

Kronik Hepatit B'de Güncel Tedavi: Kür Mümkün mü?

Alper Şener

Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları

Çanakkale

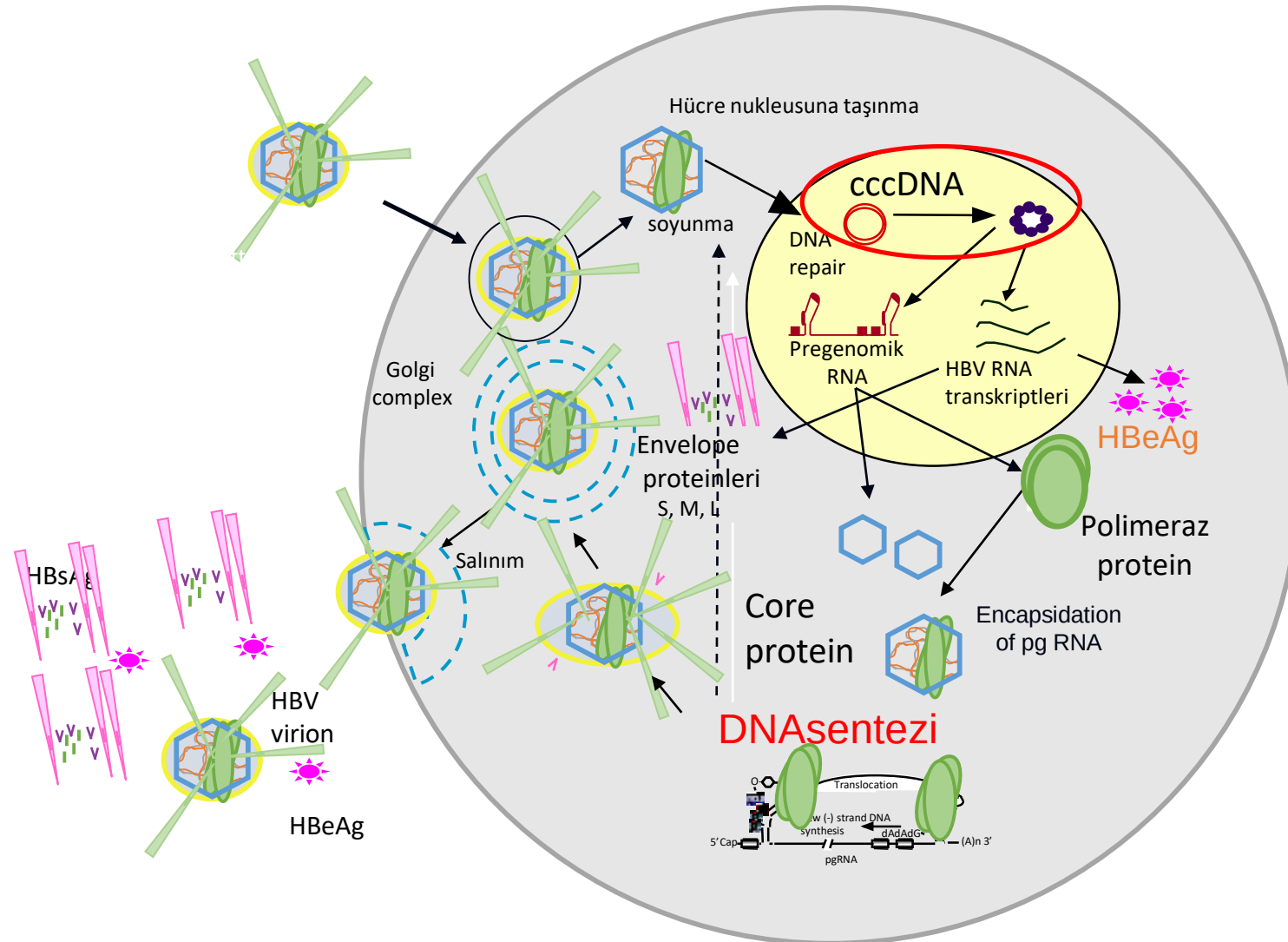
Sunum planı

- Hepatit B'de hatırlatmalar,
- Neden 'belirsiz süre' tedavi gereklidir?
- Ne zaman ve ne başlayalım...güncel rehberler ne diyor?
- NA güvenli ilaçlar mıdır?
- AASLD 2018 ve EASL 2017 yenilikler ve farklar?
- Yeni NA için yeni öneri var mı? TAF vs TDF...
- KHB'de kür olabilir mi?

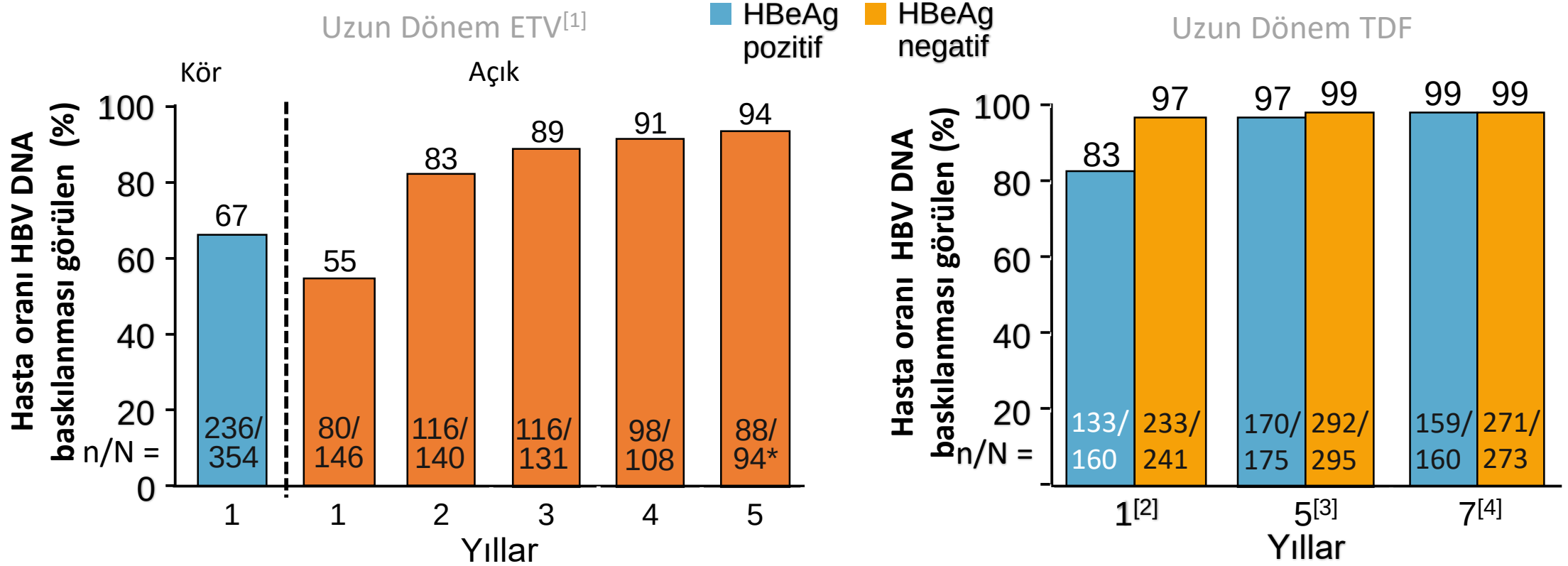
Kür Kavramı?

- Gerçek Kür
 - HBV'nin tüm kısımlarının KC'den temizlenmesi
 - Zorlaştıran durum? cccDNA
- Fonksiyonel kür?
 - HBsAg kaybı (ideali antiHBs pozitifleşmesi)
 - HBsAg kaybı olmadan baskılanma (ALT=N, DNA =neg, HBeAg=neg, histolojik stabilleşme/gerileme)

Antiviraller ile kür neden nadir?



Potent antiviraller ile HBV DNA supresyonu?



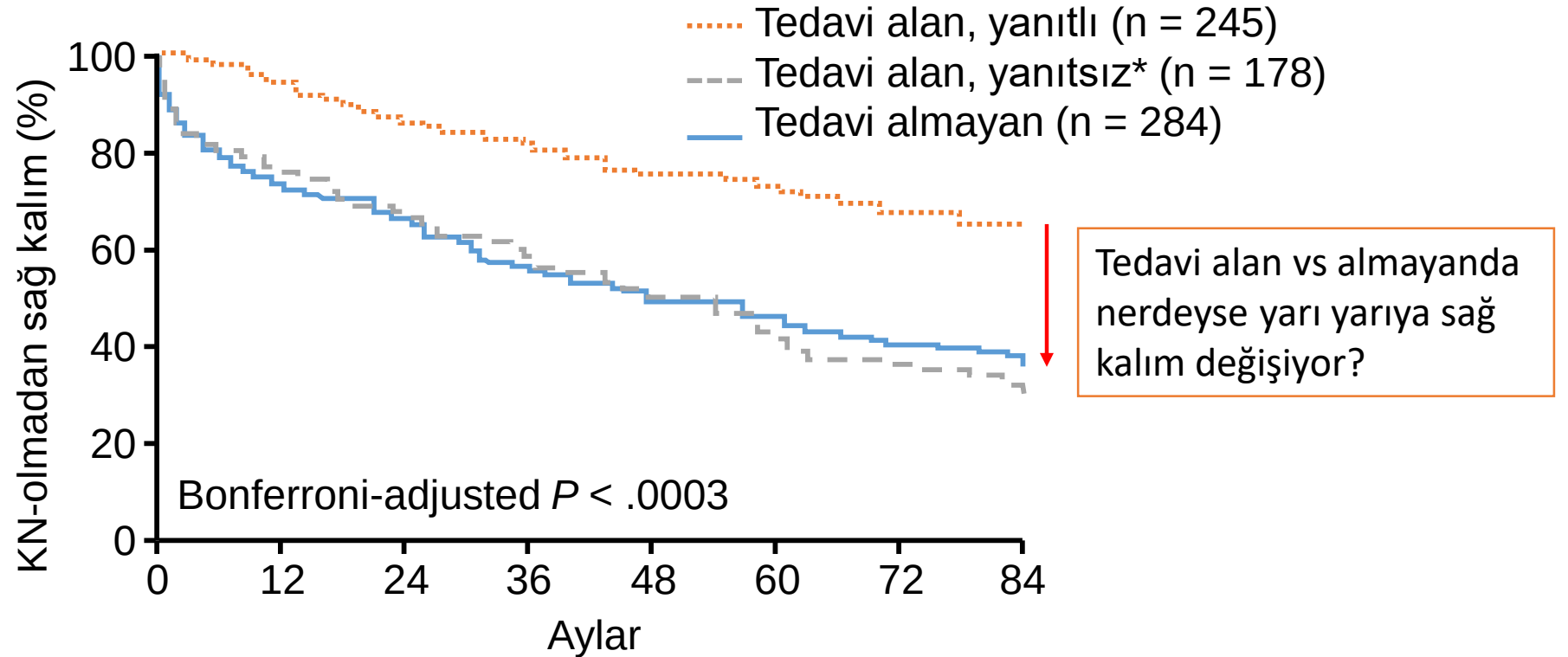
*5 ek hastada 5. yılda takipte HBV DNA negatif

