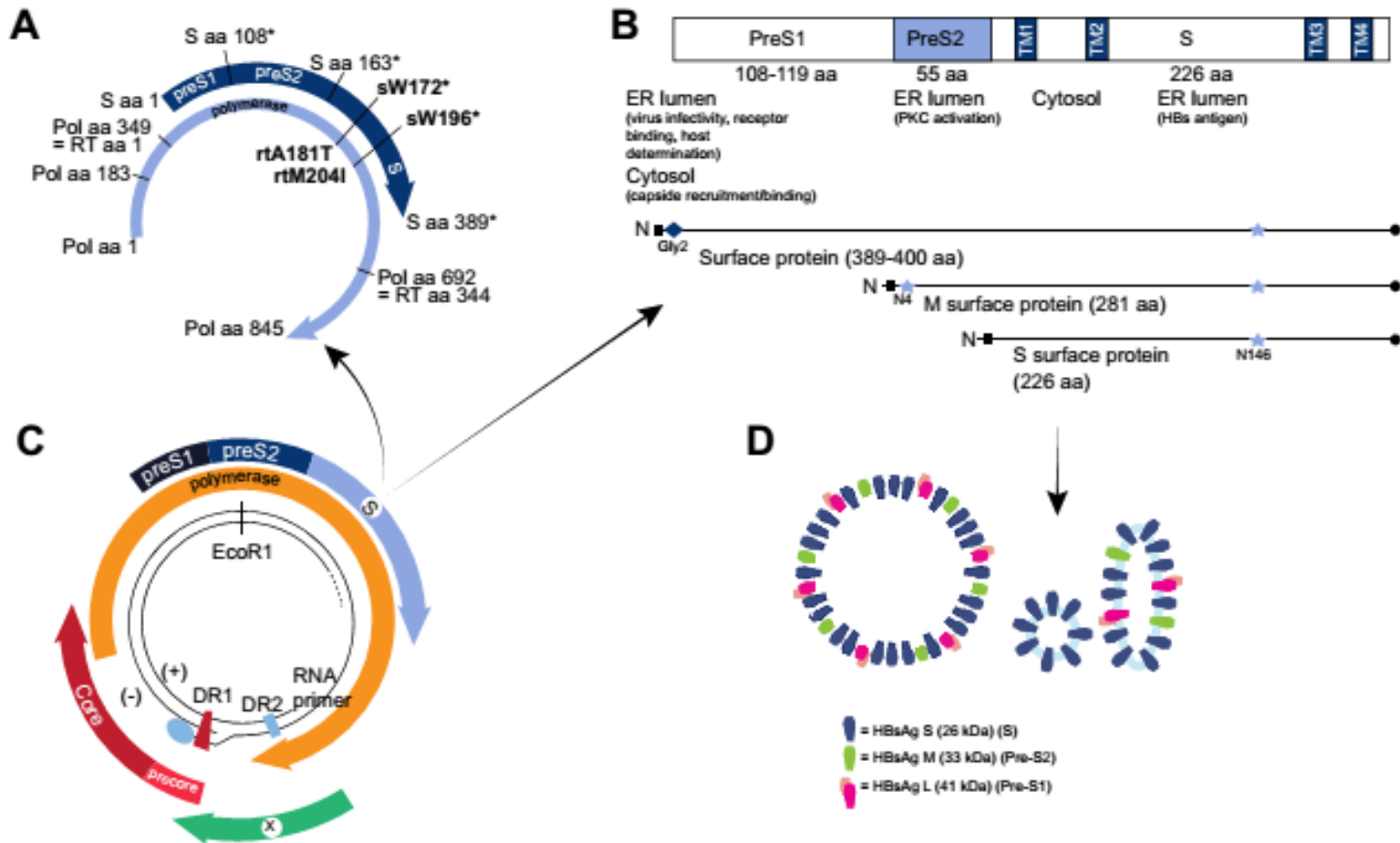


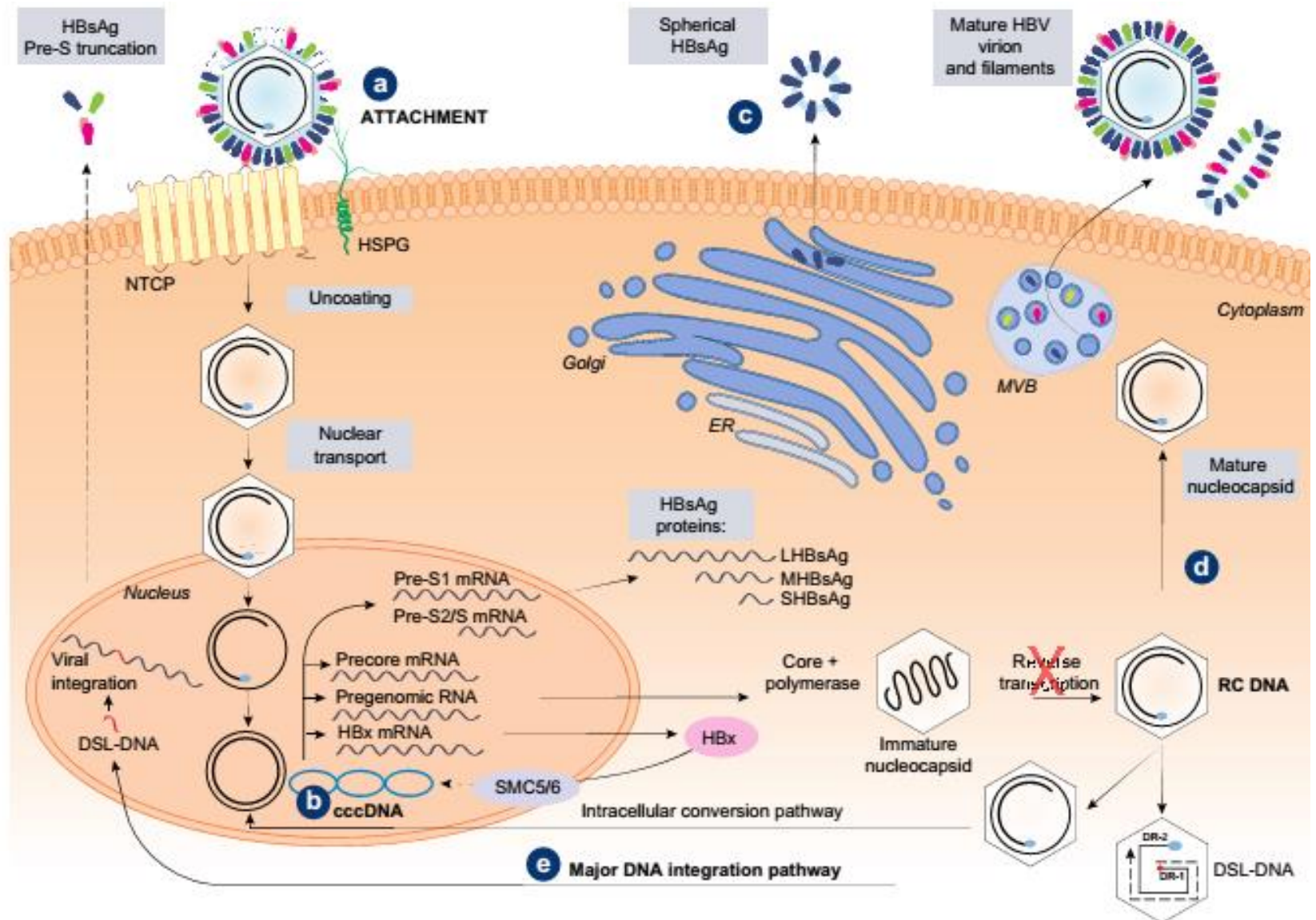
HBsAg düzeyi ve kür kavramı

Prof. Dr. Hakan Bozkaya
Memorial Hastanesi Ankara
Gastroenteroloji Bölümü

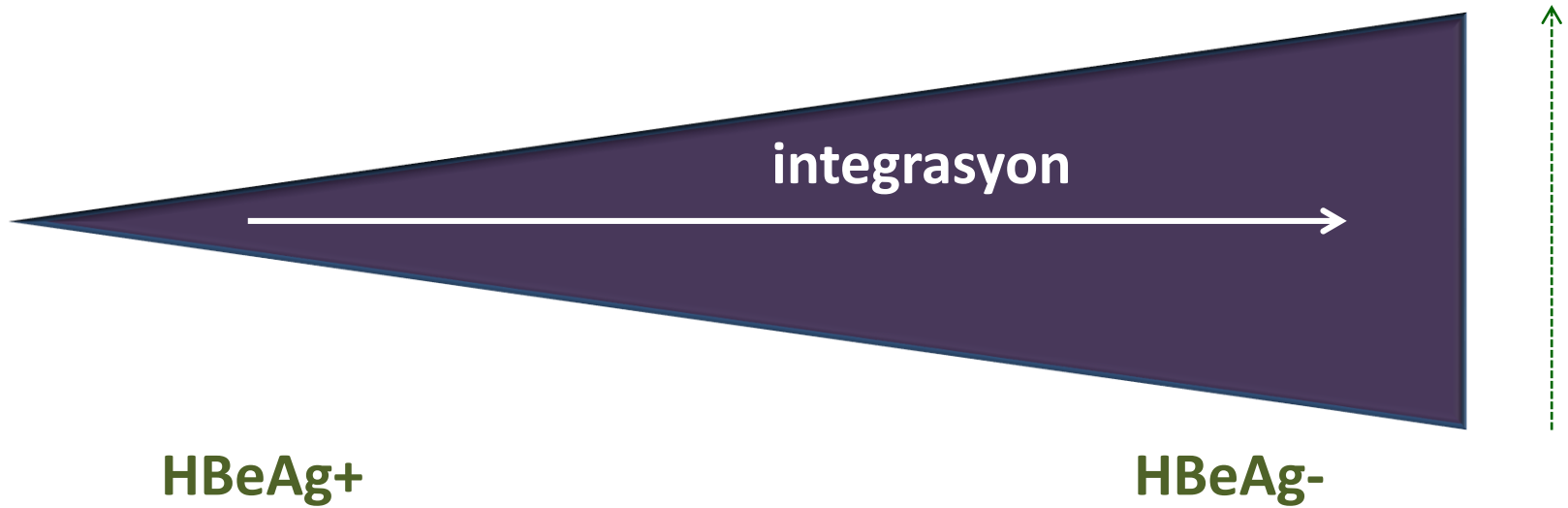
