

# KRONİK HEPATİT B HASTALARININ İRDELENMESİ VE TEDAVİYİ KESME KRİTERLERİNİN İNCELENMESİ

## The Review of Patients With Chronic Hepatitis B and The Investigation of The Criteria for The Treatment Discontinuation

Şeyma ÇİFCİ<sup>1</sup>, Nazlım AKTUĞ DEMİR<sup>2</sup>, Onur URAL<sup>2</sup>, Şua SÜMER<sup>2</sup>, Lütfi Saltuk DEMİR<sup>3</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda HBeAg pozitif Faz 2 ve HBeAg negatif Faz 4 kronik hepatit B (KHB) tedavisi alan hastaların incelenmesi ve aldıkları tedaviler gözden geçirilerek tedavi kesilmesine uygun hastaların belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda Ocak 2009-Ağustos 2018 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takip edilen HBeAg pozitif Faz 2 ve HBeAg negatif Faz 4 KHB tanısı ile tedavi alan 245 hastanın dosyası retrospektif olarak taranmıştır.

**Bulgular:** Hastaların almakta oldukları tedaviler incelendiğinde 124 hastanın tenofovir disoproksil fumarat, 99 hastanın entekavir, 9 hastanın lamivudin, 7 hastanın telbivudin, 1 hastanın adefovir, 5 hastanın ise entekavir + tenofovir disoproksil fumarat kullanmakta olduğu görülmüştür. Uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı olan ve ALT-AST düzeyleri normal seyreden hastalardan 2 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 118, 3 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 87, 5 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 38 hastanın olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takipli ve KHB nedeni ile tedavi alan hastaların mevcut durumları değerlendirilmiştir. Hastalar, tedavilerinin kesilme durumu açısından tedavi kesme kriterleri ışığında irdelenmiştir. Şu anda bu konu ile ilgili kesin kriterler olmaması ve tedavi kesilmesinde takibi önerilen HBsAg titresi hastanemizde çalışılmaması nedeniyle hastaların tedavileri kesilememiştir. İlerleyen süreçte bu konuyla ilgili yeni veriler ışığında hastalarımızın tekrar değerlendirilmesi planlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** HBV, Kronik Hepatit B, Tedavi Kesilmesi

### ABSTRACT

**Objective:** To examine patients receiving phase-2 HBeAg positive and phase-4 HBeAg negative chronic hepatitis B (CHB) treatment and to determine those appropriate for discontinuation of treatment by reviewing the treatments administered.

**Material and Methods:** Hospital records of 245 patients followed-up in departments of Infectious Diseases and Clinical Microbiology at a university hospital between January 2009 and August 2018 due to diagnosis of phase-2 HBeAg positive and phase-4 HBeAg negative CHB were retrospectively scanned.

**Results:** Given treatments, 124 patients were seen to be treated with tenofovir disoproxil fumarate, 99 with entecavir, nine with lamivudine, seven with telbivudine, one with adefovir, and five patients also received entecavir+tenofovir disoproxil fumarate. Among those with long-term suppressed HBV DNA and normal ALT-AST levels, 118 patients presented with suppressed HBV DNA and normal ALT levels for more than two years; 87 patients were detected to have normal ALT and suppressed HBV DNA levels for more than three years; however, 38 patients were determined to have suppressed DNA levels and normal ALT levels for more than five years.

**Conclusion:** Patients' current status was evaluated for CHB regarding the discontinuation status of the given treatments based on the discontinuation criteria. Due to the lack of current definite criteria regarding the issue, and since the HBsAg titer recommended to be followed-up for discontinuation of the treatment cannot be studied currently in our facility, patients' treatments could be discontinued. In the future, it has been planned to re-evaluate our patients in the light of new data on the entity.

**Keywords:** HBV, Chronic Hepatitis B, Discontinuation of Treatment

<sup>1</sup>Nevşehir Devlet Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Polikliniği,  
Nevşehir,  
Türkiye

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Konya,  
Türkiye

<sup>3</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp  
Fakültesi,  
Halk Sağlığı Anabilim Dalı,  
Konya,  
Türkiye

Şeyma ÇİFCİ, Uzm. Dr.  
(0000-0001-8174-4797)

Nazlım AKTUĞ DEMİR, Prof. Dr.  
(0000-0002-4703-0827)

Onur URAL, Prof. Dr.  
(0000-0003-1355-7572)

Şua SÜMER, Prof. Dr.  
(0000-0003-3508-7516)

Lütfi Saltuk DEMİR, Doç. Dr.  
(0000-0002-8022-3962)

### İletişim:

Uzm. Dr. Şeyma ÇİFCİ  
Nevşehir Devlet Hastanesi Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Polikliniği, Nevşehir, Türkiye

**Geliş tarihi/Received:** 06.05.2022

**Kabul tarihi/Accepted:** 06.10.2023

**DOI:** 10.16919/bozoktip.1113098

Bozok Tıp Derg 2024;14(2):62-70

Bozok Med J 2024;14(2):62-70

## GİRİŞ

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu tüm dünyada ve Türkiye’de siroz ve hepatosellüler karsinomun (HCC) önde gelen nedenlerinden biridir. Dünya genelinde yaklaşık 2 milyar insanın hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu ve bu enfekte kişilerin yaklaşık olarak 240 milyonunun kronik HBV yüzeysel antijeni taşıyıcısı olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte her yıl ~700 binden fazla kişinin HBV’ye bağlı siroz, HCC gibi komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybettiği bilinmektedir.

Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalar için tedavideki başlıca amaç; hastalık progresyonunun ve HCC gelişiminin önlenmesiyle, sağkalım ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir (1). Bunun için HBV replikasyonunun sürekli baskılanması ve histolojik düzelmenin sağlanması gereklidir. Bu da uygun hastaya, doğru zamanda, uygun tedavinin verilmesi ile mümkündür (2). Kompense veya dekompanse sirozu olan KHB hastalarında oral antiviral tedaviye ömür boyu devam edilmelidir. Sirozu olmayan HBeAg pozitif KHB’li hastalarda HBeAg serokonversiyonundan sonra tedaviye en az bir yıl daha devam edildikten sonra tedavi kesilebilir. Sirozu olmayan HBeAg negatif KHB’li hastalarda HBsAg negatifliği sağlanmadan tedavi kesilmemelidir (2).

Tedavi kesilmesi konusunda bilgilerimiz 2018 yılına kadar bu şekildeydi. Ancak 2018 yılında yapılan European Association of the Study of Liver Disease (EASL) mezuniyet sonrası viral hepatit kursunda yayımlanan kılavuzda nükleot(z)id analog (NA) tedavisinin, tedavi sonrası takibe devam edilmesi şartıyla sirotik olmayan, viral olarak baskılanmış ve HBeAg negatif KHB’li hastalarda kesilebileceği belirtilmiştir. Ayrıca tedavi kesilmesi ile ilgili HBsAg titresi, serum hepatit B çekirdeği ile ilişkili antijenin (HBcrAg) ve dolaşan viral RNA’ların niceliği üzerine çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir. Fakat tedavi kesilmesi ile ilgili kesin kriterlerin olmaması, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış kesin testlerin bulunmaması, tedavileri kesilen hastaların takibi ile ilgili sorunlar bulunması nedeniyle hastaların tedavilerinin sonlanımı ile ilgili belirsizlik devam etmektedir.

Bu makalede; kliniğimizde takip edilen, Faz 2 ve Faz 4 KHB tanılı hastaların tedavileri gözden geçirilerek, tedavi kesilme kriterlerinin irdelenmesi planlanmıştır.

## GEREK VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde retrospektif olarak planlandı. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’ndan izin alındı (Karar Sayısı:2018/310). Ayrıca çalışmada, Helsinki Deklarasyonu (2013) prensiplerine uyuldu. Hastaların bilgilerine hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı.

Ocak 2009-Ağustos 2018 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği’nde takip edilen; HBeAg pozitif KHB (Faz 2) ve HBeAg negatif KHB (Faz 4) enfeksiyonu tanısı ile en az bir yıldır tedavi alan olguların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan aşağıdaki kriterleri karşılayanların dosyaları çalışmaya dahil edildi.

- \*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği’nde takip edilip, Faz 2 ve Faz 4 KHB tanısı ile en az bir yıldır tedavi almak
- \*18 yaş ve üzerinde olmak
- \*Gebe olmamak
- \*HBV-HCV, HBV-HDV ve HBV-HIV koenfeksiyonu olmamak
- \*İmmünosüpresif tedavi almamak
- \*3-6 aylık aralıklarla düzenli takiplere gelmek

Hastalar, EASL 2018 kongresinde yayımlanan kılavuzdaki tedavi kesimi ile ilgili kriterler ışığında tedavi kesilmesi açısından irdelendi. Bu kriterler; tedavi sonrası takibe devam edilmesi koşuluyla, HBeAg negatif KHB olması, HBV DNA’nın uzun süredir negatif olması (süresi ile ilgili kesin bir görüş birliği olmasa da en az 2 yıldır baskılı olması önerilmektedir), alanin aminotransferazın (ALT) uzun süredir normal seyretmesi, hastanın karaciğer biyopsisinde siroz saptanmaması, tedaviyi kesme kararı alındığı zaman bakılan HBsAg titresinin düşük olması şeklindedir.

Çalışmaya alınan hastaların dosyaları taranarak; demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), diğer hepatit markerları, karaciğer biyopsi sonuçları, kullandıkları tedaviler, tedavi süreleri ve yanıtları kaydedildi. Bu verilerin ışığında hastaların EASL kılavuzuna göre tedavi kesme kriterlerine uyup uymadıkları incelendi.

Veriler SPSS 16.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin analizinde ortanca (min-max) ve yüzde dağılım tanımlayıcı istatistikleri kullanılmıştır.

## BULGULAR

Ocak 2009-Ağustos 2018 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takip edilen, Faz 2 ve Faz 4 KHB tanısı ile en az bir yıldır tedavi alan 374 hastanın dosyası retrospektif olarak taranmıştır.

Taranan hastalardan 7 kişi antiHDV pozitif olması, 3 kişi antiHCV pozitif olması ve 119 kişi düzenli takiplere gelmemesi nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma 245 hasta üzerinde yapılmıştır.

Çalışmada bulunan 245 hastanın 146'sının erkek, 99'unun kadın olduğu görülmüştür. Ortanca yaş 48 (21-77) olarak saptanmıştır.

