

Kronik Hepatit B, Doğal Seyri Ve Hasta Takibi

Ceren Atasoy Tahtasakal
SBÜ. Şişli Hamidiye Etfal EAH.
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Sunum planı

Tarihçe

Epidemiyoloji

Tanı

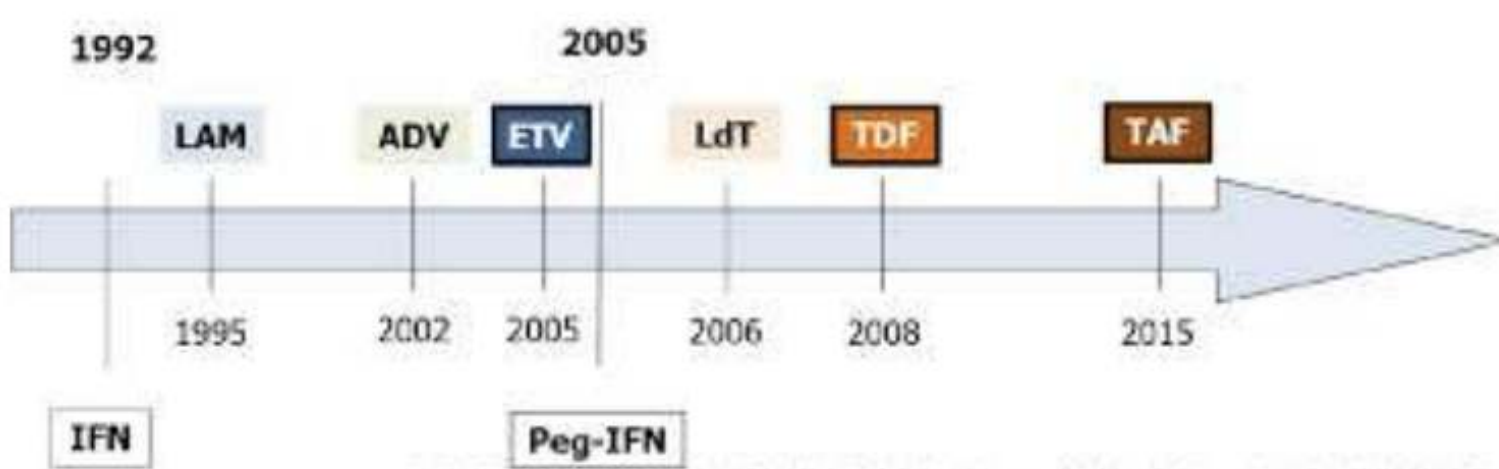
Doğal seyir

Tedavi

Tarihçe

- 4.500
1980'de ilk aşı denemeleri
- 1981'de ilk aşı
Maurice Hilleman
- 1986'da rekombinan aşı
- 1885'te
Bremen'de 1883'te bir çiçek hastalığı salgını, 1.289 tersane çalışanı diğer insanlardan elde edilen lenf ile aşılandı. Birkaç hafta sonra, hatta sekiz ay sonrasına kadar, aşılanan işçilerin 101'li oranında çiçek hastalığına yakalandıkları görüldü.

- NIH'te
defa
- 1970



DOI: 10.3748/wjg.v29.i25.3964 Copyright ©The Author(s) 2023.

5.

mesiyle ilk

Epidemiyoloji

- DSÖ, 2019'da 296 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonuyla yaşadığını ve her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyonun olduğunu tahmin ediyor.
- 2019 yılında hepatit B, çoğunluğu siroz ve hepatoselüler karsinomdan olmak üzere tahmini 820.000 ölümlle sonuçlandı.

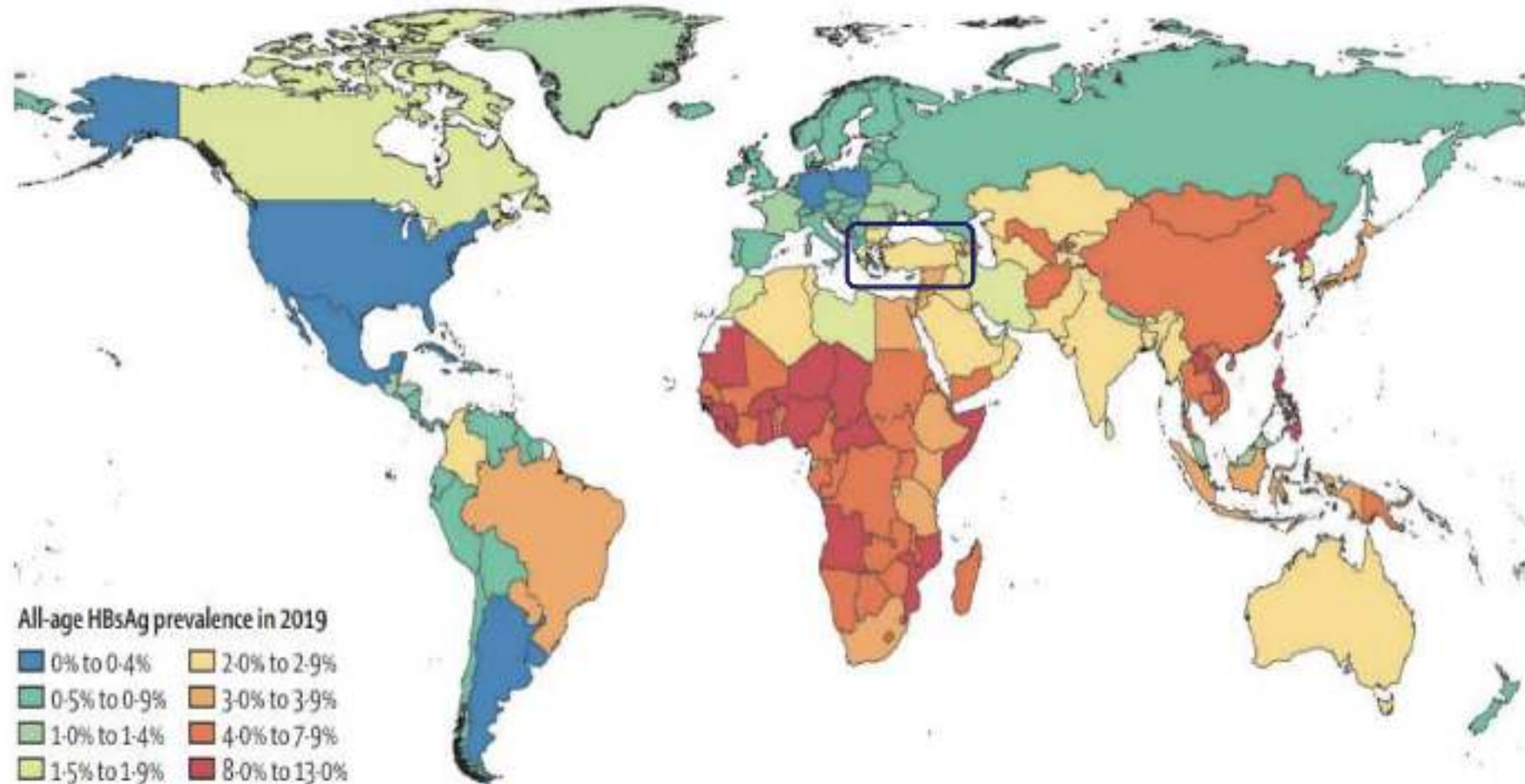
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

- Ülkemiz verilerine göre 18 yaş üstünde olan her üç kişiden biri HBV ile enfekte veya HBV enfeksiyonu geçirmiş durumdadır.
- Siroz olgularının %30-40'ından, karaciğer kanserinin %40-50'sinden sorumludur.
- 2012-2016 arasında karaciğer transplantasyonu olgularının yaklaşık yarısından fazlası viral hepatitler nedeniyledir

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. Clin Microbiol Infect 2015;21:1020–6

