

KLİMİK 2016

30. YIL KURULTAYI



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Bilimle
Sağlıkla
30
YIL

HEPATİT B'DE GÜNCEL LİTERATÜR



Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Afyonkarahisar.

Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study

N. Tozun¹, O. Ozdogan², Y. Cakaloglu³, R. Idilman⁴, Z. Karasu⁵, U. Akarca⁵, S. Kaymakoglu⁶ and O. Ergonul⁷

1) Aabadem University School of Medicine, 2) Marmara University School of Medicine, 3) Istanbul Memorial Hospital, Istanbul, 4) Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, 5) Ege University Faculty of Medicine, Izmir, 6) Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine and 7) Koc University School of Medicine, Istanbul, Turkey

Clin Microbiol Infect 2015; **21**: 1020–1026

Clinical Microbiology and Infection © 2015 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028>

- Ülkemizde, HBV ve HCV infeksiyonlarının seroprevalansını ve risk faktörlerini araştıran bir çalışma
- 2009-2010 yılları arasında gerçekleştirilmiş
- Çok merkezli; EUROSTAT bölgelerinden çift tabakalı örneklem yöntemi ile seçilen 23 şehirden hem kırsal hem de kentsel bölgelerden >18 yaş, 5533 gönüllüde, ev ziyaretleri yapılarak gerçekleştirilmiş.

- Çalışma grubunun tümünden onam alındıktan sonra 8-10ml venöz kan alınarak serumda,
 - HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total, anti-HCV, HBeAg, anti-HBe, HBVDNA, anti-HDV ile ALT ve AST çalışılmış.
- HBsAg ve anti-HCV pozitif saptananlara uygulanan anket formunda aşağıdaki risk faktörleri sorgulanmış.
 - Hepatitli hasta ile temas, coğrafi bölge, cinsiyet, evlilik durumu, eğitim düzeyi, diş tedavileri, tek kullanımlık olmayan şırınga kullanımı, sünnet öyküsü, güvenli olmayan cinsel ilişki, damar içi ilaç kullanımı, kan transfüzyonu, cerrahi öyküsü, piercing/dövme/akupunktur öyküsü ve diyaliz.

TABLE 2. Serological findings in relation to HBsAg and Anti-HBs positivity

			n	%	N
HBsAg (+)			218	4.0	5460
+	HBeAg (+)		9	4.1	218
+	Anti-HBe (+)		206	94.5	218
+	HBV-DNA (+)		153	70.2	218
+	HBV-DNA (+)	+ ALT >1.5 UNL	6	2.8	218
+	HBV-DNA (-)		65	29.8	218
+	HBV-DNA (-)	+ ALT >1.5 UNL	1	0.4	218
+	Anti-HCV (+)		2	0.9	218
+	Anti-HDV (+)		6	2.8	218
Anti-HBs (+)			1746	31.9	5460
Anti-HBc (+)			1670	30.6	5460
Anti-HBs (+)	+ Anti-HBc (+)		1212	22.0	5460
Anti-HBs (+)	+ Anti-HBc (-)		463	8.4	5460
Isolated Anti-HBc (+)			251	4.6	5459

ALT, alanine transaminase; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; UNL, upper normal limit.

TABLE 1. Sociodemographics of all participants according to HBsAg and anti-HCV positivity

	HBsAg (+) n = 218	HBsAg (-) n = 5242	p	Anti-HCV (+) n = 52	Anti-HCV (-) n = 5371	p	All participants ^a n = 5460
Age (years), mean (SD)	42.8 (13.8)	40.7 (14.5)	0.019	48.5 (16.0)	41.0 (15.0)	<0.001	40.8 (14.7)
Age group (years), n (%)							
18–29	42 (19.3)	1445 (27.3)	0.059	7 (13.4)	1483 (28)	0.004	1490 (27.3)
30–39	54 (24.8)	1323 (25.4)		11 (21.0)	1364 (25)		1375 (25.5)
40–49	55 (25.3)	1080 (20.7)		9 (17.0)	1127 (21)		1136 (21.0)
50–59	41 (18.8)	706 (13.5)		10 (19.0)	738 (14)		748 (13.9)
60–69	14 (6.4)	400 (7.6)		9 (17.0)	405 (7.5)		414 (7.6)
≥70	11 (5.0)	247 (4.7)		6 (12.0)	242 (5.0)		248 (4.7)
Gender, n (%)							
Female	89 (40.8)	2692 (51.3)	0.002	33 (63.4)	2750 (51)	0.070	2783 (51.0)
Male	129 (59.1)	2550 (48.6)		19 (36.5)	2658 (49)		2677 (49.0)
Educational status, n (%)							
Less than high school	167 (76.6)	3647 (69.6)	0.027	43 (83.0)	3771 (70.0)	0.043	3814 (70.0)
High school or over	51 (23.4)	1594 (30.4)		9 (17.0)	1636 (30.0)		1645 (30.1)
High-risk profession, n (%)	n = 218	n = 5241					n = 5459
Healthcare workers	3 (1.4)	242 (4.6)	0.024	4 (8.0)	241 (4.6)	0.265	245 (4.5)
Marital status, n (%)							
Married	183 (84.0)	3979 (75.9)	0.006	39 (75.0)	4123 (76.0)	0.838	4162 (76.2)
Single (unmarried, widow(er) and divorced)	35 (16.0)	1263 (24.1)		13 (25.0)	1285 (24.0)		1298 (23.8)
Place of residence, n (%)							
Urban	147 (76.2)	3603 (75.0)	0.710	38 (73.0)	3949 (73.0)	0.989	3987 (75.0)
Rural	46 (23.8)	1202 (25.0)		14 (27.0)	1461 (27.0)		1475 (25.0)

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus.

^aNumber with available data.

TABLE 3. Risk factors for hepatitis B surface antigen positivity

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Age ≥ 50	1.2	0.91–1.64	0.173	1.02	0.71–1.45	0.916
Close contact with hepatitis patient	1.82	1.53–2.17	<0.001	3.24	2.25–4.66	<0.001
Living in southeastern part (versus other regions)	1.99	1.27–3.12	0.002	2.74	1.7–4.45	<0.001
Male gender	1.53	1.16–2.01	0.002	1.77	1.28–2.46	0.001
Being married (versus single/unmarried, widow/widower, divorced)	1.66	1.14–2.39	0.007	1.62	1.02–2.57	0.038
Educational level less than high school	1.43	1.04–1.96	0.028	1.53	1.04–2.26	0.03
Oral dental interventions	1.68	1.15–2.44	0.006	1.54	1.01–2.35	0.047
Use of non-disposable syringe	1.71	1.29–2.26	<0.001	1.4	1.01–1.96	0.045
Unsafe sexual practices	1.94	1.23–3.04	0.004	1.17	0.78–1.74	0.438

SONUÇ

- Ülkemizde HBsAg seroprevalansı %4
- En az toplumumuzun 1/3'ü HBV ile karşılaşmış.
- Hepatitli hasta ile temas, güneydoğuda yaşıyor olmak, erkek cinsiyet, evli olmak, lise düzeyinden daha düşük eğitim düzeyi, diş tedavileri, tek kullanımlık olmayan şırınga kullanımı HBsAg pozitifliği için risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Evaluation of hepatitis B virus transmission and antiviral therapy among hepatitis B surface antigen-positive pregnant women

Suda Tekin Koruk¹, Ayse Batirel², Sukran Kose³, Sila Cetin Akhan⁴, Bilgehan Aygen⁵, Necla Tulek⁶, Çigdem Hatipoglu⁶, Cemal Bulut⁶, Orhan Yıldız⁵, Cahide Sacligil⁷, Fatma Sirmatel⁸ and Elif Altunok⁴

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa,

²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kartal Dr. Lutfi Kirdar Training and Research Hospital,

⁷Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kartal Yavuz Selim Training and Research Hospital, Istanbul,

³Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, ⁴Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, ⁵Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, ⁶Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, ⁸Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Abant İzzet Baysal University, Bolu, Turkey

- Araştırmacılar HBsAg taşıyıcısı anne bebeklerinde HBV aşı ve HBIG profilaksisi ile bulaşın %95 oranında engellendiğini, ancak özellikle kronik aktif ve HBeAg pozitif viremik annelerin vertikal olarak da bebeğe HBV'nu bulaştırabileceklerini vurguluyorlar.
- Bu nedenle literatürde HBV DNA $\geq 10^7$ kopya/ml olan ya da daha önceden HBsAg pozitif bebek doğmuş ve HBV DNA $> 10^6$ kopya/ml olan gebelere, son trimesterde profilaktik antiviral tedavi verilmesi gerektiğini gösteren çalışmalar olduğunu belirtiyorlar.

