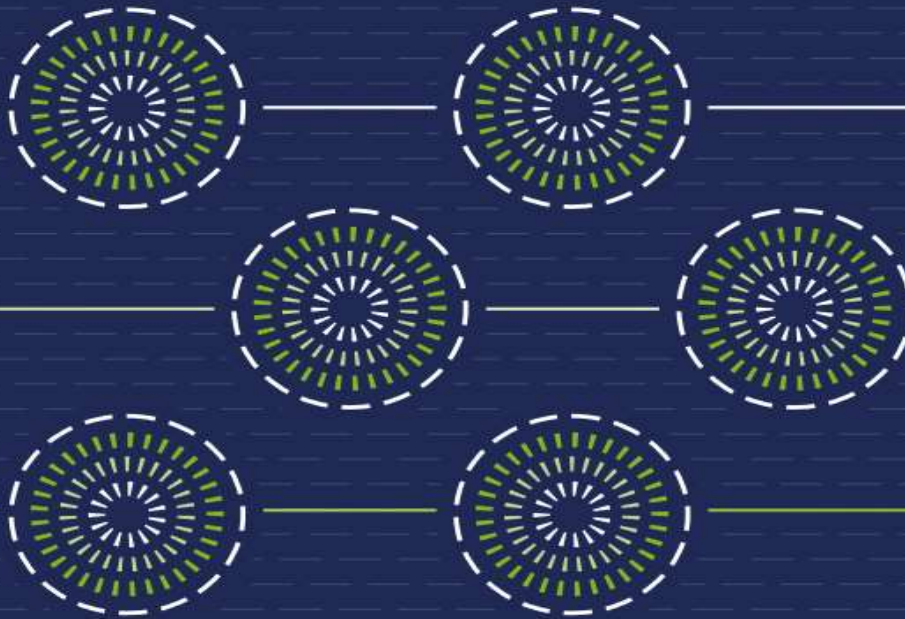
DSÖ viral hepatitlerle savaş için 2030'a kadar yol haritası ve hedef koydu!



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

Global hepatitis report 2024

Action for access in low- and middle-income countries



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.

Fig. 2.3 and 2.4 show the prevalence of hepatitis B and C in 2022 by WHO region. The estimates have significant uncertainty limits, especially on the upper range.