Wen-Juei Jeng, George V Papatheodoridis, Anna S F Lok

Global HBsAg veya KHB virus infeksiyonu prevalansı

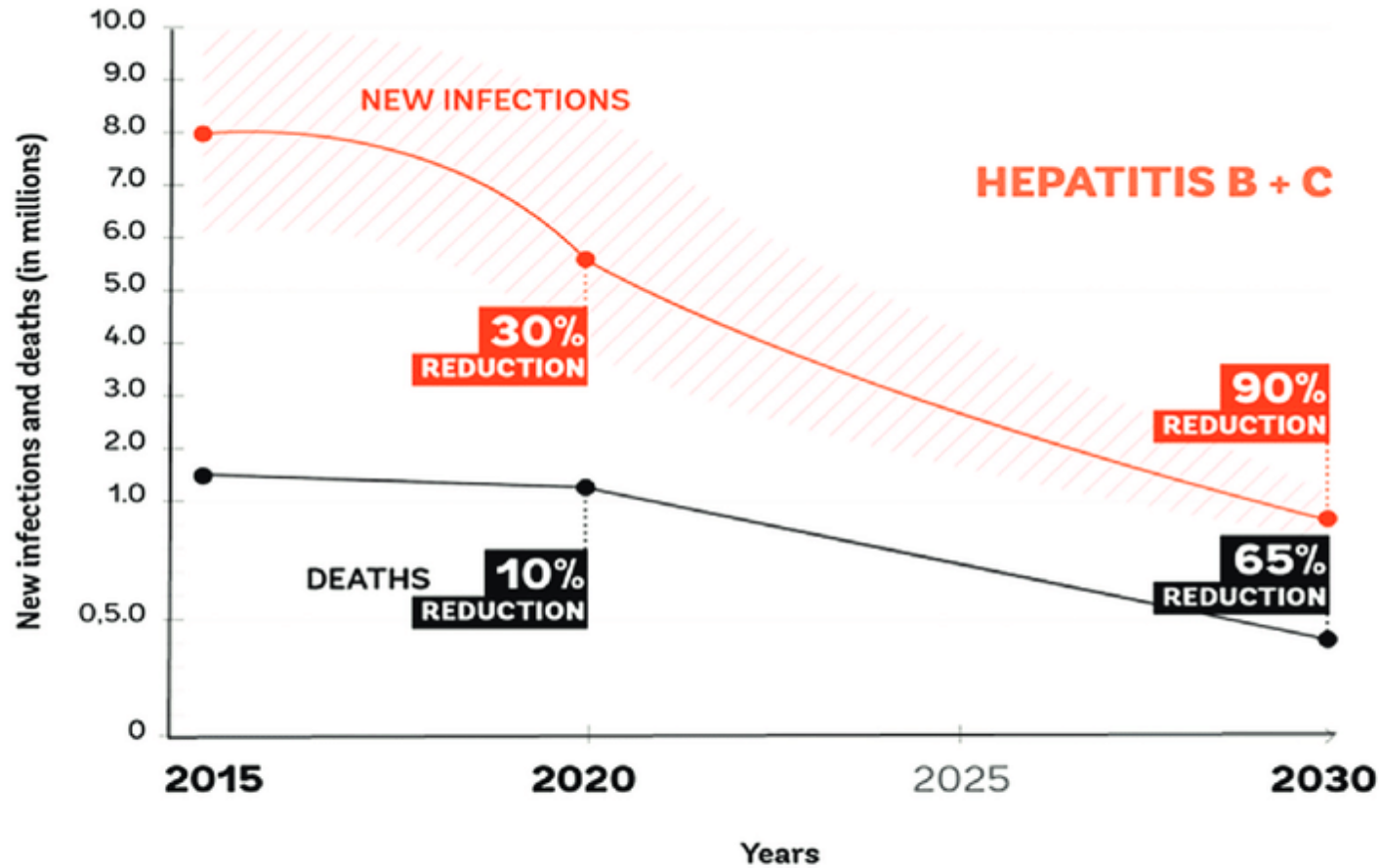


Lancet. 2023; 401: 1039–52.

Epidemiyoloji

- Ülkemizde %0.8 ile %5.7 arasında
- Ege ve Marmara Bölgesi'nde %3.4,
- İç Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz Bölgesi'nde %4.8,
- Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %6.2 oranında pozitiflik

DSÖ, Global sağlık stratejisi, 2030



6-10 million new infections (in 2015) to 900,000 infections (by 2030)

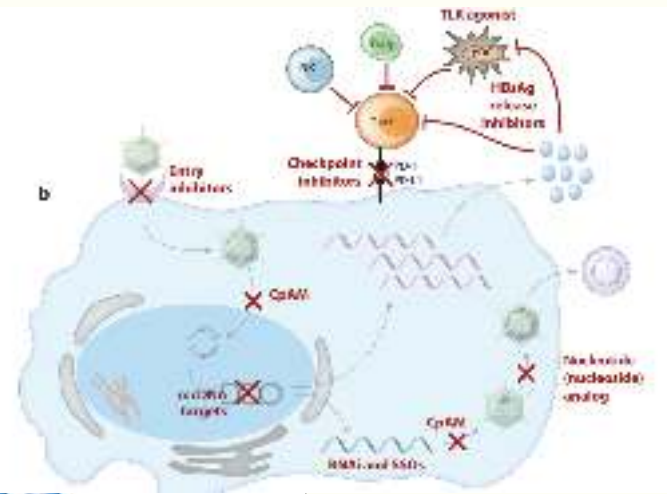
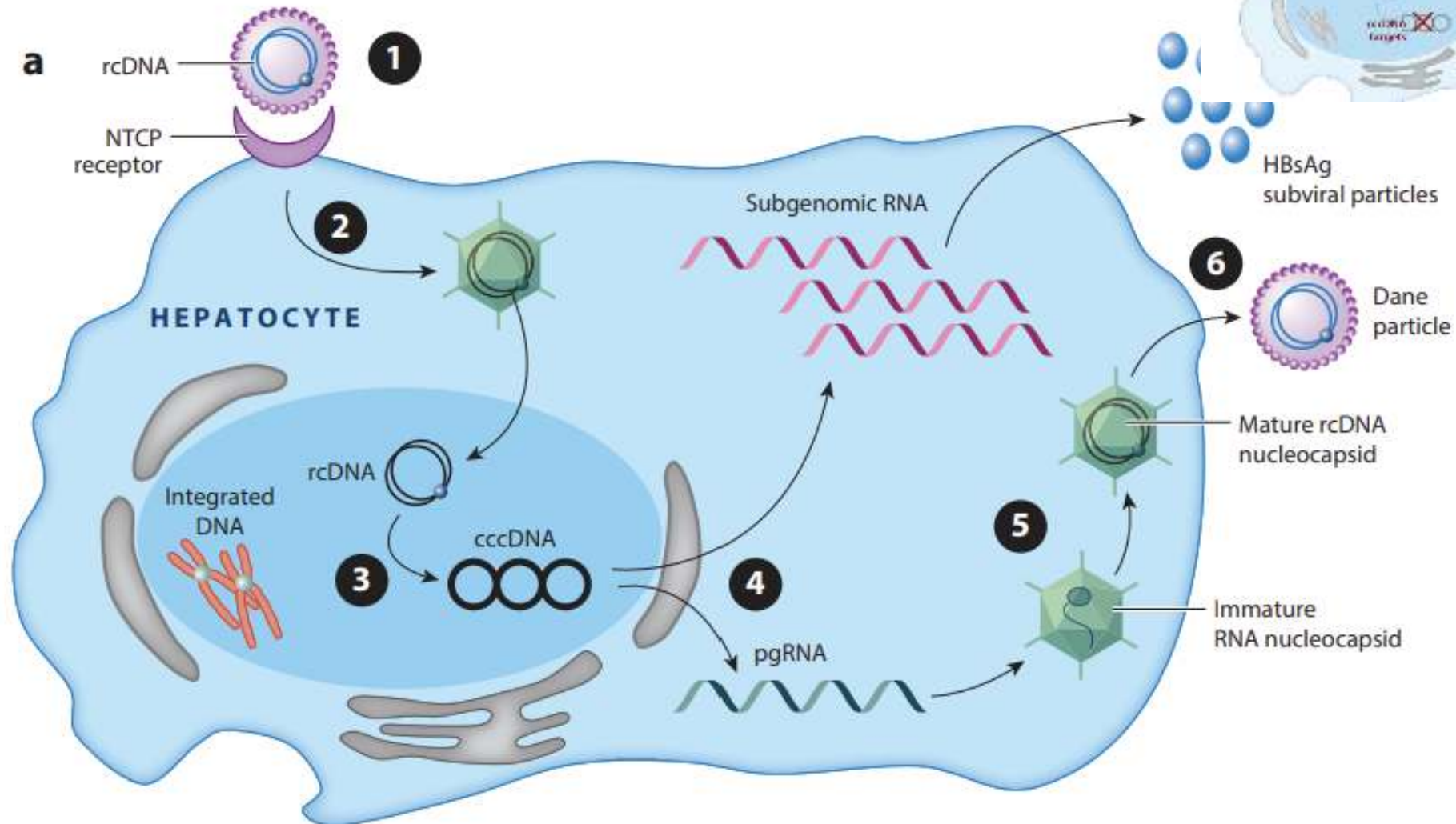
1.34 million deaths (in 2015) to under 500,000 deaths (by 2030)

Kimler taramalı?

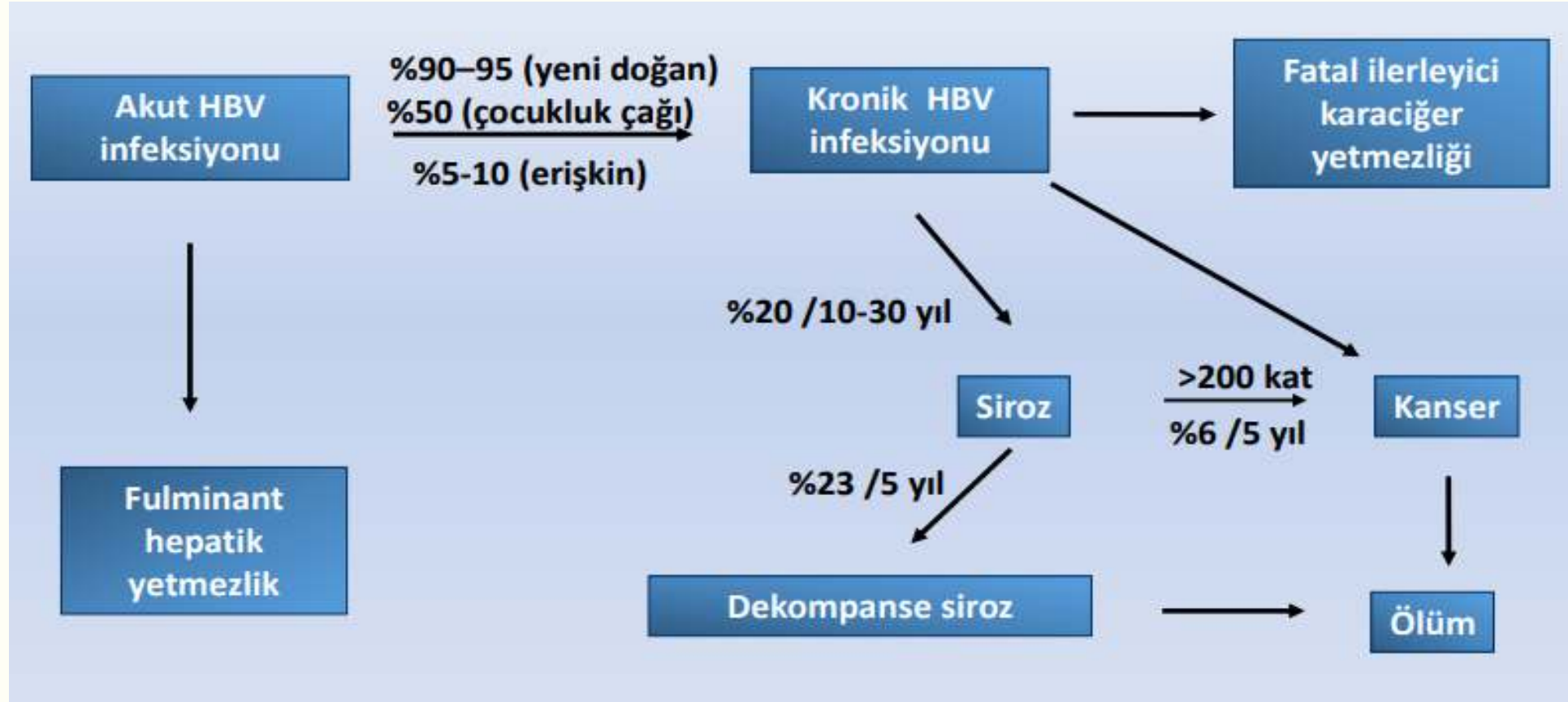
CDC 2023;

