

Kronik Hepatit B Tedavisinde Mevcut Tedavilerle Geline Son Durum ve Ufuktaki Yeni Hedefler



Hakan DURSUN¹, Ayşe ALBAYRAK²

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Erzurum

DÜNYA'DA ve TÜRKİYE'DE KRONİK HEPATİT B EPİDEMİYOLOJİSİ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, ülkemizde karaciğer hastalıklarının en önde gelen sebebidir. Bu virüse bağlı olarak gelişen akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma (HSK) gibi tablolar, ülkemizin sağlık sorunları arasında önemli yer tutan hastalık gruplarını oluşturmaktadırlar (1,2).

Dünya üzerinde halen iki milyar kişinin HBV ile karşılaştığının serolojik delilleri mevcuttur. Bu popülasyonda yaklaşık 350-400 milyon kişide de kronik enfeksiyon olduğu varsayılmaktadır. Her yıl bir milyona yakın insan HBV ile ilişkili karaciğer hastalıklarından ölmektedir (3,4).

Hepatit B prevalansı (HBsAg pozitifliği) açısından dünya üzerinde belirlenen üç ayrı prevalans bölgesi göz önünde bulundurulduğunda, Türkiye %2-7 ile orta prevalans bölgesinde yer almakta ve enfeksiyon erken çocukluk döneminde kazanılmaktadır (Resim 1). Türkiye'de yirmi milyon kişinin HBV ile karşılaştığı ve üç buçuk-dört milyon taşıyıcının bulunduğu, 500.000-1.000.000 arasında kronik hepatit B'li hastanın

var olduğu düşünülmektedir. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında ülkemizde gerçekleştirilen TÜRK-HEP çalışmasında HBsAg (hepatit B surface antijeni) pozitifliği %4, Anti-HBc (hepatit B core antijeni) total pozitifliği %30.6, anti-HBs hepatit B surface antikoru pozitifliği ise %32 olarak saptanmıştır (5).

KRONİK HEPATİT B'DE MEVCUT TEDAVİ AJANLARIYLA GELDİĞİMİZ SON DURUM

Hepatit B tedavisine başlamadan önce hastanın hepatit B enfeksiyonu sürecinde, yani doğal seyirdeki yeri iyi belirlenmelidir (Resim 2). Bunun için de HBV DNA düzeyi, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi, HBeAg (hepatit B early antijen) ve Anti-HBe (hepatit B early antikoru) durumu, karaciğer biyopsisindeki inflamatuvar aktivite ve fibrozis tesbit edilmelidir. Genel prensip olarak HBV DNA düzeyi ve ALT düzeyi yüksek hastalar tedavi almakla beraber, kararsız kalan hasta gruplarında karaciğer biyopsisi önem kazanmakta ve tedavi kararını belirlemektedir.

- Ülkemizde taşıyıcılık oranı: ~%5
- Ülkemizde ~3 milyon kişi taşıyıcı

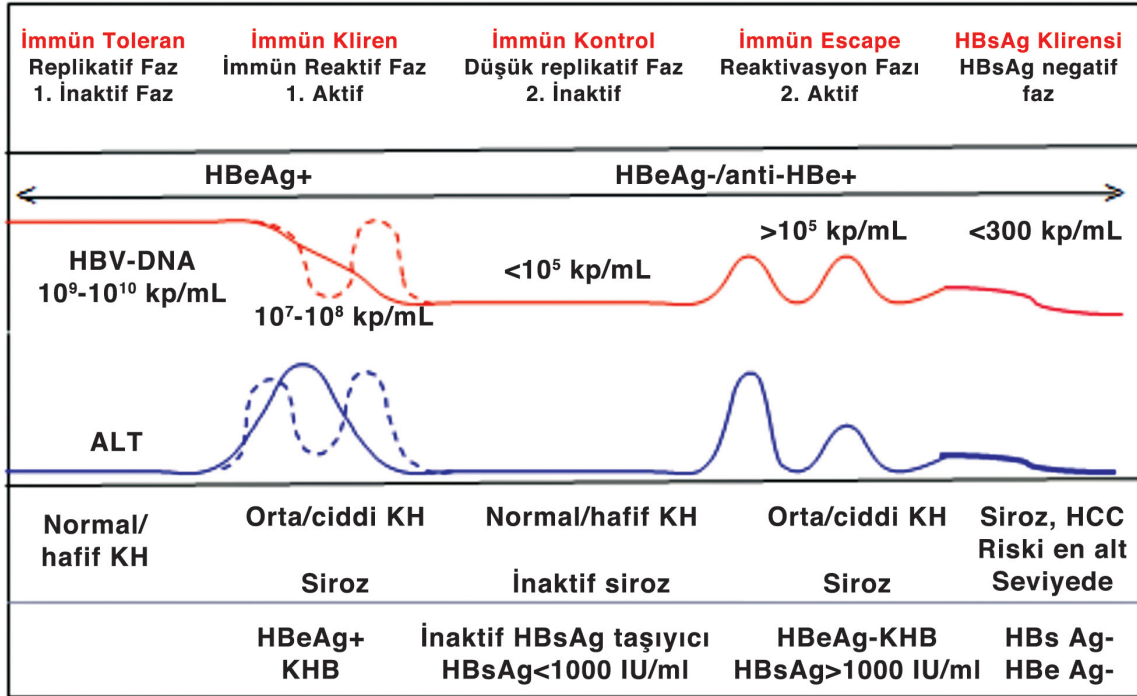
Kronik HBV'nin Yaygınlığı



Kronik enfeksiyon yaygınlığı	Yaşam boyu HBV enfeksiyonu riskli	Enfeksiyonun en sık görüldüğü yaşlar
≥%8 - Yüksek	>%80	Perinatal ve erken çocukluk dönemi
%2-7 - Orta	%20-60	Erken çocukluk dönemi
<%2 - Düşük	<%15	Yetişkin

CDC <http://wwwno.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/hepatitis-b.aspx> (Erişim Ocak 2010.)
 Hahne S ve diğ. J Clin Virol. 2004;29:211-20. Brabin B ve diğ. Arch Dis Child. 2002;86:67-8.

Resim 1. Dünyada ve Türkiye'de kronik hepatit B prevalansı.



Özkan H, Ulusal Hepato-Gastroenteroloji Kongresi, 2012
 Fattovich G, Bortolotti F. Journal of Hepatology 2008
 Buster E. Netherlands The Journal of Medicine 2006

Resim 2. Kronik Hepatit B infeksiyonunun doğal seyri.