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

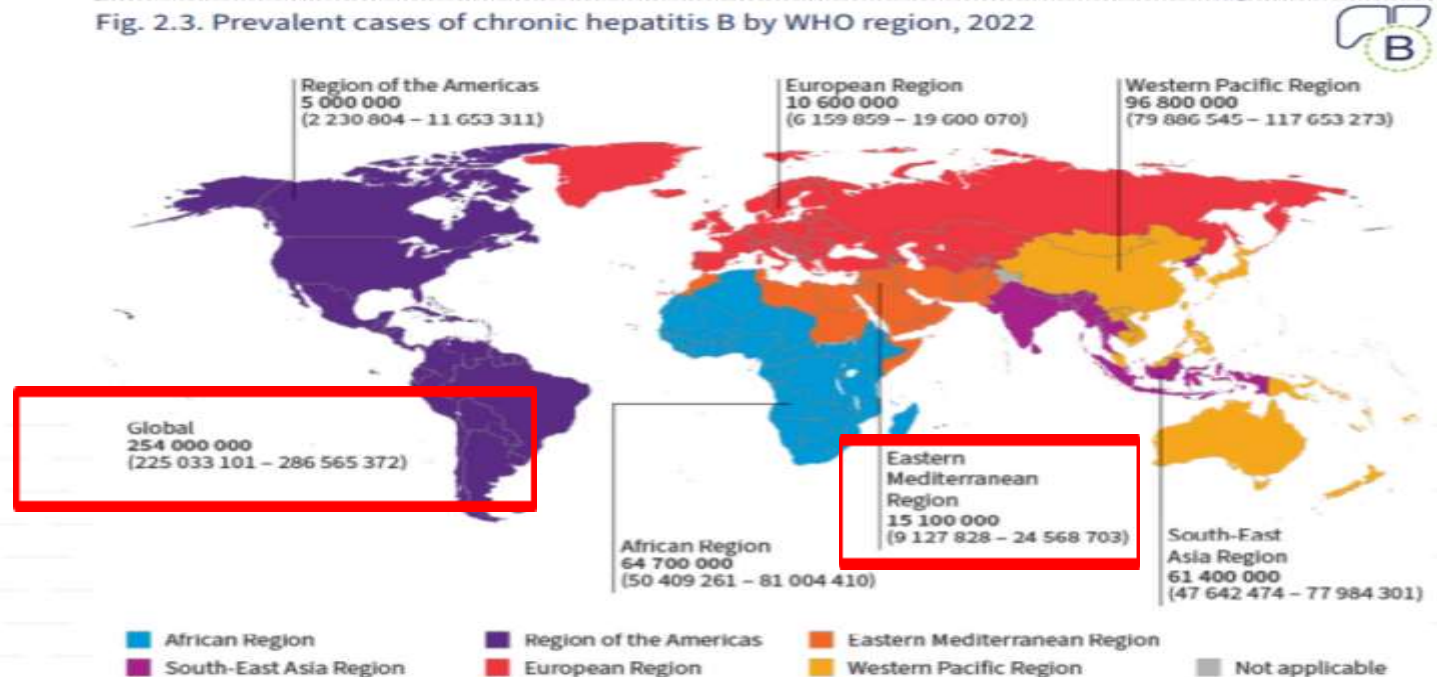
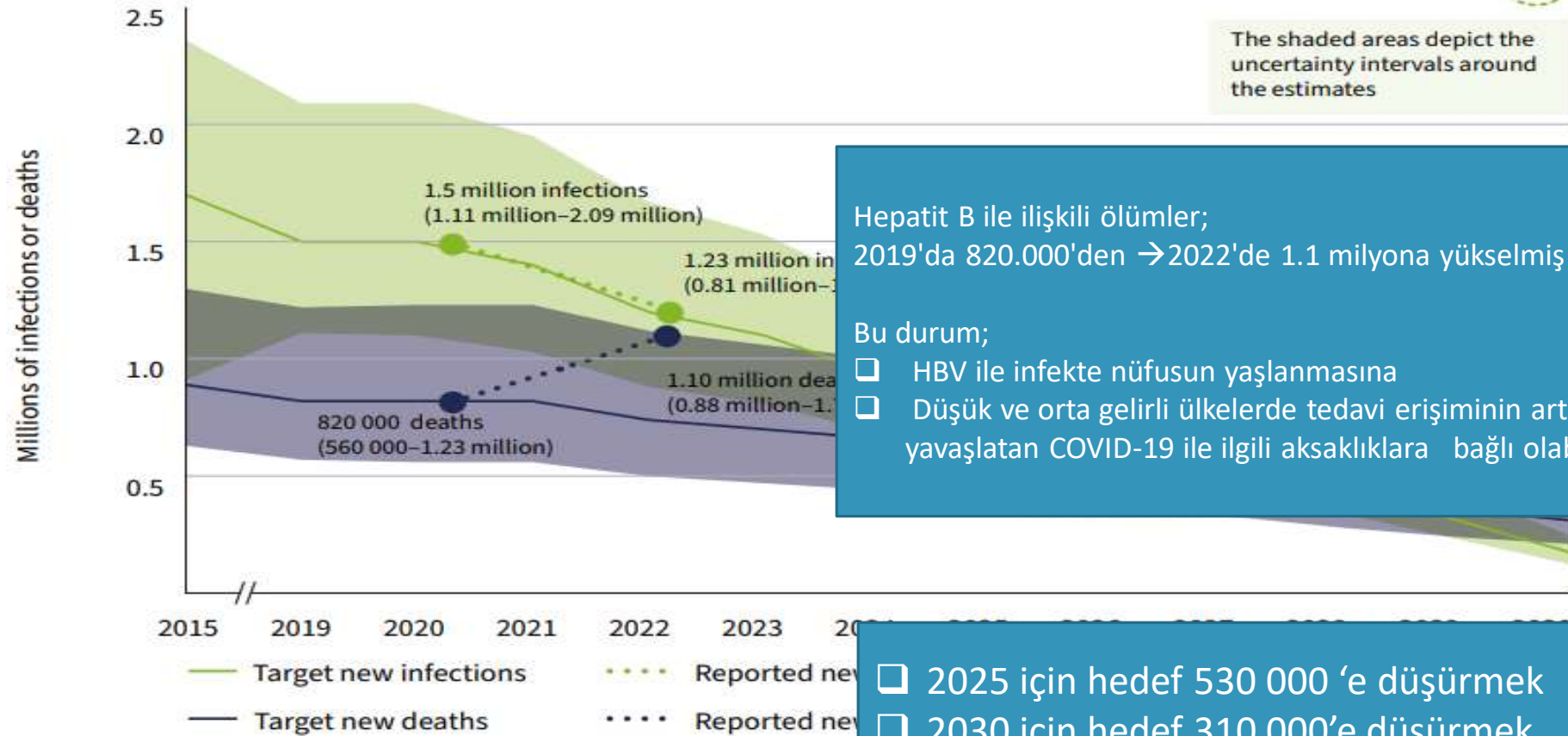