- 18 yaş ve üzeri tüm yetişkinleri yaşamları boyunca en az bir kez
- Aşılama durumuna ve test geçmişine bakılmaksızın hamileleri her hamilelik sırasında
- CYBH öyküsü, çok eşli ve hepatit C virüsü enfeksiyonu olan kişileri kapsayacak şekilde genişletilmesi
- Riskin açıklanmasına bakılmaksızın HBV testi talep eden herkese test yapın

Patogeneze



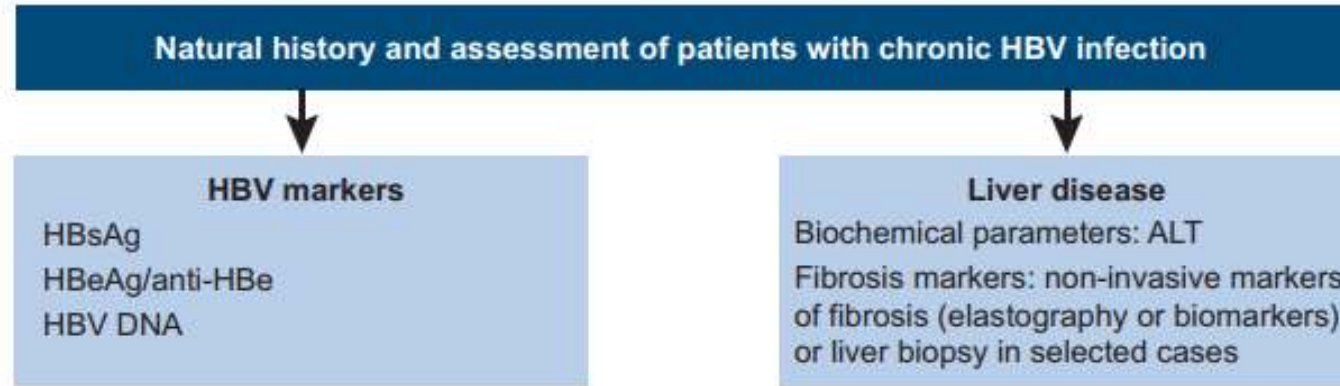
Doğal seyir



HBV ile konağın bağışıklık sistemi arasındaki dinamik bir etkileşimdir.

Yeni terminoloji- EASL 2017

5 faz;



	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml ^{°°}	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Fig. 1. Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection based upon HBV and liver disease markers. *Persistently or intermittently. °°HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/ml in some patients without signs of chronic hepatitis.

Doğal seyir

Faz 1: HBeAg(+) kronik enfeksiyon fazı: İmmün Toleran Dönem:

İnfeksiyonu doğumda ya da erken çocukluk çağında alanlarda.

İmmün sistem gelişimini tamamlayamadığından HBV ile infekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt verilemez ve virus çoğalmasını sürdürür.

HBeAg pozitif; HBV DNA düzeyi de yüksektir.

HBeAg'nin, "anti-core" immün yanıtına tampon tuzak görevi

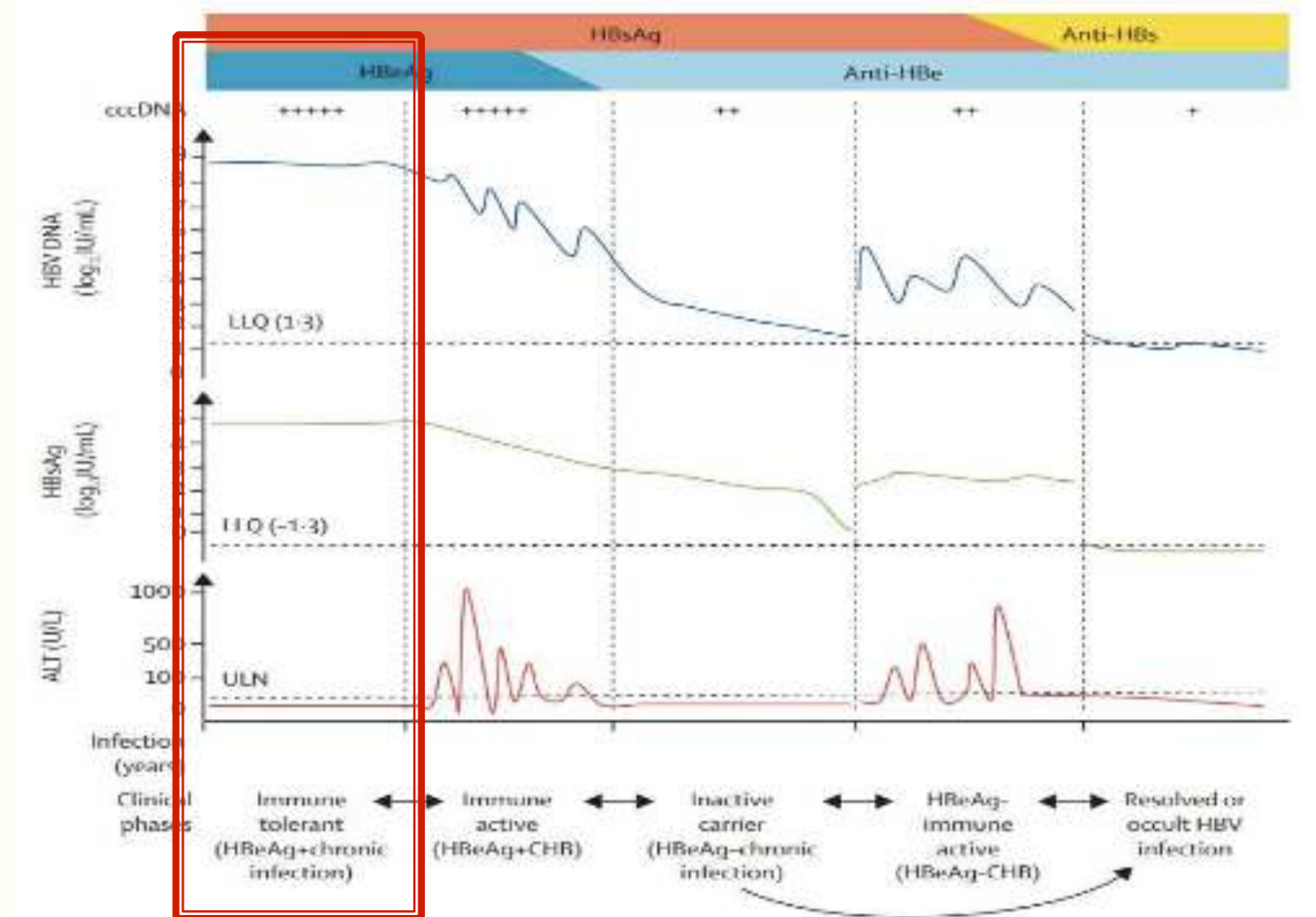
İmmün ynt az hepatosit hasarı - KCFT normal