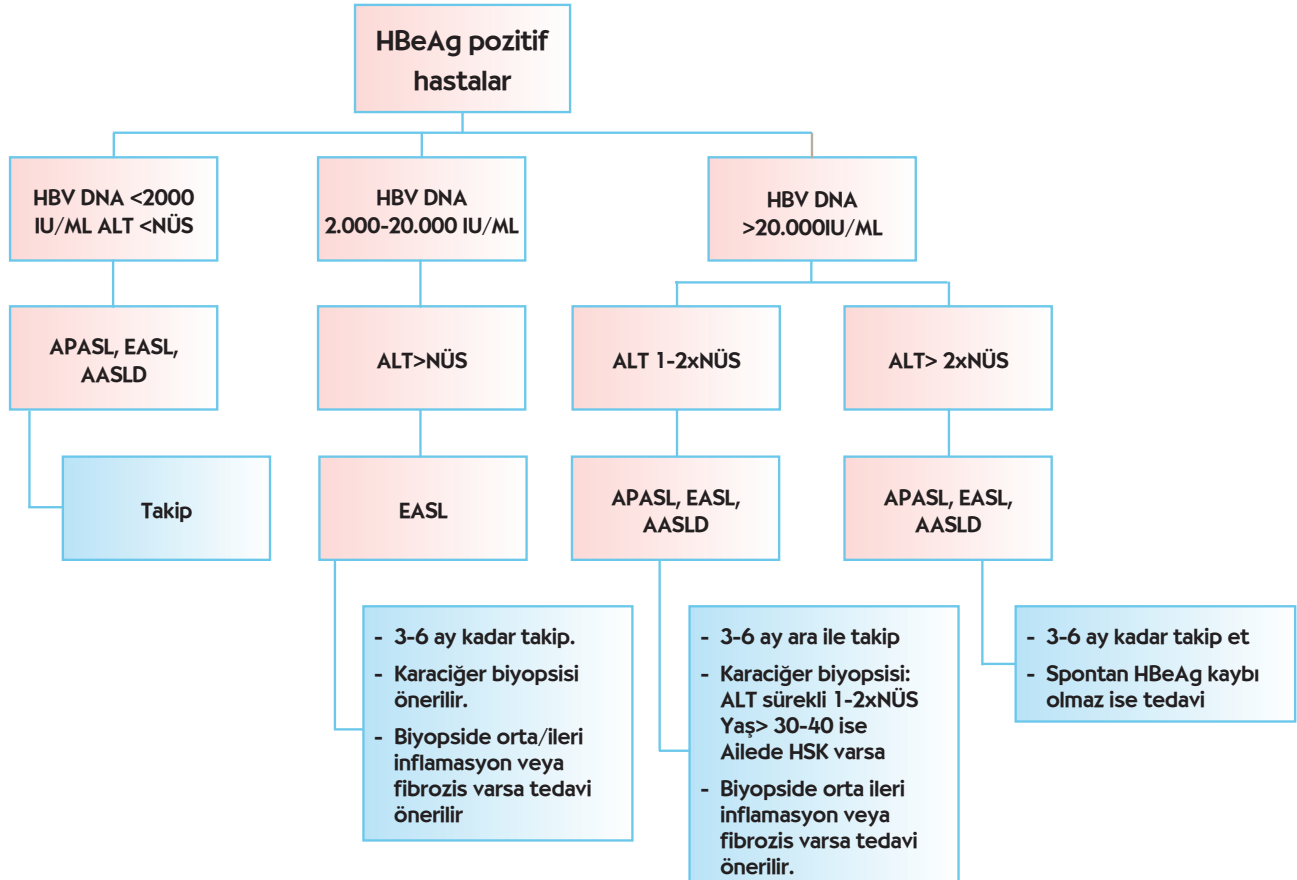
HBeAg'i pozitif immüntoleran dönem; kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyirdeki ilk periyodudur. Bu dönem HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyleri, normal ALT, normal veya minimal anormallikler gösteren karaciğer histolojisi (histolojik aktivite indeksi <4) ile karakterlidir. Bugün için yüksek HBV DNA düzeylerinin siroz, hepatosellüler karsinom ve karaciğer hastalığı ile ilişkili ölümlerde bağımsız risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Bazı otörler bu yüksek viremik durumda karaciğerdeki injurinin durumuna bakmaksızın antiviral tedavi önermektedirler. Ancak çalışmalar immüntoleran dönemdeki antiviral tedavinin çok az etkili olduğunu göstermektedir (6,7). Bu dönemde tedavi verilmesi gereken istisnai hasta grubunu ise immüntoleran dönemdeki gebe hastalar oluşturmaktadır. Ayrıca 30-40 yaşına kadar devam eden immüntoleran dönemdeki hastalarda da yine biyopsi ve ailede hepatosellüler kanser hikayesi tedavi kararını etkileyebilir (8).

HBeAg pozitif HBV için: HBeAg pozitifliği, HBV DNA pozitifliği (kantitatif PCR ile $> 10^5$ kopya/ml (20.000 IU/ml), ALT yüksekliği, karaciğerde belirgin nekroinflamatuvar aktivite (histolojik aktivite indeksi ≥ 4) kriterlerinin yerine gelmesi gerekir. Bu dönemde yakalanan hastalar için EASL (European Association for the Study of Liver), AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) ve APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver)'in önerdiği algoritma Şekil 1'de gösterilmiştir (6-8).

İnaktif HBsAg taşıyıcısı HBeAg'si negatif, Anti-HBe'si pozitif, HBV DNA titresi kantitatif PCR ile $< 10^5$ kopya/ml (20.000 IU/ml), ALT'si normal ve karaciğer biyopsisinde normal bulgular veya minimal anormalliklerin bulunduğu hasta portresidir (6,8,9). Bu dönemdeki hastalar tedavisiz takip edilmektedirler.

HBeAg negatif kronik B hepatiti diyebilmemiz için HBeAg negatifliği, Anti-HBe pozitifliği, HBV DNA pozitifliği (kantitatif



Şekil 1. HBeAg pozitif hastalarda klavuzlara göre tedavi algoritması (8).

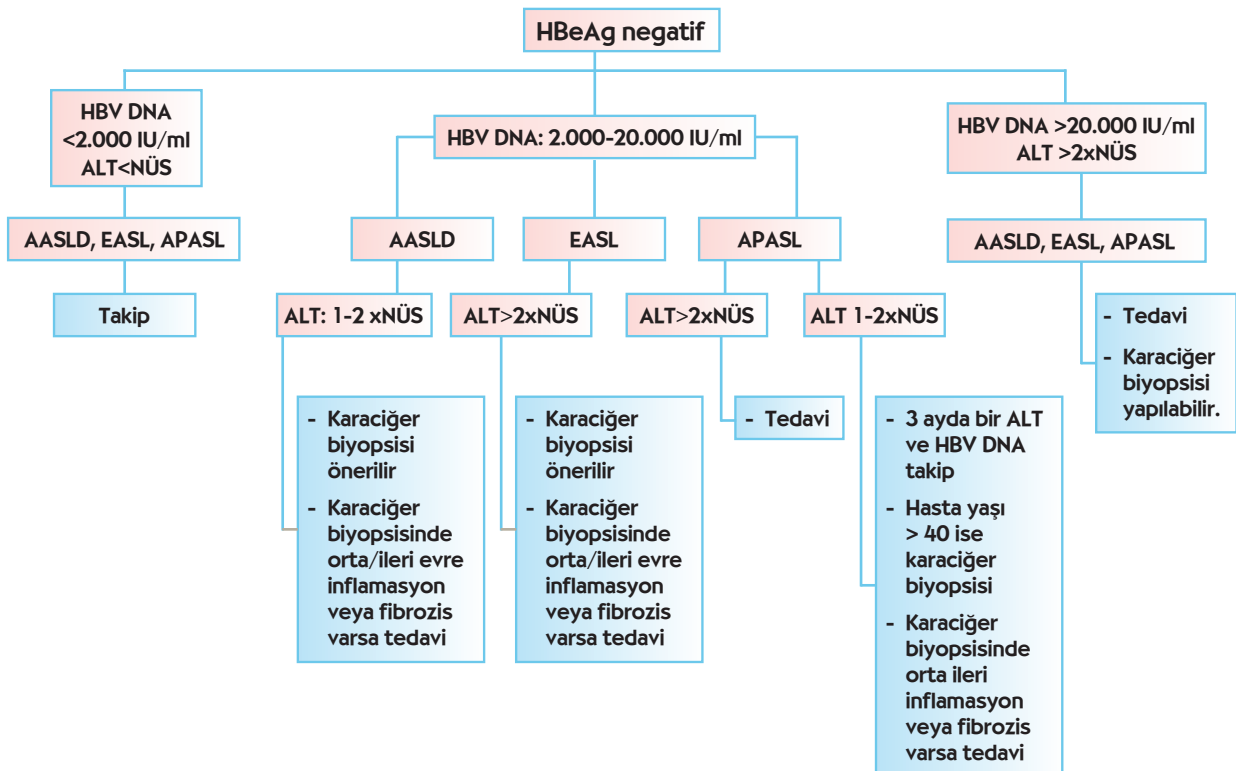
EASL: European Association for the Study of Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Disease; APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver; ALT: Alanin aminotransferaz; HBeAg: Hepatit B early antijen; HSK: Hepatosellüler kanser; NÜS: Normalin üst sınırı