- Bu çalışmada;
 - HBV taşıyıcısı gebelerden fetusa vertikal olarak HBV bulaş riski;
 - Bulaş riskini azaltmak için antiviral kullanımının güvenilirliği araştırılmış.
- Mayıs-Eylül 2013 tarihleri arasında gerçekleştirilen retrospektif bir çalışma
- Yaşları 17-42 arasında değişen 114 HBsAg taşıyıcı gebe çalışmaya dahil edilmiş.

Gebeler 3 gruba ayrılmış:

- **Grup 1 (tedavisiz grup)**

- HBeAg pozitif, HBV DNA yüksek titrede pozitif, karaciğerde hafif nekroinflamatuvar aktivite ve normal ALT düzeyi ile karakterize immuntoleran fazdaki hastalar ile tedaviyi kabul etmeyip tedavisiz izlenen hasta grubu

- **Grup 2 (tedavi grubu)**

- HBV DNA $\geq 10^7$ k/ml olan ve onay alındıktan sonra LAM, TDF ya da LdT tedavilerinden biri başlanan hastalar

- **Grup 3 (profilaksi grubu)**

- HBV DNA $< 10^7$ k/ml olup vertikal bulaşı engellemek için antiviral tedavi başlanan hasta grubu.

Sonuçlar

Table 1 Baseline characteristics of the pregnant patients

Groups	Untreated mothers (<i>n</i> = 54)	Ordinary treatment (<i>n</i> = 29)	Prophylactic treatment for MTCT (<i>n</i> = 31)	Total (<i>n</i> = 114)
Age (years), mean ± SD	28.7 ± 4.9	27.4 ± 4.7	28.8 ± 5.1	28.3 ± 5.2
Number of children, mean ± SD	0.7 ± 1.1	0.7 ± 1.1	1.0 ± 1.5	0.7 ± 1.1
AST IU/L, mean ± SD	31.7 ± 52.3	91.4 ± 215.9	70.9 ± 190.9	56.6 ± 150.0
ALT IU/L, mean ± SD	26.7 ± 22.9	98.1 ± 189.4	70.7 ± 187.1	57.2 ± 139.0
Platelets/mm ³ , mean ± SD	232 736 ± 47 580	222 500 ± 44 019	240 192 ± 45 784	253 120 ± 225 791
HBV DNA copies/mL, mean ± SD	95.4 ± 164.2	$3.2 \times 10^7 \pm 4.5 \times 10^8$	$3.9 \times 10^5 \pm 7.0 \times 10^5$	$8.3 \times 10^7 \pm 2.6 \times 10^8$
HBeAg positive, <i>n</i> (%)	5 (9.2)	20 (68.9)	13 (41.9)	38 (33.3)
Number of MTCT	2	1	0	3

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; MTCT, mother-to-child transmission.

- Tüm infantlara doğumdan sonra HBV aşısı ve HBIG ile profilaksi uygulanmış.
- 81 infant doğum sonrası 24-36 ay izlenmiş.
 - 71 (%87.7) anti-HBs pozitif
 - 3 (%3.7) HBsAg pozitif
 - 7 (%8.6) HBsAg negatif ancak anti-HBs de oluşmamış.

Table 2 Characteristics of mothers of HBsAg-positive infants despite immunoprophylaxis after delivery

Patient no.	Age (years)	HBeAg status	HBV DNA (copies/mL)	Beginning of therapy (gestational week)	Antiviral agent
1	24	Negative	25 200	No	No
2	35	Positive	21 500	No	No
3	28	Positive	152 000 000	Yes (28)	Tenofovir

HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus.

- Çalışma sonunda gebelikte, III trimesterde antiviral kullanımının maternal ve fetal herhangi önemli bir yan etikiye neden olmadığı, literatürden örneklerle de desteklenerek, bildirilmiştir.

Table 3 Studies that reported on safety of antivirals use in pregnant women and their infants

Study population	Intervention	Adverse events		Reference
		Mothers	Infants	
68 mothers taking HAART during pregnancy	HAART that included TDF was initiated from 2nd or 3rd trimester	None	None	Vigano <i>et al.</i> ³¹
1693 HBV-carrier mothers were included in the meta-analysis	LAM	None	One (1/15) study reported side-effects	Han <i>et al.</i> ³²
229 pregnant women with HBeAg (+)	LdT 600 mg/day	None	None	Han <i>et al.</i> ²²
11 HBV monoinfected pregnant women	TDF 300 mg/day during the 3rd trimester	None	None	Pan <i>et al.</i> ²⁷
2029 HIV-exposed uninfected children whose mothers received ART with/without TDF	426 with maternal TDF use	—	Slightly decreased infant length at 1 year of age among those with <i>in utero</i> TDF exposure	Siberry <i>et al.</i> ³³
34 HIV-infected pregnant women and their 34 infants	34 women received TDF and/or FTC as part of HAART during pregnancy for at least 2 weeks	5.9% (2/34) adverse event post-partum anemia postnatal uterine atony	None	Colbers <i>et al.</i> ³⁴
45 pregnant women with HBeAg (+) chronic hepatitis B	21 women received TDF 300 mg/day from week 18 to 27 of gestation	None	None	Celen <i>et al.</i> ³⁰

ART, anti-retroviral therapy; FTC, emtricitabine; HAART, highly-active anti-retroviral therapy; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; LdT, telbivudine; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α -2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B



Patrick Marcellin,^{1,§} Sang Hoon Ahn,² Xiaoli Ma,³ Florin A. Caruntu,⁴ Won Young Tak,⁵ Magdy Elkashab,⁶ Wan-Long Chuang,⁷ Seng-Gee Lim,⁸ Fehmi Tabak,⁹ Rajiv Mehta,¹⁰ Joerg Petersen,¹¹ Graham R. Foster,¹² Lillian Lou,¹³ Eduardo B. Martins,¹⁴ Phillip Dinh,¹⁴ Lanjia Lin,¹⁴ Amoreena Corsa,¹⁴ Prista Charuworn,¹⁴ G. Mani Subramanian,¹⁴ Hans Reiser,¹⁴ Hendrick W. Reesink,¹⁵ Scott Fung,¹⁶ Simone I. Strasser,¹⁷ Huy Trinh,¹⁸ Maria Buti,¹⁹ Giovanni B. Gaeta,²⁰ Aric J. Hui,²¹ George Papatheodoridis,²² Robert Flisiak,²³ and Henry L. Y. Chan,^{§,24} on behalf of the Study 149 Investigators

- Çalışma, farklı mekanizmalarla etkili olan peg-IFN ve tenofovir kombinasyon tedavisi ile HBsAg kaybının monoterapilere göre daha yüksek oranda elde edilip edilemeyeceğini araştırmak amacıyla planlanmış.
 - 48 hafta peg-IFN monoterapisi ile tedavi sonrası 6 ayda HBsAg kaybı oranı sadece %4
 - 48 hafta TDF ile sadece HBeAg pozitifler bu oran %3; HBeAg negatiflerde ise 0.

- Çalışma randomize, açık-etiketli, kontrollü, çok merkezli (farklı ülkelerden) olarak planlanmış.
- Çalışmaya 4 grup hasta alınmış
 - Grup A; $n=186$; 48 hafta peg-IFN + TDF
 - Grup B; $n=184$; ilk 16 hafta peg-IFN + TDF; takiben 32 hafta sadece tenofovir
 - Grup C; $n=185$; sadece TDF 120 hafta
 - Grup D; $n=185$; sadece peg-IFN 48 hafta
- Tüm çalışma grupları 120 hafta takip edilmiş.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline

Characteristics	Group A (n = 186) TDF + peginterferon for 48 wk	Group B (n = 184) TDF + peginterferon for 16 weeks, then TDF for 32 wk	Group C (n = 185) TDF for 120 wk	Group D (n = 185) peginterferon for 48 wk
Age, y, mean $\pm$ SD (range)	38 $\pm$ 16.7 (18–69)	37 $\pm$ 9. (18–62)	36 $\pm$ 10.9 (18–66)	38 $\pm$ 10.5 (18–64)
Body mass index				
Mean $\pm$ SD	24 $\pm$ 3.4	24 $\pm$ 4.0	25 $\pm$ 4.1	24 $\pm$ 4.0
Range	17–37	17–46	17–45	16–45
Male sex, n (%)	127 (68)	119 (65)	121 (65)	119 (64)
Race, n (%)				
Asian	142 (76)	134 (73)	141 (76)	137 (74)
Black ^a	5 (3)	3 (2)	4 (2)	6 (3)
White	36 (19)	45 (25)	39 (21)	41 (22)
Other	3 (2)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Region, n (%)				
North America	38 (20)	31 (17)	37 (20)	37 (20)
Europe	42 (23)	52 (28)	40 (22)	45 (24)
Australia/New Zealand	10 (5)	14 (8)	15 (8)	14 (8)
Asia	96 (52)	87 (47)	93 (50)	89 (48)
HBV genotype, ^b n (%)				
A	17 (9)	16 (9)	14 (8)	14 (8)
B	50 (27)	51 (28)	49 (27)	53 (29)
C	78 (42)	79 (43)	78 (42)	79 (43)
D	39 (21)	36 (20)	41 (22)	38 (21)
E–H	2 (1)	2 (1)	3 (2)	1 (1)
HBeAg-positive, n (%)	108 (58)	105 (57)	109 (59)	106 (57)
HBV DNA, log ₁₀ IU/mL, mean $\pm$ SD	7.1 $\pm$ 1.5	7.1 $\pm$ 1.5	7.0 $\pm$ 1.5	6.9 $\pm$ 1.6
HBsAg, log ₁₀ IU/mL, mean $\pm$ SD	3.9 $\pm$ 0.8	3.8 $\pm$ 0.9	3.9 $\pm$ 0.8	3.8 $\pm$ 0.8
ALT, U/L, mean $\pm$ SD	121 $\pm$ 181	112 $\pm$ 94	101 $\pm$ 68	107 $\pm$ 92
Prior HBV medication, ^c n (%)	9 (5)	5 (3)	11 (6)	8 (4)
Entecavir	5 (3)	3 (2)	4 (2)	2 (1)
Lamivudine	4 (2)	3 (2)	7 (4)	5 (3)
Clevudine	2 (1)	0	0	0
Telbivudine	0	1 (0.5)	2 (1)	2 (1)

^aBlack or African American.^bFive patients with mixed genotypes were randomized: 1 genotype B/C; 3 genotypes D/G, and 1 genotype A/D.^cMultiple responses possible.

Table 2. Efficacy Results at Weeks 48 and 72

Response	Group A (n = 186) TDF + peginterferon for 48 wk	Group B (n = 184) TDF + peginterferon for 16 weeks, TDF for 32 wk	Group C (n = 185) TDF for 120 wk	Group D (n = 185) peginterferon for 48 wk
HBsAg loss				
Kaplan–Meier estimate, %				
Wk 48	7.3	2.8	0	2.8
Wk 72	9.1	2.8	0	2.8
<i>P</i> values for wk 72				
vs group C	<.001	NS		
vs group D	.003	NS		
Markov 2-state estimate, %				
Wk 48	7.3	2.3		
Wk 72	6.8	1.1	0	2.8
<i>P</i> values for wk 72			0	2.8
vs group C	<.001	NS		
vs group D	NS	NS		
HBsAg seroconversion				
Kaplan–Meier estimate, %				
Wk 48	5.7	0.6	0	2.3
Wk 72	8.1	0.6	0	2.9
HBsAg change from baseline, $\log_{10}$ IU/mL ^a				
Wk 48	−1.1	−0.5	−0.3	−0.8
Wk 72	−1.3	−0.3	−0.4	−0.6
<i>P</i> values at wk 72				
vs group C	<.05	NS		
vs group D	<.05	NS		
HBeAg loss, n/N (%) ^b				
Wk 48	28/108 (25.9)	21/105 (20.0)	9/109 (8.3)	14/106 (13.5)
Wk 72	32/108 (29.6)	26/105 (24.8)	16/109 (14.7)	27/106 (25.5)
<i>P</i> values at wk 72				
vs group C	.009	NS		
vs group D	NS	NS		

Table 2. Efficacy Results at Weeks 48 and 72

Response	Group A (n = 186) TDF + peginterferon for 48 wk	Group B (n = 184) TDF + peginterferon for 16 weeks, TDF for 32 wk	Group C (n = 185) TDF for 120 wk	Group D (n = 185) peginterferon for 48 wk
HBeAg seroconversion, n/N (%) ^a				
Wk 48	25/108 (23.1)	20/105 (19.0)	9/109 (8.3)	13/106 (12.3)
Wk 72	27/108 (25.0)	25/105 (23.8)	14/109 (12.8)	26/106 (24.5)
P values at wk 72				
vs group C	.025	.051		
vs group D	NS	NS		
HBV DNA <15 IU/mL, n/N (%) ^c				
Wk 48	128/186 (68.8)	131/184 (71.2)	112/185 (60.5)	39/183 (21.3)
Wk 72	17/186 (9.1)	12/184 (6.5)	133/185 (71.9)	17/185 (9.2)
P values at wk 72				
vs group C	<.001	<.001		
vs group D	NS	NS		
ALT normalization – n/N (%) ^c				
Wk 48	70/172 (40.7)	118/172 (68.6)	111/176 (63.1)	53/173 (30.6)
Wk 72	63/172 (36.6)	62/172 (36.1)	128/176 (72.7)	64/173 (37.0)
Sustained response (HBV DNA <2000 IU/mL and ALT normalization), n/N (%) ^c				
Week 72	40/172 (23.3)	37/172 (21.5)	NA	32/173 (18.5)

NA, not applicable.

^aMissing data at analyzed time point or data from all time points after the start of TDF retreatment were excluded from analysis.

^bPatients with missing data at the analyzed time point were considered nonresponders at that analyzed end point.

^cPatients with missing data at the analyzed time point or patients who started on TDF retreatment were considered non-responders at that analyzed end point.

Table 3. Cumulative Hepatitis B Surface Antigen Loss Up To Week 72 According To Hepatitis B e Antigen Status and Genotype

	Group A (n = 186) TDF + peginterferon for 48 wk		Group B (n = 184) TDF + peginterferon for 16 weeks, then TDF for 32 wk		Group C (n = 185) TDF for 120 wk		Group D (n = 185) Peginterferon for 48 wk	
	Wk 48	Wk 72	Wk 48	Wk 72	Wk 48	Wk 72	Wk 48	Wk 72
HBeAg-positive (n = 428), n/N (%)								
Overall	7/108 (6.5)	10/108 (9.3)	3/105 (2.9)	4/105 (3.8)	0/109	0/109	4/106 (3.8)	4/106 (3.8)
Genotype A	2/8 (25.0)	3/8 (37.5)	1/8 (12.5)	2/8 (25.0)	0/6	0/6	0/5	0/5
Genotype B	2/27 (7.4)	3/27 (11.1)	1/26 (3.8)	1/26 (3.8)	0/25	0/25	2/26 (7.7)	2/26 (7.7)
Genotype C	2/57 (3.5)	3/57 (5.3)	0/57	0/57	0/59	0/59	1/58 (1.7)	1/58 (1.7)
Genotype D	1/15 (6.7)	1/15 (6.7)	1/13 (7.7)	1/13 (7.7)	0/17	0/17	1/16 (6.3)	1/16 (6.3)
Genotypes E–H	0/1	0/1	0/1	0/1	0/2	0/2	0/1	0/1
HBeAg-negative (n = 312), n/N (%)								
Overall	4/78 (5.1)	6/78 (5.1)	1/79 (1.3)	1/79 (1.3)	0/76	0/76	1/79 (1.3)	1/79 (1.3)
Genotype A	2/9 (22.2)	3/9 (33.3)	0/8	0/8	0/8	0/8	0/9	0/9
Genotype B	1/23 (4.3)	2/23 (8.7)	1/25 (4.0)	1/25 (4.0)	0/24	0/24	1/27 (3.7)	1/27 (3.7)
Genotype C	1/21 (4.8)	1/21 (4.8)	0/22	0/22	0/19	0/19	0/21	0/21
Genotype D	0/24	0/24	0/23	0/23	0/24	0/24	0/22	0/22
Genotypes E–H	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0	0/0

NOTE. Overall, 7 patients seroreverted on or after wk 48; 5 HBeAg-positive patients (3 in group A: 2 genotype A patients and 1 genotype B patient, and 2 in group B: genotype A) and 2 HBeAg-negative patients (1 in group A: genotype B; 1 in group B: genotype B).