Hastalara yapılan karaciğer biyopsi sonuçları Ishak modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (HAİ) sistemine göre değerlendirilmiştir. Fibrozis evresi 0 fibrozis yok; 1-2 hafif fibrozis, 3-4 orta fibrozis, 5 ve üzeri ileri fibrozis olarak sınıflandırılmıştır. Olgular fibrozis açısından değerlendirildiğinde 8 hastada fibrozis olmadığı (%3,3), 177 hastada (%72,2) hafif fibrozis, 52 hastada (%21,2) orta fibrozis, 8 hastada (%3,3) ise ileri fibrozis olduğu saptanmıştır. Hastaların karaciğer biyopsi evrelerinin ortalaması  $2,14 \pm 1,09$  olarak tespit edilmiştir. Hastaların karaciğer biyopsi fibrozis evre sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Karaciğer biyopsi aktivite skoruna göre toplam aktivite skorları 0-4 arası olanlar minimal, 5-8 arası hafif, 9-12 arası orta, 13-18 arası olanlar ağır iltihabi aktivite olarak değerlendirilmiştir. Hastalara yapılan karaciğer

biyopsisi HAİ sonuçları incelendiğinde 36 hastada (%14,7) minimal iltihabi aktivite, 145 hastada (%59,2) hafif iltihabi aktivite, 57 hastada (%23,3) orta iltihabi aktivite ve 7 hastada (%2,8) da ağır iltihabi aktivite skoru olduğu saptanmıştır. Hastaların karaciğer biyopsi HAİ ortalaması  $6,84 \pm 2,45$  olarak tespit edilmiştir.

Hastaların almakta oldukları tedaviler incelendiğinde; 124 hastanın tenofovir disoproksil fumarat (TDF), 99 hastanın entekavir (ETV), 9 hastanın lamivudin (LAM), 7 hastanın telbivudin (LdT), 1 hastanın adefovir (ADV) ve 5 hastanın ise ETV+TDF kullanmakta olduğu görülmüştür. Bu çalışma döneminde tenofovir alafenamid (TAF) ülkemizde geri ödeme kapsamında olmadığı için bu tedaviyi kullanan hastamız yoktur. Hastaların aldıkları tedaviler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Günümüzde kullanılan tüm ilaçların hedefi HBV DNA'nın baskılanmasıdır. Bunun elde edilmesi için gereken HBV DNA baskılanma düzeyi iyi tanımlanmamış olmakla birlikte, ne kadar düşük olursa o kadar iyi şekilde yorumlanmaktadır (1). Çalışmamızda hastaların HBV DNA düzeyleri incelendiğinde;  $<20$  IU/ml düzeyinde olan hastalarımızın HBV DNA düzeylerinin baskılı olduğu kabul edilmiştir. Çalışmamızda bulunan 245 hastadan 227'sinin (%92,7) HBV DNA düzeyinin baskılı olduğu saptanmıştır. HBV DNA baskılanma sürelerine bakıldığında; 56 hastanın (%22,9) 5 yıldan uzun süredir, 113 hastanın (%46,1) 3 yıldan uzun süredir, 148 hastanın (%60,4) 2 yıldan uzun süredir, 186 hastanın (%75,9) 1 yıldan uzun süredir, 227 hastanın (%92,7) ise 1 yıldır HBV DNA düzeyinin negatif olduğu saptanmıştır. Hastanemizin aspartat aminotransferaz (AST) ve ALT normal değerleri ALT 0-55 U/L, AST 0-35 U/L'dir. Çalışmamızda bulunan 245 hastadan 242'sinin (%98,8)

**Tablo 1.** Hastaların karaciğer biyopsisi fibrozis evre sonuçları

Biyopsi evresi	Kişi sayısı
0	8
1	54
2	123
3	41
4	11
5 ve üzeri	8
Toplam	245

**Tablo 2.** Hastaların almakta olduğu tedaviler

Tedaviler	Kişi sayısı
Tenofovirdisoproksilfumarat (TDF)	124
Entekavir (ETV)	99
Lamivudin	9
Telbivudin	7
Kombine (TDF+ETV)	5
Adefovir	1
Toplam	245

ALT-AST düzeylerinin normal olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda 59 hastanın (%24) 5 yıldan uzun süredir, 120 hastanın (%49) 3 yıldan uzun süredir, 158 hastanın (%64,4) 2 yıldan uzun süredir, 199 hastanın (%81,2) 1 yıldan uzun süredir ve 242 hastanın (%98,8) ise 1 yıldır ALT-AST düzeylerinin normal seyrettiği tespit edilmiştir. Başvuru anında 29 kişide HBeAg pozitif, 216 kişide ise AntiHBe pozitif olduğu görülmüştür. HBeAg pozitif hastalardan 10 (%34,4)'unda tedavi sonrası HBeAg serokonversiyonunun gelişmiş olduğu görülmüştür. Bu hastaların tedavilerinin bir yılın sonunda kesilmesi planlanmıştır. Kalan 19 hastanın, HBeAg pozitifliğinin devam etmesi nedeniyle tedaviyi kesme kriterlerini karşılamaması sonucu tedavilerine devam edilmiştir. Çalışmada değerlendirilen toplam 245 hasta içerisinde fibrozis evresi 5 ve üzeri olan 8 kişi tespit edilmiştir. Bu 8 kişinin hepsinin AntiHBe pozitif olduğu görülmüştür. AntiHBe pozitif 216 hastadan 8'inin karaciğer biyopsi evresi 5 ve üzeri (siroz) olması nedeniyle bu hastaların da tedavileri kesilemeyeceği için tedavilerine devam etmesi gerektiğine karar verilmiştir. Kalan 208 hastanın HBV DNA baskılanma süresi ve ALT normalizasyon süresi değerlendirilerek almakta oldukları tedavilerinin kesilmesi planlanmıştır. Bu hastalar içerisinde 2 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 118, 3 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 87 ve 5 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 38 hastanın tedavilerinin kesilebileceği planlanmıştır.