Viroloji



Viroloji



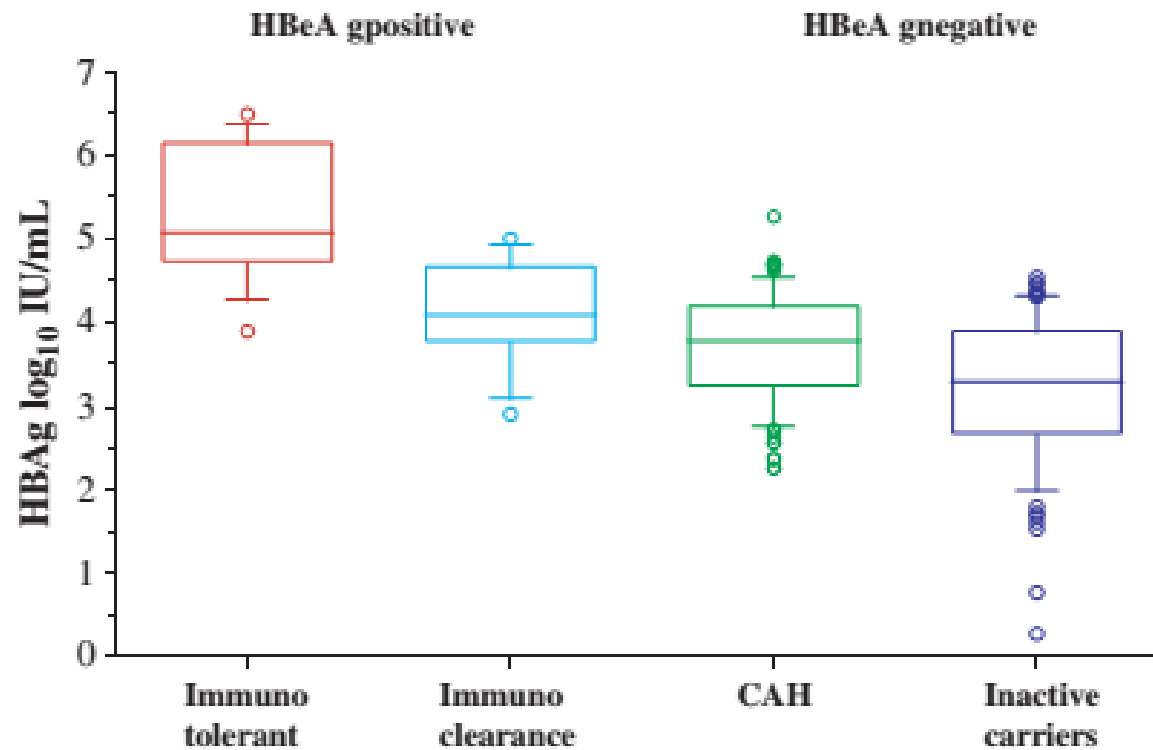
İntegrasyonla “integrant” kaynaklı HBsAg üretimi



Doğal seyirde HBsAg

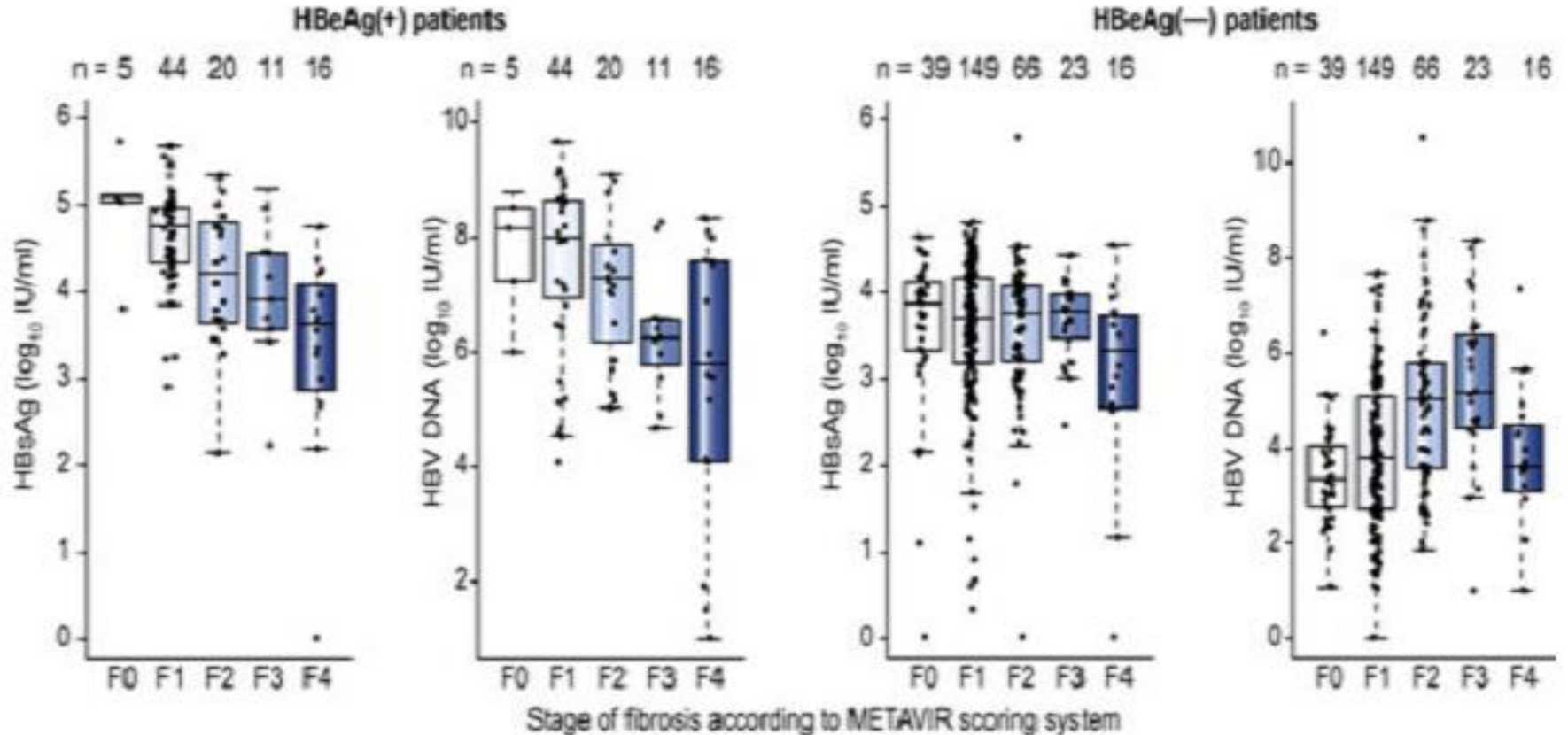
Doğal seyirde HBsAg seviyelerini belirleyen faktörler