Uzun dönem tedavide tüm potent antiviraller nerdeyse tüm hastalarda etkin viral baskılanma yapıyor

1. Chang TT, et al. Hepatology. 2010;51:422-430.
2. 2. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2008; 359:2442-2455.
3. 3. .Marcellin P, et al. Lancet. 2013;381:468-75.
4. 4. Buti M, et al. Dig Dis Sci. 2015;60:1457-1464.

HBV Tedavisi hastalık progresyonunu nasıl etkiler?

- HBV'li hastalarda prospektif kohort; ilk komplikasyon olarak dekompanse siroz ile gelenlerin oranı. N=707, LAM (n=203) veya ETV (n=198) tedavisi



- Antiviral tedavi, Karaciğer nakli olmadan sağ kalımı ortalama 49 ay arttırıyor. ($P = .0098$ vs tedavi almayan)

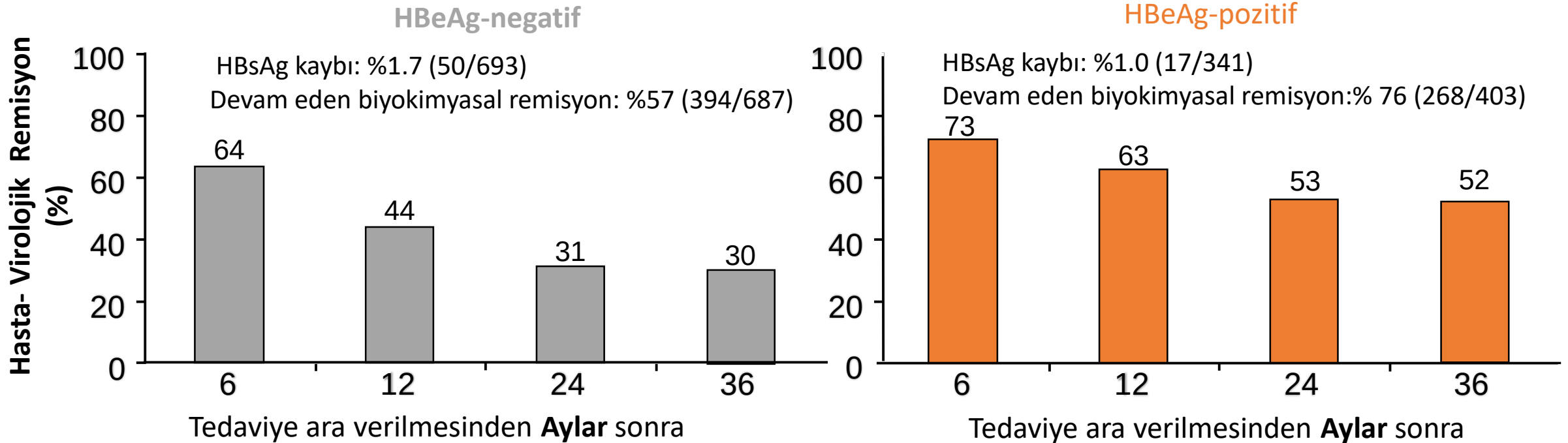
*Yanıtızsız grupta HBV relaps veya genotipik direnç, primer yanıtızsızlık, ölüm vb kayıplarda vardır.

Uzun dönem HBV tedavisi gerekli midir?

- Antiviral tedavi kesilmiş hastalarda sistematik derleme;

HBeAg-negatif (n = 967)

HBeAg-pozitif (n = 733)



- Yüksek relaps ve hastalık aktivasyon oranı
- Düşük HBs Ag kaybı oranı...Uzun dönem tedavi **ŞARTTIR**

Uzun dönem oral HBV tedavisi gereklidir

- HBV DNA baskılanmasını sağlar,^{1,2}
- ALT normalleşmesini garanti altına alır,^{2,3}
- Fibrozis progresyonunu durdurur,^{3,4}
- Sirozda bile olsa, fibroziste gerileme sağlar⁴,
- Hepatik dekompenzasyonu önler,¹
- HCC riskini azaltır ama önlemez,^{1,5}
- Uzun dönem tedavi etkindir...HBsAg kaybı oranı düşüktür,⁶

1. Lim YS, et al. Gastroenterology. 2014;147:152-161.
2. Chang TT, et al. Hepatology. 2010;51:422-430.
3. Zoutendijk R, et al. Gut. 2013;62:760-765.
4. Marcellin P, et al. Lancet. 2013;381:468-475.
5. Papatheodoridis GV, et al. J Hepatol. 2015;62:363-370.
6. Papatheodoridis GV, et al. Hepatol. 2016;63:1481-1492.

Uzun dönem HBV tedavisi dezavantajları?

- Toksisite-Renal ve kemik mineral dansitesi – TDF
- Direnç
 - LAM-hiçbir rehber önermiyor artık¹...
 - Nadiren ETV; LAM deneyimlilerde²...
 - TDF ile hiç bildirilmedi³ (olasılıkla TAF içinde bulunamayacak)
- Maliyet
- Uyum

1. Hadziyannis SJ, et al. Hepatology. 2000 ;32:847-51.
2. Gish SR, et al. Gastroenterology. 2007;133:1437-44.
3. Buti M, et al. Dig Dis Sci. 2015;60:1457-1464.

Ne zaman ne Başlayalım?

2018 AASLD: İmmün-Aktif vs İmmün-Toleran KHB

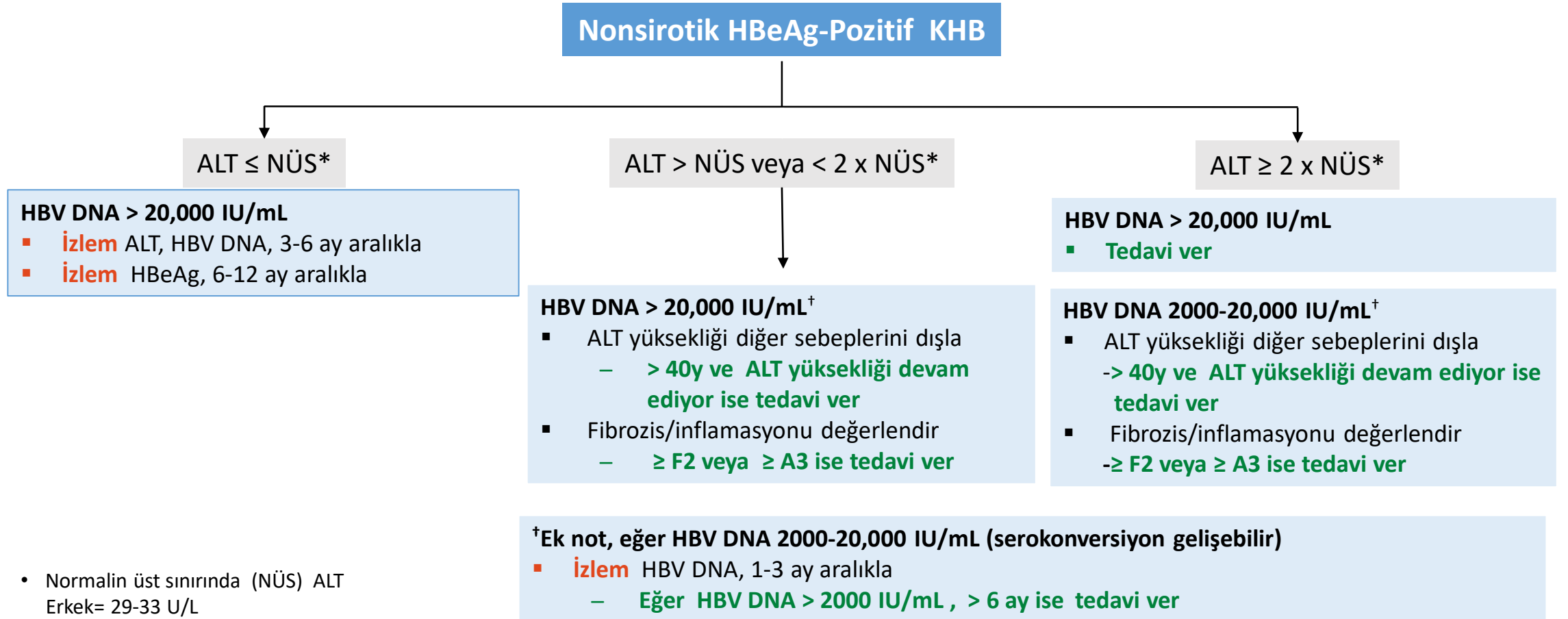
Hastalık Fazı	Tanı Kriteri
İmmün-aktif KHB	■ HBsAg pozitif ≥ 6 ay ■ Serum HBV DNA $> 20,000$ IU/mL HBeAg(+)KHB ■ Serum HBV DNA > 2000 IU/mL HBeAg (-)KHB ■ Aralıklı yükselen veya sürekli yüksek seyreden ALT ve/veya AST ■ Bx veya noninvasif testlerde orta veya ciddi nekroinflamasyon $\pm$ fibrozis
İmmün-tolerant KHB	■ HBsAg pozitif ≥ 6 ay ■ HBeAg pozitif ■ Çok Yüksek HBV DNA (> 1 million IU/mL) ■ Normal veya minimal yüksek ALT ve/veya AST ■ Bx veya noninvasif testlerde fibrozis ve minimal inflamasyon yok