## TARTIŞMA

Kronik hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada ve Türkiye'de siroz ve HCC'nin önde gelen nedenlerinden birisidir (3,4).

TKAD (Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği) tarafından ülkemizin genelini kapsayan toplum tabanlı bir viral hepatit prevalans çalışması olan TURHEP (Türkiye hepatit prevalans) çalışmasında 5471 kişiye ulaşılmıştır. Çalışma sonucunda HBsAg pozitif 218 kişi saptanmış, bu kişilerin yaş ortalaması 42,8 olarak bulunmuştur (5). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 572 KHB hastası incelenmiş, hastaların yaş ortalaması 43,4±12,4 yıl olarak tespit edilmiştir (6). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ortalama yaş 48 (21-77) olarak saptanmıştır.

Kronik hepatit B'nin cinsiyete göre ilişkisi incelendiğinde; Kakhki ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada %56,2 oranında erkeklerde, %43,8 oranında kadınlarda hepatit B tespit edildiği bildirilmiştir (7). Ülkemizde yapılan TURHEP çalışmasında KHB saptanan 218 kişiden 89 (%40,8)'u kadın, 129 (%59,1)'u erkek olarak saptanmıştır (5). Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada KHB olan 820 hasta incelenmiş, cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında %61,7 oranında erkek, %38,3 oranında kadın olduğu görülmüştür (8). Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2009 yılı verilerine göre hesaplanan 20 yaş üzeri Türkiye nüfusunun cinsiyet dağılımı ile karşılaştırıldığında erkek hasta oranının beklenenden daha fazla, kadın hasta oranının da beklenenden daha az olduğu görülmektedir. Türkiye genelinde erkeklerin tüm nüfusa oranı %50,2 iken KHB'li hastalarda bu oran %61,7'dir (9). Bizim çalışmamızda 245 hastanın 146'sının erkek (%59,5), 99'unun kadın olduğu saptanmıştır (%40,4). Literatürle uyumlu olarak HBV enfeksiyonu seroprevalansının erkeklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum erkeklerin risk faktörleri ile daha sık karşılaşmaları ve cinsiyetler arasındaki hormonal farklılığın HBV'nin S geninde bulunan 'glucocorticoid-responsive element' genom bölgesini etkilemesi ile ilişkilendirilebilir.

Kronik hepatit B'de karaciğer biyopsilerinin patolojik değerlendirilmesinde 1995 yılında Ishak tarafından tanımlanan modifiye HAI sistemi günümüzde altın standart olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde Konür ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 137 KHB hastası incelenmiş, yapılan karaciğer biyopsisi sonucunda; 25 (%18,2) hastada fibrozis saptanmamışken (evre 0), 77 (%56,2) hastada hafif fibrozis (evre 1-3) ve 35 (%25,6) hastada da belirgin fibrozis (siroz:evre 4-6) saptanmıştır (10). Çakal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 88 KHB hastası incelenmiştir. Karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi sonucu elde edilen fibrozis evre skorları baz alınarak F0-1 (yok/hafif), F2-4 (orta/şiddetli) ve F5-6 (siroz) olarak gruplandırılmış ve her bir grupta sırasıyla 20, 64 ve 4 hasta olduğu görülmüştür. Hastaların önemli bir bölümünün (%72,7) fibrozis evre skoru F2-4 olarak belirlenmiştir (11). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise 572 hastanın karaciğer biyopsileri değerlendirilmiştir ve tüm hastaların başlangıç fibrozis skoru ortalaması 2,3±0,82 saptanmıştır (12). Çalışmamızda hastaların

8'inde fibrozis olmadığı (%3,3), 177 (%72,2)'sinde hafif fibrozis, 52 (%21,2)'sinde orta fibrozis, 8 (%3,3)'inde ise ileri fibrozis olduğu saptanmıştır. Karaciğer biyopsi evrelerinin ortalaması ise  $2,14 \pm 1,09$  olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmının evre 2-3 olduğu görülmektedir. Hastaların büyük kısmının hafif fibrozis evresinde olması, tedaviyi kesme kriterlerinden olan düşük fibrozis evresi gerekliliğini sağlaması açısından önemlidir.