Asemptomatik

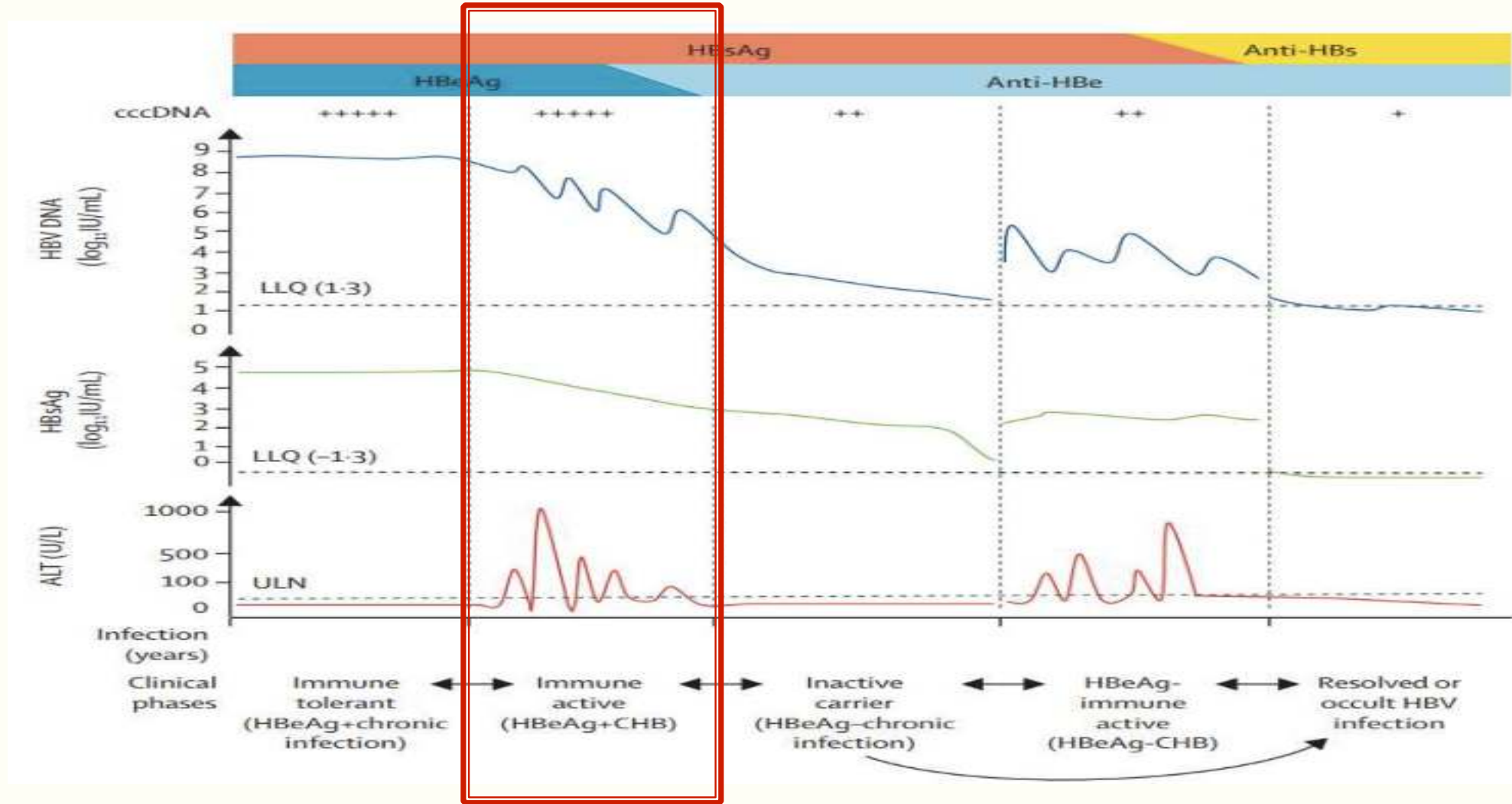
Rastlantı sonucu

Bulaştırıcılık yüksek

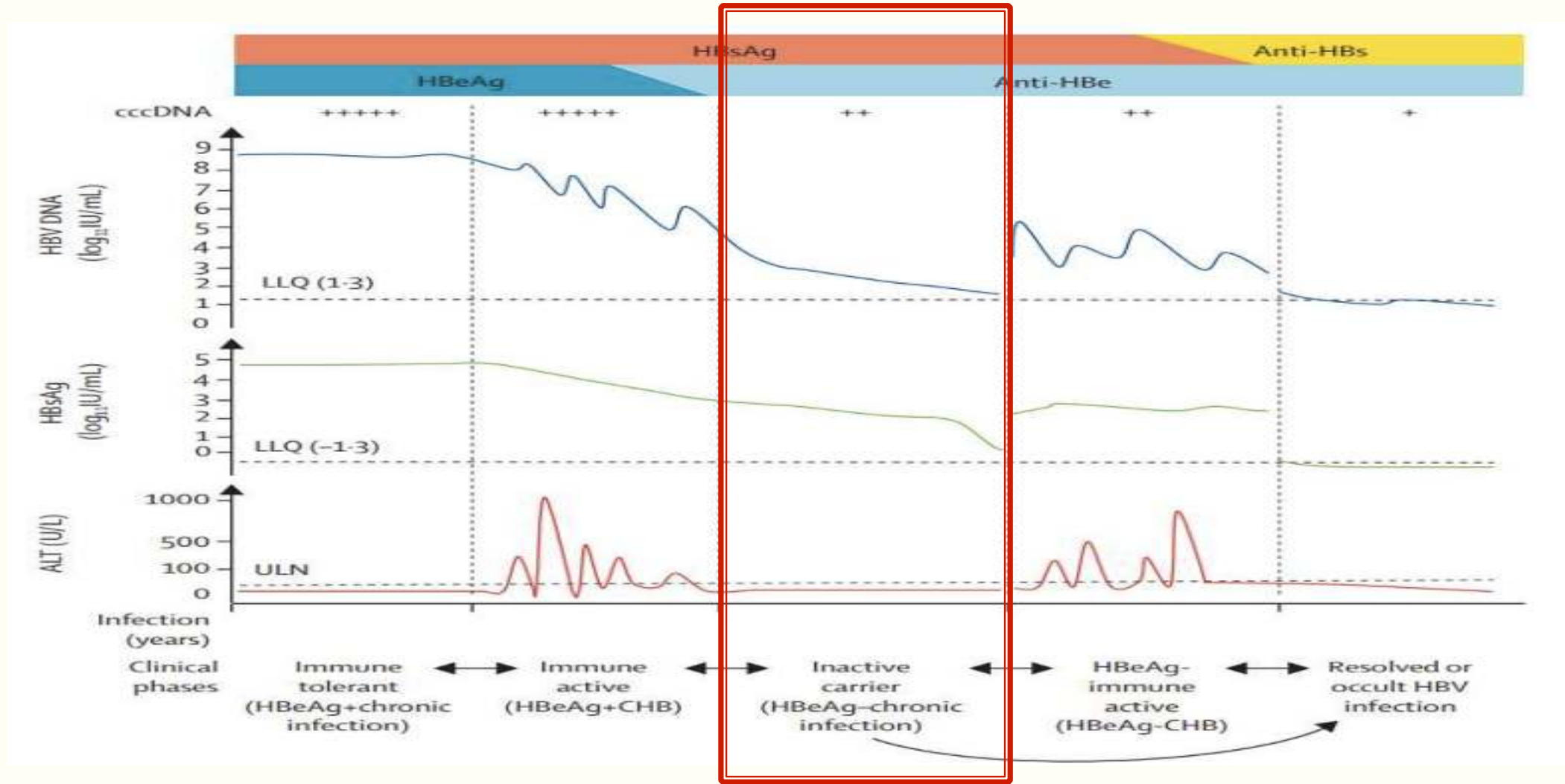
10-40 yıl



Doğal seyir



Doğal seyir



-
-
- Kronik hepatit B'de HBV DNA düzeyi dalgalanma gösterebileceği için, HBV DNA düzeyinin tek ölçümü ile inaktif HBsAg taşıyıcısı tanısı konulmamalıdır.
 - Hastalar ilk yıl 3 ay arayla ALT yönünden izlenmelidir. ALT seviyesi normal devam eden olgularda ise 6-12 ayda bir ALT düzeyi ölçülmelidir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında HBV DNA düzeyi 6-12 ay ara ile ölçülmelidir

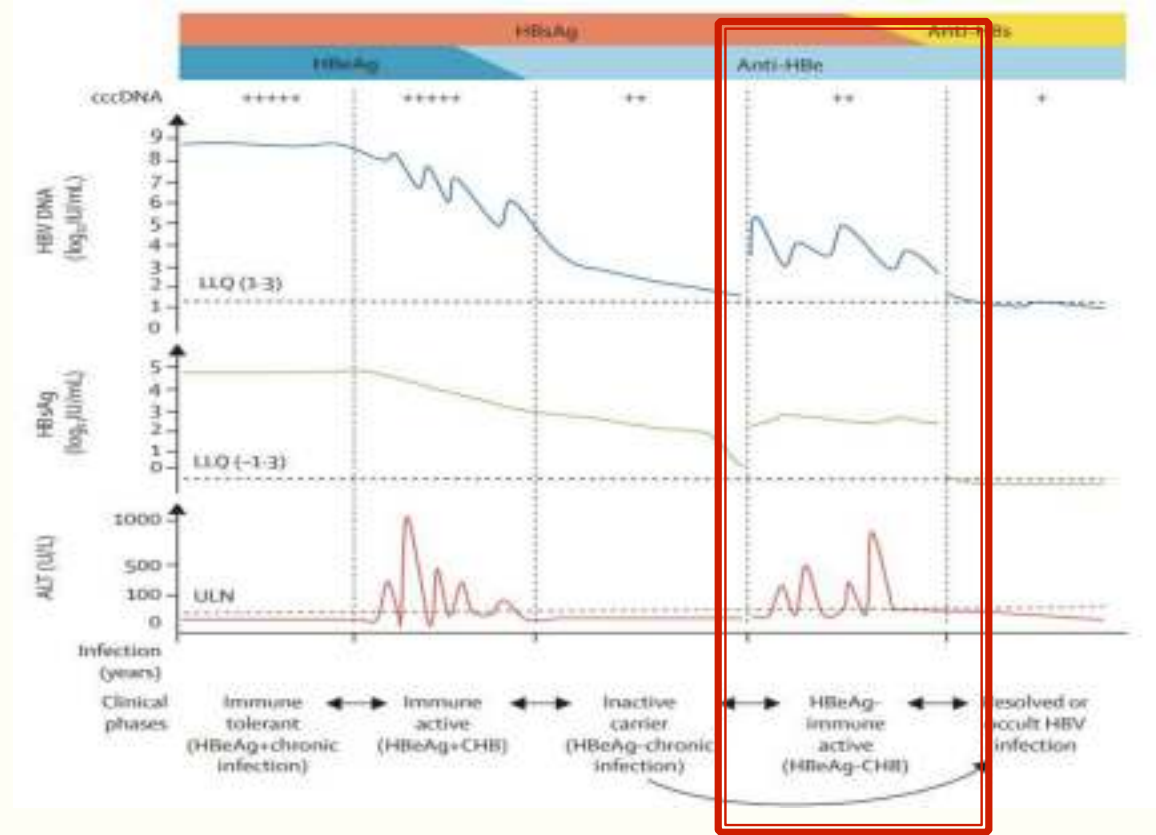
Doğal seyir

Faz 4: HBeAg(-) kronik hepatit fazı:

İnaktif döneme girdikten sonra muhtemelen HBV'nin antijenik yapısındaki değişmelerle ilişkili olabilecek bir replikasyon artışı ve bunu takiben oluşan immün yanıtla bir ALT yükselmesi görülebilir.