AASLD-2018-Kimler Tedavi Edilmeli

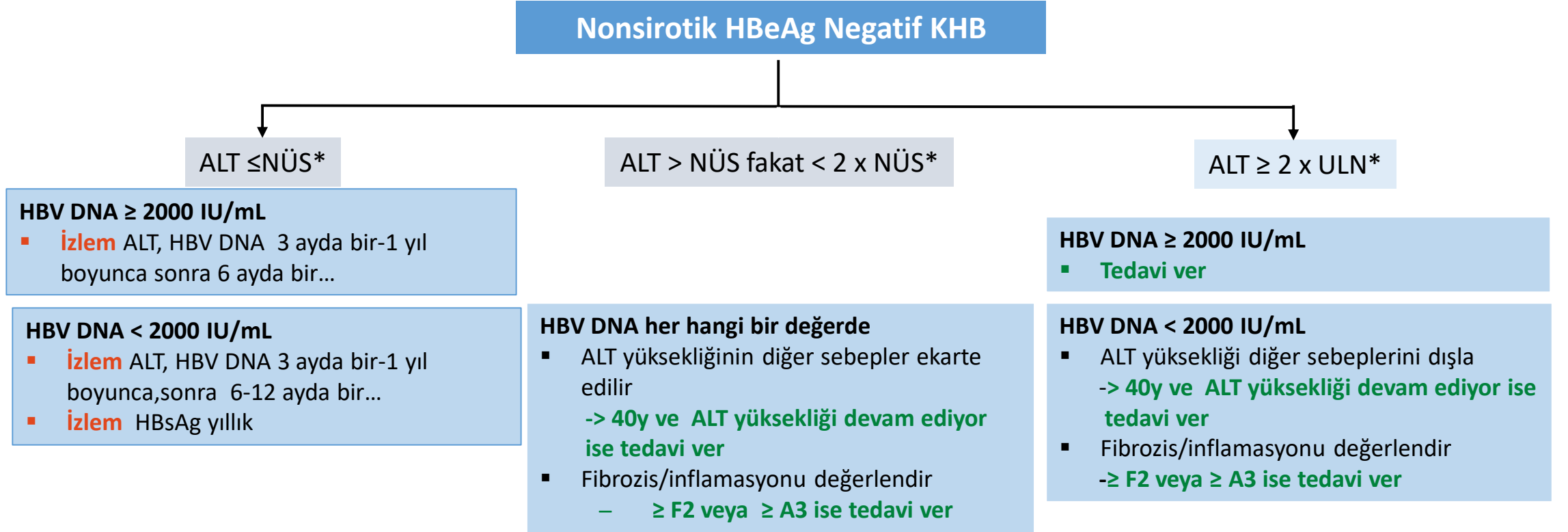
- Erişkin İmmün Aktif KHB(HBeAg negatif/pozitif)-Bulaş riskini azaltmak için...ek ilave faktörler...yaş, ailede HCC veya siroz varlığı, kendisinde siroz varlığı, tedavi deneyimli, extrahepatik manifestasyonlar...
- Seçili grupta...eğer...>40y, ALT(N), HBVDNA>1milyon IU/mL ve Bx'de nekroz-enflamasyon var ise...

Tedavi endikasyonu koymadınız ise, hastalık progresyonu açısından mutlaka yakın takip

2018 AASLD : Nonsirotik HBeAg Pozitif KHB



2018 AASLD : Nonsirotik HBeAg Negatif KHB



- Normalin üst sınırında (NÜS) ALT
Erkek= 29-33 U/L
Kadın= 19-25 U/L .

Ne zaman tedavi başlayalım ?

Rehberler ne diyor?

Rehber	HBeAg Pozitif			HBeAg Negatif		
	HBV DNA, IU/mL	ALT	KC Hasarı	HBV DNA, IU/mL	ALT	KC Hasarı
AASLD ^[1]	> 20,000	≥ 2 x NÜS	Bakılmaz	≥ 2000	≥ 2 x NÜS	Bakılmaz
	Bakılmaz	Bakılmaz	Siroz	Bakılmaz	Bakılmaz	Siroz

Siroz varlığında her
koşulda...tedavi
verilir...HBeAg negatif

Ne zaman tedavi başlayalım ?

Rehberler ne diyor?

Rehberler	HBeAg pozitif			HBeAg Negative		
	HBV DNA, IU/mL	ALT	KC Hasarı	HBV DNA, IU/mL	ALT	KC Hasarı
AASLD ^[1]	> 20,000	≥ 2 x NÜS	Bakılmaz	≥ 2000	≥ 2 x NÜS	Bakılmaz
	Bakılmaz	Bakılmaz	Siroz	Bakılmaz	Bakılmaz	Siroz
EASL ^[2]	> 2000	> NÜS*	Orta derecede inflamasyon veya firozis*	> 2000	> NÜS*	Orta derecede inflamasyon veya firozis*
	> 20,000	> 2 x NÜS	Bakılmaz	> 20,000	> 2 x NÜS	Bakılmaz

*HBV DNA > 2000 IU/mL olan hastalarda ALT >NÜS ve/veya en az hafif fibrozis varlığı olmalıdır

1..Terrault. Hepatology. 2018;67:1560. www.aasld.org.

2. EASL. J Hepatol. 2017;67:370-398.

Rehberlere göre-HBV başlangıç tedavisi ne olmalı?

Tedavi	Tercih Durumu ^[1,2]	Notlar
Entecavir	Evet	Yüksek etkinlik ve genetik bariyer
Tenofovir alafenamide	Evet	Yüksek etkinlik ve genetik bariyer
Tenofovir disoproxil fumarate [†]	Evet	Yüksek etkinlik ve genetik bariyer
Peg-IFN	Orta/Hafif KC hasarında başlangıç tedavisi olabilir veya seçili hasta grubunda kompanse sirozluda (portal HT olmamalı)	Siroz varlığında az güvenilir, dekompanze sirozda kontrendike
Adefovir	Hayır	Düşük genetik bariyer
Lamivudine	Hayır	Düşük genetik bariyer
Telbivudine	Hayır	Düşük genetik bariyer

[†]TDF alanlarda: Riskli hastalarda renal fonksiyon izlemi ve kemik mineral dansitometri takibi düşünülmelidir.^[1]

ETV, TDF, TAF güçlü güvenlik profiline sahiptir.^[2]

HBV tedavisinde ilk seçenekte nerilen NA'lar?

Etken Madde	HIV için onayı	KHB için onayı	Günlük Doz	Doz ayarı gerektirmeyen en düşük CrCl (mL/min)
ETV	Yok	2005	0.5 mg	50
TDF	2001	2008	300 mg	50 (< 10 doz nerisi yok, diyaliz dışında)
TAF	2015 (ART'de fiks dozda)	2016	25 mg	15 (< 15'in altında HBV monoenfeksiyonunda önerilmez)

Entecavir [package insert]. 2017. Tenofovir disoproxil fumarate [package insert]. 2017. Tenofovir alafenamide [package insert]. 2017.

AASLD-2018: Naif ve İmmün Aktif KHB Tedavi Kıyaslaması-Hiçbiri Baş Başa Kıyaslama Değildir

	PegIFN [#]	ETV [†]	TDF [†]	TAF [¶]
HBeAg Pozitif				
% HBV DNA Supresyon (cutoff)	30-42 (2,000-40,000IU/mL) 8-14 (80 IU/mL)	61 (50-60IU/mL)	76 (60IU/mL)	73 (29IU/mL)
%HBeAg Kaybı	32-36	22-25	-	22
%HBeAg Serokonversiyon	29-36	21-22	21	18
%ALT Normalleşmesi	34-52	68-81	68	-
%HBsAg Kaybı	2-7 11 (tedavi sonrası 3. yıl)	4-5	8	1
HeAg Negatif				
% HBV DNA Supresyon (cutoff)	43 (<4,000 IU/mL)	90-91 (50-60IU/mL)	93 (60IU/mL)	90 (29IU/mL)
%ALT Normalleşmesi	59	78-88	76	81
%HBsAg Kaybı	4 6 (tedavi sonrası 3.yıl)	0-1	0	<1

#:12 aylık tedavi bitiminden 6 ay sonra

†: 3 yıllık aralıksız tedavi

¶: 2 yıllık aralıksız tedavi

Terrault NA et al.Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance . HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 4, 2018

İlaç dirençli KHB'de yönetim...