Xiu-Juan Chang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 320 KHB hastası incelenmiştir. Bu hastaların Knodell nekroinflamasyon skoru değerlendirildiğinde; 0-3 arası 57 kişi, 4-6 arası 104 kişi, 7-9 arası 114 kişi, 10-14 arası 55 kişi olduğu görülmüştür (13). Ülkemizde Şahin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 79 KHB hastası incelenmiş, ortanca HAI'nin 5 (4-6) olduğu saptanmıştır (12). Konür ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 102 hasta incelenmiş, HAI ile ilgili yapılan analizde 63 (%61,7) kişide HAI<6 iken 39 (%38,3) kişide HAI 6-18 olarak saptanmıştır (10). Çakal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 88 KHB hastası incelenmiştir. Hastalar nekroinflamatuvar aktivite derecelerine (Grade) göre G1-7 (hafif), G8-11 (orta) ve G12-18 (şiddetli) olarak gruplandırılmış ve her bir grupta sırasıyla 70, 14 ve 4 hasta olduğu görülmüştür. Hastaların önemli bir bölümünün (%79,5) nekroinflamatuvar aktivite derecesinin G1-7 olduğu saptanmıştır (11). Çalışmamızda karaciğer biyopsisi HAI sonuçları incelendiğinde 36 hastanın (%14,7) minimal iltihabi aktivite, 145 hastanın (%59,2) hafif iltihabi aktivite, 57 hastanın (%23,3) orta iltihabi aktivite ve 7 hastanın (%2,8) ise ağır iltihabi aktivite skoru olduğu tespit edilmiştir. Hastalarımızın karaciğer biyopsi HAI ortalaması  $6,84 \pm 2,45$  olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hafif iltihabi aktivitenin çoğunlukta olduğu görülmektedir. Bu durum karaciğer biyopsisi sonuçlarımızın çoğunda hafif fibrozis tespit edilmesi ile ilişkilendirilebilir.

Kronik hepatit B enfeksiyonu bulunan hastalar için tedavideki başlıca amaç hastalık progresyonunun ve HCC gelişiminin önlenmesiyle sağkalım ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir (1). Kronik hepatit B tedavisinde, pegile interferon (PEG-IFN) alfa-2a ve 2b, LAM, ADV, LdT, ETV, TDF ve TAF kullanım onayı almış ilaçlardır (14,15). Günümüzde en sık kullanılan ve güncel kılavuzlarca önerilen tedaviler ETV, TDF ve TAF'tır (1,16). LAM, ADV, LdT direnç için düşük genetik

bariyere sahip olmaları nedeniyle ilk seçenek olarak önerilmemektedir (17). Çalışmamızda 124 hastanın TDF, 99 hastanın ETV, 9 hastanın LAM, 7 hastanın LdT, 1 hastanın ADV, 5 hastanın ise ETV+TDF kullanmakta olduğu görülmüştür. Günümüzde yüksek genetik direnç bariyeri olması ve kılavuzlarda ilk tercih edilecek tedaviler olarak önerilmeleri nedeniyle en sık kullanılan iki ajan TDF ve ETV'dir. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunun bu ilaçları kullandığı görülmektedir.

Viral replikasyonun antiviral tedaviyle inhibisyonunun hastaların büyük çoğunluğunda KHB ile indüklenmiş nekroinflamatuvar aktiviteyi ve progresif fibrotik karaciğer süreçlerini ortadan kaldırarak HCC riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle tüm tedavilerin en önemli hedefi HBV DNA'nın baskılanmasıdır (1,18). Günümüzde kullanılan yüksek genetik direnç bariyerli ilaçlar ile HBV DNA baskılanma oranları çalışmalara göre değişmekle beraber 1.yılın sonunda ortalama %61-95, 2.yılın sonunda %80-92,9, 3.yılın sonunda %85,7-97, 4.yılın sonunda %90-100 ve 5.yılın sonunda ise %96-100 oranlarında olduğu görülmektedir (19-29). Çalışmamızda 56 hastanın (%22,9) 5 yıldan uzun süredir, 113 hastanın (%46,1) 3 yıldan uzun süredir, 148 hastanın (%60,4) 2 yıldan uzun süredir, 186 hastanın (%75,9) 1 yıldan uzun süredir, 227 hastamızın (%92,7) ise 1 yıldır HBV DNA düzeyinin negatif olduğu saptanmıştır.

Günümüzde HBeAg negatif KHB olup tedavi alan hastalarda tedavinin ne zaman kesileceğine dair net bir öneri yoktur. EASL 2018 kongresinde yayımlanan kılavuzda tedavi kesilmesi gündeme gelmiştir. Bu kılavuzda uzun süreli viral süpresyon (süresi ile ilgili kesin bir görüş birliği olmasa da en az 2 yıldır baskılı olması önerilmektedir) uygulanan hastalarda NA kesilmesi düşünülebilir. Sirozlu hastalar tedavi sonrası alevlenme ve hepatik dekompanseasyon riski nedeniyle bu stratejiden kaçınılmalıdır. NA tedavisinin durdurulması sadece tedavi kesilmesi sonrası takip edilebilen hastalara önerilebilir. Hastalar tüm bu kriterleri karşıladığında, HBsAg'nin nicelleştirilmesi; tedavi sonrası yanıt ve HBsAg kaybı olasılığı daha yüksek olan hastaların tanımlanmasına yardımcı olur. Nükleoz(t)id analoglarının kesilmesinin hedefi, tam iyileşme olarak kabul edilen HBsAg'nin kalıcı kaybıdır. Bir başka hedef, yeniden tedavi başlanmamasıdır. Bununla birlikte, HBsAg pozitifken hastalık

reaktivasyonu ortaya çıkabileceğinden, bu hastaların uzun süreli takibi gereklidir. NA tedavisi kesilmesinden sonra uzun dönemli sonuçları değerlendiren çoğu seriye göre hastaların yaklaşık %40-60'ına yeniden tedavi başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda HBsAg kaybı %0 ile %30 arasında bildirilmiştir. Ayrıca HBsAg kaybı, NA'nın kesilmesinden uzun bir süre sonra da ortaya çıkabilir. Kantitatif HBsAg seviyesi, reaktivasyon aşamasında HBsAg kaybı geliştirmek üzere olan hastaları tanımlamaya yardımcı olan bir belirteçtir (30-33). Ancak hastanemizde rutin olarak HBsAg titresi çalışılmadığından hastalarımız bu tetkikle değerlendirilememiştir.