SONUÇ

- Bu çalışmanın potent bir antiviral ilaçla pegile interferonun uzun süreli kombine kullanıldığı ilk çalışma olduğunu ve bu kombinasyon tedavisinin HBsAg kaybı üzerine monoterapilerden çok daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.
- Araştırmacılar, daha önceden yapılmış olan LAM + IFN kombinasyon tedavilerinde anlamlı bir yarar sağlanmamış olmasını bu çalışmalarda tedavi sürelerinin kısa ve örneklem gruplarının küçük olması ile kontrol grubu kullanılmamasına bağlamışlardır.

Research Article



Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomised open-label trial (OSST trial)

Qin Ning^{1,*}, Meifang Han¹, Yongtao Sun², Jiaji Jiang³, Deming Tan⁴, Jinlin Hou⁵,
Hong Tang⁶, Jifang Sheng⁷, Mianzhi Zhao⁸

¹Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China; ²Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, China; ³The First Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, China; ⁴Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China; ⁵Nanfang Hospital, Nanfang Medical University, Guangzhou, China; ⁶West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China; ⁷The First Hospital, Zhejiang University, Hangzhou, China; ⁸Shanghai Roche Pharmaceutical Co., Ltd, Shanghai, China



- KHB tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar, HBsAg kaybı gerçekleşmeden kesildiğinde, elde edilen tedavi yanıtı uzun süreli olmamaktadır.
- HBsAg kaybı ise birinci yıl sonunda sadece %0-%3 arasında değişen oranlarda elde edilmektedir.
- Bu oran pegile interferon tedavisinde daha yüksektir.
- HBeAg pozitif olan hastalarda, HBeAg serokonverisyonu elde edildikten sonra HBsAg kaybı daha yüksek oranda oluşmaktadır.

- Bu çalışmada araştırmalar, HBeAg pozitif, 9-36 ay arasında değişen sürelerde entekavir tedavisi almakta olan KHB hastalarında, tedavinin peg-IFN alfa 2a'ya değiştirilerek ya da entekavir ile devam edilerek sürdürülmesinin sonuçlarını karşılaştırmışlar.

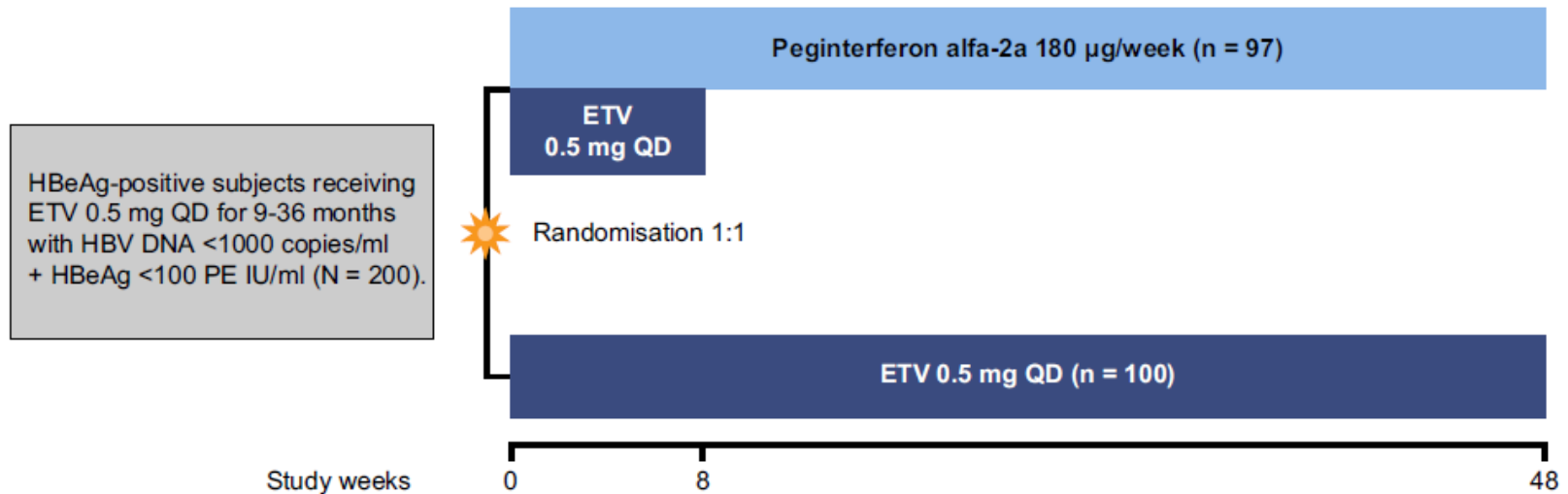


Fig. 1. Study design. Patients in the PegIFN alfa-2a arm received both PegIFN alfa-2a and entecavir (ETV) in the first 8 weeks. HBeAg, hepatitis B e antigen; QD, once daily. *All patients were HBeAg-positive when they started ETV therapy and 55.3% (52/94) and 51.0% (50/98) in the PegIFN alfa-2a and ETV arms, respectively, were HBeAg-negative at the time of randomisation.

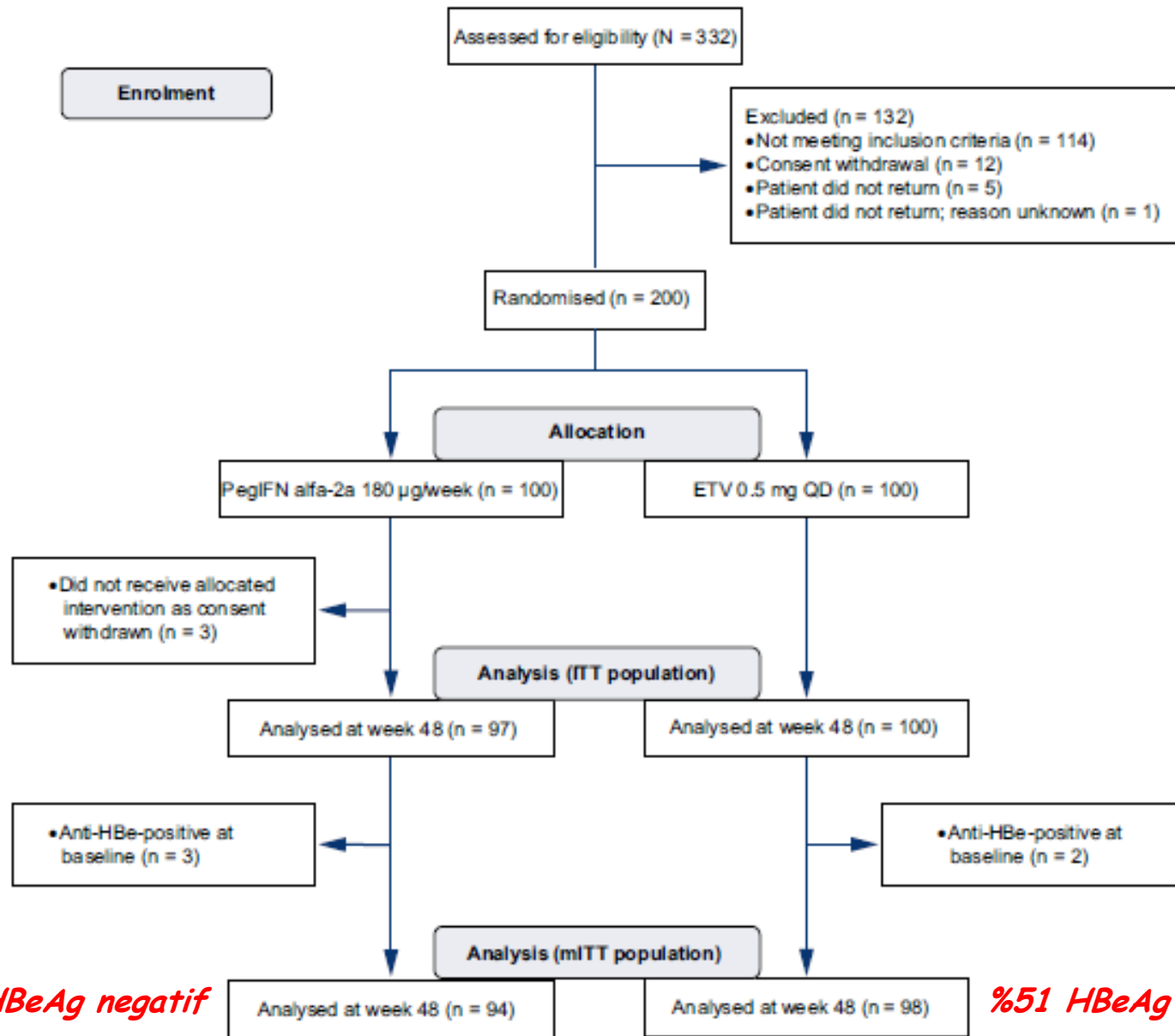


Fig. 2. Patient randomisation and flow. Anti-HBe, antibody to hepatitis B e antigen; ETV, entecavir; PegIFN alfa-2a, peginterferon alfa-2a; QD, once daily. A total of 49 of 114 individuals who did not meet inclusion criteria had HBeAg levels ≥ 100 PEU/mL.