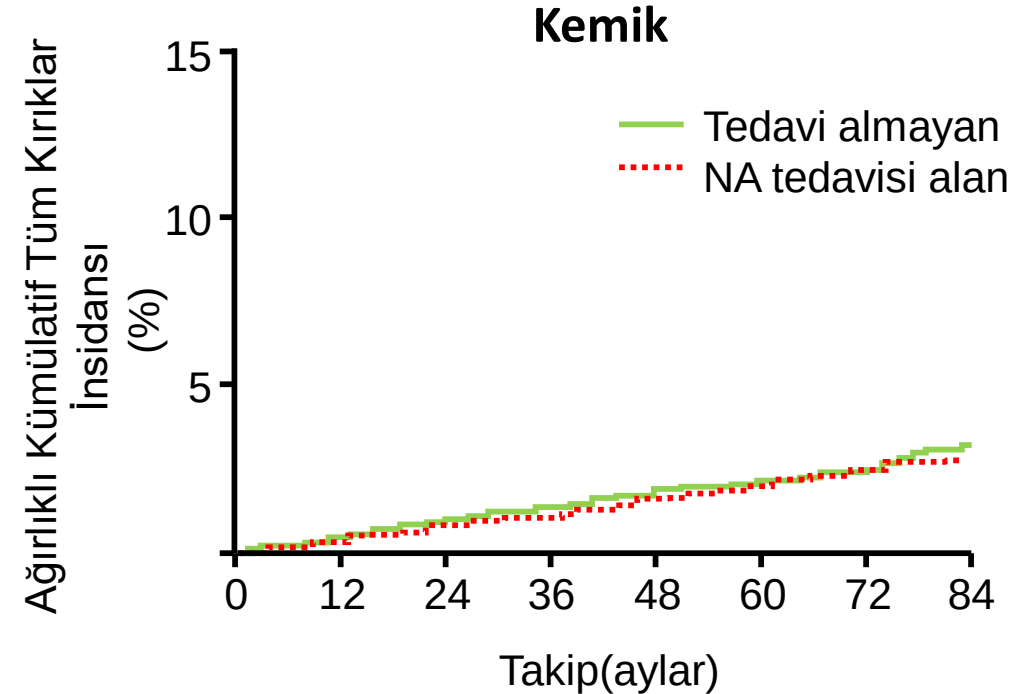
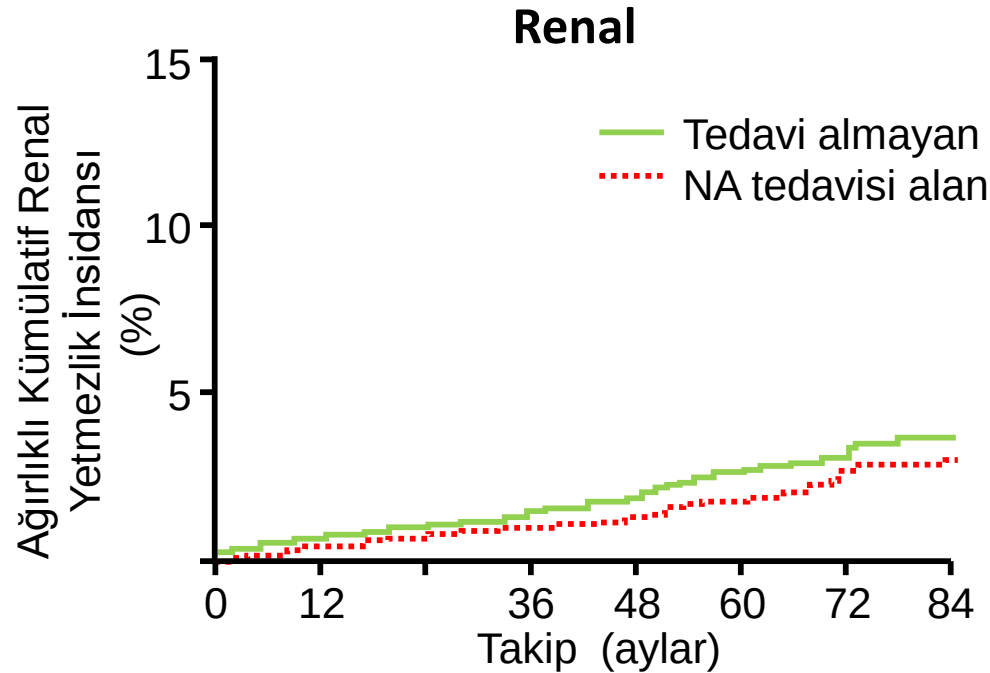
Direnç	Değiştirme Stratejisi (Tercih Edilmeli) ^[1]	Ekleme Stratejisi
Adefovir	Entekavir ^[1] , Tenofovir	Entekavir ^[1]
Entekavir	Tenofovir* ^[1,2]	Tenofovir (or emtricitabine/tenofovir*) ^[1]
Lamivudin	Tenofovir* ^[1,2]	Tenofovir (veya emtricitabine/tenofovir*) ^[1]
Telbivudin	Tenofovir* ^[1,2]	Tenofovir ^[1]
Multidrug	Tenofovir* ^[1]	Tenofovir* + entekavir ^[1,2]

*TAF veya TDF

1. Terrault NA, et al. Hepatology. 2018;63:261-283.
2. 2. EASL. J Hepatol. 2017;67:370-398.

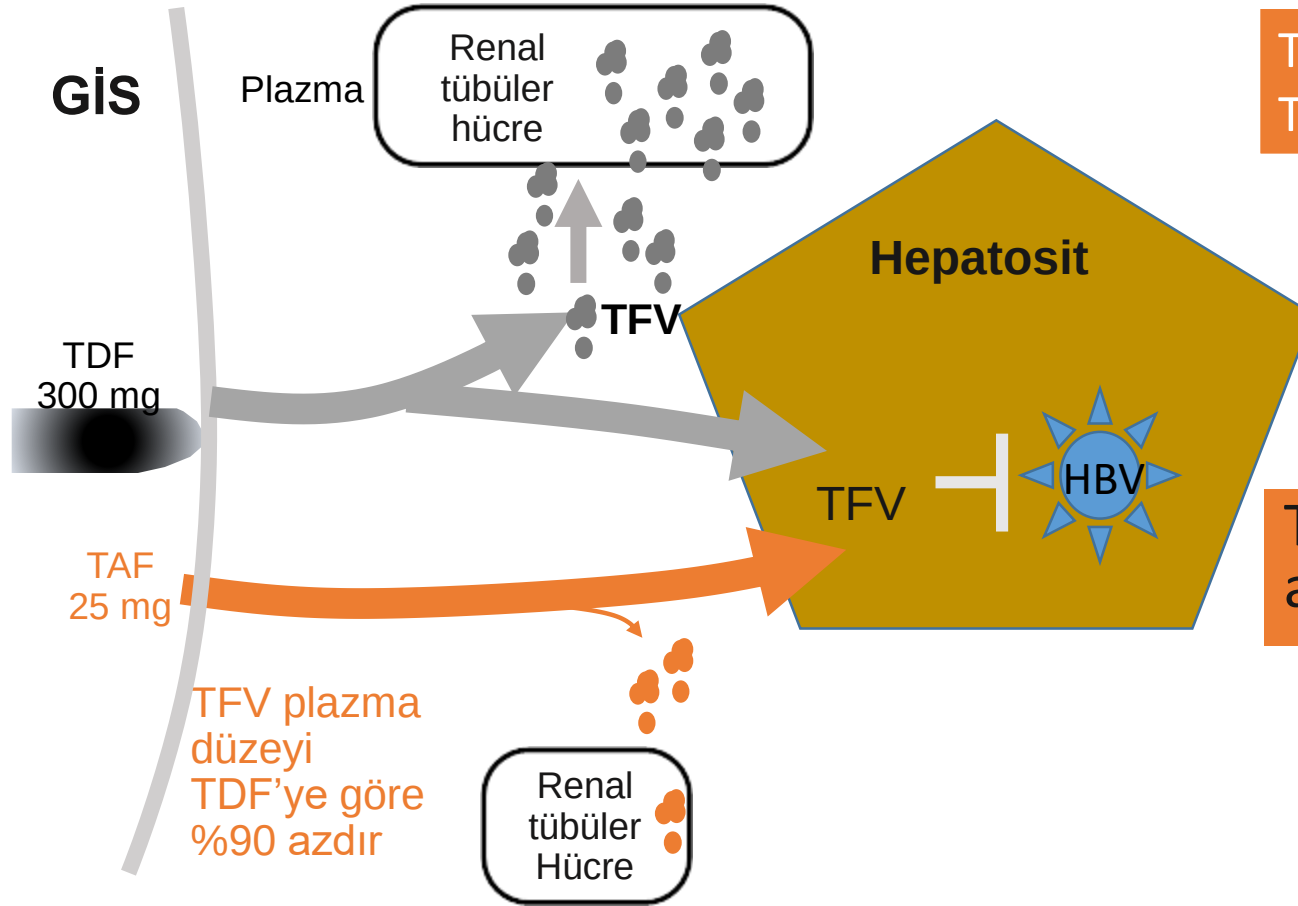
HBV tedavisinde NA'larının güvenliği?

- Gözlemsel çalışma n = 46,454 tedavi almayan vs n = 7046 tedavi alan with NA'ları, ortalama takip 4.9 yıl
- Genelde uzun dönemde güvenli...ama bireysel farklılıklar olabilir



Yeni Öneriler?

TAF ile TDF: Mekanizmaları?