Yapılan bir çalışmada daha önce LAM (tedavi süresi:89.3 hafta, aralık:52-243 hafta) ile tedavi edilen, tedavisi kesilen ve sonrasında en az 1 yıl boyunca takip edilen 188 KHB hastasının (83 HBeAg pozitif, 105 HBeAg negatif hasta), LAM tedavisi kesildikten sonraki HBV relaps insidansı %65,9 bulunmuştur. Aynı çalışmada tedavi kesildikten sonraki 6 yıl içindeki HBsAg kaybı oranı %24 olarak tespit edilmiştir. Cox regresyon analizi, başlangıçtaki düşük ALT düzeylerinin, tedavi sonundaki düşük HBsAg düzeylerinin ve daha uzun tedavi süresinin HBsAg kaybı için bağımsız belirleyiciler olduğunu göstermiştir. Yaşlılık, erkek cinsiyet ve tedavi sonu yüksek HBsAg seviyelerinin HBV nüksü için bağımsız belirleyiciler olduğu bulunmuştur. HBeAg negatif hastalarda, 120 ve 200 IU/ml'lik tedavi sonrası HBsAg titreleri; HBsAg kaybının sırasıyla %79,2'sinin (19/24) ve %93,3'ünün (28/30) tedavi sonrası sürekli yanıtını öngörebilmiştir. Tedavi sonrası HBsAg seviyesini belirledikten ve tedaviyi durdurduktan sonraki 6.ayda HBsAg azalması (>0,22 log IU/ml), HBsAg kaybı için bağımsız bir belirleyici olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, KHB hastalarında tedavi sonrası serum HBsAg düzeylerinin LAM tedavisinin durdurulmasının zamanlamasını yönlendirmede yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır (34).

Başka bir çalışmada ADV ile tedavi edilen (4 veya 5 yıl) ve serum HBV DNA'sı saptanamayan düzeyde olan ve normal aminotransferazları olan 33 HBeAg negatif KHB hastasının, gözlemsel bir kohort çalışması yapılmıştır. Çok değişkenli analize dayalı olarak; daha uzun süreli tedavi, tedavi sonrası ALT düzeyleri, daha önce interferon tedavisi almamış olmak ve tedavi sonrası düşük HBsAg seviyeleri, HBsAg klirensi ile anlamlı

şekilde ilişkili bulunmuştur (32).

Asya'da 156 hafta süreyle NA tedavisi alan 691 hastanın (ortalama 52,3 yaşında, %86'sı erkek, %44,6'sı sirozlu) APASL (Asya Pasifik Karaciğer Çalışma Birliği) tedavi kesme kriterlerine göre tedavileri kesilmiş ve daha sonra prospektif olarak takip edilmiştir. Başlangıç ve tedavi sonrası klinik ve viral özellikler, tedavi süresi, HBV DNA'nın negatifleşme süresi, ALT normalizasyon süresi, tedavi sonrası HBsAg ve HBsAg log azalma süresi, tedavi sonrası HBsAg klirensi olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Tedavi bırakıldıktan sonraki ortalama 155 (2-614) hafta boyunca 42 hastada HBsAg seroklirensi gelişmiştir. Cox regresyon analizinde sürekli yanıtı olan ve relaps olmayan tedavisi kesilen hastalarda HBsAg seroklirensini etkileyen faktörler; saptanamayan HBV DNA'sına daha kısa sürede (<12 hafta) ulaşılması, tedavi sırasında daha yüksek HBsAg azalmasının (>1 log10) görülmesi, daha düşük tedavi sonrası HBsAg seviyesinin (<100 IU/ml) tespit edilmesi olarak belirtilmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonraki izlem sırasında sirozlu 308 hastanın 7'sinde hepatik dekompanseasyon gelişmiş, 3'ü de yeniden tedaviye rağmen hayatını kaybetmiştir (31).

KHB, enfekte hepatositlerin çekirdeklerinde cccDNA bulunması nedeniyle tamamen yok edilememektedir. İntrahepatik cccDNA'nın miktarını anlamak için karaciğer biyopsisi gerekirken, noninvaziv çalışılan bazı serolojik belirteçlerin intrahepatik viral replikatif aktiviteyi gösterebileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda, hepatit B çekirdeği ile ilişkili antijenin (HBcrAg), KHB'de hastalığın takibi ve prognozu için yeni bir serum belirteci olabileceği düşünülmektedir. Tedavi kesilmesi düşünülen hastalarda da kullanılabileceği öngörülmektedir. Tedavi kesilmesindeki HBsAg eşik düzeyleri henüz tanımlanmamıştır. Tedavinin kesilmesi sırasındaki intrahepatik cccDNA havuzunun, tedavi kesildikten sonraki sonuca etkisi bilinmemektedir. Çünkü çalışmaların hiçbirisinde tedavi sonu karaciğer biyopsi analizi bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi alan hastaların cccDNA havuz büyüklüğünün ve transkripsiyonel aktivite belirteçlerinin incelenmesi gereklidir (35). Serum hepatit B çekirdeği ile ilişkili antijenin (HBcrAg) ve/veya dolaşan viral RNA'ların niceliği, üzerinde çalışılması gereken iki önemli belirteç olarak görülmektedir. HBcrAg'nin, tedavi alan HBeAg negatif KHB hastalarında alt saptama sınırı

belirlenememiştir. Dolaşımdaki viral RNA'ların da günümüzde onaylanmış bir standart kantifikasyon testi yoktur.