PCR ile $>10^5$ kopya/ml, bazen $>10^3$ kopya/ml), ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisinde belirgin nekroinflamatuvar aktivite (histolojik aktivite indeksi ≥ 4) bulunması şarttır. EASL, AASLD ve APASL'in bu gruptaki hastalar için önerilerine Şekil 2'de yer verilmiştir (8).

Eğer HBsAg negatif, anti-HBc pozitif, anti-HBs pozitif, HBV DNA titresi kantitatif PCR ile $<10^3$ kopya/ml ve ALT normal ise HBV enfeksiyonu iyileşmiştir.

Yukarıdaki tablolardan anlaşılacağı üzere karaciğer hasarının olmadığı iki durum mevcuttur. Bunlar inaktif hepatit B taşıyıcılığı ve HBeAg pozitif immüntoleran dönem. HBeAg durumu ne olursa olsun, kronik hepatit B tanısı koyabilmek için altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği, HBV DNA pozitifliği (kantitatif PCR ile 10^5 kopya/ml bazen 10^3 kopya/ml), devamlı veya aralıklı ALT yüksekliği (son altı ayda 1 kez iki katı ya da 2 kez bir buçuk katı yükseklik) ve karaciğer biyopsisinde belirgin nekroinflamatuvar aktivite (histolojik aktivite indeksi ≥ 4) olmalıdır. Kronik B hepatitli bir hasta karşımıza presiro-tik veya sirotik evrede kompanse veya dekompanse karaciğer hastası olarak gelebilir (6,9).

İnaktif hepatit B taşıyıcıları ile HBeAg negatif kronik hepatitli hastalar markır profili bakımından birbirine benzediği için bu iki grup hastaya tanı koymadan önce dikkatli özen gösterilmelidir. HBeAg negatif kronik B hepatitinde hastanın ALT profili üç farklı şekilde seyredebilir; hastaların %44.5'u zaman zaman ALT alevlenmeleri ve ALT normalleşmeleri, %19.5'u zaman zaman ALT alevlenmeleri olmakla beraber ALT her zaman normalden yüksek, %35.9'u sürekli yüksek ALT seviyelerine sahip hasta gruplarıdır. Hastalık ALT dalgalanmaları ile seyredebildiği için ALT normal olan durumlarda hastalığı inaktif taşıyıcılardan ayırt etmek mümkün olmayabilir. HBeAg negatif ALT'si normal gelen hastalardan HBV DNA istenmesi pratik olarak iyi bir yaklaşım değildir. Anti-HBe pozitif kronik B hepatitini, e antijen serokonversiyonu gelişen inaktif taşıyıcıdan ayırt etmek için şu kriterlere dikkat etmek yerinde olacaktır. Bu hastaların en az bir yıl boyunca pozitif kaldıkları bilinmelidir, aralıklı ve sürekli ALT yükselmesi gözlenmelidir, aralıklı veya sürekli HBV DNA pozitif saptanmalıdır (PCR temelli kantitasyon yapılıyorsa 10^5 , bazı otörlere göre 10^4 kopya/ml üzerinde HBV DNA saptanmalıdır) Normal ALT'li



Şekil 2. HBeAg negatif hastalarda klavuzlara göre tedavi algoritması (8).

EASL: European Association for the Study of Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Disease; APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver; ALT: Alanin aminotransferaz; HBeAg: Hepatit B early antijen; NÜS: Normalin üst sınırı.

bir hastaya inaktif HBsAg taşıyıcısı demeden önce; aminotransferazlarına ilk yıl en az 3 ay ara ile 5 kez bakılmalı HBeAg negatif, ALT'si yüksek bir hasta HBV DNA'sı da düşükse transaminaz yüksekliği yapabilecek alkolik-nonalkolik karaciğer hastalığı, metabolik karaciğer hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve diğer virüsler yönünden tetkik edilmelidir.

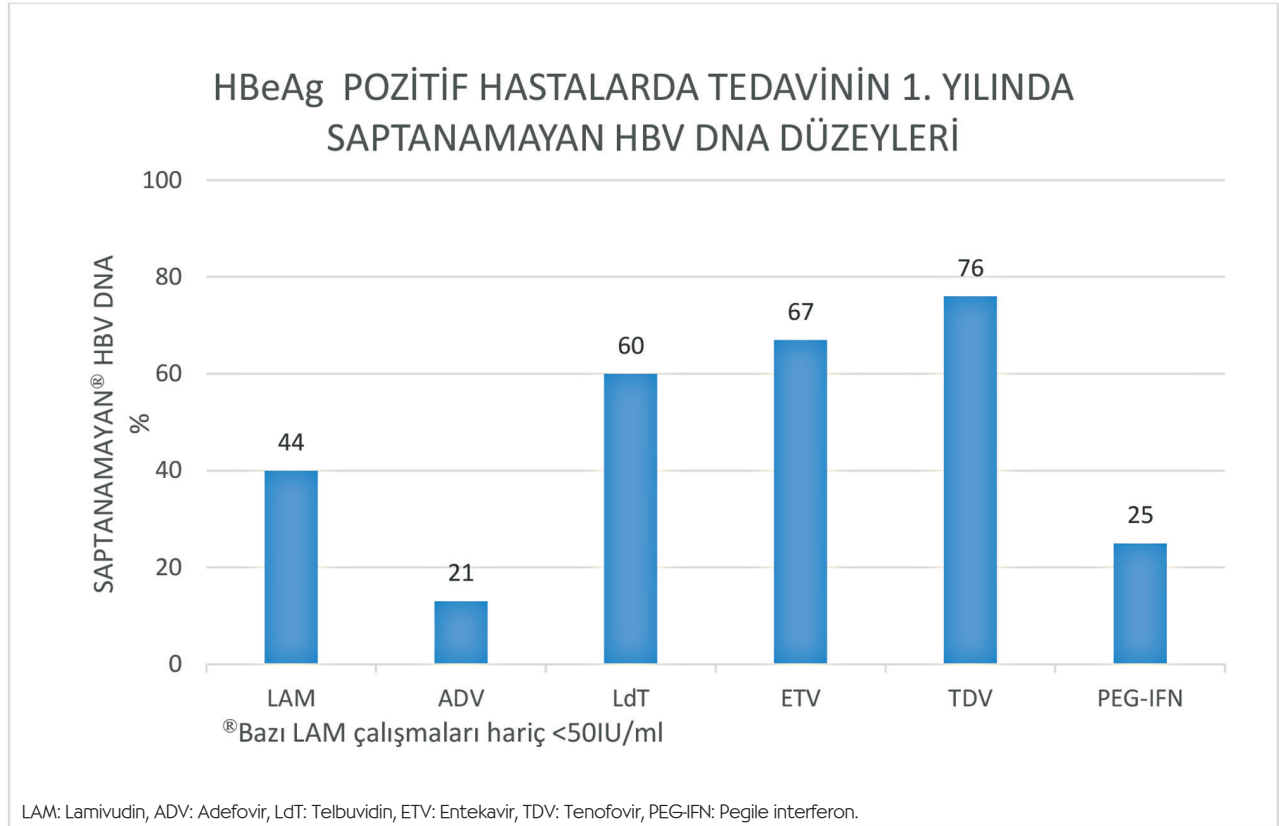
HBV'nin doğal seyri için de, özel hasta grupları hariç, bugün için üzerinde tedaviye hemen başlanması ve takip edilmesi gereken hasta gruplarını aşağıdaki gibi özetleyebiliriz (8).