Sonuçlar

Table 1. Patient demographics and baseline characteristics.

Demographic or baseline characteristic	Modified ITT	
	PegIFN alfa-2a (n = 94)	ETV (n = 98*)
Males, n (%)	75 (79.8)	85 (86.7)
Mean (SD) age, yr	33.4 (8.3)	33.3 (9.0)
Mean (SD) body mass index, kg/m ²	22.9 (2.7)	22.9 (2.9)
Mean (SD) duration of previous treatment with ETV, mo	19.9 (8.1)	20.5 (8.5)
Mean (SD) HBsAg, log ₁₀ IU/ml	3.3 (0.6)	3.3 (0.5)
Mean (SD) HBV DNA by PCR, log ₁₀ copies/ml	3.0 (0.1)	3.0 (0)
Mean (SD) HBV DNA by PCR, log ₁₀ IU/ml	1.6 (0.4)	1.5 (0.4)
Mean (SD) ALT, U/L	27.3 (21.4)	24.2 (13.8)
Mean (SD) HBeAg, PE IU/ml	8.5 (18.9)	5.7 (10.6)

*Two patients had received prior adefovir therapy.

Table 2. Rates of response at week 48 (mITT population).

Outcome	PegIFN alfa-2a		ETV		Difference estimate (95% CI) [†]	p value
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)		
HBeAg seroconversion	14/94	14.9 (8.4, 23.7)	6/98	6.1 (2.3, 12.9)	8.8 (0.2, 17.4)	0.0467 [‡]
HBeAg loss [†]	16/42	38.1 (23.6, 54.4)	16/48	33.3 (20.4, 48.4)	4.8 (-15.1, 24.6)	0.6378 [‡]
HBV DNA <1000 copies/ml*	59/82	72.0 (60.9, 81.3)	90/92	97.8 (92.4, 99.7)	-25.9 (-36.0, -15.7)	<0.0001 [‡]
HBsAg loss	8/94	8.5 (3.8, 16.1)	0/98	0 (0, 3.7)	8.5 (2.9, 14.2)	0.0028 [§]
HBsAg seroconversion	4/94	4.3 (1.2, 10.5)	0/98	0 (0, 3.7)	4.3 (0.2, 8.3)	0.0556 [§]
ALT normalisation (<1 x ULN)*	48/82	58.5 (47.1, 69.3)	84/92	91.3 (83.6, 96.2)	-32.8 (-44.9, -20.7)	<0.0001 [‡]
HBsAg <10 IU/ml*	13/82	15.9 (8.7, 25.6)	0/92	0 (0, 3.9)	15.9 (8.0, 23.8)	<0.0001 [‡]
HBsAg <100 IU/ml*	22/82	26.8 (17.6, 37.8)	4/92	4.4 (1.2, 10.8)	22.5 (12.0, 32.9)	<0.0001 [‡]
HBsAg <1000 IU/ml*	43/82	52.4 (41.1, 63.6)	28/92	30.4 (21.3, 40.9)	22.0 (7.7, 36.3)	0.0032 [‡]

*Eighteen patients with missing data were excluded.

[†]Difference estimate was calculated for the PegIFN alfa-2a group compared with the ETV group.

[‡] χ^2 test.

[§]Fisher's exact test.

^{††}Only patients who were HBeAg-positive at the start of treatment with PegIFN alfa-2a are included in calculations.

- Çalışmanın alt analizlerinde, peg-IFN alfa 2a tedavisine geçiş anında, HBeAg negatifleşmiş ve HBsAg kantitatif değeri <1500 IU/ml olan hastalarda ve peg-IFN tedavisinin 12 haftasında HBsAg <200IU/ml olan hastalarda; 48 haftalık tedavi sonunda HBsAg kaybının daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir.

A

Baseline HBeAg status	Baseline HBsAg (IU/ml)	Wk 48 HBsAg loss		Wk 48 HBeAg seroconversion	
		n/N (%)	p value [†]	n/N (%)	p value [†]
HBeAg-negative	<1500	4/18 (22.2)	0.0133	6/18 (33.3)	0.0191
	≥1500	0/32		2/32 (6.3)	
HBeAg-positive	<1500	2/12 (16.7)	n.s.	2/12 (16.7)	n.s.
	≥1500	1/29 (3.5)		3/29 (10.3)	

B

Baseline HBeAg status	Wk 12 HBsAg (IU/ml)	Wk 48 HBsAg loss		Wk 48 HBeAg seroconversion	
		n/N (%)	p value [†]	n/N (%)	p value [†]
All patients	<200	7/9 (77.8)	<0.0001	6/9 (66.7)	<0.0001
	200-<1500	0/25		5/25 (20.0)	
	≥1500	1/58 (1.7)		3/58 (5.2)	
HBeAg-positive at baseline	<200	2/2 (100.0)	0.0027	1/2 (50.0)	0.0747
	200-<1500	0/11		2/11 (18.2)	
	≥1500	1/28 (3.6)		2/28 (7.1)	
HBeAg-negative at baseline	<200	5/7 (71.4)	<0.0001	5/7 (71.4)	<0.0001
	200-<1500	0/14		3/14 (21.4)	
	≥1500	0/30		1/30 (3.3)	

SONUÇ

- Araştırmacılar, seçilmiş hastalarda antiviral tedaviden *peg-IFN alfa* tedavisine geçişin HBsAg kaybını hızlandırabileceğini belirtmektedirler.

Seven-Year Efficacy and Safety of Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Virus Infection

Maria Buti · Naoky Tsai · Joerg Petersen · Robert Flisiak · Selim Gurel ·
Zahary Krastev · Raul Aguilar Schall · John F. Flaherty · Eduardo B. Martins ·
Prista Charuwarn · Kathryn M. Kitrinos · G. Mani Subramanian ·
Edward Gane · Patrick Marcellin

Received: 19 August 2014 / Accepted: 7 December 2014 / Published online: 23 December 2014
© The Author(s) 2014. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Background Long-term tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment for chronic hepatitis B (CHB) is associated with sustained viral suppression and regression of fibrosis and cirrhosis at year 5 (240 weeks) and no TDF resistance through 6 years (288 weeks).

Aim We assessed the efficacy, safety, and resistance of TDF for up to 7 years (336 weeks) in HBeAg-positive and HBeAg-negative CHB patients.

Methods Patients who completed 1 year (48 weeks) of randomized treatment with TDF or adefovir dipivoxil were

eligible to receive open-label TDF for a total duration of 8 years (384 weeks).

Results Of 641 patients initially randomized, 585 (91.3 %) entered the open-label phase; 437/585 (74.7 %) remained on study at year 7. For patients on treatment at year 7, 99.3 % maintained viral suppression (HBV DNA < 69 IU/mL), 80.0 % achieved serum alanine aminotransferase normalization, and in HBeAg-positive patients, 84/154 (54.5 %) and 25/154 (11.8 %) achieved HBeAg and HBsAg loss, respectively. One/375 (0.3 %) HBeAg-negative patients achieved HBsAg loss. No resistance to TDF was detected through 7 years. During the open-label phase, grade 3/4 drug-related adverse events were uncommon (1.0 %); ten (1.7 %) patients had elevation of serum creatinine ≥ 0.5 mg/dL above baseline. No