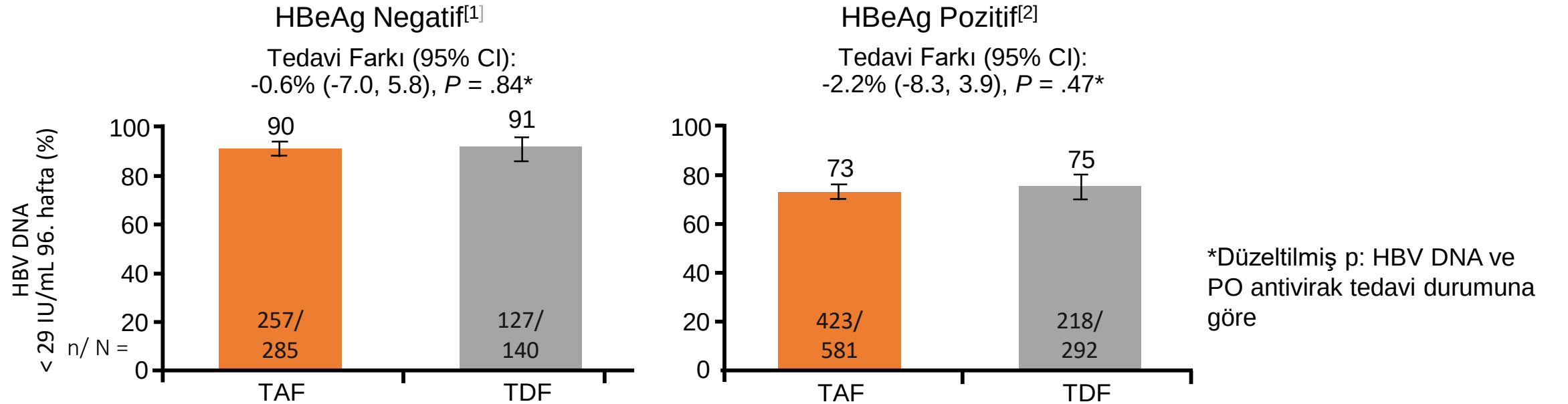


TDF'nin Renal tübüler hücrelerde birikimi TAF'a göre fazladır

TAF: CrCl > 15 mL/min ise doz ayarlamasına gerek yoktur

TAF ile TDF:KHB tedavisinde-96. hf etkinlik kıyaslaması

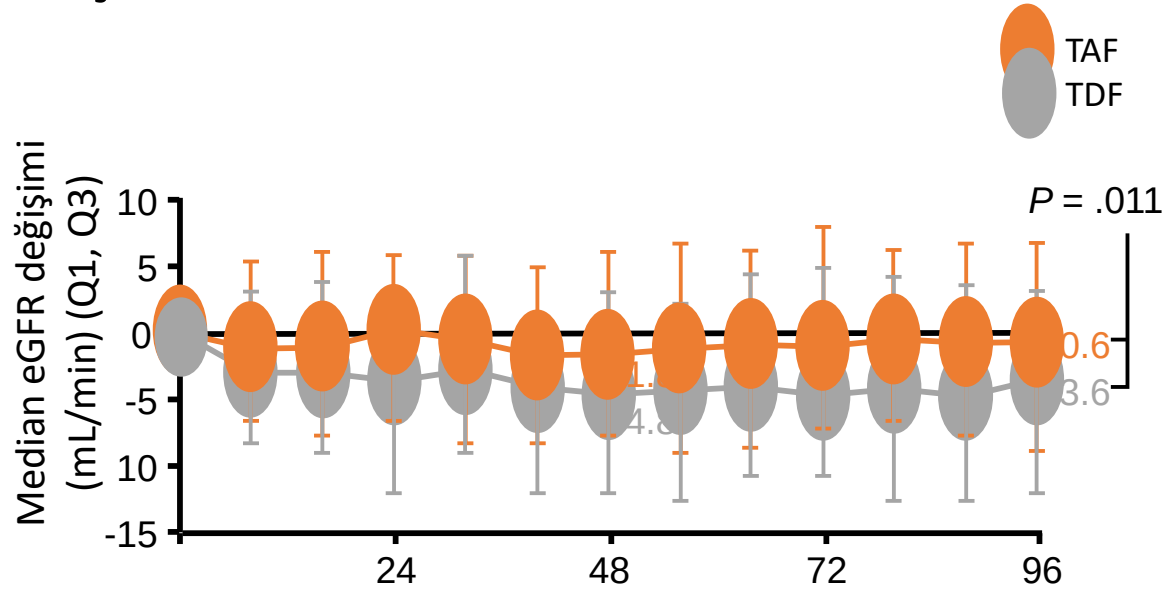
- HBV DNA: Her iki çalışmada 48 ve 96. Hf'da TDF, TAF'a üstün değil, direnç yok...



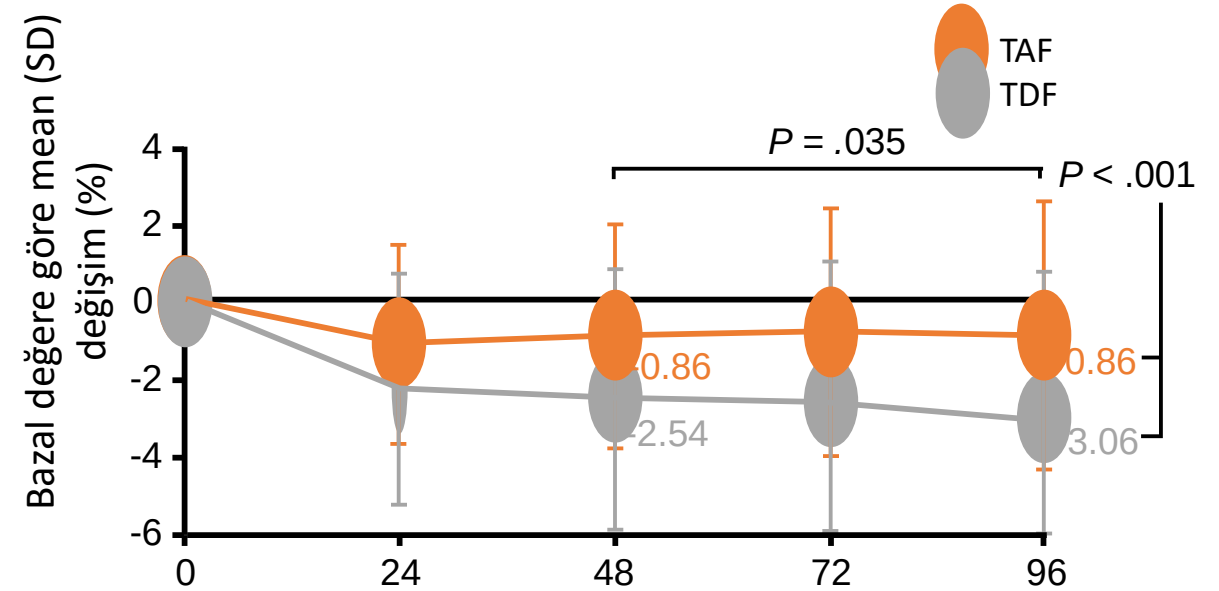
- ALT: 96.hf'da ALT normalizasyon oranı belirgin daha yüksek TAF>TDF.
- HBeAg-pozitiflerde: HBeAg serokonversiyon oranı 96. hf'da ve 48. hf'ya göre TDF veya TAF'da daha yüksek.^[2]
- HBeAg-negatiflerde: TDF veya TAF kullanımında HBsAg'de minimal düşüş var...ama fark yok...^[1]

TAF ile TDF : Böbrek and Kemik üzerine etki kıyaslaması

- TAF-48.Hf ve 96.Hf-HBeAg negatif hastalarda:renal fonksiyonlarda belirgin çok az etki^[1]



- TAF-48.Hf ve 96.Hf-HbeAg negatif hastalarda: KMD'de çok az değişim^[1]



HBeAg-pozitif hastalarda da aynı sonuçlar elde edildi^[2]

Tedavide seçim nasıl olmalı?

Komorbid hastalık yok ise...

ETV, TDF, veya TAF^[1,2]

Kemik veya renal hastalık veya riski var ise

ETV veya TAF^[2]

- Yaş > 60 y
- Kemik hastalığı
 - Kronik KSD kullanımı veya kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı
 - Patolojik kırık veya fragilité öyküsü
 - Osteoporoz
- Renal bozukluk
 - eGFR < 60 mL/min/1.73 m²
 - Albüminüri > 30 mg veya hafif proteinüria
 - Düşük fosfat-serum (< 2.5 mg/dL)
 - Hemodiyaliz

TAF > ETV

- Nükleozid tedavisi öyküsü^[2]
 - LAM ve/veya ADV direnci
- HIV/HBV koenfeksiyonu
- CrCl ≥ 15 mL/min ise doz ayarlamasına gerek yok...

ETV > TAF

- Daha ucuz ise (jenerik)
- CrCl < 15 mL/min ise bile uygun ama doz ayarlaması gerekir...rehbere göre

AASLD-2018 Teknik Önerileri-Özet

- TAF'ın TDF'ye göre renal ve kemik yan etkisi daha azdır,
- TDF ve ETV ile tedavi altında; renal fonksiyon değişimi, hipofosfatemi veya kemik mineral dansitometri değişimi görülmemiştir. Ancak TDF ile tedavi altında ABY rapor edilmiştir...
- TDF başlanacak hastalarda mutlaka tedavi öncesi serum kreatinin, fosfor, idrar glukoz ve idrar protein bakılmalı ve düzenli olarak takip edilmelidir...Süre ve sıklık kişiselleştirilmeli...
- Osteoporoz ve osteomalazi durumu dışında kemik mineral dansitometrisi takibini için delil eksiktir...
- TDF ilişkili renal hasar veya kemik mineral dansitesi değişimi şüphesi halinde; TAF veya ETV'e geçilmelidir...direnç durumunda gözetilerek...
- Renal yetmezlikte ilaç doz ayarlamaları öneriler doğrultusunda yapılmalıdır...

Renal yetmezlikte KHB yönetimi?