1. **İmmüntoleran faz:** Tedavi gerekmez.
2. **HBeAg (+) kronik hepatit B:** Tedavi gerekir.
3. **İnaktif hepatit B hastası;** Tedavi gerekmez.
4. **Anti-HBe (+) kronik hepatit B:** Tedavi gerekir.

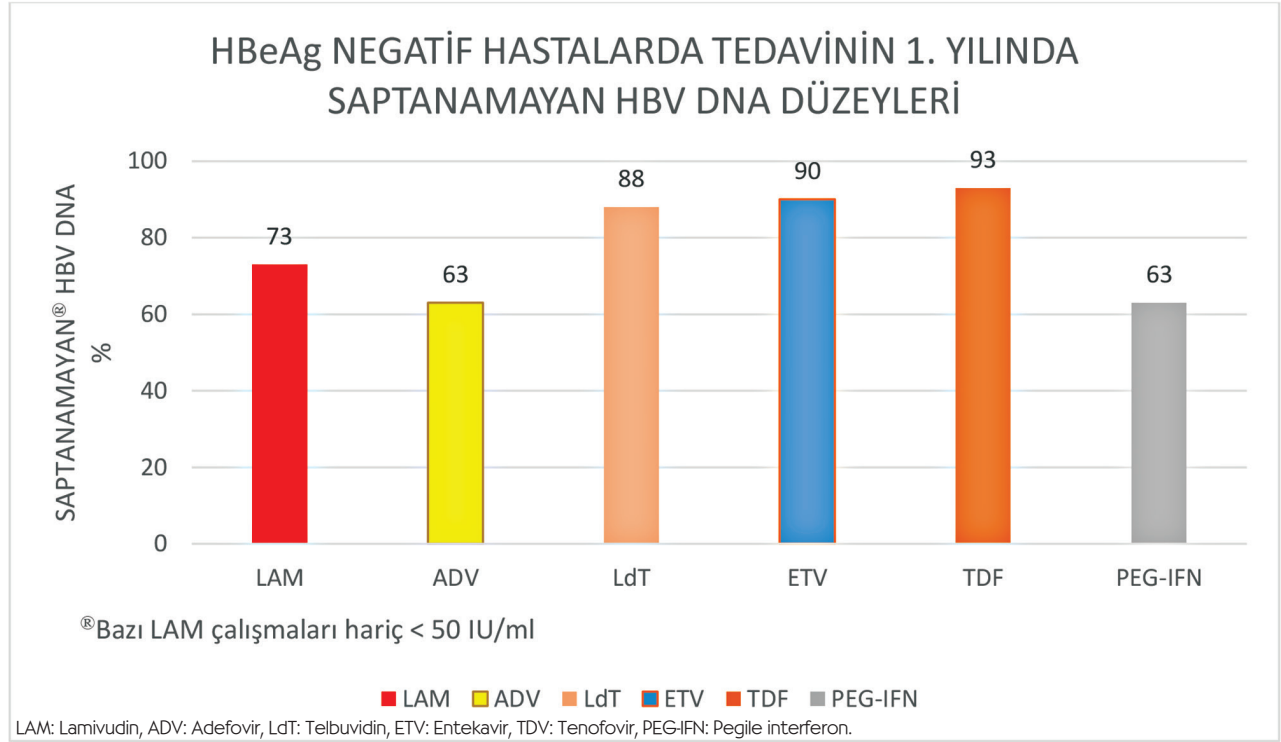
HBeAg pozitif ve negatif hastalarda arzulanan tedavi hedefi; HBV DNA'da azalmayı ve takibinde PCR negatifliğini ve ALT normalizasyonunu sağlamaktır (Grafik 1-2). HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybıyla beraber, anti-HBe'nin oluşması yani HBeAg serokonversiyonunun sağlanması önemlidir.

(Grafik 3-4). Her iki hasta grubunda da HBsAg kaybı ile beraber anti-HBs'nin oluşması yani HbsAg serokonversiyonu ve bunun sonucu olarak karaciğer inflamasyon ve fibrozisinin azalması ve normalleşmesiyle beraber siroz ve hepatosellüler karsinom gelişmesinin engellenmesi sağ kalımın uzatılması nihai hedeflerdir (Tablo 1).