Genel olarak, NA tedavisi kesildikten sonraki HBsAg kaybolma insidansı, tedavi aldığı dönemdeki insidanstan daha yüksek görünmektedir. NA tedaviye daha iyi ve hızlı yanıt veren hastalar tedavi kesilmesine de daha iyi yanıt vermektedir. Tedavi kesildikten sonra klinik nüks gelişen ancak yeniden tedavi başlanmayan hastalarda HBsAg klirens insidansı, tedavi başlanana göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durum tedavi edilmemiş geçici klinik nüksün, enfeksiyonun tedavisi için yeterli bağışıklık kontrolünü sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Bazı çalışmalarda NA'nın kesilmesinden sonra sonuçları tahmin edebilecek bağışıklık parametreleri değerlendirilmiştir. Prospektif bir çalışmada, uzun süreli NA tedavisi alan HBeAg negatif sirozu olmayan KHB hastalarının tedavileri kesilmiştir. Bu hastalarda tedavi kesildikten sonra bazı belirteçler çalışılmıştır. Tedaviyi bıraktıktan sonra 15 hastanın 13'ünde virolojik nüks yaşanmıştır. HBV DNA ve HBcrAg'nin yeniden ortaya çıkması; plazma tümör nekroz faktörü, interlökin-10 (IL10), Interlökin-12p70 ve indüklenbilir protein-10 (CXCL10/IP-10)'un indüklenmesiyle ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda bu mediyatörlerin indüklenmesi sonraki aşamada HBsAg'de azalma ile ilişkili bulunmuş ve 3 hastada (%20) uzun süreli takip sonrası HBsAg kaybı yaşanmıştır (36). Gill ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında NA tedavisiyle (>24 ay) viral olarak baskılanmış hastaların tedavi kesilmeden önce ve tedavi kesildikten sonraki durumları incelenmiştir. Araştırmada normal ALT'ye sahip olan (<80 IU/ml) stabil hastalar ve tedavi sonrası yükselmiş ALT'si olan (>150 IU/ml) viral rebound gerçekleşen hastalar olmak üzere iki hasta grubunu değerlendirmişlerdir. İmmünolojik analizler sonucunda, NA kesildikten sonra, dolaşımdaki HBV'ye özgü T hücreleri saptanabilir düzeydeki hastaların HBV replikasyonunu kontrol ettiğini ve hepatik alevlenme olmadığını göstermişlerdir. Viral kontrolü olmayan, karaciğer alevlenmesi gelişen hastalarda ALT yüksekliği ile ilişkili olarak serum CXCL10 ve IL-10 düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ancak bu çalışmaların küçük boyutlu olması nedeniyle spesifik bir sitokin tipi veya HBsAg azalmasını öngören spesifik bir profil tanımlanamamıştır.

Tüm bu bilgiler değerlendirildiğinde çalışmamızda 2 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 118 hasta, 3 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 87 hasta ve 5 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 38 hastanın tedavilerinin kesilmesi planlanmıştır. Şu anda bu konu ile ilgili kesin kriterler olmaması, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış kesin testler bulunmaması, tedavileri kesilen hastaların takibi ile ilgili sorunlar bulunması nedeniyle hastalarımızın tedavileri sonlandırılmamıştır. İlerleyen süreçte bu konuyla ilgili yeni veriler ışığında hastalarımızın tekrar değerlendirilmesi planlanmıştır.

## SONUÇ

Sonuç olarak etkili ve uzun süreli NA tedavisi almış hastaların, almakta oldukları tedavilerinin kesilmesi gündeme gelmiştir. Tedavi kesilmesi durumu seçilmiş HBeAg negatif KHB'li hastalarda fonksiyonel kür veya tedavisiz sağkalım elde etmek için umut verici görülmektedir. Aynı zamanda bu durum, KHB'li hastaların takibinde bilime önemli katkı sağlayabilecek bir gelişme olarak değerlendirilebilir. Tüm bunlara ilaveten NA tedavisini kestikten sonra hastaların takip algoritmasını belirlemek ve gerekli durumlarda yeniden tedaviye başlamak için sensitif ve spesifik göstergeler oluşturmak amacıyla büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

1. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2017;67:370-98.
2. Tabak F, Kandemir ÖF, Dökmetaş İ, Tosun S. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2017.
3. Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In: Bennett J, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principle and practice of infectious disease*. Saunders 2005;2:2059-86.
4. Pawlowsky J-M. Chronic Viral and Autoimmune Hepatitis. In: Goldmann L, Schafer A, editors. *Goldman's Cecil Medicine*. 25 ed: Elsevier; 2015: 1000-6.
5. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U,