TDF alan tüm hastalarda renal fonksiyon ve serum fosfat düzeyi takibi yapılmalıdır.^[1]

Entekavir ^[2]	Tenofovir Disoproxil Fumarate ^[3]	Tenofovir Alafenamide ^[4]
CrCl < 50 mL/min ise doz azaltımı	CrCl < 50 mL/min ise doz azaltımı	CrCl ≥ 15 mL/min ise doz ayarlamaya gerek yok
	CrCl < 10 mL/min ise doz önerisi yoktur (diyalize girmiyor ise)	CrCl < 15 mL/min İse kullanımı önerilmez

1. EASL. J Hepatol. 2017;67:370-398. 2. Entecavir [package insert]. 2017. 3. Tenofovir disoproxil fumarate [package insert]. 2017. 4. Tenofovir alafenamide [package insert]. 2017.

2018 AASLD:NA ile ilgili uyarılar ve öneriler

- ETV 0.5 mg/g, TAF 25 mg/g, or TDF 300 mg/g
- Potent, Yüksek genetik bariyerli ilaçlar...
- İlaç ilişkili izlem ? Drug-related monitoring
 - Tümünde: İlk vizitte HIV taraması,
 - TAF: serum kreatinin ve fosfor; idrar glukoz ve protein (spot idrar)
 - TDF: İlk vizitte CrCl ve KMD, kan fosfor düzeyi; renal risk var ise takip...

2018 AASLD : Tedavi almayan hastada takip?

	İmmün-Toleran KHB	Inaktif KHB	Çözülmüş KHB
Tanım	HBeAg pozitif, yüksek HBV DNA	HBeAg negatif, normal ALT, Düşük HBV DNA	HBsAg kaybı
Önerilen İzlem	ALT: Her 3-6 ayda bir - Eğer ALT > NÜS ise, ALT ve HBV DNA daha sık takibi HBeAg durumu: her 6-12 ayda bir - HBeAg+ HBV DNA > 20,000 IU/mL takipte 3-6 ay boyunca seyrederek ise ve ALT > 2 x NÜS ise...TEDAVİ Bx veya noninvasif testlerle fibrozis değerlendirmesi >40 ve ALT yüksekliği sebat ediyor ve uzun zamandır enfekte hasta ise... TEDAVİ ŞART	ALT ve HBV DNA: her 3 ayda bir-ilk yıl; sonra 6-12 ayda bir... ALT > NÜS ise ALT ve HBV DNA daha sık takip edilir HBsAg: yıllık	ALT ve HBV DNA izlemine artık gerek yoktur... HCC surveyans Siroz varsa, birinci derecede akrabada HCC öyküsü veya uzun süredir enfekte hasta ise...TAKİBE DEVAM

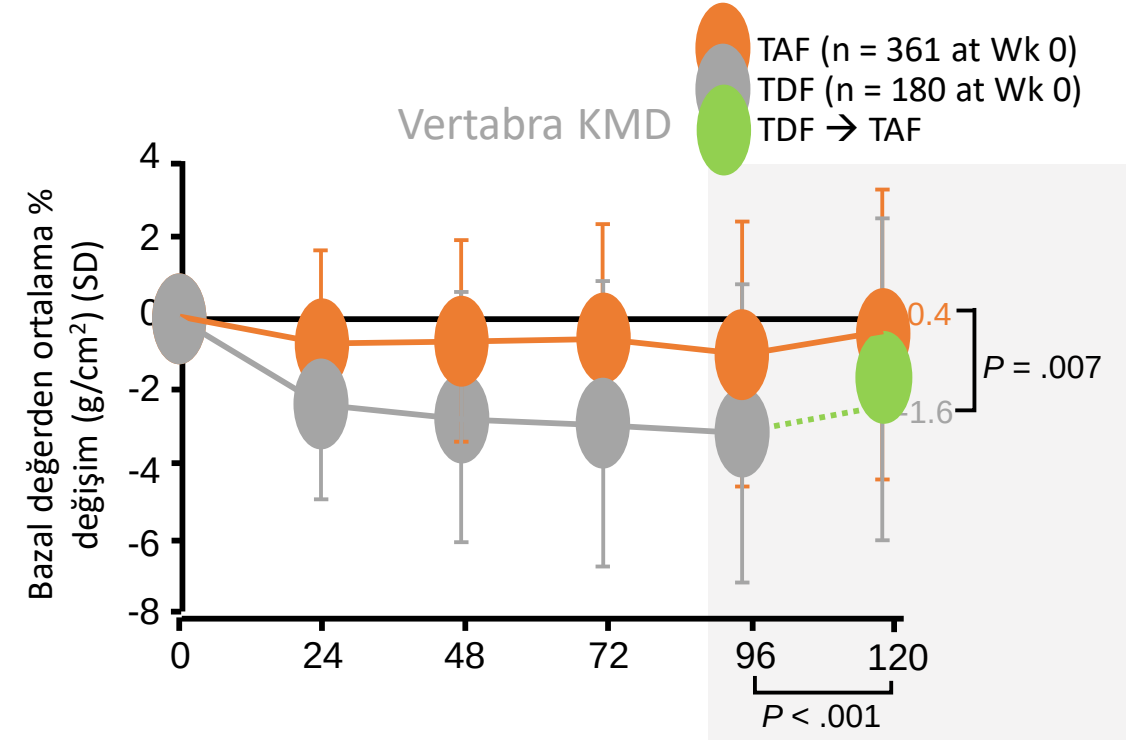
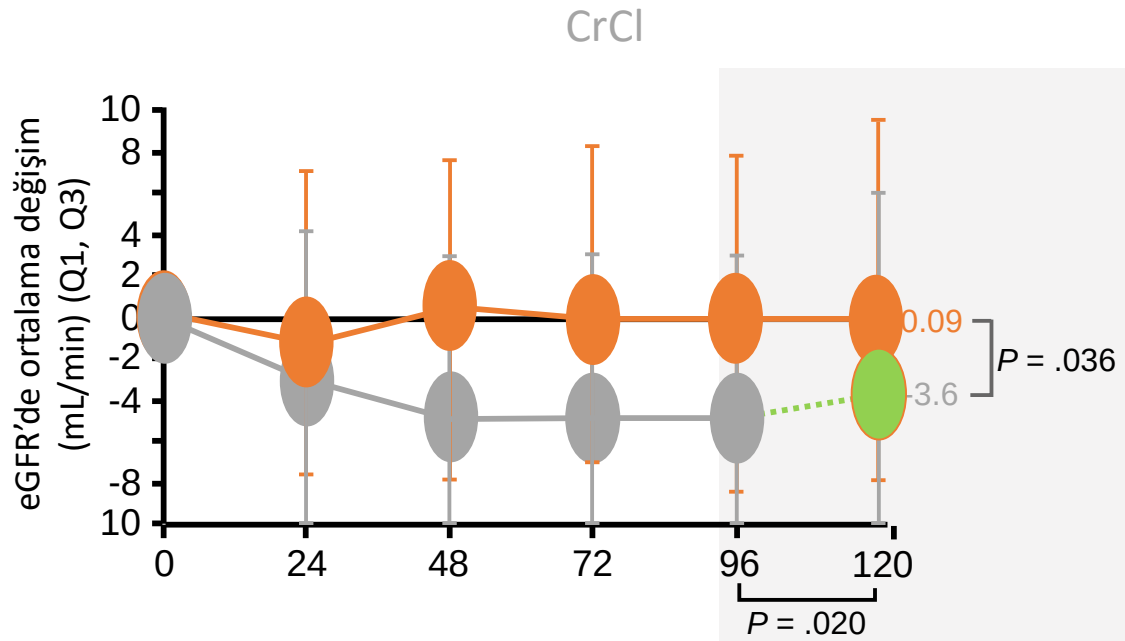
AASLD-2018-KHB hastasından ilk vizitte istenecek testler

- ALT ve AST
- HBV DNA
- Bx veya noninvasif testler
- Kantitatif HBsAg
- Viral direnç testi
- HBV genotiplendirme

TDF alanlar TAF'a geçmeli mi?

TAF'a değişim ile TDF'e devam durmunda: renal ve kemik hasar?

- İki adet faz 3 çalışmasının birlikte analizi... TDF- TAF değişimi; 96. Hf değerlendirmesi
- %88 hastada virolojik supresyon 96.Hf'da (değişim öncesi) ve 120.Hf'da (değişim sonrasında) devam etti.
- TAF değişimi sonrası ALT normalleşmesi hızlandı...
- Değişimde, zemininde renal problem olanlarda CrCl düzelme var ama anlamlı değil,
- Değişimde, KMD'de iyileşme var ve anlamlı



KHB'de kür mümkün mü?



Health Topics ▾

Countries ▾

Newsroom ▾

Emergencies ▾

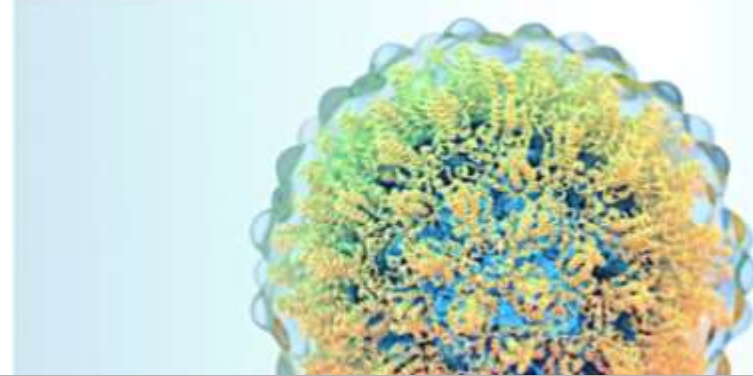
About Us ▾

Hepatitis

[Hepatitis](#)[News and events](#)[Topics](#)[Publications](#)[About](#)

Finding a cure for hepatitis B: are we close?