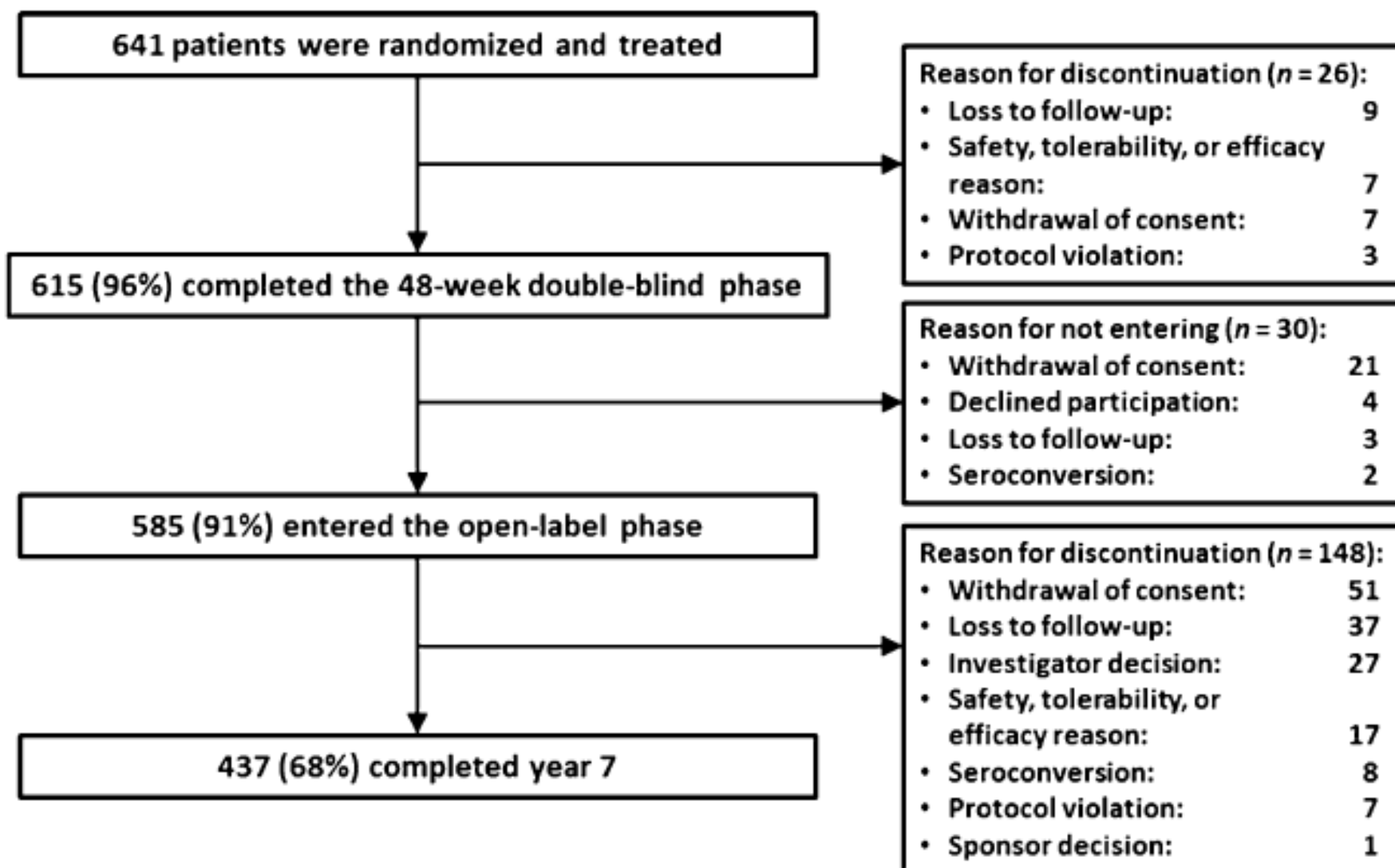
Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s10620-014-3486-7) contains supplementary material, which is available to authorized users.

M. Buti (✉)
Department of Hepatology, Hepatic and Digestive Diseases
(CIBERehd), Hospital General Universitari Vall d'Hebron and
Networked Biomedical Research Center, Pg. Vall d'Hebron,

S. Gurel
Department of Gastroenterology, University of Uludag, Özlüce
Mh., 16120, Bursa 16059, Turkey
e-mail: gurels@uludag.edu.tr

- Tenofovir disoproksil fumarat, HBV DNA polimeraz enziminin potent inhibitörü olan tenofovir'in oral kullanılabilen öncü molekülüdür.
- Günümüzde 12 yaş ve üzerindeki KHB hastalarında onaylı bir antiviral tedavi ajanıdır.
- Altı yıllık TDF tedavileri ile bildirilen bir direnç söz konusu değildir.
- Bu çalışmada KHB tedavisinde 7 yıl süre ile TDF kullanımı ile elde edilen etkinlik, güvenilirlik ve direnç sonuçları bildirilmektedir.

- Çalışma daha önceden TDF etkinliği, güvenilirliği ve direncinin değerlendirildiği 102 (HBeAg negatif hastaları içerir) ve 103 (HBeAg pozitif hastaları içerir) çalışmalarının devamı olarak dizayn edilmiş.
- İlk bir yıl adefovir ya da tenofovir almak üzere randomize edilen, 18-69 yaş aralığında, karaciğer biyopsisinde Knodell nekroinflamatuvar skoru ≥ 3 olan KHB hastaları değerlendirilmiş.
- Bu hastaların tümüne birinci yıldan sonra tenofovir tedavisi ile devam edilmiş ve 72 hafta da hala viremisi süren hastaların bir kısmına emtrisitabin eklenmiş.
- Hastaların toplam tedavi süreleri 8 yıl olarak belirlenmiş.



Sonuçlar

- *TDF ile 7 yıllık tedavi süresini tamamlayan 437 hastada;*
 - Viral supresyon sağlanma oranı %99.3
 - ALT normalizasyonu %80
 - HBeAg pozitif hastalarda %54.5 HBeAg kaybı ve %11.8 HBsAg kaybı
 - HBeAg negatiflerde ise %0.3 HBsAg kaybı
- Yedinci yılda hiçbir hastada tenofovir direnci gelişmediği gözlenmiştir.

Table 1 Biochemical and virologic response to tenofovir disoproxil fumarate at year 7 (week 336)

	By HBeAg status		All
	HBeAg-negative ^a	HBeAg-positive ^b	
HBV DNA < 69 IU/mL [% (n/N)]			
LTE-TDF ^c	77.3 (269/348)	60.3 (149/247)	70.3 (418/595)
On treatment ^d	99.3 (271/273)	99.4 (159/160)	99.3 (430/433)
HBV DNA < 29 IU/mL [% (n/N)]			
LTE-TDF ^c	77.1 (269/349)	60.3 (149/247)	70.1(418/596)
On treatment ^d	99.3 (271/273)	99.4 (159/160)	99.3 (430/433)
ALT normalization [% (n/N)]			
LTE-TDF ^c	64.6 (210/325)	46.9 (113/241)	57.1 (323/566)
On treatment ^d	83.5 (213/255)	74.2 (115/155)	80.0 (328/410)
HBeAg loss [% (n/N)]	–	54.5 (84/154)	–
HBeAg seroconversion [% (n/N)]	–	39.6 (61/154)	–
HBsAg loss [K-M % (95 % CI)]	–	11.8 (8.1, 16.9)	–
HBsAg seroconversion [K-M % (95 % CI)]	–	9.7 (6.4, 14.6)	–

ALT alanine aminotransferase, CI confidence interval, HBeAg hepatitis B e-antigen, HBV hepatitis B virus, K–M Kaplan–Meier

^a HBeAg-negative patients were enrolled in Study 102

^b HBeAg-positive patients were enrolled in Study 103

^c In the long-term evaluation–TDF only (LTE-TDF) analysis, patients with missing data or emtricitabine added to their treatment regimen were counted as failures

^d In the on-treatment analysis, patients with missing data were excluded and patients with emtricitabine added to their treatment regimen were included in the analysis

- Çalışma sürecince yan etki görülme sıklığı <%1.

Table 2 Safety summary of the open-label period

Parameter	By initial treatment assignment		All (<i>N</i> = 585)
	TDF–TDF (<i>n</i> = 389)	ADV–TDF (<i>n</i> = 196)	
Deaths [<i>n</i> (%)]	9 ^a (2.3)	3 ^b (1.5)	12 (2.1)
Study drug-related AE leading to drug discontinuation [<i>n</i> (%)]	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
Study drug-related serious AE [<i>n</i> (%)]	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
Study drug-related grade 3 or 4 AE [<i>n</i> (%)]	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
Renal impairment ^{c,d} [<i>n</i> (%)]			
Serum creatinine ≥ 0.5 mg/dL above baseline	6 (1.5)	4 (2.0)	10 (1.7)
Serum phosphate < 2 mg/dL	5 (1.3)	4 (2.0)	9 (1.5)
Creatinine clearance < 50 mL/min	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)

ADV adefovir dipivoxil, AE adverse event, SD standard deviation, TDF tenofovir disoproxil fumarate

^a Causes of death included motor vehicle accident (*n* = 2), hepatocellular carcinoma (*n* = 2), liver cancer, lung cancer (*n* = 2), nasopharyngeal carcinoma, and unknown cause

^b Causes of death included cervical cancer with pulmonary metastases, hepatocellular carcinoma, and multifocal carcinoma

^c Each parameter was confirmed on retest

^d A given patient may have had more than one event of renal impairment; 21 patients had 25 confirmed renal events

SONUÇ

- TDF tedavisi uzun süreli virolojik ve biyokimyasal yanıtları oldukça iyi olan, güvenilir ve direnç gelişim riski olmayan bir tedavi seçeneğidir.