Karaciğerde yeniden hücre harabiyeti ve inflamasyon ortaya çıkar.

Bu dönem zaman zaman baskılanma, zaman zaman alevlenmelerle seyredebilir.



Faz 5: HBsAg-negatif faz: Occult hepatit B

Serum HBsAg negatifliği ve anti-HBc pozitifliği ile birlikte saptanabilir düzeyde veya saptanamayan antiHBs ile karakterizedir.

ALT N, HBV DNA genelde negatif, karaciğerde cccDNA

HIV ve HCV koenfeksiyonu, immünsüpresif durumlarda, gebelikte ve intravenöz ilaç kullananlarda daha sık , reaktivasyon riski

HBsAg kaybından önce siroz gelişmişse hastaların HSK riski açısından izlemine devam edilmelidir

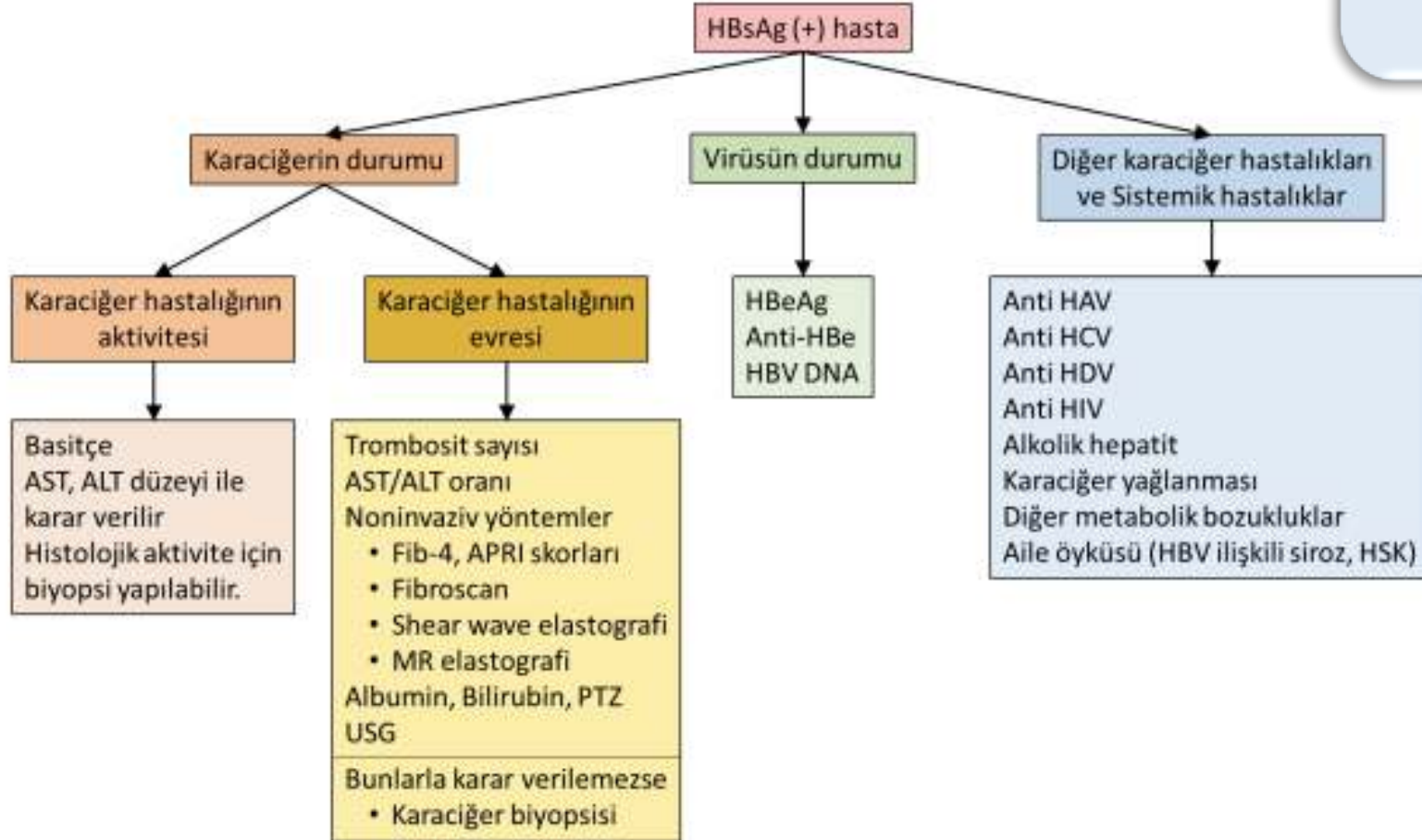
Doğal seyri etkileyen fakt6rler

- İnfeksiyonun yaşı
- Konak fakt6rleri
- ✓ Yaş, cinsiyet
(HSK için erkek/kadın oranı >5:1)
- Viral fakt6rler
- ✓ HBV genotipi, viral mutasyonlar, HBV DNA d6zeyi
- Diğer fakt6rler
- ✓ HCV, HDV, HIV koinfeksiyonu
- ✓ İmmünosupresyon, malignite, transplantasyon, kemoterapi
- ✓ Alkol bağımlılığı
- ✓ Karsinojenler (aflatoksin, sigara)

Hangi tetkikleri isteyelim?

TÜRKİYE HEPATİT B TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

2023



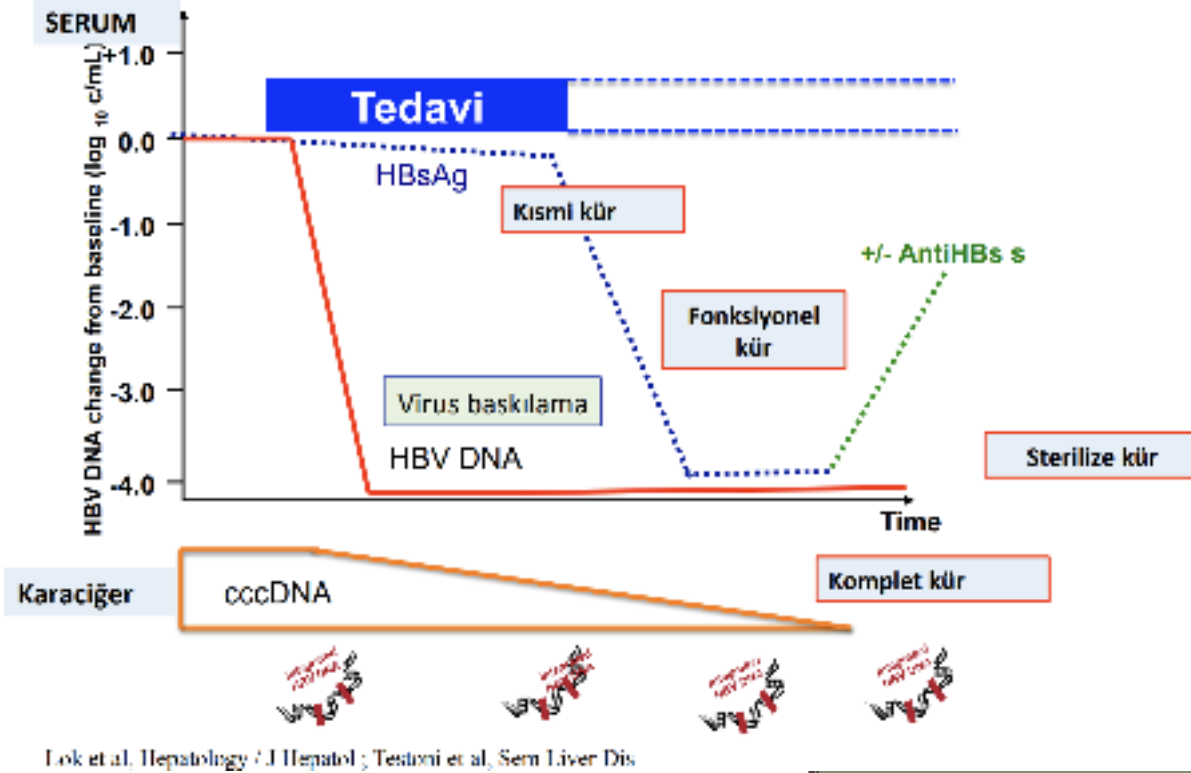
Kantitatif HBsAg 'qHBsAg'

- qHBsAg ile cccDNA düzeyleri korelasyon gösterir
 - HBV DNA düzeyi ile de ilişkili
- qHBsAg < 1000 İÜ/ml ise inaktif fazla ilişkili
- Tedaviyle veya spontan HBsAg kaybı
 - qHBsAg< 1000 İÜ/ml ise 4-6 yıl
 - <100iü/ml ise 1-3 yıl
 - <10 iü/ml ise daha kısa süre
- Akut hepatitte ilk dört haftada >%50 düşerse→iyileşme

Tedavi



Tedavide amaç



tedavisine ilerlemeyi durdurmak

HBV DNA ve HBsAg seroklirensi

“Fonksiyonel kür”

Hepatositte “de novo” cccDNA sentezi

“Komplet kür”

Tedavi başarısının kriterleri:

Kalıcı virolojik yanıt

Biyokimyasal düzelme

Histolojik düzelme

Komplikasyonların önlenmesidir.