- HBV genotipleri
 - Genotip A > Genotip B, C, D
- PreS/S mutantları
 - Negatif korelasyon
- İmmun yanıt
 - Negatif korelasyon
- İmmun kompleksler
 - Negatif korelasyon



immuntolerant
HBsAg>25.000 IU/mL

HBeAg + hastalarda HBsAg düzeyi histoloji ile koreledir (tüm genotipler)



HBeAg serokonversiyonunu öngörmez

- HBsAg seviyeleri, spontan serokonversiyonu ve serokonversiyon sonrası gidişi (inaktif vs. aktif) **öngörmez**
 - 1 yıl içinde HBsAg<1000 IU/mL olanlarda 6 yıl içinde HBsAg kaybı olma ihtimali yüksektir

HBeAg- inaktif taşıyıcı vs. KH vs. progresyon

- Tek ölçümle inaktif vs. aktif
 - HBsAg<1000 IU/mL ve HBV DNA $\leq$ 2000 IU/mL
 - Gen D: %94.3 tanı, %88 PPV
 - Gen B/C (reveal): %78 tanı, %83 PPV

- Bazal HBsAg ve hastalık progresyonu

	<u>HBsAg<100</u>	vs	<u>HBsAg>1000</u>
Siroz	%4.8		%16.2
HCC%	1.4		%9.2

- Bazal HBsAg<100 IU/mL spontan HBsAg serokonversiyonu öngörür

Spontan HBsAg serokonversiyonu öngörüsü

- HBeAg negatif inaktif taşıyıcı
 - >1 log HBsAg azalması/2 yıl veya tek ölçüm <200 IU/mL
 - PPV: %100
- >0.3 log/yıl HBsAg azalması
 - NPV: %95, PPV: %85

Chen YC Clin Gastro Hepato 2012

Martinot-Peignoux M J Clin Virol 2013

HEDEF: TEDAVİ İLE KÜR?

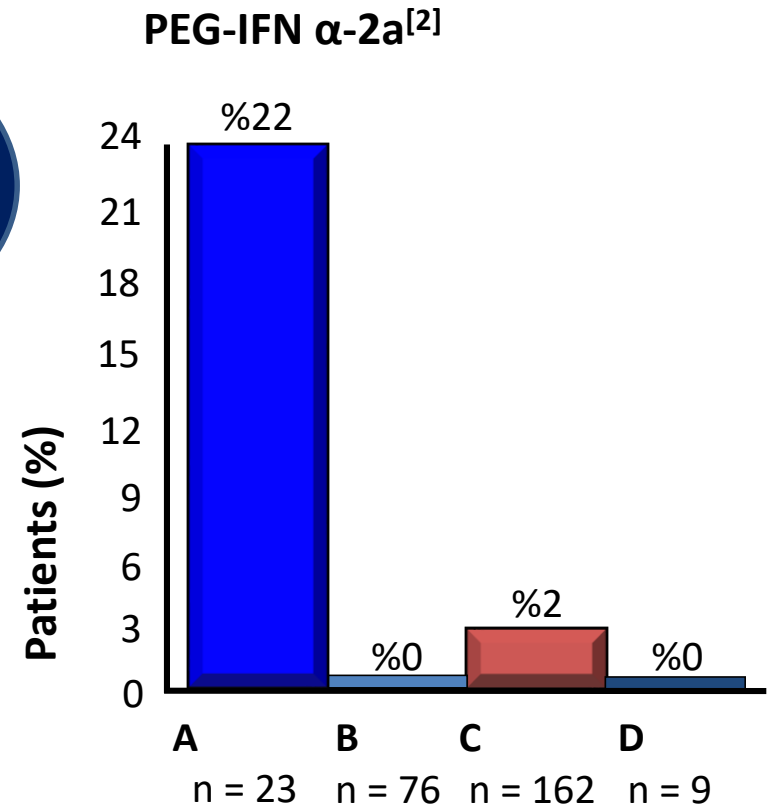
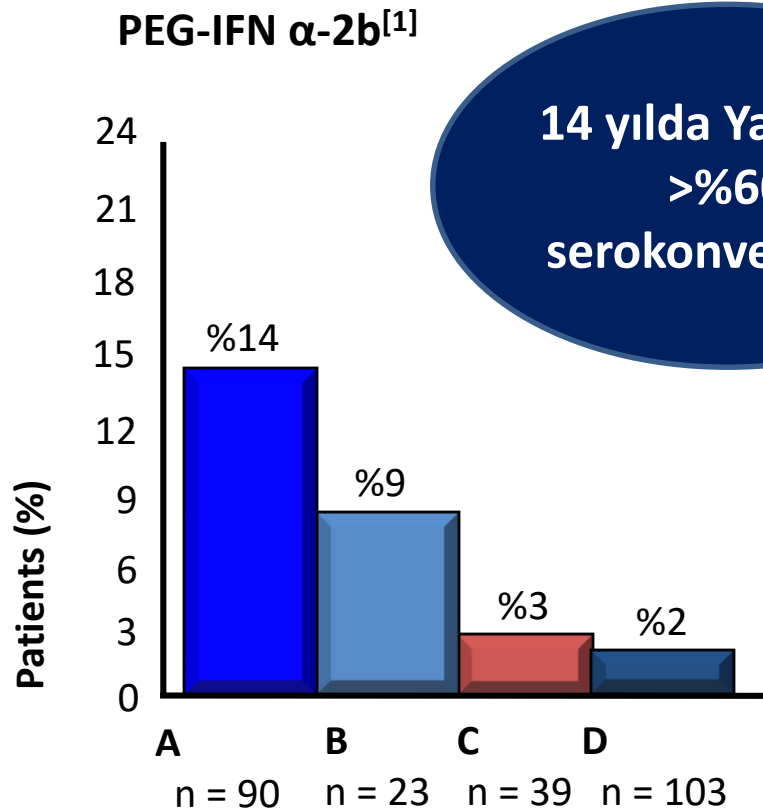
Kür:

- Mutlak/genetik: İntegrasyon öncesi cccDNA yok etmek
- Virolojik/epigenetik: cccDNA yok etmek
- Serolojik/fonksiyonel: HBsAg serokonversiyonu