Efficacy and safety of long term entecavir in chronic hepatitis B treatment naïve patients in clinical practice

Ezequiel Ridruejo,^{*,†} Sebastián Marciano,[‡] Omar Galdame,[‡] María V. Reggiardo,[§]
Alberto E. Muñoz,^{||} Raúl Adrover,^{||} Daniel Cocozzella,^{||} Nora Fernandez,^{**} Claudio Estepo,^{††}
Manuel Mendizabal,[†] Gustavo A. Romero,^{||} Diana Levi,^{||} Teresa Schroder,^{††} Silvia Paz,^{††}
Hugo Fainboim,^{††} Oscar G. Mandó,^{*} Adrián C. Gadano,[‡] Marcelo O. Silva[†]

* Hepatology Section, Department of Medicine, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno "CEMIC".
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

† Hepatology and Liver Transplant Unit, Hospital Universitario Austral. Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

‡ Hepatology and Liver Transplant Unit, Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

§ Hepatology Unit, Hospital Provincial del Centenario/Sanatorio Americano. Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina.

|| Hepatology Unit, Hospital Dr. Carlos B. Udaondo. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

† Hepatology Unit, Centro de Hepatología. La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

** Hepatology Unit, Hospital Británico. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondence and reprint request: Ezequiel Ridruejo, M.D.

Hepatology Section, Department of Medicine. Centro de Educación Médica e
Investigaciones Clínicas Norberto Quirno "CEMIC".

Avda. Las Heras 2939. (C1425ASG) Buenos Aires, Argentina

Tel.: 54-11-4809-1980. Fax: 54-11-4809-1992

E-mail: eridruejo@gmail.com

Manuscript received: December 07, 2013.

Manuscript accepted: January 07, 2014.

- Entekavir, tenofovir ile birlikte KHB tedavisinde ilk basamak olarak seçilecek potent ve yüksek genetik bariyerli ilaçlardan biridir.
- Nükleozid naiv hastalarda 6 yıllık kullanımda bildirilen direnç oranı %1.2 olup 2-5 yıl arası kullanımlarda yüksek oranda HBV DNA supresyonu ve HBeAg serokonversiyonu sağlamaktadır.

- Çalışmada, retrospektif olarak uzun süreli entekavir kullanan KHB'li hastalarda, etkinlik ve güvenilirliğin araştırılması amaçlanmıştır.
- Arjantin'de 8 farklı merkezden, 2005-2013 yılları arasında tedavi başlanmış olan, 18 yaşından büyük, naiv KHB hastaları retrospektif olarak değerlendirilmiş.
- Hastalar 0.5mg/gün entekavir almakta.
- Toplam 169 hasta değerlendirilmiş.

Sonuçlar

Table 1. Baseline demographics characteristics of the overall population according to HBeAg status.

	HBeAg positive (n = 104)	HBeAg negative (n = 65)	P value
Mean age (years)	50 ± 14	53 ± 11	0.105
Male/female	83 / 21	48 / 17	0.366
Caucasian/Asian	87 / 17	56 / 9	0.661
Mean ALT values (IU/mL)	155 ± 276	114 ± 128	0.271
Mean HBV DNA (log (IU/mL)	7,79 ± 1,20	5,46 ± 1,50	< 0.001
Mean Metavir A score	1.9 ± 0.7	1.8 ± 0.7	0.564
Mean Metavir F score	2.1 ± 1.1	2.4 ± 1.3	0.284
Cirrhosis (%)	47	53	0.041
Mean ETV treatment time (weeks)	171 ± 83	201 ± 93	0.030
Mean time off ETV treatment (weeks)	83 ± 53	23 ± 22	0.127

Hastaların tedavi süreleri 48-288 hafta arasında değişmekte olup ortalama tedavi süresi 181 hafta olarak belirlenmiş.

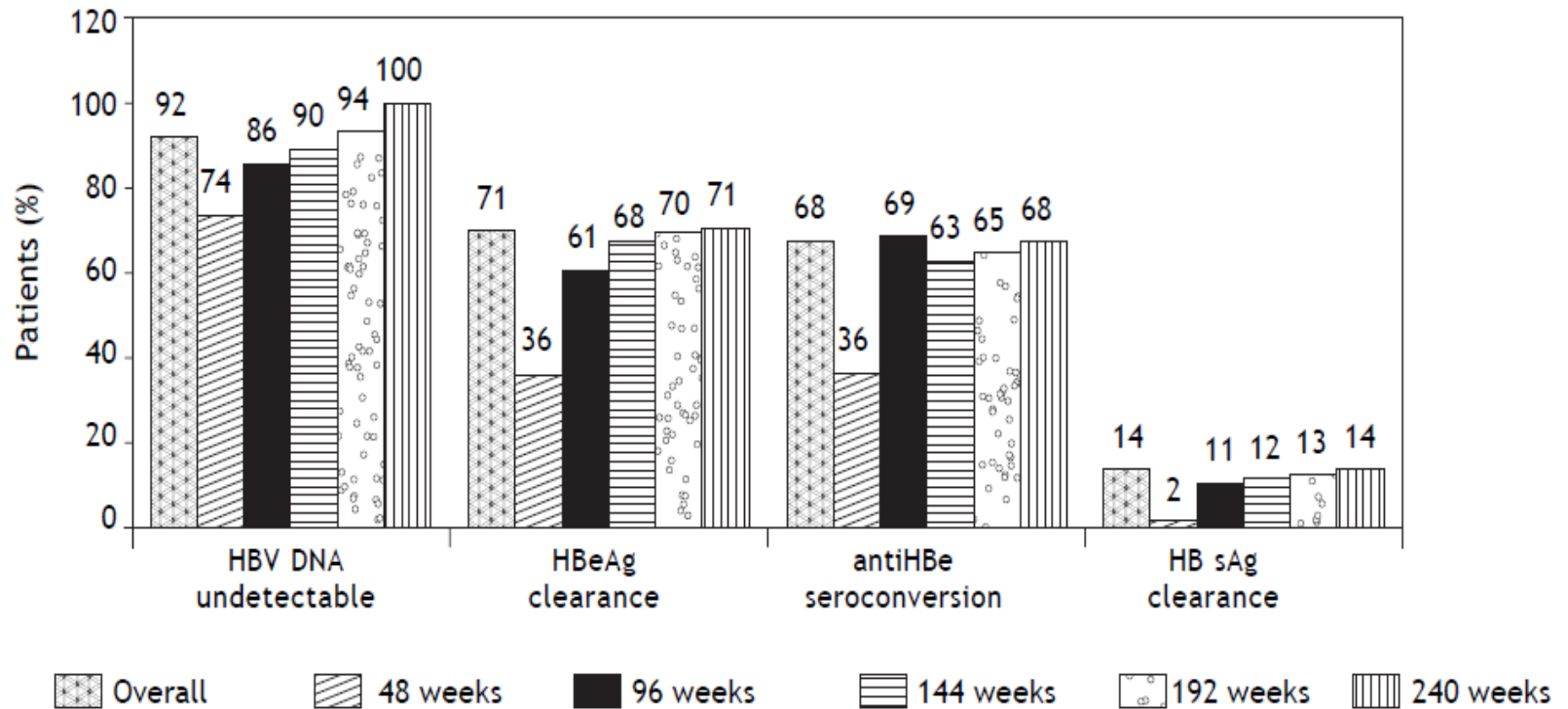


Figure 1. Serological and virological response according to ETV week of treatment. HBV: hepatitis B virus. HBeAg: e antigen. antiHBe: antibody against e antigen. HBsAg: surface antigen.

HBsAg ve HBeAg kaybını öngörmekte kullanılacak parametreler

Table 5. Predictive factors of serological response, multivariate analysis by Cox proportional hazard model.