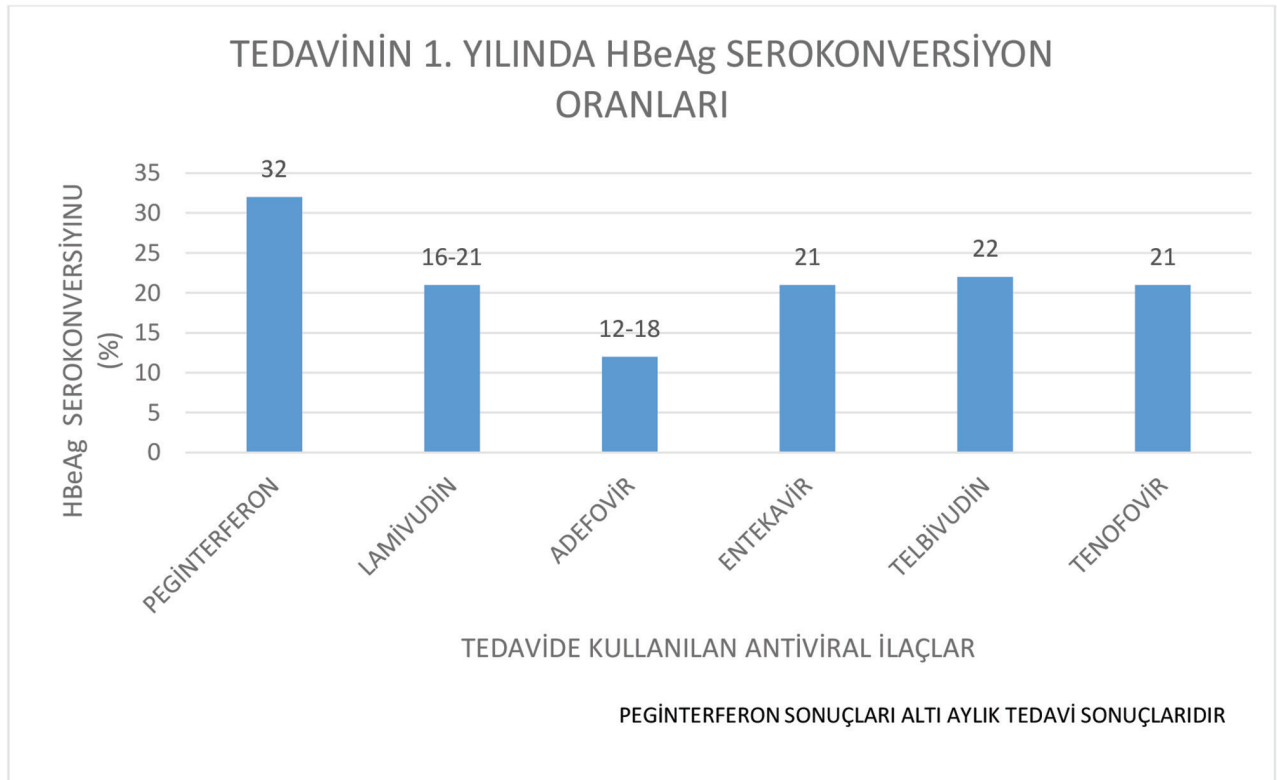
Bugün için aşık bilinen gerçek şudur ki, HBV eradikasyonunu imkansız kılan en büyük engel hepatosit nükleusunda ki covalently closed circular (ccc) DNA'nın (kovalen olarak kapalı dairesel DNA) mevcudiyeti ve cccDNA'yı tamamen ortadan kaldıracak tedavi alternatifinin bulunmamasıdır. HBV cccDNA viral transkripsiyon ve translayon için bir şablon olarak hizmet verir. HBV cccDNA uzun yarılanma ömrüne sahip olup hepatositin çekirdeğinde hücrenin ölümüne kadar kalır. Bu gün için nükleozid(tid) analoglarının cccDNA'ya etki etmedikleri bilinmekle beraber interferonların ise sınırlı bir şekilde etki ettiği bilinmektedir. İnterferon tedavisi alan çoğu hasta hayatının ilerleyen döneminde uzun dönem nükleozid(tid) analoglarını kullanmak zorunda kalmaktadır.



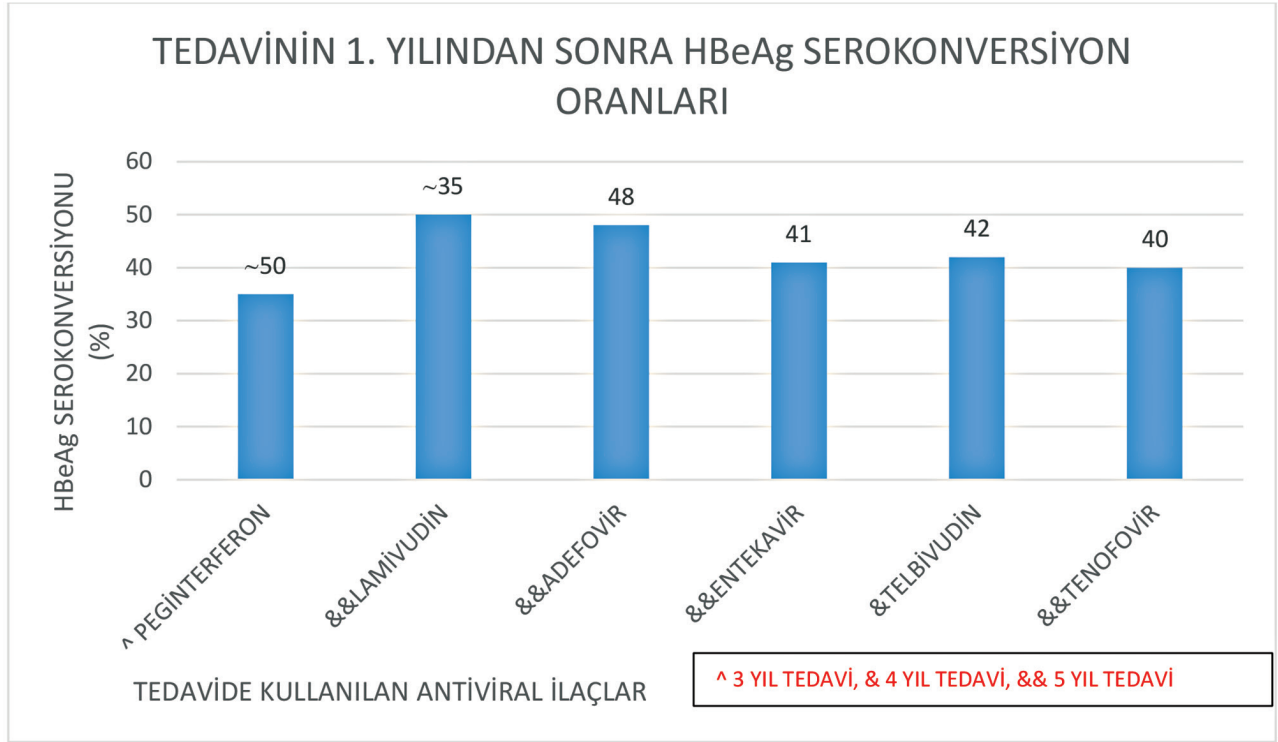
Grafik 1. HBeAg pozitif kronik hepatit B'li hastalarda tedavinin 1. yılında saptanamayan HBV DNA düzeyleri.



Grafik 2. HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalarda tedavinin 1. yılında saptanamayan HBV DNA düzeyleri.



Grafik 3. Kronik hepatit B'li hastalarda tedavinin 1. yılında HBeAg serokonversiyon oranları.



Grafik 4. Kronik hepatit B’li hastalarda tedavinin 1. yılından sonra HBeAg serokonversiyon oranları.

Tablo 1. Günümüzdeki mevcut hepatit B tedavisinin kısıtlılıkları (34).

Hepatit B Tedavisinin Nihai Hedefleri	Mevcut Tedavinin Geldiği Nokta
HBV’nin eradikasyonu	Hepatit B suprese edilebilmekte fakat eredike edilememektedir.
Karaciğer hasarının geri dönüştürülmesi	Düşük HBsAg kayıp oranı
Siroz ve HSK’nın önlenmesi	Fibrozis ve inflamasyonda kısmi düzelme.
	HSK gelişimi azalmakta fakat elimine edilememektedir.