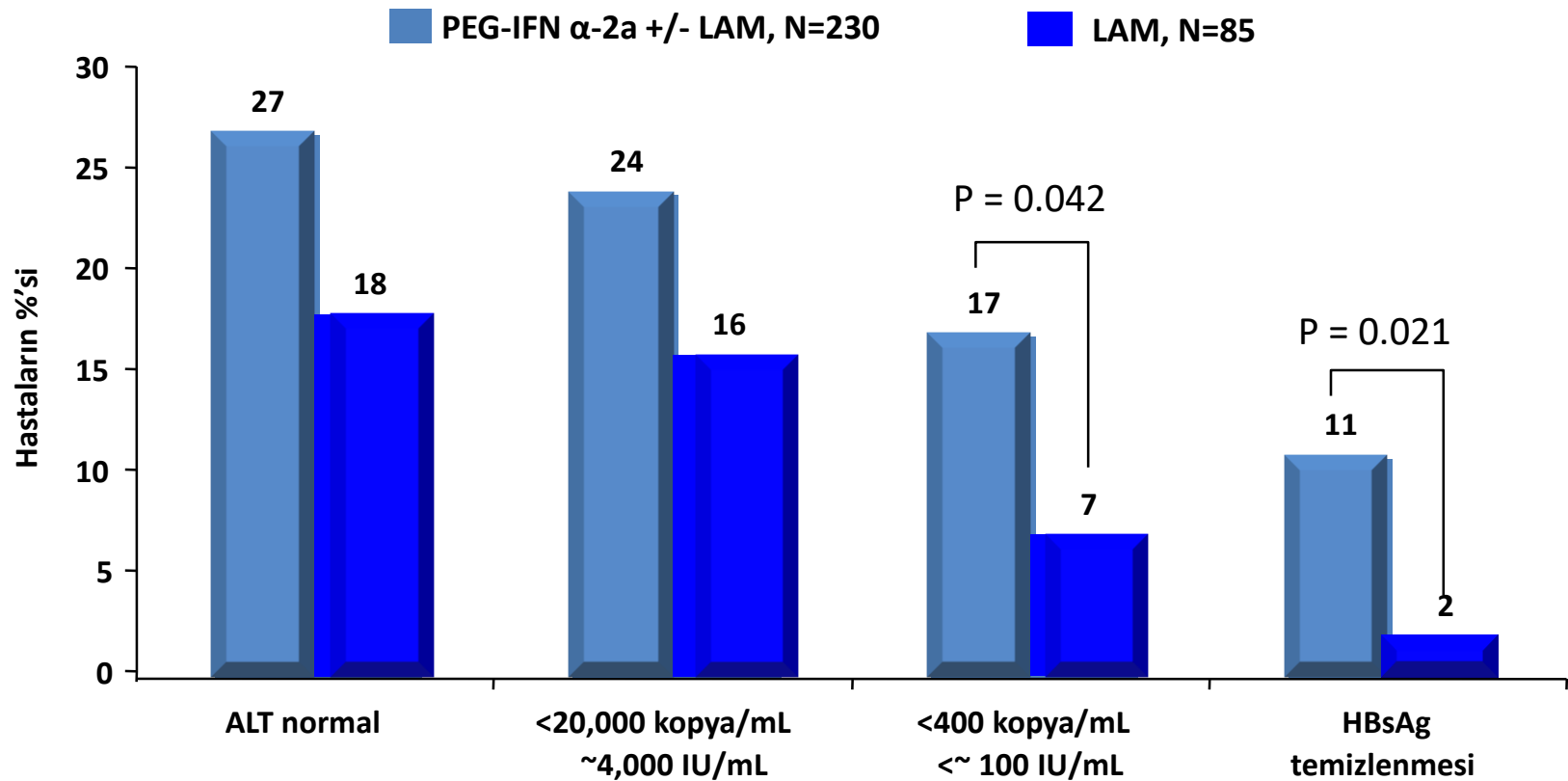


%10

HBeAg+ hastalarda HBsAg serokonversiyonu (<%7)

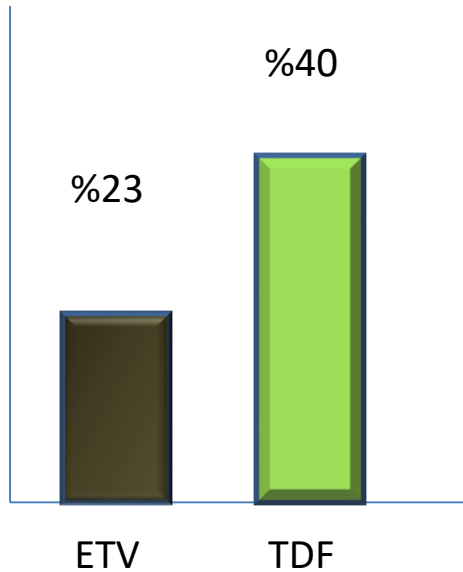


HBeAg-negatif olgular: PegIFN-alfa 2a ile Tedavisiz 4.5 Yıl Sonuçları

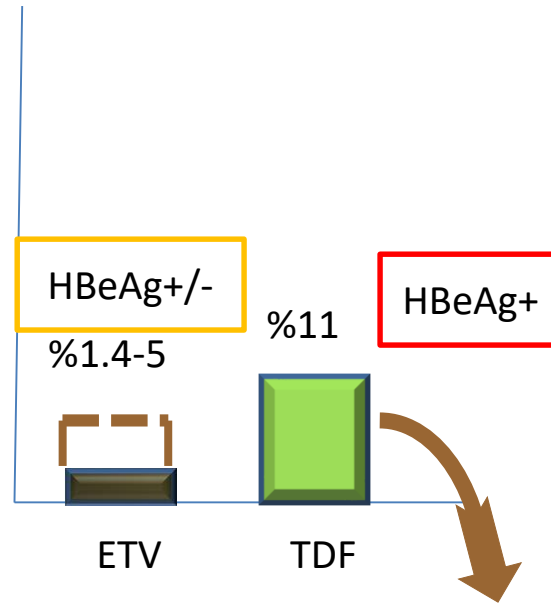


NA ≥ 5 yıllık sonuçlar

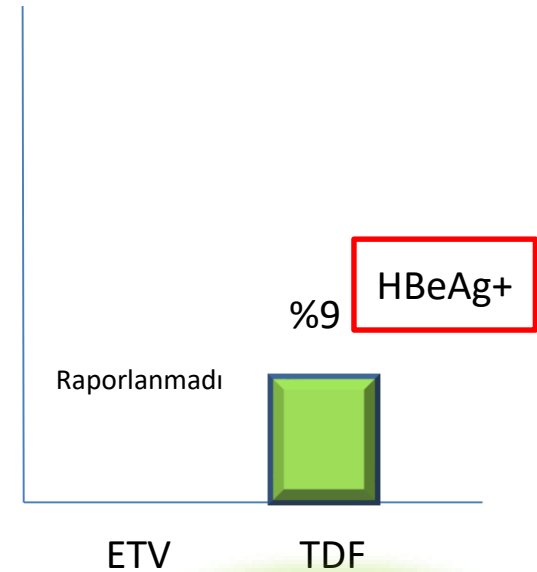
**HBe
serokonversiyonu**



HBs kaybı



**HBs
serokonversiyonu**

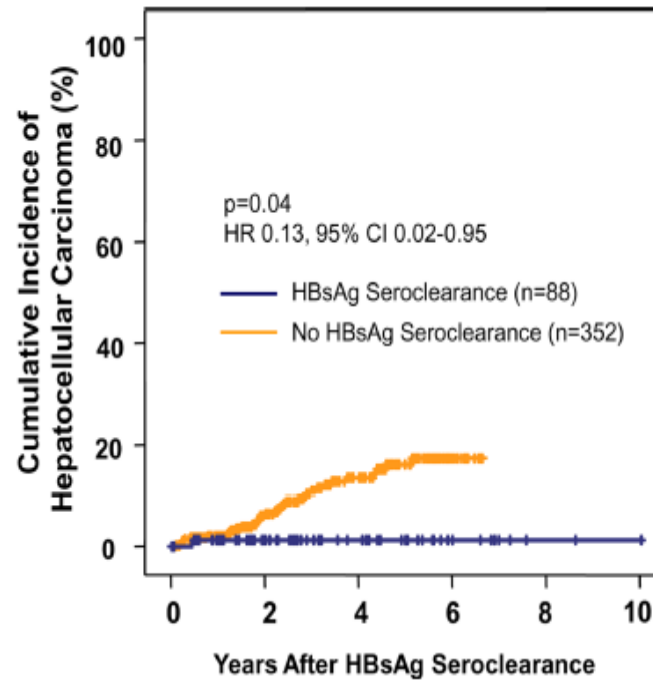
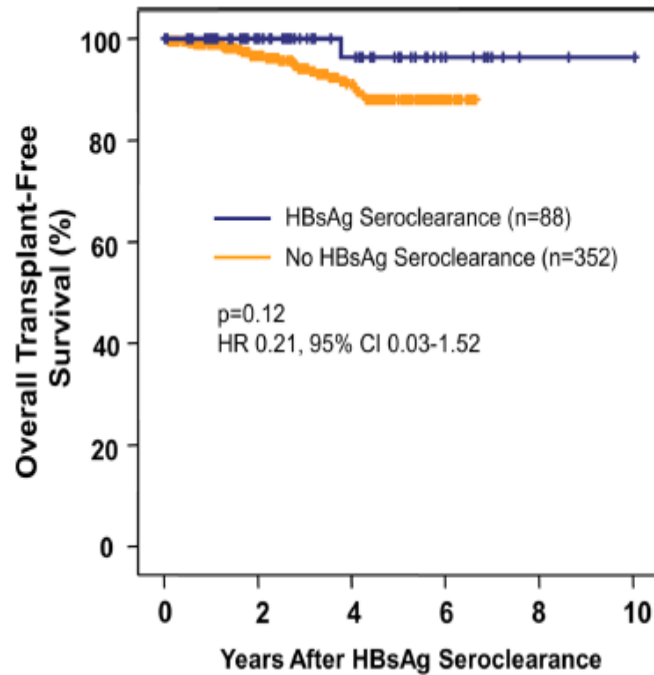