Tedavi endikasyonları

- 1) HBV DNA ≥ 20.000 IU/mL ve en az 3 ay ara ile tekrarlanan 2 testte ALT $> 2 \times$ NÜS olanlar
- 2) HBV DNA ≥ 2.000 IU/mL ve en az 3 ay ara ile tekrarlanan testlerde ALT $>$ NÜS ve en az biri
 - 1) FIB-4 skoru $> 1,45$
 - 2) Karaciğer elastografisinde; Transient elastografi (FibroScan) > 8 kPa ya da Shear wave elastografi > 3.4 m/saniye
 - 3) MR elastografi $> 3,2$ kPa
- 3) HBV DNA pozitif olan siroz hastaları
 - Fib 4 skoru $> 3,25$ • FibroScan $> 12,5$ kPa • PTZ normalin üst sınırından > 3 sn uzun olması
 - Trombositopeni Özofagus varisleri • Assit • Karaciğer biyopsisinde siroz tanısı

Yukarıdaki özellikleri taşımayan, ama orta-ileri karaciğer bozukluğundan kuşkulanılan hastalarda karaciğer biyopsisi yapılarak karar verilir. Karaciğer biyopsisinde Ishak skorlamasına göre histolojik aktivite indeksi > 6 , fibroz evresi > 2 bulunduğunda tedavi başlanabilir

Tedavi endikasyonları

Karaciğer hastalığının derecesinden bağımsız olarak

4) HBV DNA >20.000 IU/ml, yaşı >35

5) Var
nöro

periferik
ilir

6) Aİ

Tedavi endikasyonu olmasa bile bulaşmayı engellemek için tedavi
verilir:

tanabilir

7) H

1) Gebeler

8) Cİ

2) Bulaştırma riski olan özellikle invaziv girişim yapan alanda çalışan
HBV ile enfekte sağlık çalışanları

Rehberler

Guidelines ^a	Patients without liver cirrhosis						Patients with cirrhosis	
	HBeAg positive			HBeAg negative			Regardless of HBeAg	
	HBV DNA (IU/ml)	Serum ALT ^b	Liver pathology	HBV DNA (IU/ml)	Serum ALT ^b	Liver pathology	Compensated	Decompensated
AASLD ⁶²	>20,000	≥2 times ULN	Not required	>2,000	≥2 times ULN	Not required	HBV DNA detectable regardless of ALT levels	HBsAg positive regardless of HBV DNA or ALT levels
	>20,000	1-2 times ULN	≥F2 or ≥A2	>2,000	>ULN	≥F2 or ≥A2		
APASL ⁶³	>20,000	≥2 times ULN	Not required	>2,000	≥2 times ULN	Not required	HBV DNA >2,000 IU/ml if normal ALT	HBV DNA detectable regardless of ALT levels
	>20,000	1-2 times ULN	≥F2 or ≥A2	>2,000	1-2 times ULN	≥F2 or ≥A2	HBV DNA detectable if elevated ALT	
EASL ⁶⁴	>20,000	>2 times ULN	Not required	>20,000	>2 times ULN	Not required	HBV DNA detectable regardless of ALT levels	HBV DNA detectable regardless of ALT levels
	>2,000	>ULN	At least moderate inflammation or fibrosis	>2,000	>ULN	At least moderate inflammation or fibrosis		
WHO ¹⁴⁸	≥20,000	≥ULN	Not required	≥20,000	≥ULN	Not required	Data on ALT or HBV DNA not required	Data on ALT or HBV DNA not required

Sağlık Uygulama Teblięi

SUT

!! Kc biyopsisi Őart !!

HBV DNA > 2000 IU /ml

HAI > 6, F > 2

Biyopsi için kontrendikasyon sebepleri:

PT de 3 sn den fazla uzama veya

Trombosit sayısı <80.000 /mm³ veya

Kanama eğilimini artıran hastalıklar veya

Kronik böbrek yetmezliği veya

Biyopsiye engel olacak konumda bir yer kaplayıcı lezyonun varlığı

Karaciğer sirozu

Gebelerde

Biyopsiye engel teŐkil edecek Şekilde ciddi yeti yitimine neden olan psikotik bozukluęu ve zeka gerilięi olan hastalarda karaciğer biyopsisi koŐulu aranmaz.

Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavinin Hemen Başlanması Gereken Hastalar

- Yaşamı tehdit eden karaciğer hastalıkları
 - Kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği
 - Dekompanse 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
- İlerleyici karaciğer hastalığı riski taşıyan hastalar

Tedavinin Hemen Uygulanması Gerekmeyen ve İzlenmesi Gereken Hastalar

İmmüntoleran Hastalar

İnaktif HBV Taşıyıcıları

İzole Anti-HBc IgG
Pozitifliği Olan Hastalar

Occult HBV Enfeksiyonu

Tedavi Seçenekleri

Interferon alfa

- Tedavide, sitotoksik T hücrelerini uyararak HBV antijenlerine verilen cevabı kuvvetlendirir.
- NK uyarısı, hücre içi antiviral mekanizmaları harekete geçirmek üzere interferona cevap genlerinin ekspresyonunu artırmaktadır.
- İnterferonun APOBEC3A-C ekspresyonunu artırarak cccDNA degradasyonuna yol açmasıdır.

Nükleozid ve nükleotid analogları (NA)

- HBV DNA polimerazı
- HBV DNA sentezindeki priming basamağını bloke ederek replikasyonu durdururlar.
- cccDNA'dan mRNA ekspresyonuna etkileri olmadığı için HBV antijenlerinin düzeyini azaltmazlar.

Hangi ajan ile tedavi?

Guidelines	HBeAg+ or HBeAg-	Compensated	Decompensated
<p>Peg IFN; HBeAg pozitif, viral yükü düşük olan (HBV DNA 2XNÜS) ALT normal olan veya HBV DNA > 10⁹ IU/ml olanlara Dekompanse siroz</p> <p>Oral antiviraller; Viral yükü >2000 IU/ml olan hastalarda potent ilaçlar Tenofovir disoproksil/alefenamid veya entekavir</p>			
APASL 2015	TDF, ETV, or Peg-IFN	Peg-IFN for well-compensated disease	TDF or ETV
İlaç	Doz	Süre	
Peginterferon alfa-2a	135-180 µg-haftada bir kez	48 hafta	
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg-haftada bir kez	48 hafta	
Lamivudin	100 mg/gün	*	
Entekavir	0.5-1 mg/gün	*	
Tenofovir disoproksil fumarat	245 mg/gün**	*	
Tenofovir alafenamid fumarat	25 mg/gün	*	

Tedavi etkinlikleri

	Pegylated interferon alfa 48-52 weeks (post therapy)		Entecavir (on therapy)		Tenofovir disoproxil fumarate (on therapy)		Tenofovir alafenamide (on therapy)	
	6 months	3 years	1 year	7-10 years*	1 year	10 years†	1 year	5 years‡
HBeAg positive								
ALT normalisation	32-41%	57%	68%	78-79%	68%	78%	72%	76%
HBeAg seroconversion	29-32%	35%	21%	38%	21%	27%	10%	27%
HBV DNA undetectable§	7-14%	25%	67%	80-97%	76%	98%	64%	93%
HBsAg clearance	3-7%	11%	2%	4%	3%	5%	1%	1%
HBeAg negative								
ALT normalisation	59%	31%	78%	78-79%	76%	83%	83%	76%
HBV DNA undetectable§	19%	23-26%	90%	80-97%	93%	100%	94%	93%
HBsAg clearance	4%	8-14%	0	4%	0	3%	0	1%

Tedavi etkinlikleri



Viral Hepatitis

Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients

Tung-Hung Su, Tsung-Hui Hu, Chi-Yi Chen, Yi-Hsiang Huang, Wei-Ting Tsung, Chang-Ching Lung, Lei, Seung-Kwon Yoon, Samuel S. Lee, Henrique Sergio M. Coelho

lik, histolojik ve elastografik fibrozunda ve hatta sirozda

ıl sonra bx kontrolü, şme (Knodell nekroinflamatuvar skorunda \geq

Tenofovir disoproxil fumarate reduces hepatocellular carcinoma, decompensation and death in chronic hepatitis B patients with cirrhosis

Ken Liu, Jonggi Choi, An Le, Terry Cheuk-Fung Yip, Vincent Wai-Sun Wong, Stephen Lam Chan, ... (11 haftada) ...

Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B

Prof Patrick Marcellin, MD • A • F • P • Prof William Sievert, MD • Prof Ira M. J.

Similar risk of hepatocellular carcinoma during long-term entecavir or tenofovir therapy in Caucasian patients with chronic hepatitis B

George V. Papatheodoridis • George N. Dalekos • Ramazan Idilman • ... Harry L.A. Janssen •

Thomas Berg • Pietro Lampertico • Show all authors

ilemesi (Ishak ... lu 96 hastanın

Tedavi sonlanım noktası

İdeal Sonlanım:

- HBeAg pozitif/negatif hastalarda HBsAg kaybı/Anti-HBs serokonversiyonu

Ulaşılabilir Sonlanım:

- HBeAg negatif hastalarda tedavi sonrası kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıt HBeAg pozitif hastalarda kalıcı Anti-HBe serokonversiyonu

Kabul Edilebilir Sonlanım:

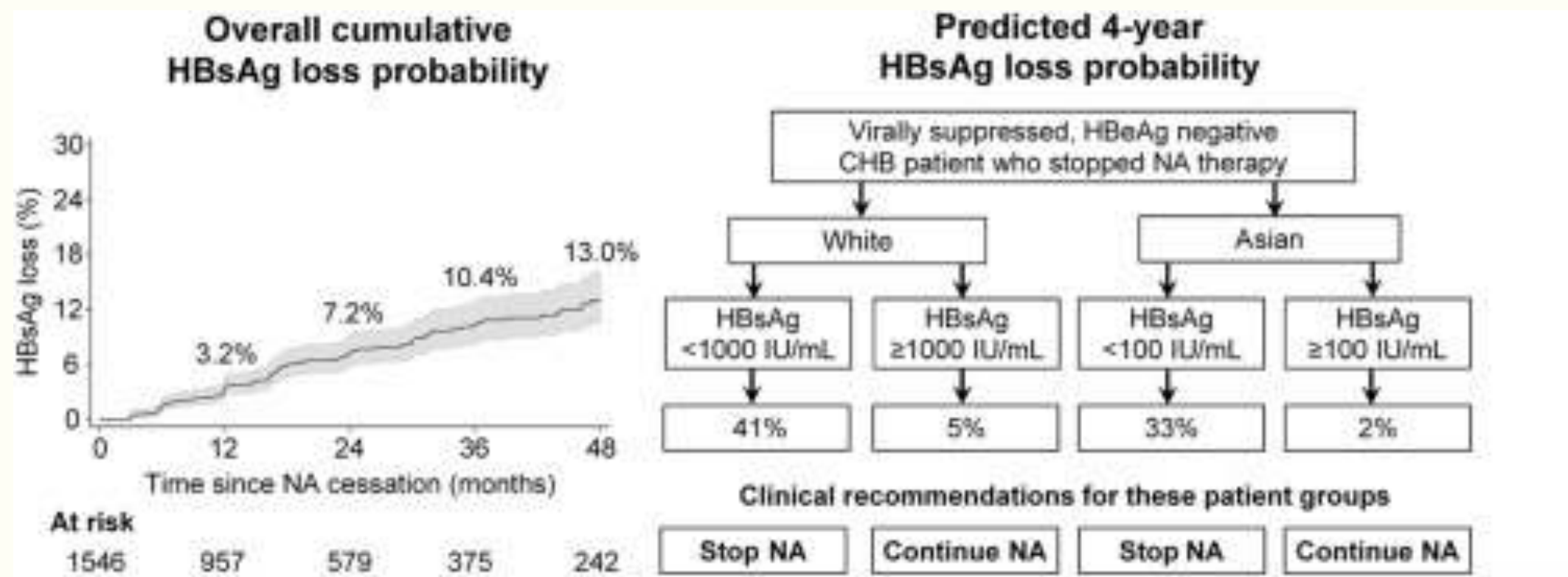
- Sürekli virolojik iyileşme (Hassas PCR ile saptanamayan HBV DNA düzeyleri)

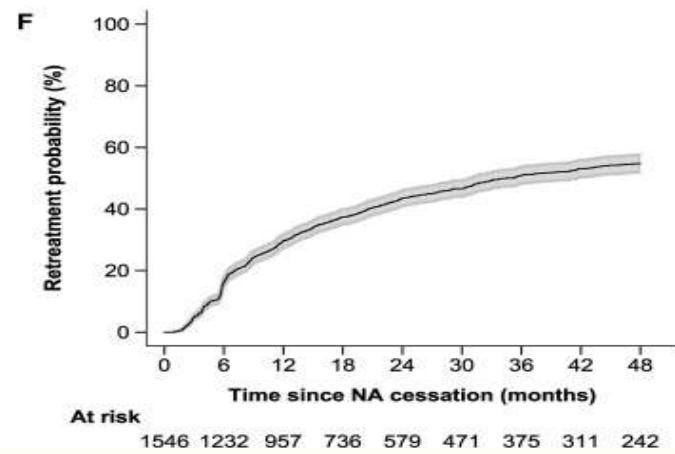
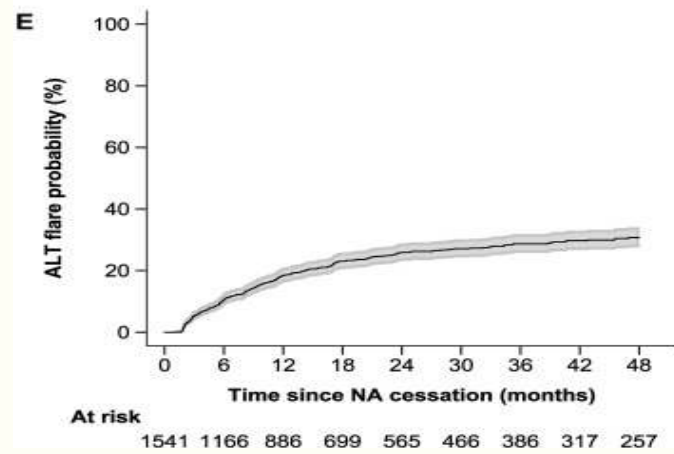
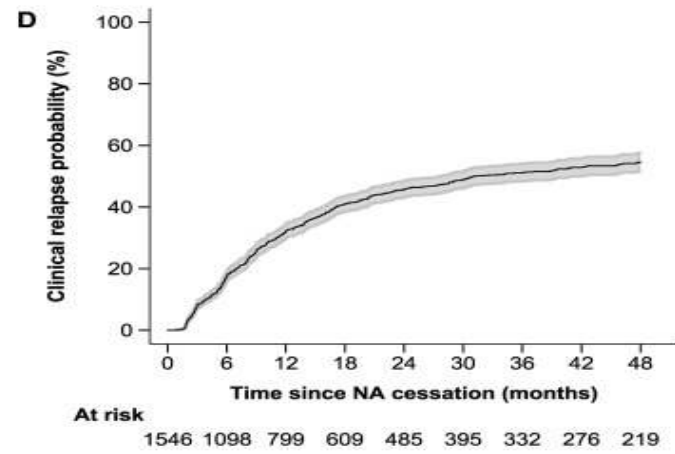
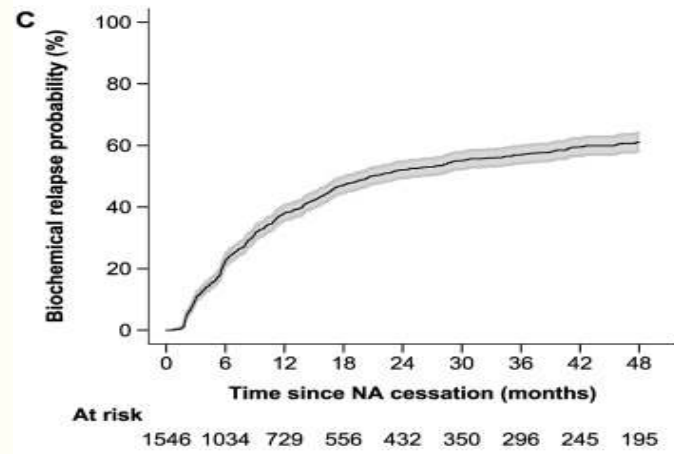
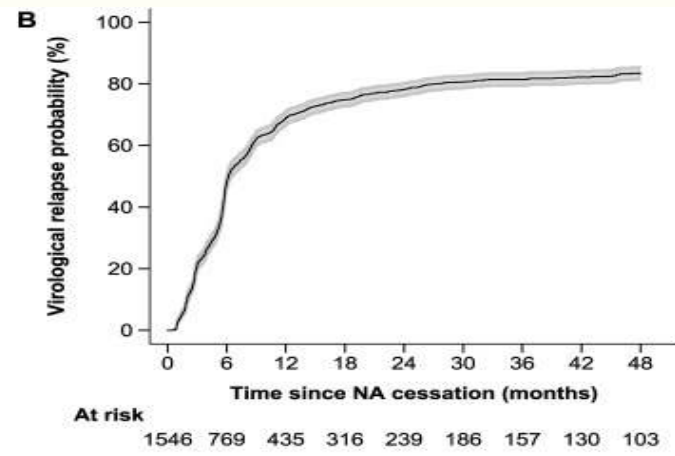
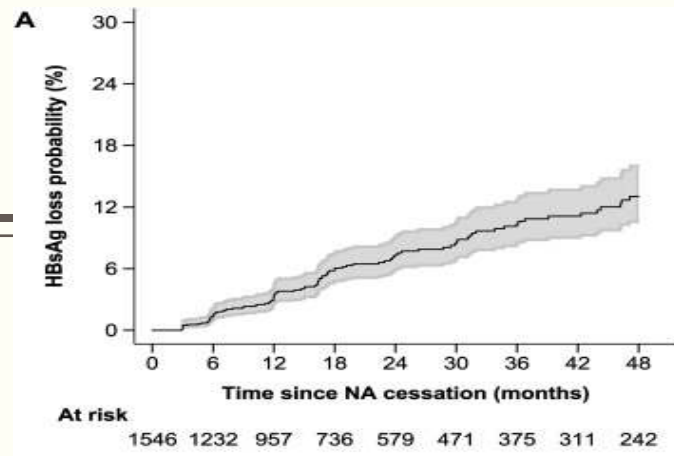
Tedavi süresi

- HBeAg(+)/ HBeAg(-) bütün hastalar HBsAg negatifliği elde edilene kadar NA tedavilerine devam etmelidir.
 - HBsAg kantitasyonunun <1000
- HBeAg negatif hastalarda
- 1) Hasta yakından takip edilmeye devam edilebilecekse
 - 2) En az 5 senedir NA tedavisi alıyorsa ve en az 3 senedir HBV DNA negatif olarak saptanıyorsa
- HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu üzerinden en az 1 yıl, tercihen 3 yıl geçtikten sonra

Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study)

Grishma Hirode¹, Hannah S J Choi², Chien-Hung Chen³, Tung-Hung Su⁴, Wai-Kay Seto⁵, Stijn Van Hees⁶, Margarita Papatheodoridi⁷, Sabela Lens⁸, Grace Wong⁹, Sylvia M Brakenhoff¹⁰, et al.¹¹