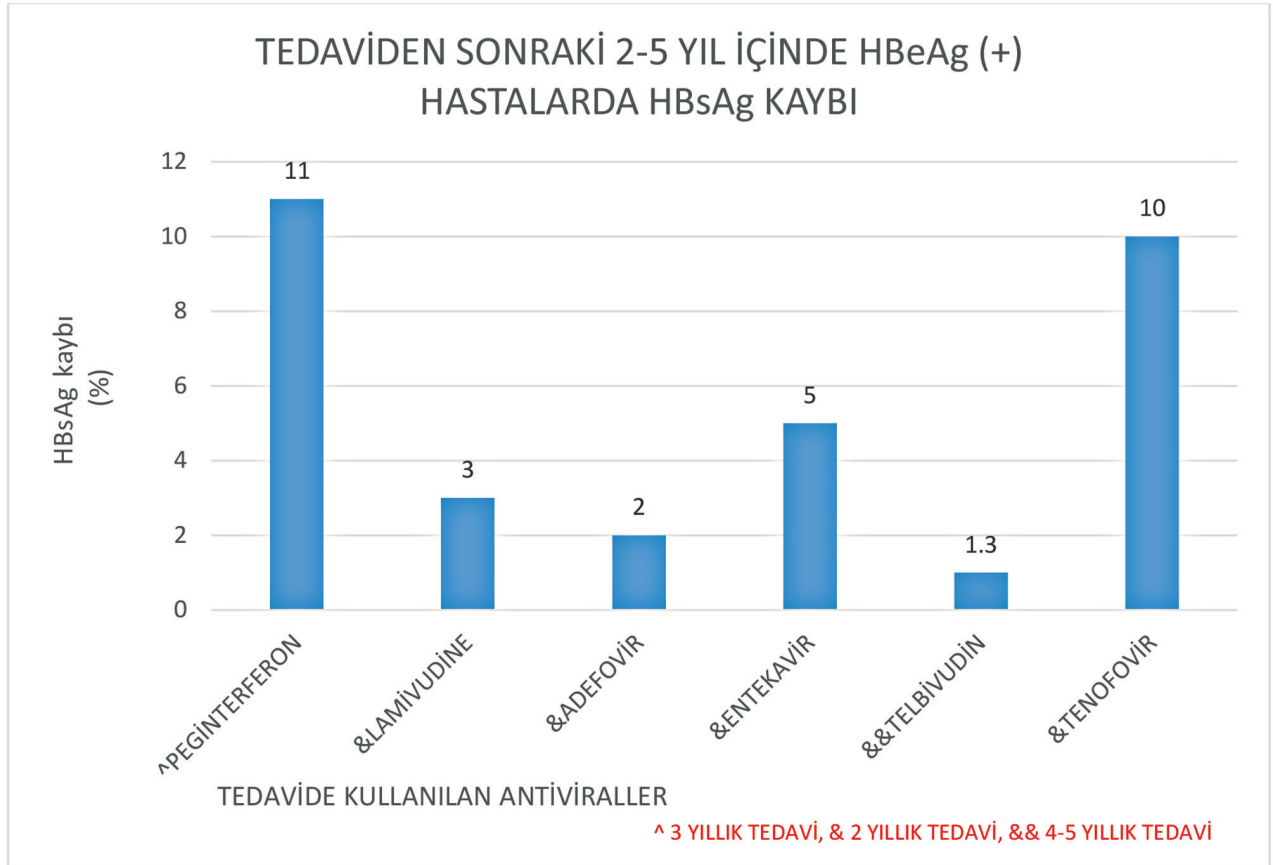
HSK: Hepatosellüler kanser

Günümüzde bu hedeflere ulaşmak için hepatit B tedavisinde onaylanmış tedavi modalitelerinden ikisi interferon tedavisini (standart ve pegile interferon) diğer beş tanesi de nükleozit/tid analogları (lamivudin, telbivudin, entekavir, adefovir, tenofovir) tedavilerini içermektedir (Tablo 2) (8,10). Bu ilaçlarla hepatit B virüs supresyonu etkili bir şekilde sağlanabilmesine rağmen, hepatit B “e” (early) (HBeAg) ve yüzey antijen (HBsAg) klirensleri halen daha düşük seviyelerdedir (Grafik 1-6). Buna rağmen antiviral tedavi hepatit B’li hastalarda hepatik inflamasyonu azaltmakla kalmayıp, fibrozisi hatta ve hatta sirozu bile geri dönderebilmektedir. Bugün için karaciğer sirozunun geri dönüşümsüz olduğuna dair bilinen eski doğrular çürütülmüştür (11). İlerlemiş karaciğer fibrozisli ve sirozlu hastalarda uygun antiviral tedaviyle hepatik

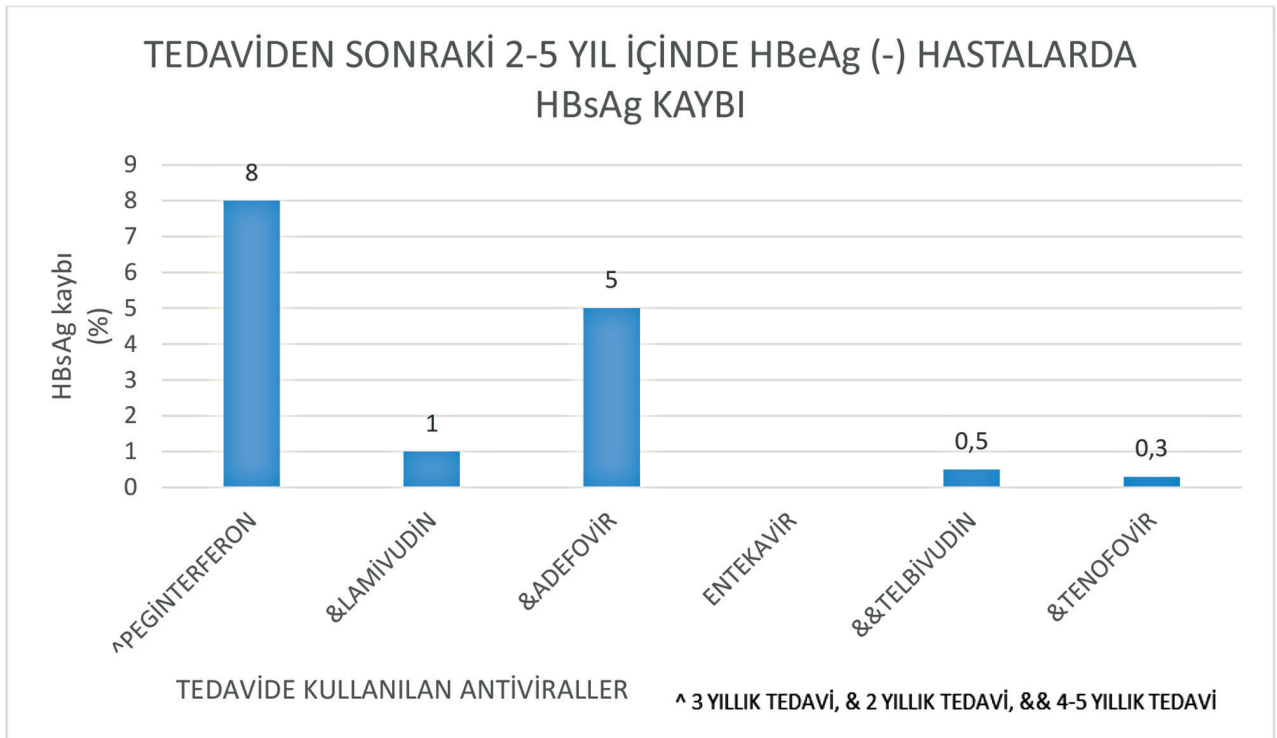
yetmezlik ve hepatosellüler kanser insidansında da azalma kaydedilmiştir (12,13).

Tablo 2. Hepatit B tedavisinde mevcut ilaçların kronolojik sunumu.