June 2018 – Hepatitis B virus (HBV) takes a huge human and economic toll. Despite this, research into HBV is drastically underfunded, to the point that it was recently compared to a neglected tropical disease. But hope for a cure is growing.



Related links

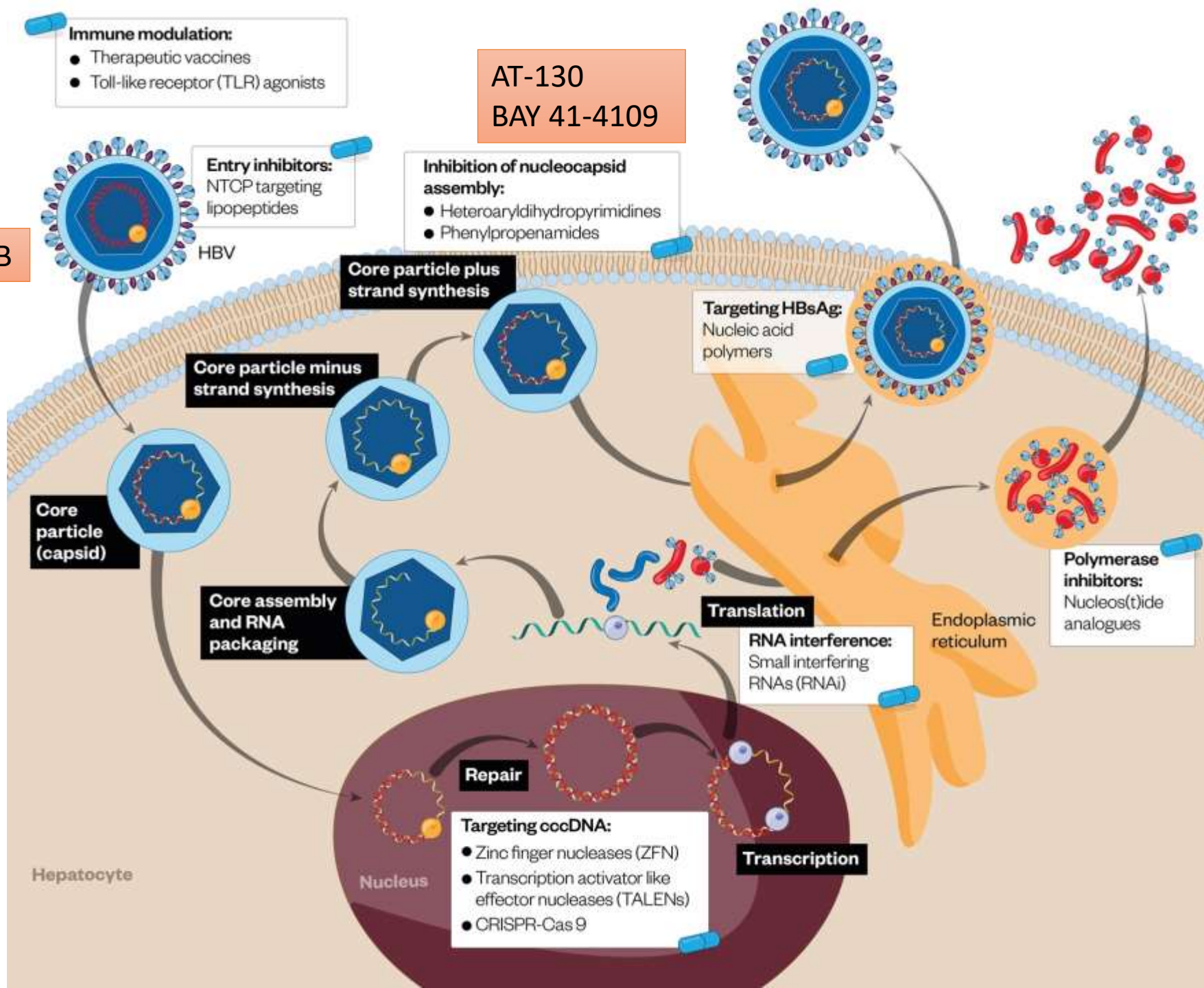
- [More about hepatitis B](#)
- [ILC 2018: Parallel session: HBV cure: Pre-clinical studies](#) 
- Presentations

Kronikleşmenin önlenmesi ve KHB tedavisi için en çok araştırılan mekanizma pregenomik RNA (pgRNA) ve hücre içinden olgun virion salınımının önlenmesi

DSÖ 2018 yılında bunların üzerinde yoğunlaşan ekipler ile ILC2018’de özel oturum ile bir toplantı organize etti...

AT-130
BAY 41-4109

Myrcludex B



Viral DNA ve Aglerin baskılanması

- ✓ Viral replikasyon inhibisyonu
- ✓ Viral protein/ HBsAg azalması
- ✓ cccDNA formasyonu ve fonksiyonu azalması

- ✓ HBsAg azalması
- ✓ İmmünoterapi

İmmün sistemin yeniden uyandırılması

BU İKİ MEKANİZMANIN KOMBİNASYONU BAŞARIYI ARTTIRIR

PS-032

Discovery of a novel core inhibitor EP-027367 with potent antiviral activity both in vitro and in a humanized mouse model

Michael Vaine¹, Susan Clugston¹, Jordan Kass¹, Xuri Gao¹, Hui Cao¹, Wei Li¹, Xiaowen Peng¹, Lijuan Jiang¹, Kellye Daniels¹, Yao-Ling Qiu¹, Yat Sun Or¹, Kai Lin²

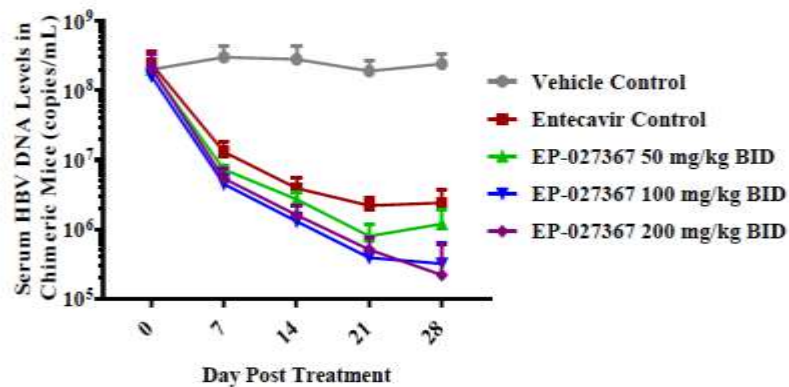
¹Enanta Pharmaceuticals; ²Enanta Pharmaceuticals, Watertown, United States

Email: mvaine@enanta.com

EP-027367 in vitro ve in vivo(hücre kültürü) HBV DNA'nın hücresel siklüste ve çekirdekte kapsidasyonu engelliyor

Conclusion: EP-027367, a novel HBV core inhibitor with potent antiviral activities both *in vitro* and *in vivo*, represents a promising new therapeutic candidate for treating HBV infection.

Figure:



PS-030

Development of subcutaneously administered RNAi therapeutic ARO-HBV for chronic hepatitis B virus infection

Christine Wooddell¹, Rui Zhu¹, Holly Hamilton¹, Qili Chu¹, Heather Stenard¹, Joshua Schumacher¹, Thomas Schluep¹, Mark Seefeld¹, Zhen Li¹, Bruce Given¹

¹*Arrowhead Pharmaceuticals, Arrowhead Madison, Madison, United States*

Email: cwooddell@arrowheadpharma.com

PS-025

Combinatorial RNAi/vaccination therapy for chronic hepatitis B achieves long-term functional cure in preclinical mouse model

Thomas Michler¹, Anna Kosinska¹, Till Bunse¹, Mathias Heikenwälder², Dirk Grimm², Stuart Milstein³, Laura Sepp-Lorenzino³, Ulrike Protzer¹

¹*Virology, Technische Universität / Helmholtz Zentrum München*, ²*Department of Infectious Diseases / Virology, Heidelberg University*, ³*Anylam Pharmaceuticals, Cambridge*,

Email: thomas.michler@tum.de

RNAi= RNA interference molekülü ile viral antijen supresyonu sağlanması
Virüsteki S ve X bölgelerinde yer alan ORF'leri kapatarak HBV replikasyonunu önüyor...

PS-029

Durable inhibition of hepatitis B virus replication and antigenemia using a subcutaneously administered siRNA agent in preclinical models

Amy C.H Lee¹, James Heyes¹, Xin Ye¹, Richard Holland¹, Emily P. Thi¹, Mark Wood¹, Adam Judge¹, Nicholas M. Snead¹, Alan Martin¹, Michael J. Sofia²

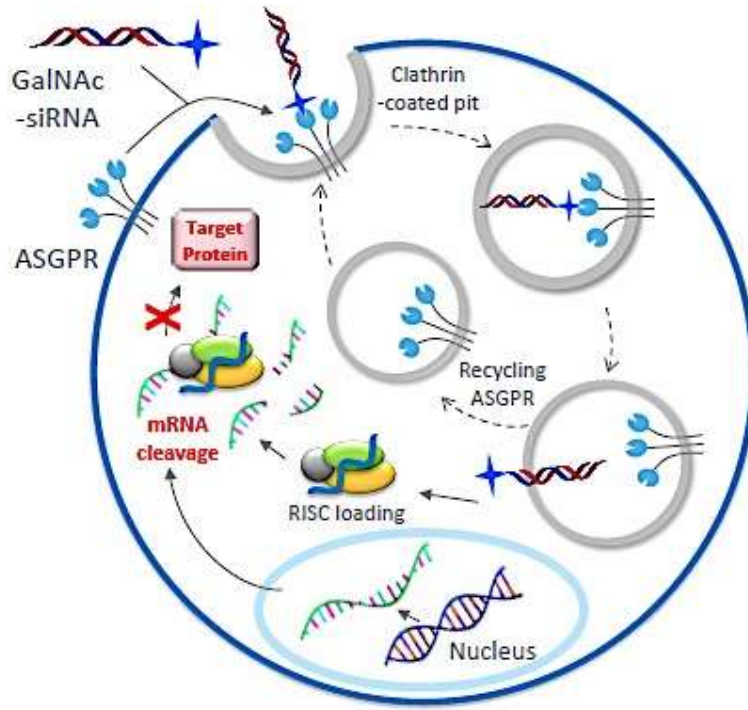
¹*Arbutus Biopharma, Burnaby, Canada*, ²*Arbutus Biopharma, Warminster, United States*

Email: alee@arbutusbio.com

AB 729 (2017 AASLD ödüllü poster) bir molekül ve siRNA (küçük interferan RNA); hepatositteki N-asetilgalaktoz amin üzerinden tüm HBV DNA transkripsiyon ürünlerinin supresyonunda başarılı...