Serolojik/fonksiyonel kür

**HBsAg kaybı/serokonversiyonu
ve prognoza etkisi**

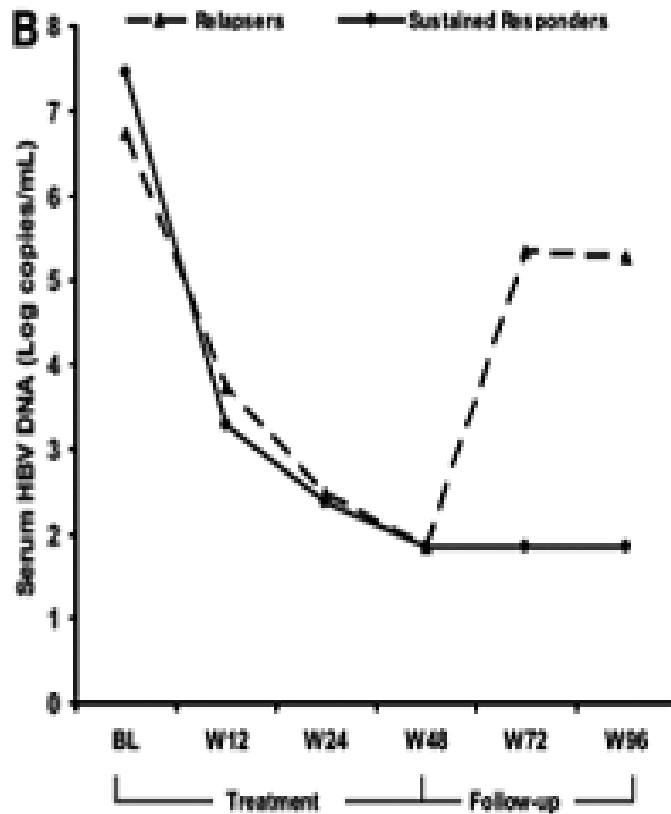
NA tedavisi altında HBsAg temizliği prognozu iyileştirir

6.7 yıldan fazla tedavi (LAM, ETV) alan 5409 hastanın analizi, 111 HBsAg kaybı (%2)