Mevcut Tedaviler	Yıllar
İnterferonlar	
Standart interferon alfa	1992
Pegile interferon alfa	2005
Nükleozit(tid) Analogları	
Lamivudin	1998
Adefovir	2002
Entekavir	2005
Telbivudin	2006
Tenofovir	2008



Grafik 5. HBeAg (+) kronik hepatit B'li hastalarda tedaviyle HBsAg kaybı oranları.



Grafik 6. HBeAg (-) kronik hepatit B'li hastalarda tedaviyle HBsAg kaybı oranları.

Mevcut interferon tedavileri ile nükleozid(tid) tedavilerine göre daha yüksek oranda HBeAg ve HBsAg klirensleri sağlanmıştır (Grafik 3-6) (14-17). Fakat parenteral uygulama ve geniş yan etki profili uygulamalarında zorluklar yaratmaktadır (Tablo 3). Nükleozid(tid) analogları ise oral kullanım ve minimal yan etki profiline sahip ilaçlar olmalarına rağmen tedavi kesimindeki zamanlama zorlukları ve tedavi kesiminden sonra gelişen relapslar nedeniyle dezavantaj yaratmaktadır (Tablo 4). Tenofovir ve entekavir gibi yüksek genetik bariyerli ilaçlarda ise 5-8 yıllık tedavi sonrası direnç oranları halen daha %0-1 civarlarındadır (18).

Bu gün için pegileinterferonlar kronik hepatit B de ister HBeAg pozitif isterse HBeAg negatif olsun, 48 hafta gibi sınırlı bir sürede verilebilmektedir. Son çalışmalarda tedavinin cevapsız ve minimal cevaplı hastalarda 12. haftada kesilebileceğini önermektedirler. Interferon tedavisini kesmede HBsAg titresinin HBV DNA düzeyinden daha etkili bir gösterge olduğu bildirilmekle beraber bu kurallar tam olarak valide

edilmemiş, HBeAg durumu ve HBV genotip farklılığına göre farklı kurallar uygulanması zorunluluğu da doğmuştur (19).

Nükleozid/tid analoglarını kullanan hasta gruplarında, tedavinin ne zaman sonlandırılacağı konusunda ise bugün için klavuzlar; HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu geliştikten sonra tedavinin 12 ay daha sürmesi gerektiğini önermektedir. HBeAg negatif hastalar için ise tedavinin HBsAg kayboluncaya kadar sürdürülmesi gerektiği belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda yine bu hasta grubunda 2-5 yıl süreyle HBV DNA düzeyleri sürekli tespit edilemeyecek şekilde saptanırsa tedavinin kesilebileceği belirtilmekle beraber bu çalışmaların başka çalışmalarla valide edilmesi ve bu hastaların ALT ve HBV DNA düzeyleri ile çok yakın takip edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (20,21).

HBV cccDNA'nın mevcudiyeti ve konak genomuna integrasyonu HBV için kür başarısını güçleştirmektedir. Gerçekten de HBsAg ile enfekte akut hepatit B'den iyileşme sürecini yaşayan HBsAg serokonversiyonu gerçekleşmiş anti-HBs pozitif kişilerde karaciğerde HBV DNA hala daha bulunabilmekte ve immüsupresyon kullanımı durumlarında hastalık aktive bile olabilmektedir.

Günümüzdeki tedavi yöntemleriyle kesin ve etkili sonuçların alınmayışı, nükleozid/tid analoglarının kullanım sürelerindeki belirsizlikler, bilim adamlarını daha az yan etkisi olan, yeni ilaç denemeleri ve mevcut tedavilerin kombinasyonlarını denemeye yöneltmiştir. Tenofovir dipivoksil ile benzer etkinlik ve direnç profiline sahip Human Immunodeficiency Virus (HIV) tedavisinde de kullanılan tenofovir alefenamidin yapılan çalışmalarda, Tenofovir dipivoksil'e göre kemik mineral dansitesi ve böbrek fonksiyonları üzerinde daha az toksik etkiye sahip olduğu gösterilmiş ve pazara sunulmuştur (22).

Nükleozid/tid analoglarının pegileinterferonlarla kombinasyon çalışmalarına eskiden beri ilgi duyulmuş, pegileinterferonların lamivudine ve telbivudin kombinasyonlarıyla denenilen tedaviler hayal kırıklığı ile sonuçlanmıştır. Fakat pegileinterferon Entekavir ve pegileinterferon Tenofovir kombinasyon çalışmalarında sonuçlar daha yüz güldürücüdür. Entekavir ile pegileinterferon kombinasyonunu inceleyen ARES çalışmasında HBeAg klirensi ve HBsAg kantitatif değerlerinde momoterapiye göre anlamlı azalmalar gösterilmiştir. Tenofovir ve pegileinterferon kombinasyon çalışmalarında ise tek başına tenofovir ve pegileinterferon alan hastalara göre,

Tablo 3. Peginterferon kullanımının avantaj ve dezavantajları

PEG- Interferon
Avantaj
• Belirli tedavi süresi
• Direnç gelişimi yok
• 1 yılda daha yüksek HBeAg kaybı
• Kısa süreli tedavi ile daha yüksek HBsAg kaybı
Dezavantaj
• Subkutan enjeksiyon
• Sık yan etkiler
• Dekompanse siroz, gebe, immüsupresyonda kullanamama

Tablo 4. Oral antiviral kullanımının avantaj ve dezavantajları

Nükleozid(tid) Analogları
Avantaj
• Oral kullanım
• Nadir yan etki
• Dekompanse sirozda da güvenli
Dezavantaj
• Belirsiz tedavi süresi
• İlaç direnci gelişimi

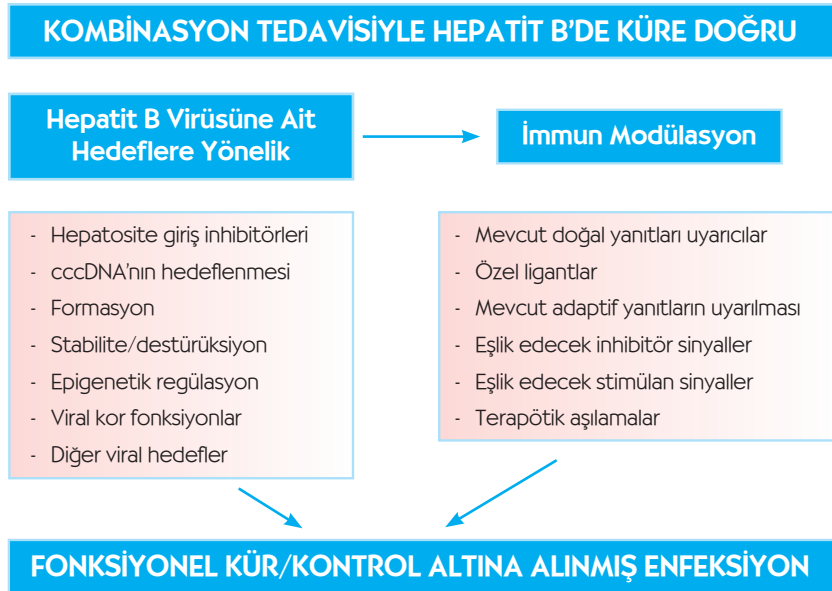
48 hafta süreyle pegileintereron ve tenofovir alan hastalarda daha yüksek oranda HBsAg kayıpları sağlanmıştır (23-25).