- et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection* 2015;21:1020-6.
6. Bulut R, Kepenek Kurt E, Kandemir B, Erayman İ, Bitirgen M, Kronik Hepatit B Hastalarında Antiviral Tedavi Sonuçları ve Tedavi Esnasında Görülen Yan Etkiler. *Klimik Dergisi* 2021; 34(3): 192-7.
7. Kakhki TD, Bigari B, Azarkar G, Ziaee M. Follow-Up of Chronic Hepatitis B Carriers: A Cross-Sectional Descriptive-Analytical Study. *Modern Care Journal* 2017;14.
8. Baş B. Hepatit B prevalansı ve aile içi bulaşım yolları. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2017;16:12-7.
9. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1986;83:1627-31.
10. Konür Ş, Bilgili MA. Kronik hepatit B hastalarında 25-OH vitamin D düzeyi ile Karaciğer Histopatolojisi Arasındaki ilişkisi. *Van Tıp Derg* 28(2): 238-42
11. Çakal B, Çavuş B, Atasoy A, Örmeci A, Bulakçı M, Güllüoğlu M, et al. Kronik hepatit B hastalarında serum IL-17 düzeylerinin değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Derg* 2021;84:68-75
12. Sahin A, Namıduru M, Balkan A, Karaoğlan İ, Gulsen MT. Assessment of histopathological alterations in patients with chronic hepatitis B infection following long-term oral antiviral therapy. *Saudi Med J* 2018;39:999-1005.
13. Chang XJ, Sun C, Chen Y, Li XD, Dong Z, Bai WL, et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with serum hepatitis B core-related antigen in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2019;25:4764-78
14. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2012;57:167-85
15. Tabak F, Kandemir ÖF, Dökmetaş İ, Tosun S. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, Viral Hepatit Savaşım Derneği (VHSD) 2017:16-39
16. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-83
17. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wurstthorn K, Thomadakis C, Toulomi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology* 2016;63:1481-9
18. Başarır İ, Likhani S, Soyaltın UE. Kronik aktif hepatit B tanılı hastalarımızın tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2013;12:58-65
19. Guzelbulut F, Ovünç AO, Oetinkaya ZA, Senates E, Gökden Y, Saltürk AG, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2012;59:477-80
20. Tang L, Covert E, Wilson E, Kottlil S. Chronic Hepatitis B Infection A Review *JAMA* 2018;319(17):1802-13
21. Bilge Ü, An BK, Gümürdülü Y, Soylu A, Akin MS. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos (t) ide-naive patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:247-52
22. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M, Wong DK, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian metaanalyses. *Gastroenterology* 2010;139(4), 1218-29
23. Cunha-Silva M, Marinho FR, Oliveira PF, Lopes TM, Seva-Pereira T, Lorena SL, et al. Retrospective analysis of hepatitis B virus chronic infection in 247 patients: clinical stages, response to treatment and poor prognostic factors. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2017;21(4), 441-7
24. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Facchetti F, Fargion SR, Colombo M. 2-year effectiveness and safety of tenofovir in 302 NUCnaive patients with chronic hepatitis B: a multicenter European study in clinical practice. *Hepatology* 54 (Suppl.), 1041A
25. Lampertico P, Viganò M, Soffredini R, Facchetti F, Minola E, Fracassetti O, Suter F, et al. Entecavir monotherapy in 418 nuc-naive patients with chronic hepatitis from field practice: high efficacy and favorable safety profile over 3 years of treatment. *AASLD 2011, Poster (1)*.
26. Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice. *J Viral Hepat.* 2012 Jun;19(6):377-86
27. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140(1):132-43
28. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, Flisiak R, Germanidis G, et al. Five years of treatment with tenofovir DF for chronic hepatitis B infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. 62nd Annual meeting of the American association for the study liver diseases, Nov 4- 8, 2011, Poster Number: 1375
29. Pan CQ, Hu KQ, Yu AS, Chen W, Bunchornravit C, Reddy KR, et al. Response to tenofovir monotherapy in chronic hepatitis B Patients with prior suboptimal response to entecavir. *J Viral Hepat* 2012;19(3):213-9.
30. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Su TH, Siakavellas S, Liu CJ, Kourikou A, et al. Significance of definitions of relapse after discontinuation of oral antivirals in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *hepatology* 2018;68:415-24.
31. Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen I, Liaw YF. Incidence and predictors of HBsAg seroclearance after cessation of nucleos (t) ide

analogue therapy in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017; 64

**32.** Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. 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. e1.

**33.** Berg T, Simon K-G, Mauss S, Schott E, Heyne R, Klass DM, et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients–FINITE study. *Journal of hepatology* 2017;67:918-24.

**34.** Chen CH, Lu SN, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Changchien CS, et al. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. *J Hepatol* 2014;61:515-22.

**35.** Testoni B, Levrero M, Zoulim F. Challenges to a Cure for HBV Infection. *Semin Liver Dis* 2017;37:231-42.

**36.** Höner zu Siederdisen C, Rinker F, Maasoumy B, Wiegand SB, Filmann N, Falk CS, et al. Viral and host responses after stopping long-term nucleos (t) ide analogue therapy in HBeAgnegative chronic hepatitis B. *The Journal of infectious diseases* 2016;214:1492-7.