Table 2.1. Progress towards global viral hepatitis targets, 2022

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
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%



Fig. 2.1. Trends in incidence and mortality of hepatitis B, 2015–2030



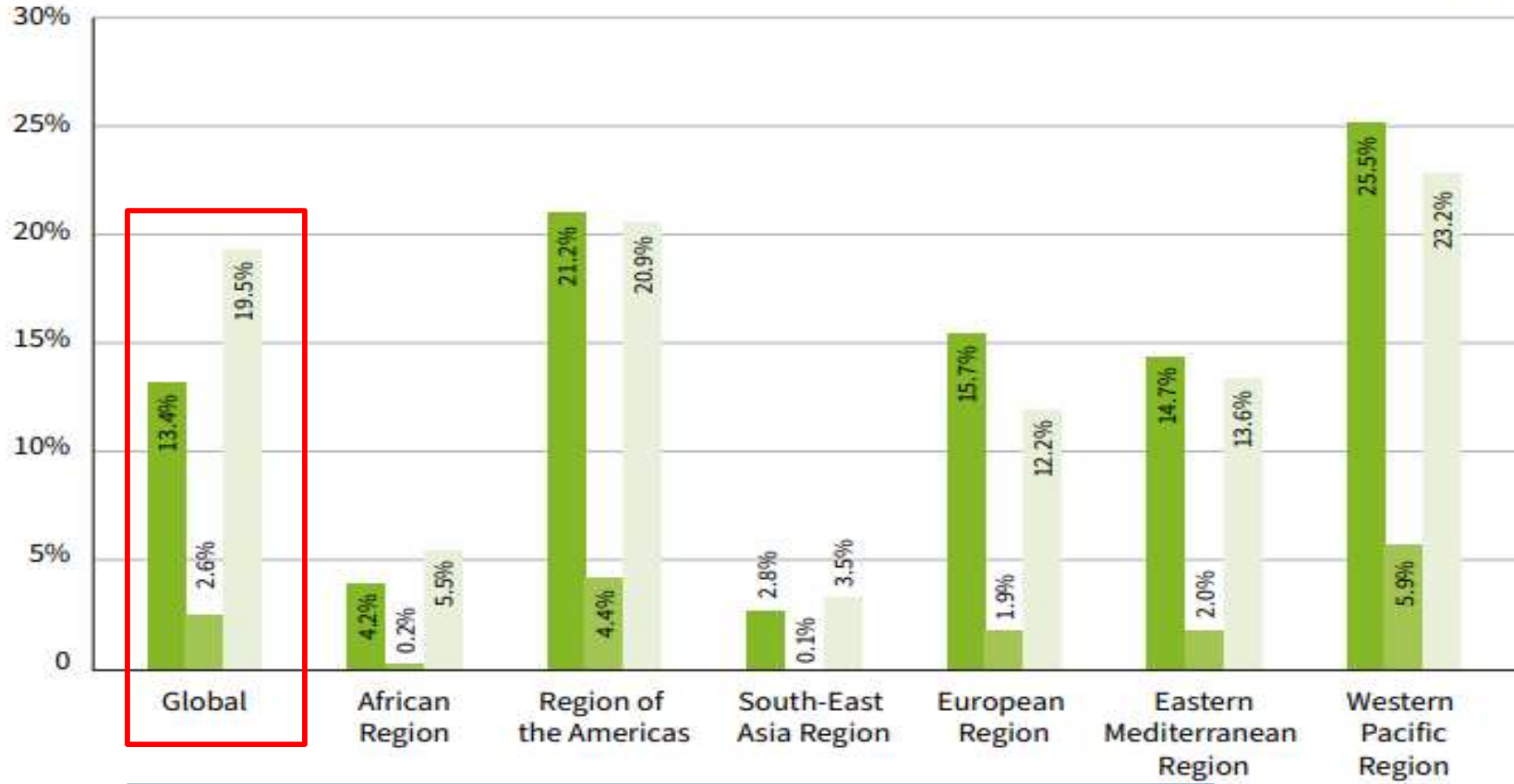
Hepatit B ile ilişkili ölümler;
2019'da 820.000'den →2022'de 1.1 milyona yükselmiş