HEPATİT B TEDAVİSİNDE YENİ HEDEFLERE YÖNELİK YENİ MOLEKÜLLER

Avustralya antijeninin keşfinin üzerinden elli yıl geçmiş olmasına rağmen HBV'de kür halen daha başarılabilmiş değildir. Hepatit C'nin keşfinin üzerinden 25 yıl geçmiş olmasına rağmen şuan kısa süreli tedavilerle kür sağlayabilir bir hastalık haline gelmesi bilim adamlarını HBV'de de tam kür sağlayabilmek için teşvik etmiştir. HBV'nün yaşam siklusundaki bir çok basamağı hedefleyen tedavi rejimleriyle beraber immünmodülatuar tedavilerin beraber kullanılmasıyla önemsiz ihmal edilebilir karaciğer hasarı ve hepatosellüler kanser ile ilişkili etkili sürekli HBV DNA supresyonu başarılabilir (Şekil 3)(26).

HBV virüsünün hepatosite girişi ile ilişkili reseptörlerin keşfedilmesiyle beraber birkaç hücre giriş inhibitörüyle ilgili deneysel ve klinik çalışmalara başlanmıştır (27). Bu grupta öne çıkan ilk hücre giriş inhibitörü "myrcludex B" isimli faz 2 çalışmaları devam eden moleküldür. Diğer yeni antiviral tedaviler özellikle cccDNA başta olmak üzere, kapsid oluşumu veya virion sekresyonunu hedef almaktadır. Yine kısa RNA iplikleri (siRNA) kullanılarak hepatit B ekspresyonunun ve çoğalmasının önüne geçmek deneysel olarak mümkün olmuş invivo çalışmalar planlanmıştır (28-30).

Kronik hepatit B'li hastalar HBV'ye karşı zayıf immün cevaba sahiptirler. Yine tedavide hepatit B'ye özgül ve özgül olmayan bağışıklık sistemini düzenleyen tedaviler denenmektedir. Özellikle de toll-like resptör-7 agonisti tedavisi ve terapötik aşı formülasyonlarının öncül hayvan deneyleri olumlu sonuçlar vermiş ve umut vaat edicidir (31-33).



Şekil 3. Kronik Hepatit B tedavisinde yeni kombinasyon tedavisi yaklaşımı (34).

KRONİK HEPATİT B İÇİN POTANSİYEL YENİ TEDAVİLER

DİREKT ETKİLİ ANTİVİRALLER

ONAYLANMIŞ TEDAVİLER:

- Polimeraz inhibitörleri

POTANSİYEL YENİ TEDAVİLER:

- Polimeraz inhibitörlerinin öncü ilaçları
- HBsAg inhibitörleri
- Kapsid inhibitörleri
- RNaseH inhibitörleri
- cccDNA'yı hedefleyen CRISPR/cas9 sistem
- HBV'ye tutunan inhibitörler

KONAĞI HEDEFLEYEN ANTİVİRALLER

İMMÜNOMODÜLATÖRLER

ONAYLANMIŞ TEDAVİ:

- Interferonlar

POTANSİYEL TEDAVİLER:

- TLR agonistler
- Terapötik aşılar
- STING agonistleri
- İnterlökinler ve sitokinler

HEDEFLenen KONAK FONKSİYONLARI

ONAYLANMIŞ TEDAVİ:

- Mevcut değil

POTANSİYEL TEDAVİLER:

- Epigenetik modifiyeciler
- Hücre giriş inhibitörleri
- İmmünsugar glukozidaz inhibitörleri

CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats Associated Systems, STING: Stimulator of interferon genes, TLR: Toll-like receptor.

Şekil 4. Kronik hepatit B tedavisinde yeni tedavi hedeflerine yönelik moleküller (33).

KAYNAKLAR

1. Değertekin H. Viral hepatitlerin dünyada ve ülkemizdeki epidemiyolojisi. Aktüel Tıp Dergisi 1997;2:119-22.
2. Mistik R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. In: Kılıçturgay K, Badur S (eds), Viral Hepatit 2001. İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001;10-55.
3. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012;30:2212-9.
4. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. J Hepatol 2003;39(Suppl 1):S64-9.
5. Tözün N, Özdoğan OC, Cakaloglu Y, et al. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. Hepatology 2010;52(Suppl 1):697A.
6. Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Chronic hepatitis B. Hepatology 2001;34:1225-41.
7. Chan HL, Chan CK, Hui AJ, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. Gastroenterology 2014;146:1240-8.
8. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:16-26.
9. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. Gastroenterology 2001;120:1828-53.
10. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50:661-2.
11. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013;381:468-75.
12. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004;351:1521-31.
13. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65-73.
14. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet 2005;365:123-9.
15. Chang TT, Chao YC, Gorbakov VV, et al. Results of up to 2 years of entecavir vs lamivudine therapy in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2009;16:784-9.
16. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352:2682-95.
17. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. Gastroenterology 2009;137:2002-9.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167-85.
19. Konerman MA, Lok AS. Is it more cost-effective for patients with chronic hepatitis B to have a trial of interferon before considering nucleos(t)ide analogue therapy? Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:386-9.
20. Hadziyannis SJ, Sevilian V, Rapti I, et al. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. Gastroenterology 2012;143:629-36.
21. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. Hepatology 2013;58:1888-96.

22. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of human immunodeficiency virus. *Antiviral Res* 2016;125:63-70.
23. Sonneveld MJ, van Vuuren AJ, Verhey E, et al. Adding peginterferon alfa-2a to entecavir increases HBsAg decline and HBeAg clearance: first results from a global randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2012;56(Suppl S1):199A (Abstract 19).
24. Ning Q, Han M, Sun Y, et al. New treatment strategy: switching from long-term entecavir to peginterferon alfa-2a induces HBeAg seroconversion/HBsAg clearance in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012;56(Suppl S1):300A (abstract 216).
25. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, et al. Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon α -2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2016;150:134-44.
26. Fletcher SP, Delaney WE. New therapeutic targets and drugs for the treatment of chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2013;33:130-7.
27. Lempp FA, Urban S. Inhibitors of hepatitis B virus attachment and entry. *Intervirology* 2014;57:151-7.
28. Cai D, Mills C, Yu W, et al. Identification of disubstituted sulfonamide compounds as specific inhibitors of hepatitis B virus covalently closed circular DNA formation. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4277-88.
29. Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut* 2012;61:1754-64.
30. Michel ML, Mancini-Bourgine M. Therapeutic vaccination against chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 2005;34(Suppl 1):S108-14.
31. Fosdick A, Zheng J, Pflanz S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of GS-9620, a novel toll-like receptor 7 agonist, demonstrate interferon-stimulated gene induction without detectable serum interferon at low oral doses. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;348:96-105.
32. Lanford RE1, Guerra B, Chavez D, et al. GS-9620, an oral agonist of toll-like receptor-7, induces prolonged suppression of hepatitis B virus in chronically infected chimpanzees. *Gastroenterology* 2013;144:1508-17.
33. Block TM, Rawat S, Brosgart CL. Chronic hepatitis B: A wave of new therapies on the horizon. *Antiviral Res* 2015;121:69-81.
34. Anna SF. Lok. New developments in hepatitis B: treat all or only some? When to switch or add medications? When can you stop treatment? AGA Spring Postgraduate Course, May 16-17, 2015.



JOHANN VOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)

Uşığım bile olsa, yanlışlarımı düzelten efendim olur.