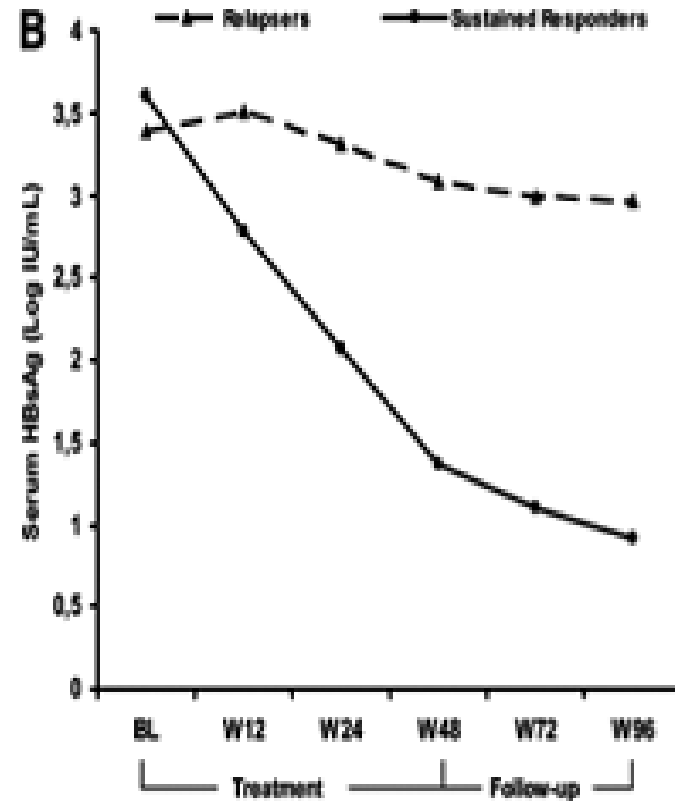


Tedavi sırasında HBsAg düzeyleri

PEG-IFN tedavisi sırasında sadece HBsAg kinetiği kalıcı yanıtı öngörür



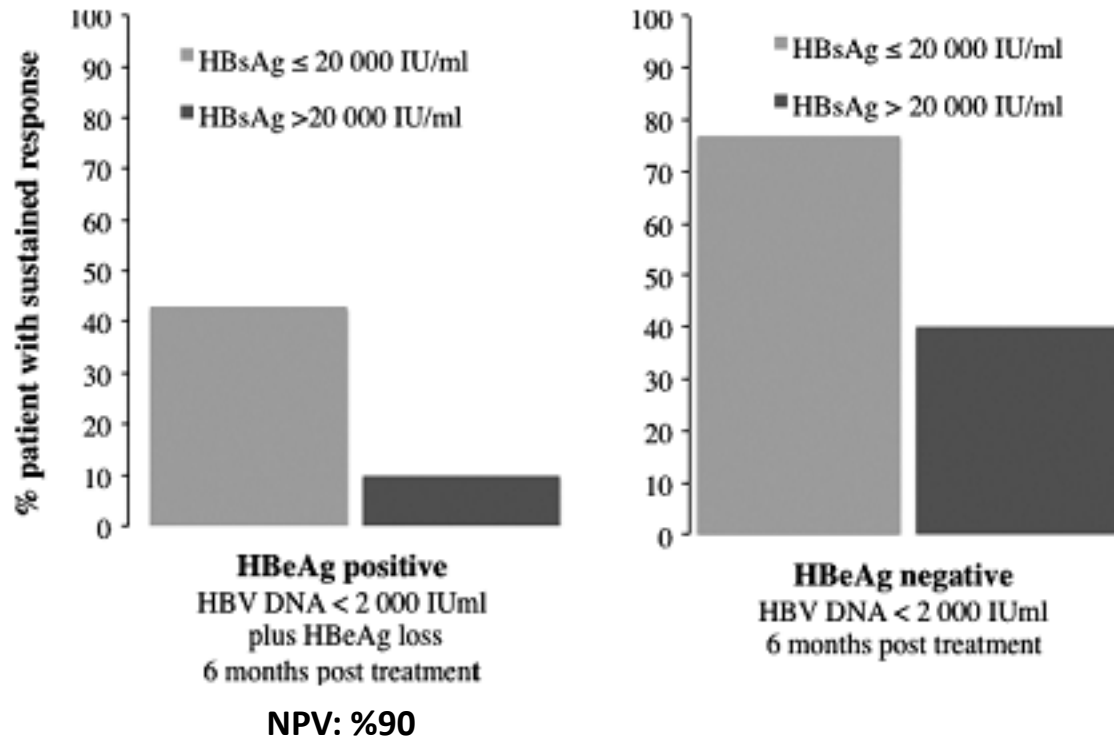
HBV DNA



HBsAg

PEG-IFN tedavisi sırasında bazal HBsAg

HBeAg+ ve – hastalarda KY'ı belirler



PEG IFN tedavisi sırasında HBeAg+ hastada serokonversiyon öngörüsü

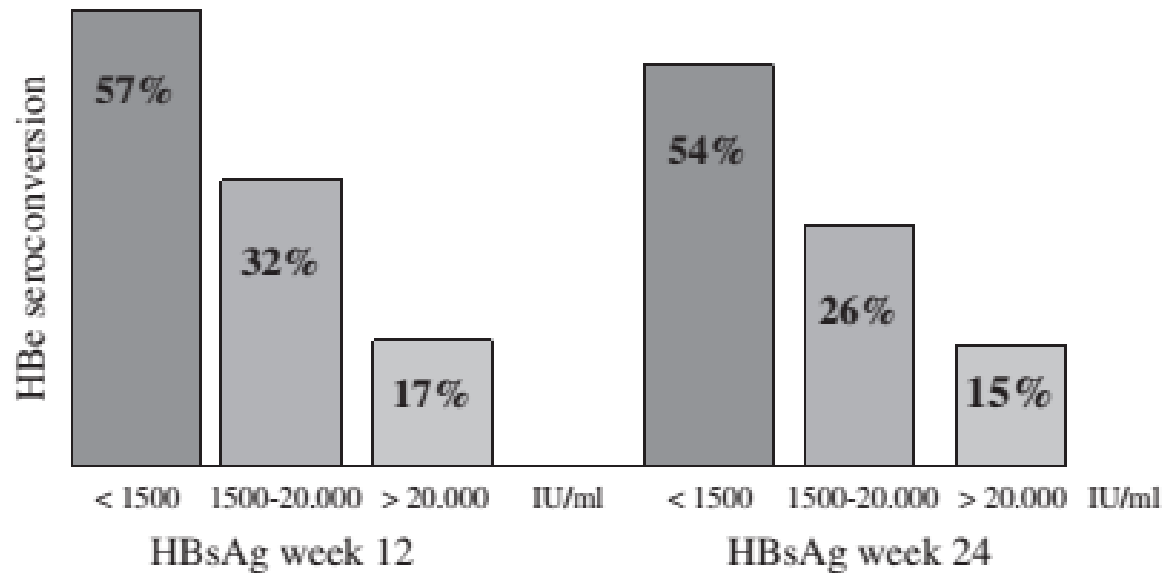
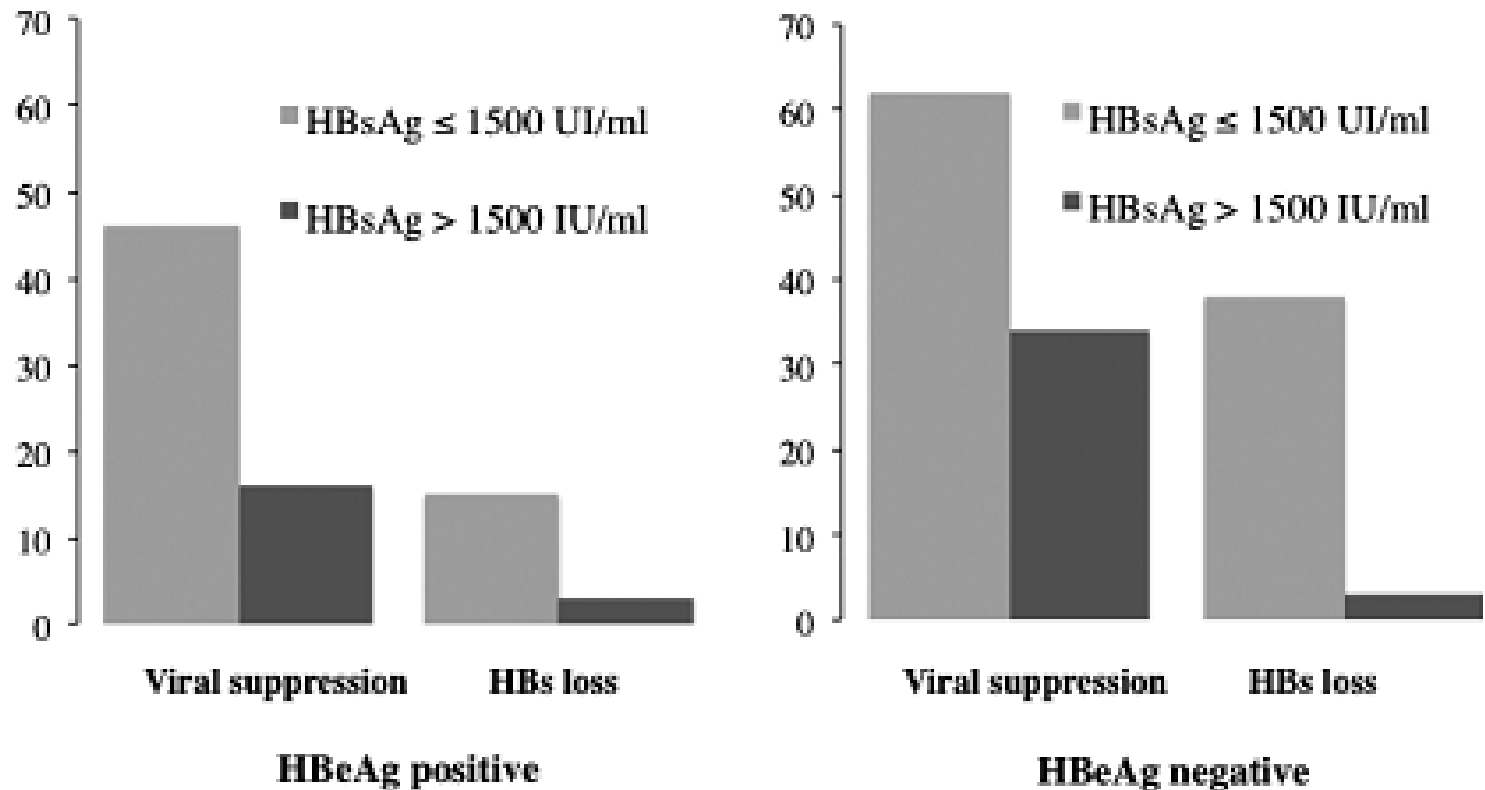