Bu durum;

- HBV ile infekte nüfusun yaşlanmasına
- Düşük ve orta gelirli ülkelerde tedavi erişiminin artırılmasını yavaşlatan COVID-19 ile ilgili aksaklıklara bağlı olabileceği

- 2025 için hedef 530 000 'e düşürmek
- 2030 için hedef 310 000'e düşürmek

Fig. 2.5. Coverage of hepatitis B testing and treatment by WHO region, 2022



- Hepatitis B testing coverage (2022 sonuna kadar)
- Hepatitis B treatment coverage (2022 sonuna kadar) (tüm hepatit B hastaları için)
- Hepatitis B treatment coverage (2022 sonuna kadar) (hepatit B TANISI almış tüm hastaları için)

Sengül Üçer ve ark.

Kronik Hepatit B Enfeksiyonu: Klinik Seyir ve Tedavi Yaklaşımı

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

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

Bu fazlar ile ilgili 3 önemli sorun;

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

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

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

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

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

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

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

HBeAg pozitif kronik infekte (immünotoleran) hastalar

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

Öneriler

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

HbeAg negatif kronik infeksiyon (İnaktif Taşıyıcılık Dönemi) Döneminde

İZLEM NASIL OLMALIDIR?

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

TEDAVİ ENDİKASYONU

HBeAg pozitif /negatif kronik hepatit dönemlerinde / 3 kritere dayanır

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

KHB Tedavisi Bařlamadan Önce....

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

Tedavinin Amacı

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

Clinical Practice Guidelines



 EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

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

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
- Bağışıklığın baskılandığı durumlarda (uzun süreli steroid kullanımı, Solid organ veya kök hücre nakli)
- Komorbidite varlığında (diabet veya metabolik disfonksiyonla ilişkili steatozlu karaciğer hastalığı gibi)
- Ekstrapatik 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)

Chapter 6. First-line antiviral therapies for CHB

Existing and maintained recommendations (from the 2015 hepatitis B guidelines)

Düşük genetik direnç bariyerine sahip nükleozid analogları (lamivudin, adefovir veya telbivudin) önerilmemektedir.

(strong recommendation, moderate-certainty evidence)

Updated recommendation

For all adults, adolescents and children (two years or older) for whom

Antiviral tedavi gerektiren tüm yetişkinler, ergenler ve çocuklar (iki yaş ve üzeri) için,

- Yüksek genetik direnç bariyerine sahip nükleozit(t)id analogları – TDF veya ETV önerilmektedir
- TDF + lamivudin (3TC) veya TDF + emtrisitabin (FTC), TDF monoterapisi mevcut olmadığına alternatif tdv önerilmekte

as alternative regimens (where TDF monotherapy is not available).

(strong recommendation, moderate-certainty evidence)

New recommendation

Osteoporozu olan ve/veya böbrek fonksiyonu bozulmuş kişiler için → ETV veya TAF

Antiviral tedavi gerektiren çocuklar (iki yaş ve üzeri için) → ETV

Ergenler (12 yaş ve üzeri için) → TAF için önerilmektedir.

(strong recommendation, moderate-certainty evidence)

a TAF is not recommended if eGFR is <15mL/min

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

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^g

- 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

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

TREATMENT ELIGIBILITY

ANTIVIRAL
TREATMENT REGIMEN

TAKİP

Sirozu olan yada ailede Siroz /HSK öyküsü olanlarda her 6 ayda bir AFP ve Ultrason

MONITORING

Every 12 months

TREATMENT RESPONSE AND/OR DISEASE

- Adherence at ea
- Non-invasive tes
- ALT and HBV DN
- Monitoring of re

Tedavi yanıt ve/veya hastalık progresyonu izlemi
Her 12 ayda bir;

- Tdv uyumu sorgulanmalı
- Non-invaziv Testler(APRI/transient elastografi)
- ALT ve HBVDNA düzeyi
- Renal fonksiyonların (kreatinin) izlemi

ALT: alanine aminotransferase, APRI: aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index.