Tedavi İzlemi

- Tedavi yanıtı ve uyum açısından takip
- HBV DNA negatifleşene kadar her 3 ayda bir ALT ve HBV DNA , sonra 12 ayda bir +HbsAg
- HSK açısından özellikle sirotik hastalar olmak üzere tüm hastalar
 - PAGE B >9
 - aMAP>50
 - Yılda bir USG, AFP
- Takip sırasında ALT yükselmesi görülen hastalarda
 - ilaç uyumu sorgulanmalı, delta süper enfeksiyonu ve olası diğer nedenler
- **Tedavi kesildikten sonra ilk üç ay boyunca ayda bir ALT ve 3. ayda HBV DNA ölçümü, sonra 3-6 ay ara**

Yan etki yönetimi

Böbrek fonksiyonları

- Glomerüler filtrasyon oranı (eGFR), idrarda proteinüri ve serum fosfat seviyeleri 6 ay aralarla

Serum fosfat seviyeleri <2.5, eGFR < 60mL/dak altına indiğinde daha yakın renal fonksiyon takibi

- Önceki LAM kullanımını dikkate alarak ETV veya TAF'a geçiş

Özellikle TDF kullananlarda; DEXA

- Osteoporoz için tedavi almayan postmenopozal kadın ve 70 yaş üzeri erkeklerde 2 yılda bir
- Osteoporoz için tedavi altında olan hastalarda yılda bir
- Sekonder osteoporozu olanlarda, glukokortikoid kullananlarda yılda bir tekrarlanmalıdır

Tedavisi sırasında antiviral direncin izlemi

1. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken HBV-DNA düzeyinde >1 log IU/ml artış
2. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken ALT değerinde yükselme
3. Klinik kötüleşme: Ciddi alevlenme sonucu, ilerleyici karaciğer hastalığının gelişmesi

Dirençten şüphelen!

Dirence engel ol !

Gereksiz tedavilerden kaçınmalı

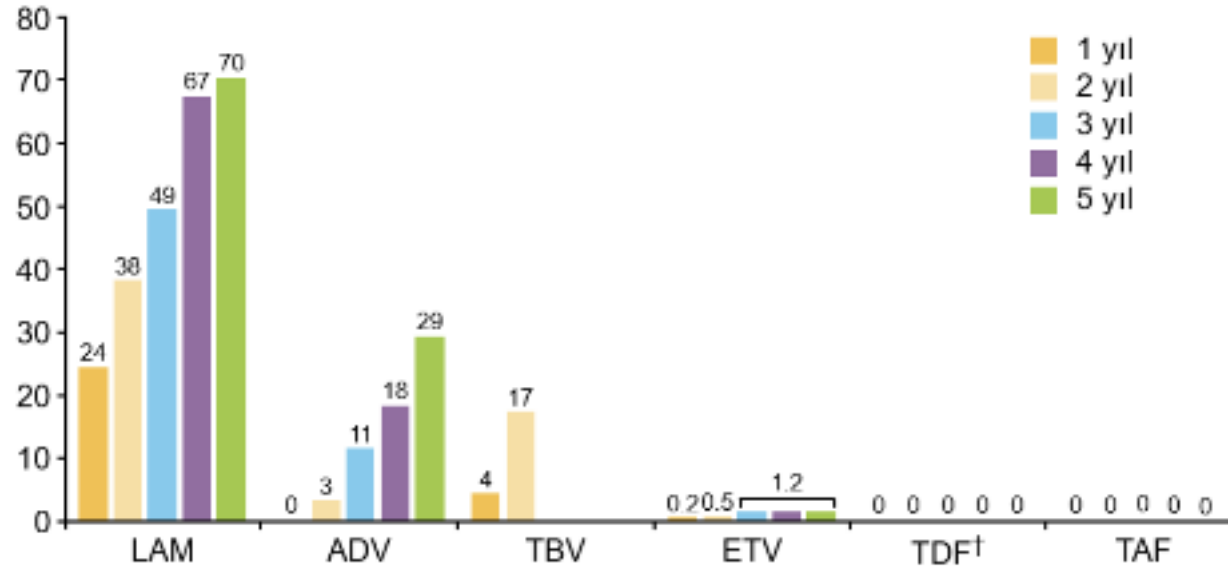
Ardışık antiviral uygulamasından kaçınmalı

Hastaların tedavi uyumu artırılmalı

Benzer direnç mekanizmasına sahip ilaçlar bir arada verilmemeli

Mümkün olan en etkili antiviral veya antiviral kombinasyonu ile tedaviye başlamalı

Direnç için genetik bariyeri yüksek olan tedavi verilmeli



Direnç şekli	Önerilen kurtarma stratejileri
LAM direnci	TDF ya da TAF'a değiştir
TBV direnci	TDF ya da TAF'a değiştir
ETV direnci	TDF ya da TAF'a değiştir
ADV direnci	Eğer LAM-naif ise: ETV ya da TDF ya da TAF'a değiştir Eğer LAM-dirençli ise: TDF ya da TAF'a değiştir Eğer HBV DNA plato çizerse: ETV ekle [†] ya da ETV'de değiş
TDF ya da TAF direnci [‡]	Eğer LAM-naif ise: ETV'ye değiş Eğer LAM-dirençli ise: ETV ekle [§]
Çoklu ilaç direnci	ETV + TDF'a ya da TAF kombinasyonuna deęiş

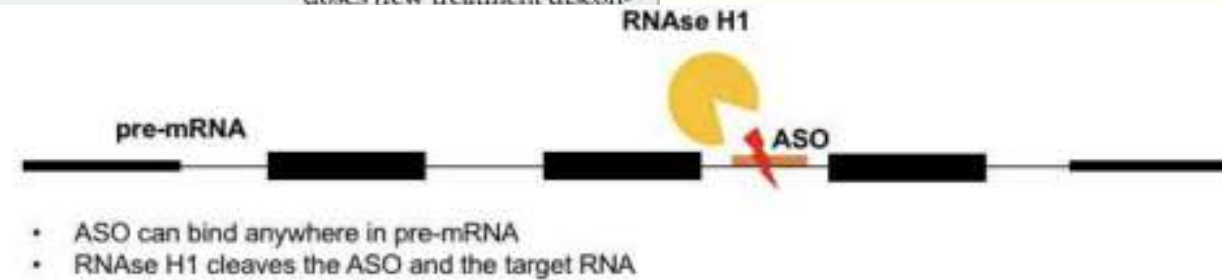
Yeni tedaviler

Treatment class	Mechanism of action	Types
Drugs targeting HBV life cycle		
Entry inhibitors	Blockage of liver-specific bile acid transporter (NTCP)	Inhibitors of NTCP[124]; NMAb[125]
Capsid assembly modulators	Interfere with capsid formation and disrupt the encapsidation of pgRNA	CAMs[126]
Post-transcriptional control inhibitors	Post-transcriptional gene silencing by inhibition of the translation of viral proteins	SiRNA[127-129]; ASOs[130,131]
HBsAg release inhibitors	Intracellular degradation of HBsAg <i>via</i> proteasomal and lysosomal degradation	NAPs[132,133]
Immunomodulators		
Innate immune activator	Stimulation of innate immunity through TLRs and RIG-I	TLRs agonist[134-137]; RIG-I agonists[138, 139]
Adaptive immune activator	Blocking the PD-1/PD-L1 pathway to reverse T-cell exhaustion; stimulation of host's immune response to generate CD4 and CD8 HBV-specific T cells	Checkpoint inhibitors[140,141]; therapeutic vaccines[142,143]

Yeni tedaviler

Drug class	Drug	Patients	Time therapy (wk)	Efficacy	Safety
NA +/- CAM	NA vs NA + JNJ-6379 (bersacapavir)	232	24-48	HBsAg decline 0.25 log IU/mL vs 0.41 log IU/mL	No major AE
SiRNA +/- NA	AB-729 vs NA + AB-729	43	8	HBsAg decline 2.03 log IU/mL monotherapy vs 2.16 log IU/mL combination	Injecti flares
ASO + NA	ASO-GSK3228836 (bepirovirsen) ± NA	457	12-24	HBsAg < LoQ in 28%-29% and HBsAg loss in 9%-10% after 24 wk of EoT	Injecti cases
Inhibitor of NTCP + Peg-IFN	Bulevirtide + Peg-IFN in HDV-HBV co-infection	90	48	HBsAg loss 26.7% in one arm vs 0% in the other	Relate site re
NA + TLR agonists	NA + TLR7 agonist (vesatolimod, GS-9620)	162	24	No changes in HBsAg	Some doses New treatment discor-
NA + TLR agonists	NA + TLR8 agonist (selgantolimod)	48	24	HBsAg loss	
NA + checkpoint inhibitors	NA + PD-1 inhibitor (nivolumab)	12	1 dose (24 follow-up)	HBsAg redu (HBsAg loss	
NA + checkpoint inhibitors	NA + PD-L1 inhibitor (ASC22, Menvafolimab)	48	24	HBsAg decli (HBsAg loss	
NA + SiRNA +/- CAM	NA + JNJ-3989 (siRNA) + NA ± JNJ-6379 (CAM)	117	48	HBsAg decline 2.1 log IU/mL in double vs 1.8 log IU/mL in triple combination	No major AE
NAP + NA + Peg-IFN	REP2139 or REP 2165 + NA + Peg-IFN	40	48	HBsAg loss in 35% and HBsAg < 100 IU/mL in 75%	Relate to Peg-IFN
SiRNA + NA +/- Peg-IFN	VIR 2218 (siRNA) + NA +/- Peg-IFN	80	24	HBsAg decline 2.03 log IU/mL in dual arm vs 2.55 log IU/mL in triple arm (HBsAg < 100 IU/mL in 95% and HBsAg < 10 IU/mL in 55%)	Related to Peg-IFN

Bepirovirsen
antisense oligonükleotid
FAZ 3, 2023,
Subkutan, haftada bir



CRISPR/Cas9 – cccDNA?

The Nobel Prize in Chemistry 2020

awarded "for the development of a
method of genome editing"



TeŞekkürler...

cerenatasoy.i@gmail.com