Fig. 4. On treatment prediction of response using HBsAg levels at week 12 and week 24. At week 12 and 24 an HBsAg level >20 000 IU/ml showed a NPV 94% and 98%) for SVR (41).

12 ve 24 haftalar
PPV>%50 NPV> %70

PEG-IFN tedavisi sırasında (24. hafta)

HBsAg



12. hafta DUR KURALI

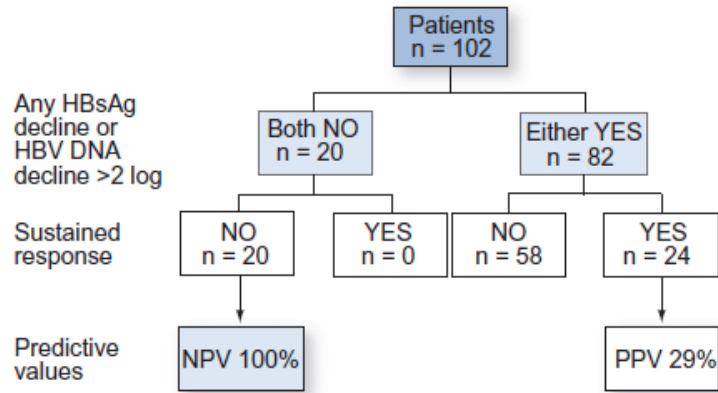
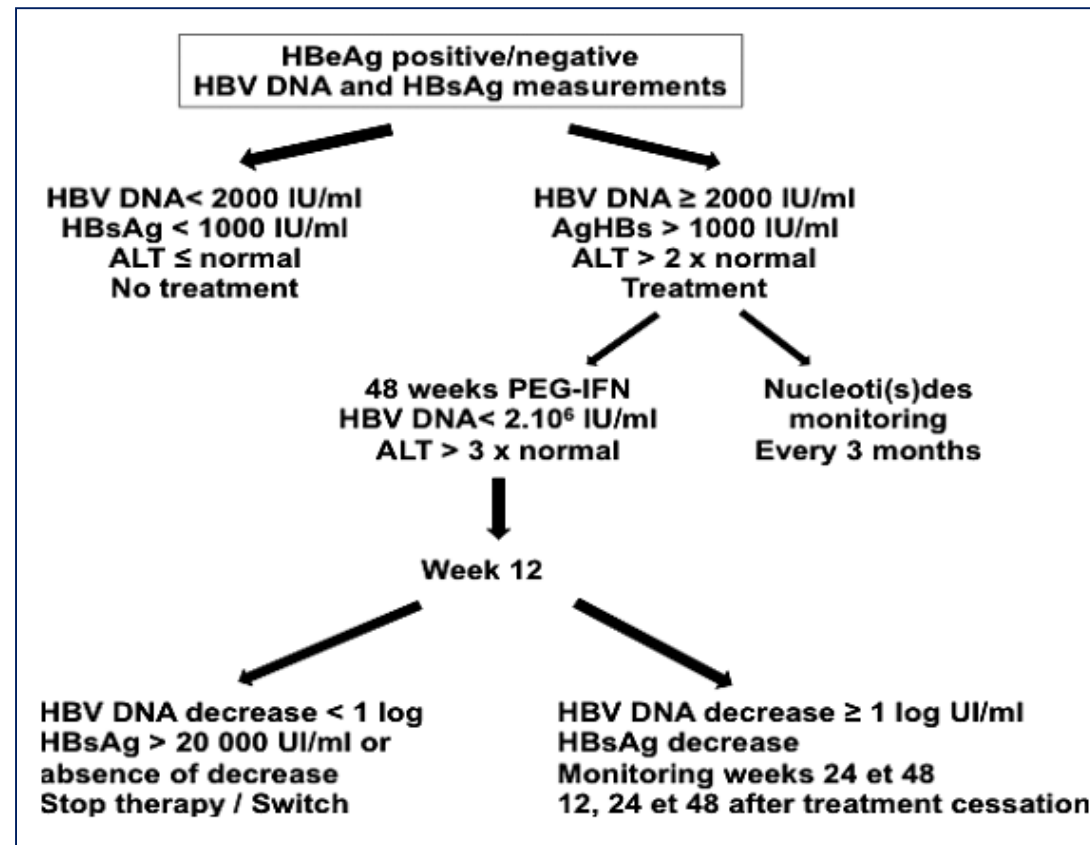
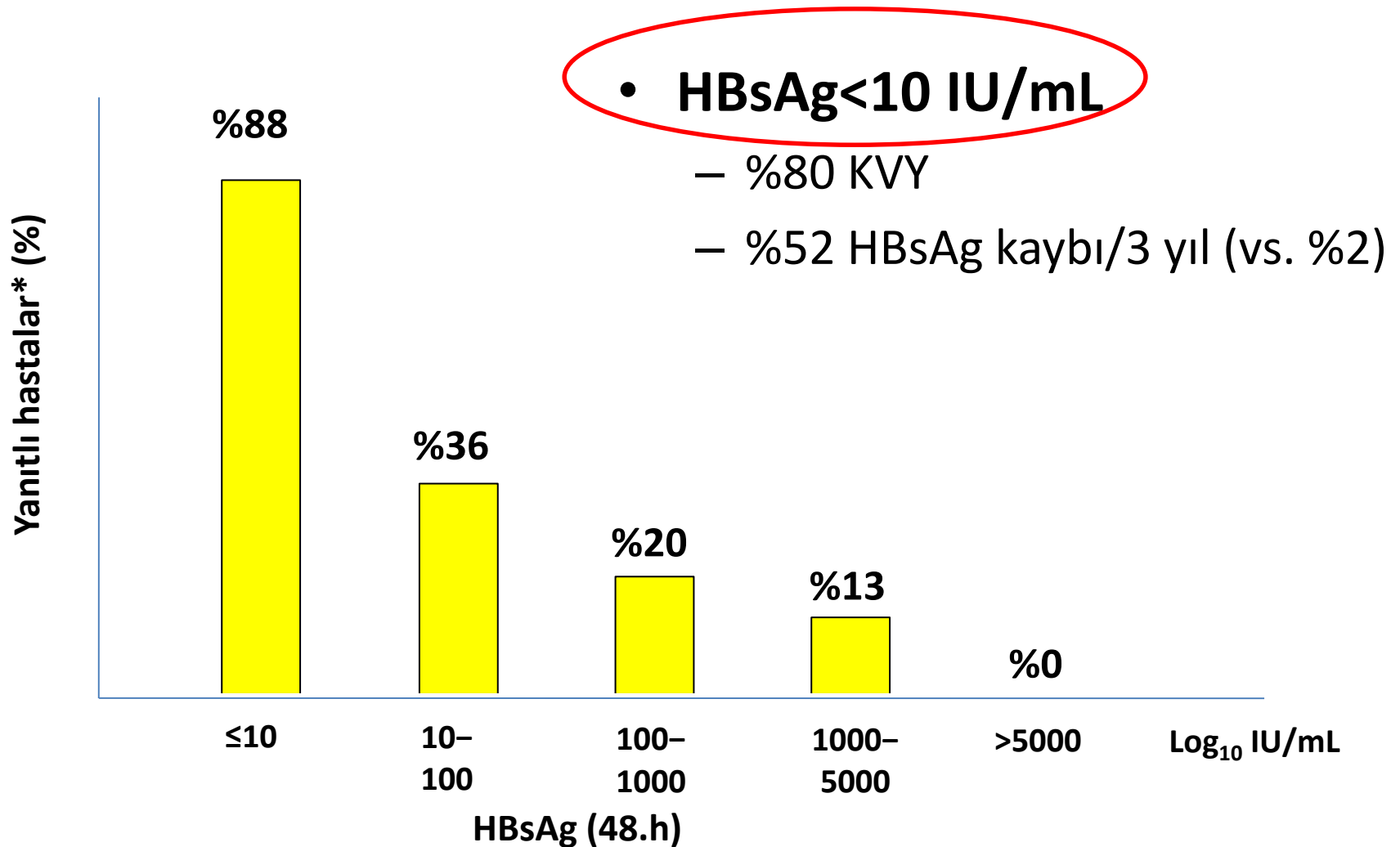