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

Hong You^{1*}, Fu Sheng Wang^{2*}, Taisheng Li^{3*}, Yiqun Yu^{4*}, Yomeng 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

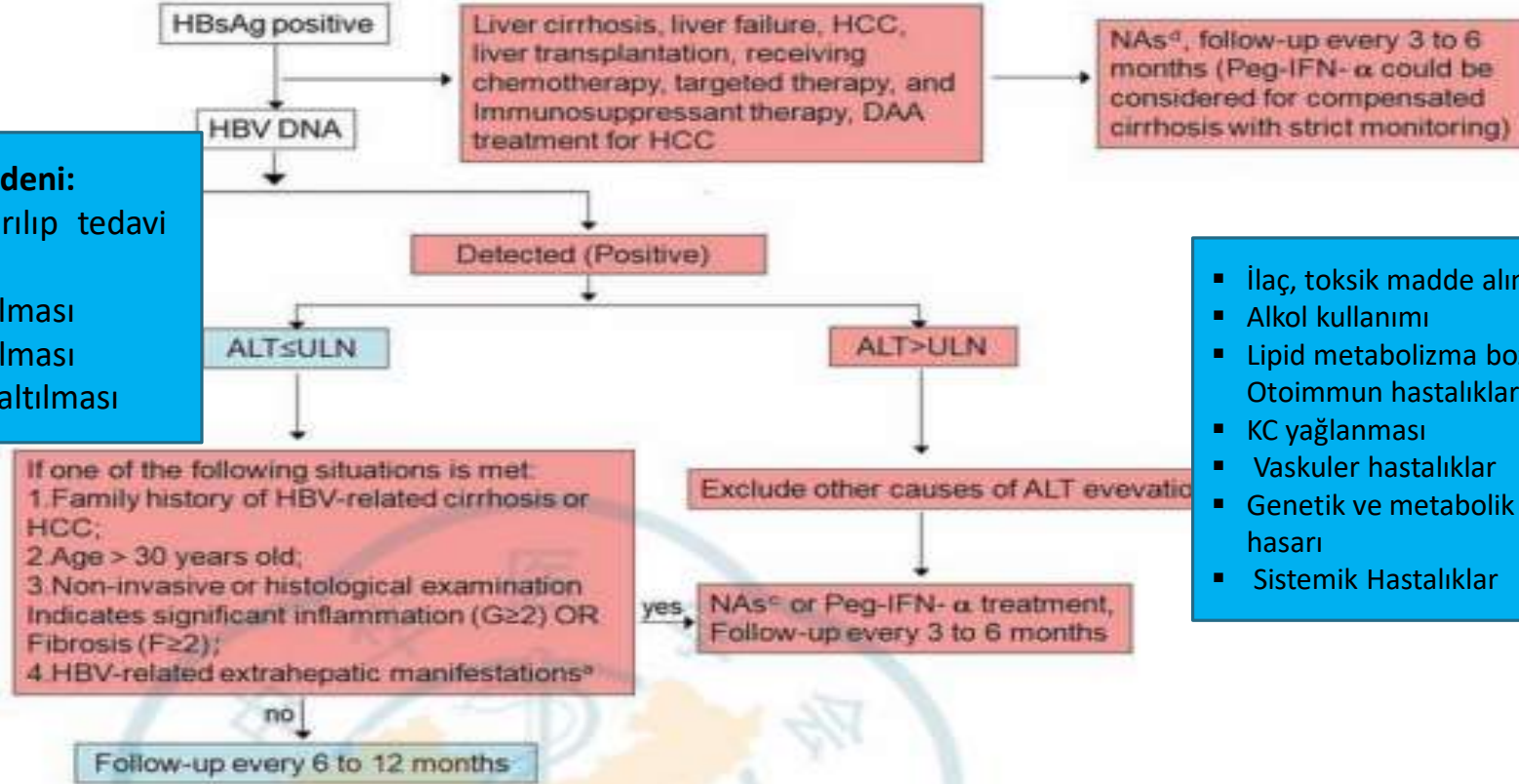
Bu revize edilmiş rehberde;

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

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.