AB 729 küre en yakın molekül

AB-729 Mechanism of Action



siRNA delivery is mediated by a conjugated targeting ligand; GalNAc

- **Cell uptake via GalNAc interaction with ASGPR**
- **Asialoglycoprotein Receptor**
 - Helps clear desialylated proteins from serum
- **High capacity uptake system**
 - 0.5-1 million copies/cell
 - Rapid 15 min recycling time
- **Advantageous tissue specificity**
 - Highly expressed in hepatocytes
 - Conserved across species



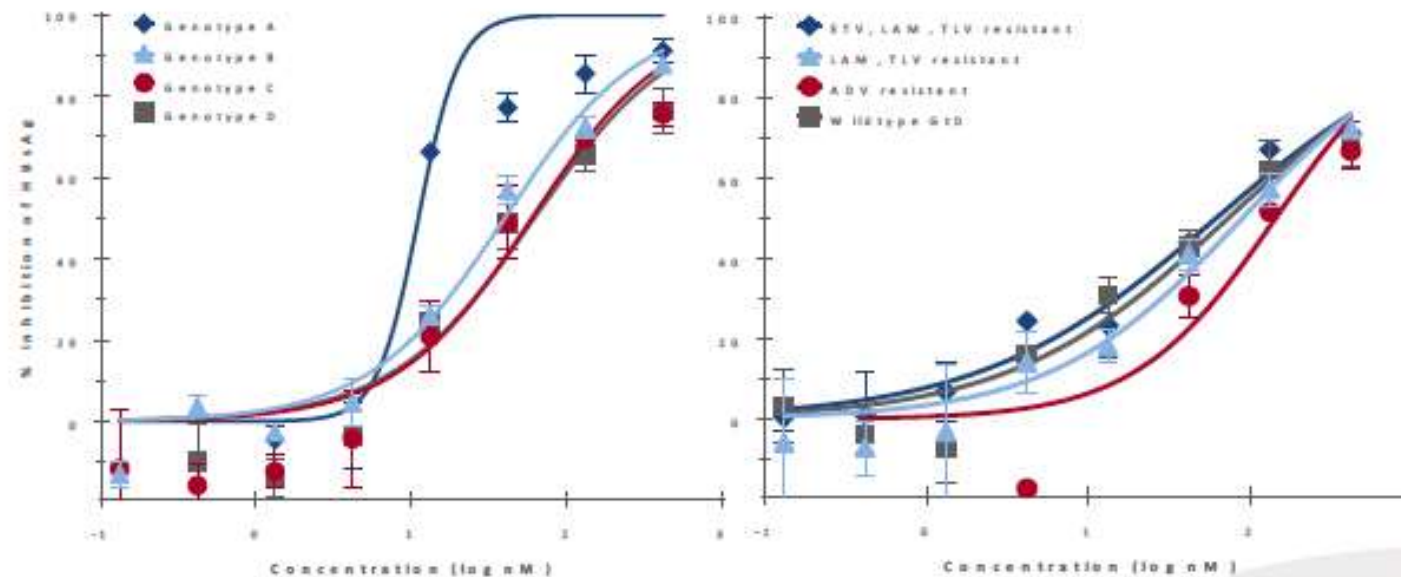
RNAi=siRNA small interferans ajanı; küçük bir molekül, tüm aşamalarda blok yapıyor, nükleus ve stoplazmik fazda...

Glukoz N asetil amin ile hepatositte her yere ulaşıyor...

AB-729 has Pan-Genotypic Activity

The siRNA functions well against all tested genotype & Nuc-resistant variants

- Targeted HBV genome site is highly conserved across gt A-H

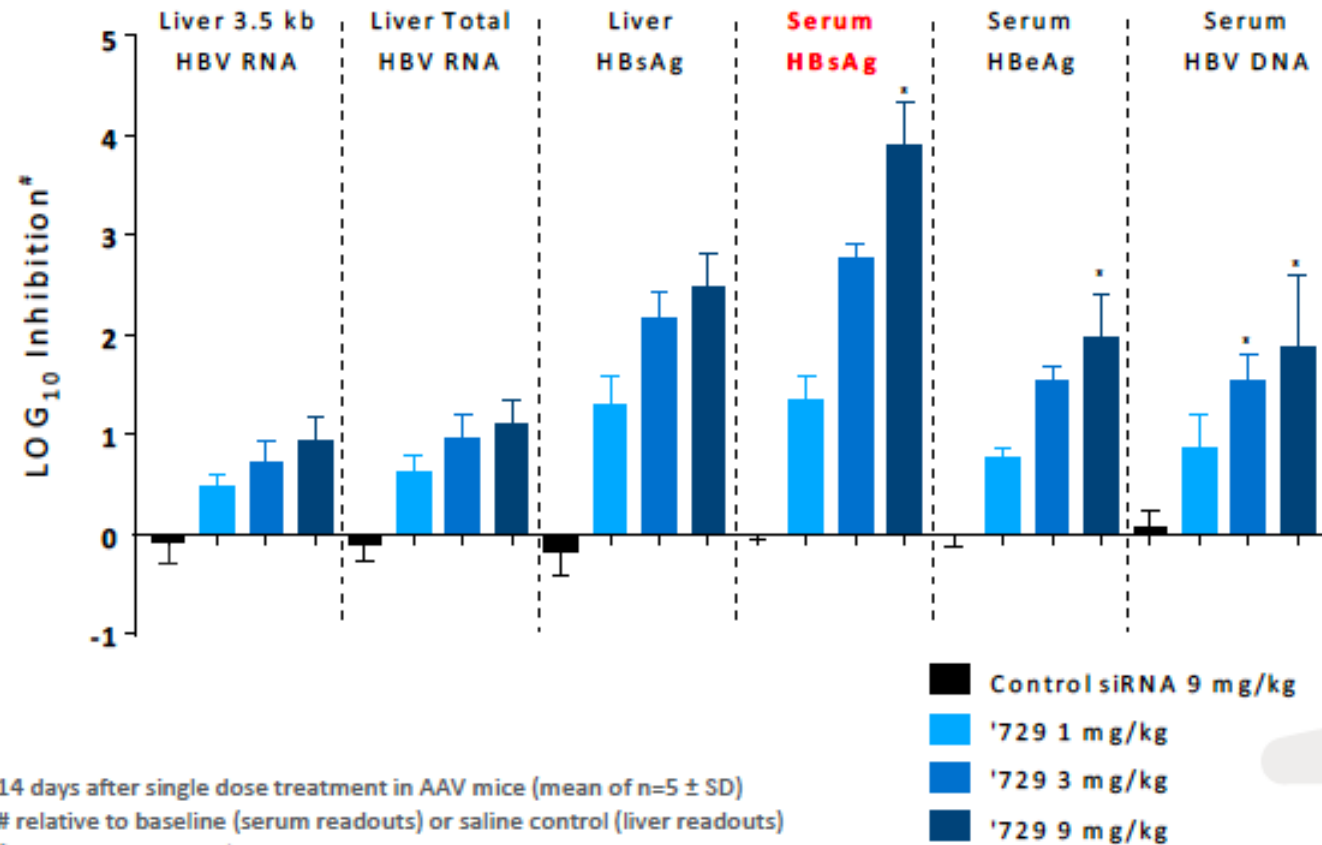


Mean (n=2) ± SD

HBV Variant	HBsAg EC ₅₀ (nM)
Genotype A	11
Genotype B	40
Genotype C	59
Genotype D	62
ETVr L528M/M552V/T532G/S550I	61
TLVr M552V+L528M	89
ADVr A529V	143
Wildtype	73

Pleiotropic Effects of AB-729 on HBV *In Vivo*

Inhibition of Multiple HBV Markers by '729



Effects are consistent with RNAi mechanism of action

- Dose responsive effects on all measured HBV markers
- cccDNA not significantly present in this model; not expected to be directly impacted by RNAi

Eve Gidecek Mesajlar?

- Kür hala mümkün değil, (CRISPR cas9 devam ediyor...)
- ETV,TDF,TAF önerilen antiviraller,
- ETV ve TAF renal yetmezlik veya kemik mineralizasyon sorunu olan hastalarda öneriliyor...bu hastalarda CrCl<15 ise ETV tercih edilir...
- TAF'a değişim sadece renal toksisite ve osteoporoz/osteomalazide öneriliyor...
- TAF'da antiviral etkinlik TDF kadar iyi, ALT normalleşmesi daha hızlı...ancak düşük doz viremi (<2,000 IU/mL) sık görülüyor...
- Tedavi uzun dönem devam etmeli...kesilmesi riskli...
- HBV DNA supresyonunda başarılıyız ama HBsAg kaybı düşük...