Fig. 3. Flow chart on the use of HBV DNA and HBsAg to predict response to peginterferon treatment in the PARC study.



Tedavi sonu HBsAg düzeyi tedavi sonrası (6. ay) yanıtla birlikte

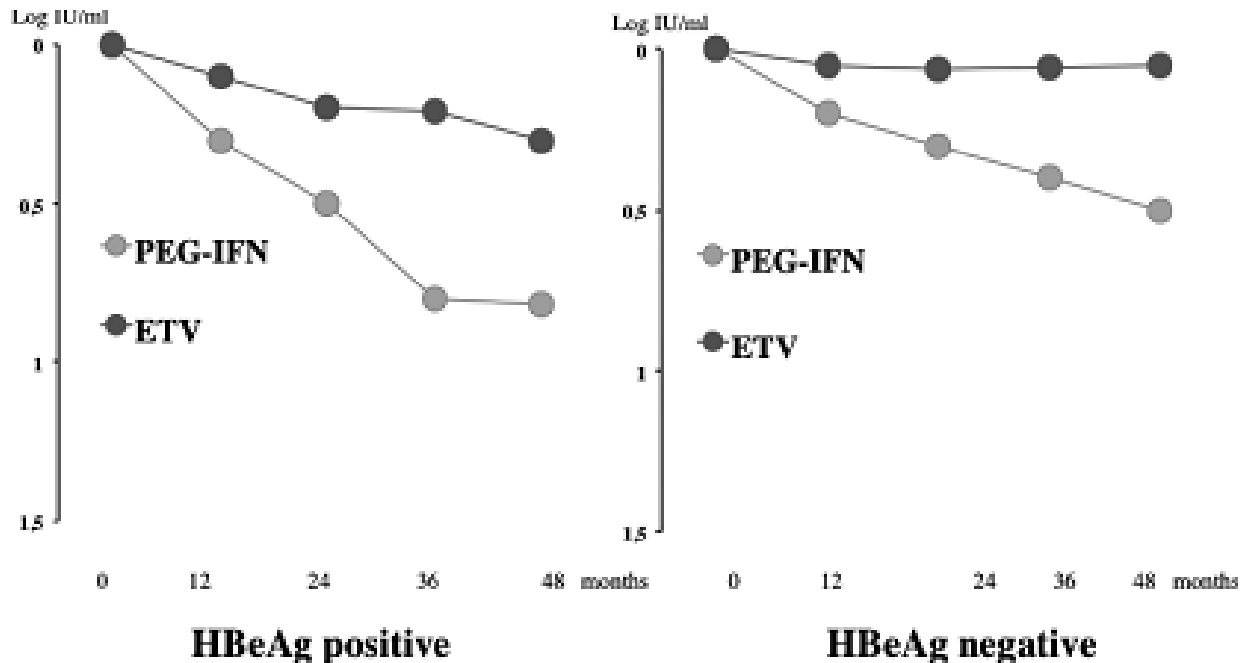


*HBV DNA ≤400 kopya/mL 72.h

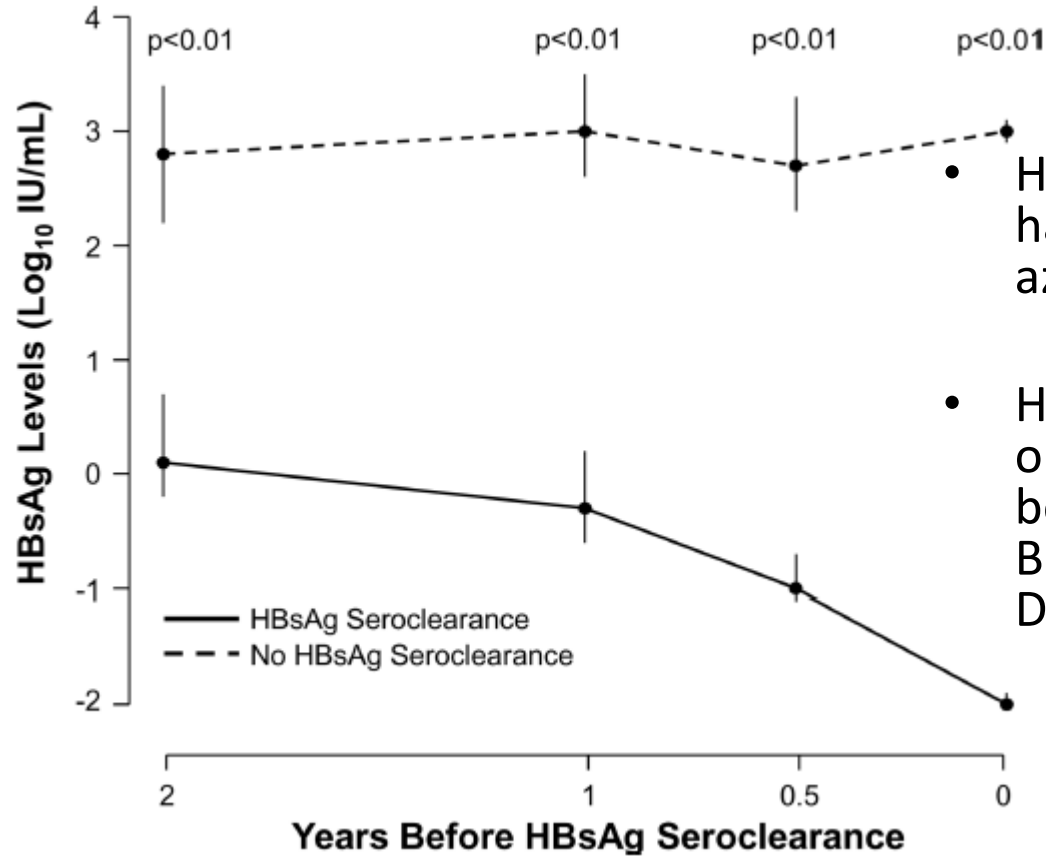
Brunetto et al. Hepatology 2009

NA tedavisinde HBsAg değişimi daha az belirgindir

HBeAg+ hastalarda daha dramatik



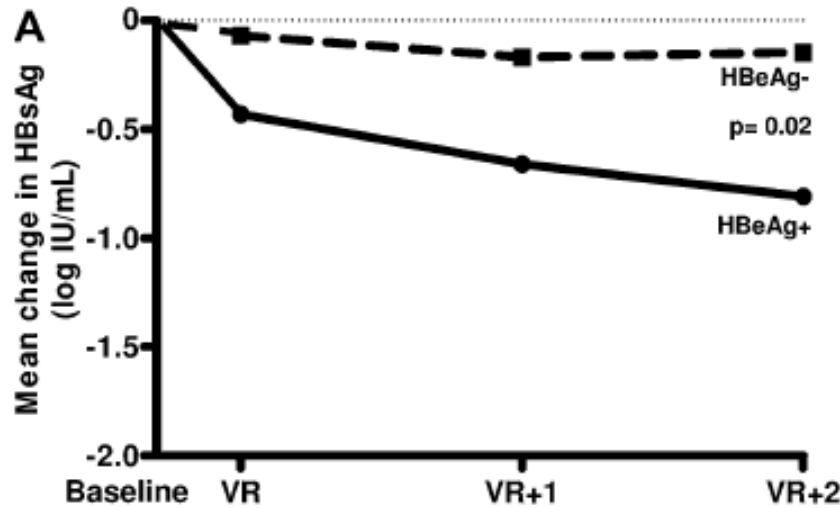
Oral antiviral altında HBsAg temizliği



- HBsAg kaybı olanlarda 24 haftada daha belirgin HBsAg azalması vardır (>2 log)*
- HBeAg +lerde e veya s kaybı olanlarda 48 haftada daha belirgin hbsag azalması vardır. Bu değışiklikler genotip A ve D de daha belirgin

ETV ve TDF altında HBsAg değışikliği

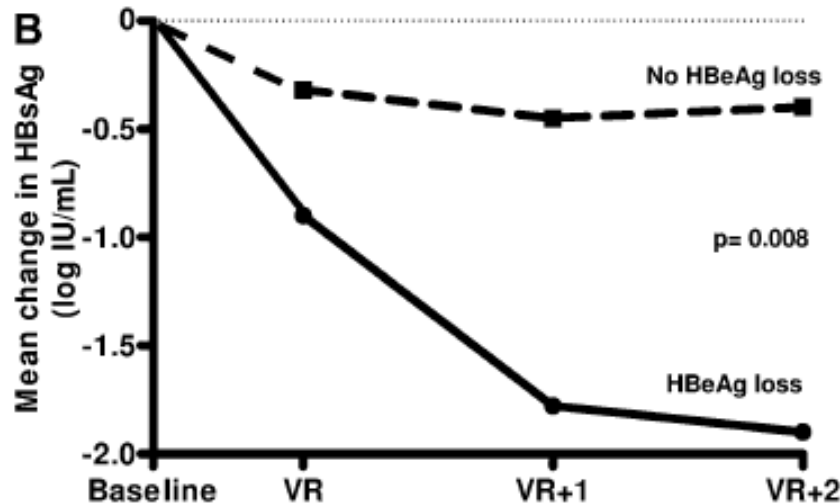
HBeAg + hastalarda belirgin



HBsAg kaybı

HBeAg+: 36 yıl

HBeAg-: 39 yıl



TEDAVİ SONU DEĞERLERİ

(telbivudin-2 yıl tedavi)

HBe kaybı

HBsAg kaybı

HBeAg+

<300 %55.6

300-1000 %7.7

>1000 %3.3

HBeAg-

<120 %79.2

120-1000 %14.3

>1000 %0

Tedavinin kesilmesi açısından HBsAg

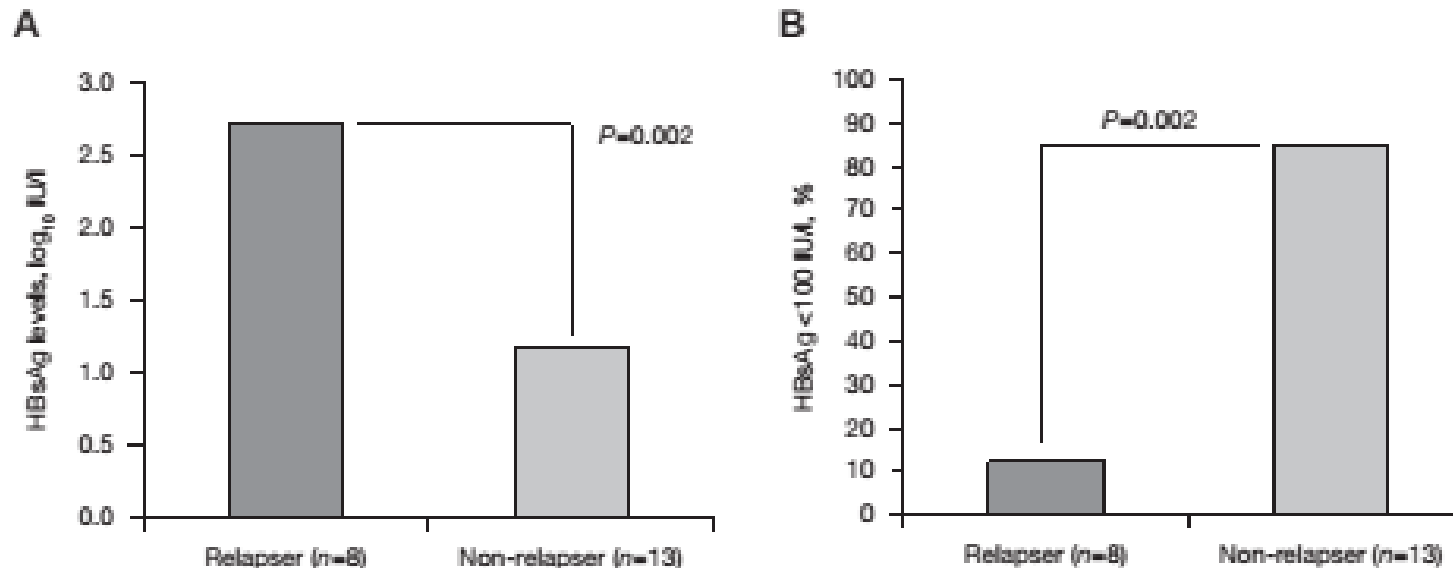
	2. Yıl	4. Yıl	5. Yıl
Relaps n (%)	11 (33.3)	14 (42.4)	15 (45.5)
Biyokimyasal yanıt n (%)	22 (66.7)	19 (57.6)	18 (54.5)
HBsAg temizliği n (%)	3/22* (14)	9/19* (47.5)	10/18* (55.6)
	3/33† (9)	9/33† (27)	10/33† (30.3)

* Tedavi sonrası izlemde sürekli yanıt veren hastalar.

† Tedavi sonrası izlemdeki toplam hasta sayısı

Tedavi sonlandıktan sonra izlemde HBsAg

Figure 5. Quantitative HBsAg levels at post-treatment long-term follow-up in relapser versus non-relapser patients



(A) Quantitative hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels and (B) the proportion of patients with quantitative HBsAg levels less than 100 IU/ml after 6 years of follow-up of patients who did or did not develop viral relapse after treatment discontinuation.

SONUÇ

- Doğal seyirde ve tedavi altında fonksiyonel kür mümkün
 - HBsAg değerlerinin belirleyici rolü olabilir
- Tedavisiz
 - HBeAg+ olgularda düşük HBsAg seviyesi immun temizliği gösterir
 - HBeAg- olguda <1000 IU/mL inaktif taşıyıcı, <100 IU/mL spontan temizlikle beraber
- Tedavi sırasında
 - PEGIFN
 - Yüksek bazal HBsAg-yanıtsızlık öngörüsü
 - 12-24 hafta STOP kuralı maliyet etkindir
 - Tedavi sonu düşük HBsAg-HBsAg kaybını öngörür
 - NA: Sürenin tahmini
 - Tedavinin kesilmesi (<100-200 IU/mL)