Siroz Olmayan Hastalarda Tedavi

➤ HBV DNA'sı düzeyi ≥ 2000 IU/

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

➤ KC biyopsisinde Ishak skoruna göre Fibrozu ≥ 2 olan hastalar

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

Öneriler

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

Siroz Olan Hastalarda Tedavi

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

Öneriler

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

Bu hastalar için biyopsi gerekmez

Bu hastalar KC transplantasyon merkezi olan kliniklerde izlenmelidir

Kronik HBV'de Tedavinin Hemen Başlanması Gereken Hastalar

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

2.11.2024 tarihli güncel SUT deęiřiklięi 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 bařlanan tedaviye devam edebilmek için biyopsi řartı aranmaz
- ❑ Karaciğer sirozu laboratuvar deęerleri ile tanımlanabilir

BİYOPSİ İLE TEDAVİ BAŞLAMA KRİTERLERİ

- ❑ HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/ml (2.000 IU/ml) veya üzerinde olan hastalarda, bu durumun belirtildiği rapor ve eki tetkik **Tedaviye başlamak için biyopsi gerekli olan hastalarda biyopsi kontrendikasyonları**

- ❖ PT de 3 sn den fazla uzama veya trombosit sayısı $<80.000 /\text{mm}^3$ 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 uyumunun olmadığı psikiyatri uzman hekimlerince** düzenlenecek sağlık kurulu raporunda belirtilmesi koşuluyla)

BİYOPSİ YAPMADAN TEDAVİ BAŞLAMA KRİTERLERİ

- ❑ 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).

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

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.

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

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

Tedavide Seçilecek İdeal Ajan Nasıl Olmalı?

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

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

NAs for naïve CHB patients

Efficacy

Recommendations

ÖNERİLEN AJANLAR

ETV, TDF veTAF

ÖZEL SEÇİLMİŞ HASTA GRUBUNDA PEG IFN

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

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

Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş 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, Şimşek³, Nesrin Türker⁷

Öneriler

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

TDF yerine ETV/TAF'ın tercih edilmesi gereken durumlar

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

1. Age >60 year

2. Bone disease

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

History of fragility fracture

Osteoporosis

3. Renal alteration**

eGFR <60 ml/min/1.73 m²

Albuminuria >30 mg or moderate dipstick proteinuria

Low phosphate (<2.5 mg/dl)

Hemodialysis

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

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

Pegile İnterferonların Kullanımı

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

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

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

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

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

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

Tedavi 48-96 haftaya uzatılabilir

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

Pegile İnterferon Alfa Alan Hastalar

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

Nükleoz(t)id Analogu Kullanan Hastalar

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

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

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

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

March 2024

HBV DNA testing

Chapter 9. Second-line antiviral therapies for managing treatment failure

Existing and
recommended
(2015 HBV

- Lamivudin, entekavir, adefovir veya telbivudine'a yönelik önceki maruziyet geçmişi veya birincil yanıt alınmaması nedeniyle direnç şüphesi durumunda, tenofovir disoproksil fumarat'a geçiş önerilmektedir
- Eğer mevcutsa, tenofovir alafenamid alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.
- Hastanın tedavi uyumu mutlaka sorgulanmalıdır

a Treatment a

b Some countries and health-care providers may consider switching people to TDF (or TAF, if available) from existing antiviral regimens with a low barrier to resistance before evidence of treatment failure, but these guidelines make no formal recommendations.

c To date, there are only isolated case reports of TDF or TAF resistance when used for hepatitis B treatment. If there is primary non-response, then treatment adherence should be reinforced and monitored. At present, there is therefore no indication to switch to an alternative drug regimen.

Tedavinin Nihai Hedefleri

Primer hedef

Kalıcı HBV DNA negatifliği

Sekonder hedef

Serum ALT düzeyi normalizasyonu

KC histolojisinin düzelmesi

HBeAg kaybı veya serokonversiyonu

HBsAg kaybı veya serokonversiyonu (FONKSİYONEL KÜR)

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

Tedavi süresi ne olmalı?

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

FARKLI REHBERLERDE HBEAG NEGATİF HASTALARDA TEDAVİ SONLANIM ÖNERİLERİ

EASL 2017 [5]

HBsAg loss

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

Öneriler

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

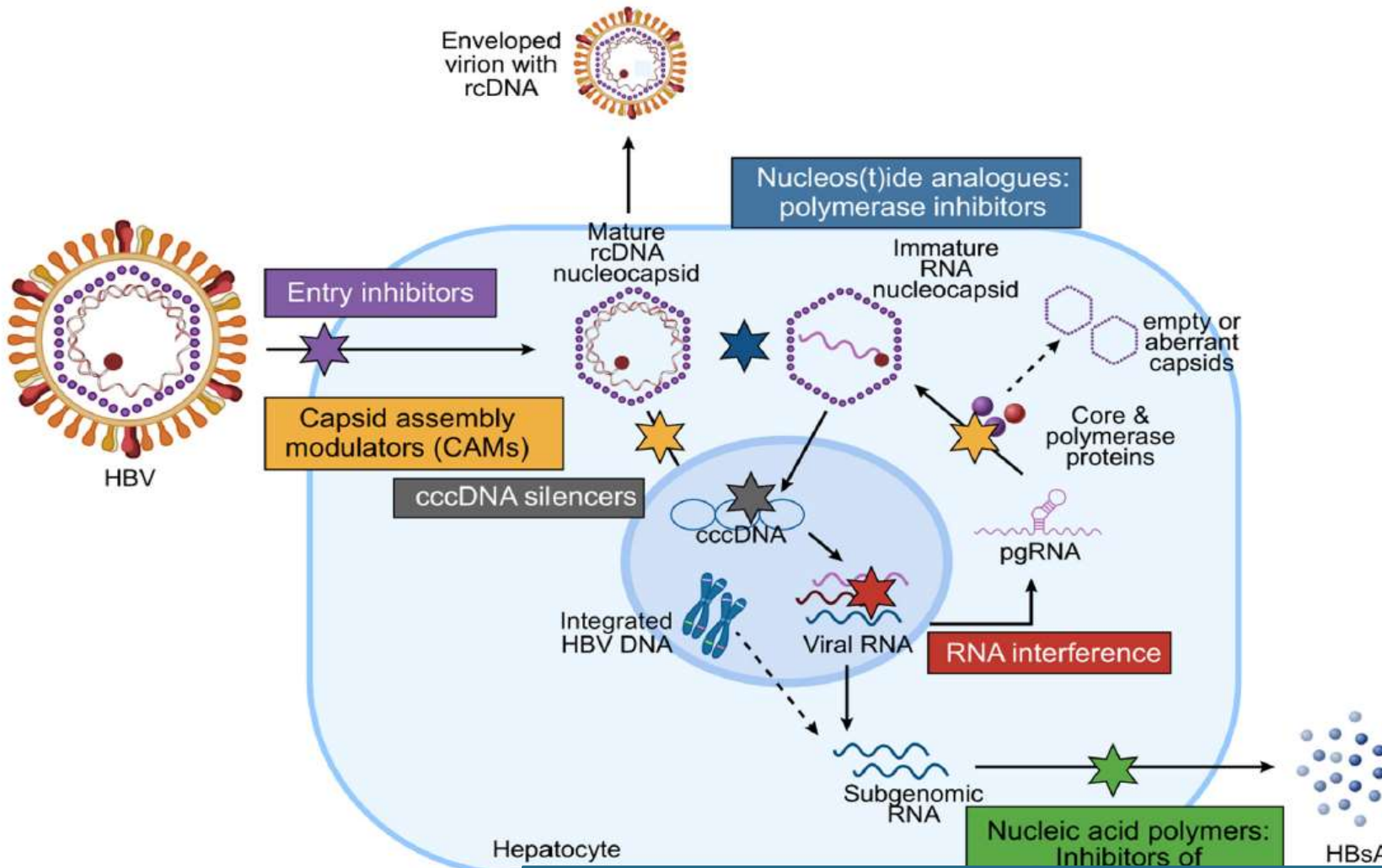
Gelecekte neler var ?

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





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

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

HBV kapsid toplanmasını hedef alır

- **cccDNA silencers**

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

- **NAPs(Nükleik asid polymers)**

Hepatositten HBV subviral partiküllerin salınımını engellemek ve viral persistansı ortadan kaldırmak hedefleri, ancak henüz prelinik çalışmaları mevcut

- **RNAi (Small interfering RNA)**

mRNA'ya bağlanarak viral proteinlerin transkripsiyonunu engeller

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

Hepatosit içine yüksek konsantrasyonda girerler ve HBsA protein transkripsiyonunu inh eder, virion, subviral partiküllerin üretimini azaltır

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

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

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

Translasyon inhibitörü
Translasyon inhibitörü

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

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 TLR8	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?

Praveer Kulkarni¹, 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-3636275	++	+
Translation inhibitor: ASO	GS-097	++	+
Inhibitor of HBsAg release and subviral particle assembly: NAP	REB-102	Unknown	Unknown

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

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

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

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

HBV 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 teŝekkürler