Variable	Hazard Ratio	95CI%	P value
HBeAg Clearance			
Gender	1.03	0.41 - 2.58	0.949
ALT > 5 times ULN	1.85	0.74 - 4.59	0.182
HBV DNA $\geq 7 \log_{10}$ IU/mL	9.40	3.46 - 25.54	<0.001
Metavir A score ≥ 2	2.48	1.39 - 4.40	0.002
HBV negativization after week 192	1.01	0.46 - 2.19	0.969
HBsAg Clearance			
HBeAg positive at baseline	11.10	0.96 - 128	0.053
HBV negativization before week 48	7.76	0.96 - 62.4	0.054
Metavir A score ≥ 2	2.34	0.81 - 6.79	0.116
HBV DNA $\geq 7 \log_{10}$ IU/mL	0.93	1.01 - 15.48	0.937

SONUÇ

- Çalışma sonunda hiçbir hastada önemli bir yan etki tespit edilmediği de bildirilmiştir.
- Sonuç olarak araştırmacılar, hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif KHB'li hastalarda, uzun süreli entekavir kullanımının etkin ve güvenli olduğu sonucuna varmışlardır.



Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study

Patrick Marcellin, Edward Gane, Maria Buti, Nezam Afdhal, William Sievert, Ira M Jacobson, Mary Kay Washington, George Germanidis, John F Flaherty, Raul Aguilar Schall, Jeffrey D Bornstein, Kathryn M Kitrinos, G Mani Subramanian, John G McHutchison, EJenny Heathcote

Summary

Background Whether long-term suppression of replication of hepatitis B virus (HBV) has any beneficial effect on regression of advanced liver fibrosis associated with chronic HBV infection remains unclear. We aimed to assess the effects on fibrosis and cirrhosis of at least 5 years' treatment with tenofovir disoproxil fumarate (DF) in chronic HBV infection.

Methods After 48 weeks of randomised double-blind comparison (trials NCT00117676 and NCT00116805) of tenofovir DF with adefovir dipivoxil, participants (positive or negative for HBeAg) were eligible to enter a 7-year study of open-label tenofovir DF treatment, with a pre-specified repeat liver biopsy at week 240. We assessed histological improvement (≥ 2 point reduction in Knodell necroinflammatory score with no worsening of fibrosis) and regression of fibrosis (≥ 1 unit decrease by Ishak scoring system).

Findings Of 641 patients who received randomised treatment, 585 (91%) entered the open-label phase, and 489 (76%) completed 240 weeks. 348 patients (54%) had biopsy results at both baseline and week 240. 304 (87%) of the 348 had histological improvement, and 176 (51%) had regression of fibrosis at week 240 ($p < 0.0001$). Of the 96 (28%) patients with cirrhosis (Ishak score 5 or 6) at baseline, 71 (74%) no longer had cirrhosis (≥ 1 unit decrease in score), whereas three of 252 patients without cirrhosis at baseline progressed to cirrhosis at year 5 ($p < 0.0001$). Virological breakthrough occurred infrequently and was not due to resistance to tenofovir DF. The safety profile was favourable: 91 (16%) patients had adverse events but only nine patients had serious events related to the study drug.

Interpretation In patients with chronic HBV infection, up to 5 years of treatment with tenofovir DF was safe and effective. Long-term suppression of HBV can lead to regression of fibrosis and cirrhosis.

Funding Gilead Sciences.

Lancet 2013; 381: 468–75

Published Online

December 10, 2012

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1)

See Comment page 433

Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, and INSERM Unit CRB3, Clichy, France (Prof P Marcellin MD); Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand (Prof E Gane MD); Liver Unit, Hospital General Universitari Vall d'Hebron and CIBERehd, Barcelona, Spain (Prof M Buti MD); Division of Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA (Prof N Afdhal MD); Monash University and Monash Medical Centre, Melbourne, VIC, Australia (Prof W Sievert MD); Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA (Prof I M Jacobson MD); Vanderbilt University,

... ..

- KHB infeksiyonu %15-%40 oranında siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC'ya ilerler.
- Tüm dünyada HCC'ların %50'sinde HBV infeksiyonu nedendir.
- Antiviral ilaçlarla HBV supresyonu, karaciğer yetmezliğinin azaltılması ve sirozlu hastalarda HCC oranlarının düşürülmesinde yarar sağlamaktadır.
- Bugüne kadar HBV replikasyonunun engellenmesi ile karaciğerde fibrozisin geri dönebildiği küçük çaplı ve kontrollü olmayan çalışmalarla gösterilebilmiştir.

- Bu çalışmada, TDF tedavisi ile 5 yıl viral supresyonun sağlanmasının, karaciğer histolojisinde siroz ve fibrozis üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

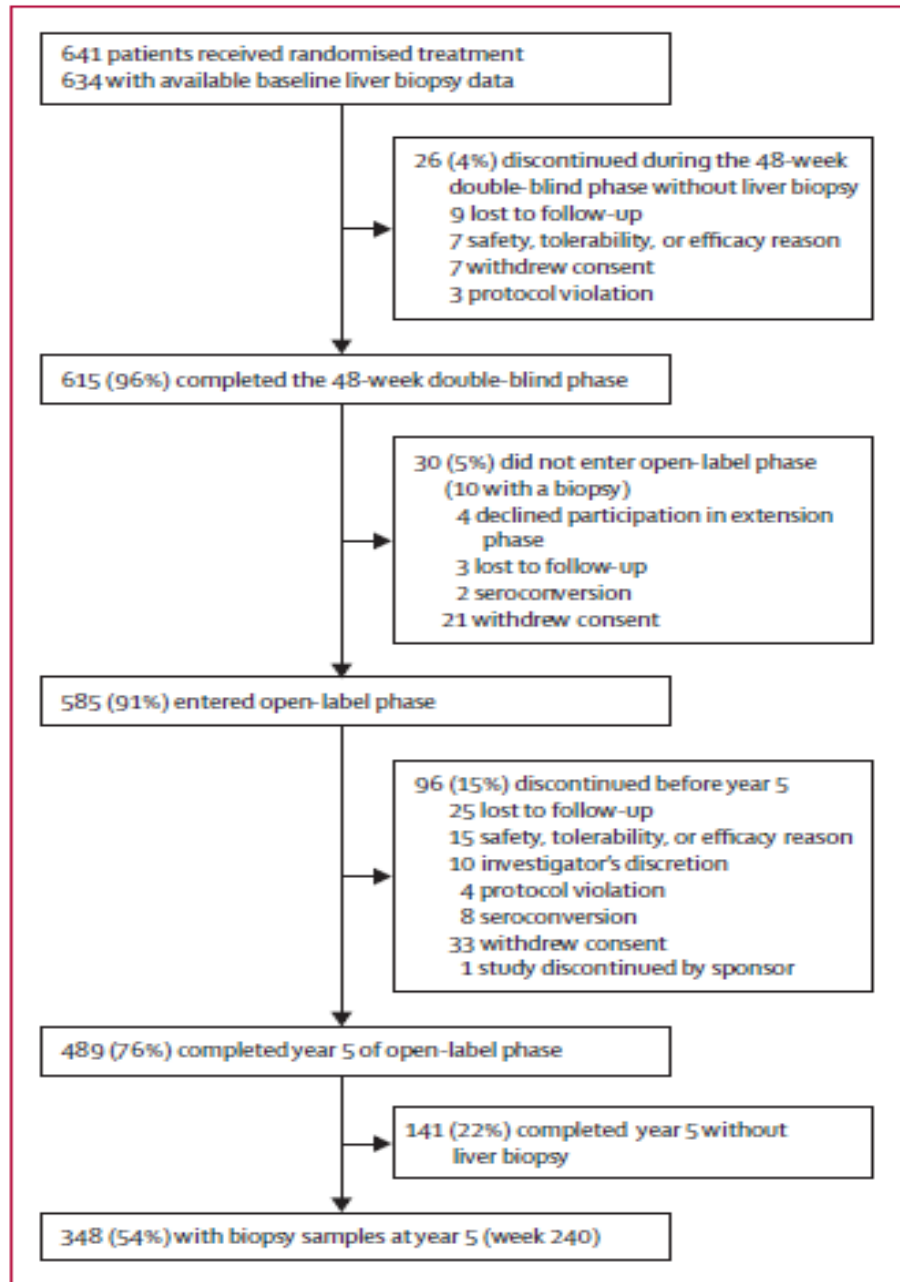
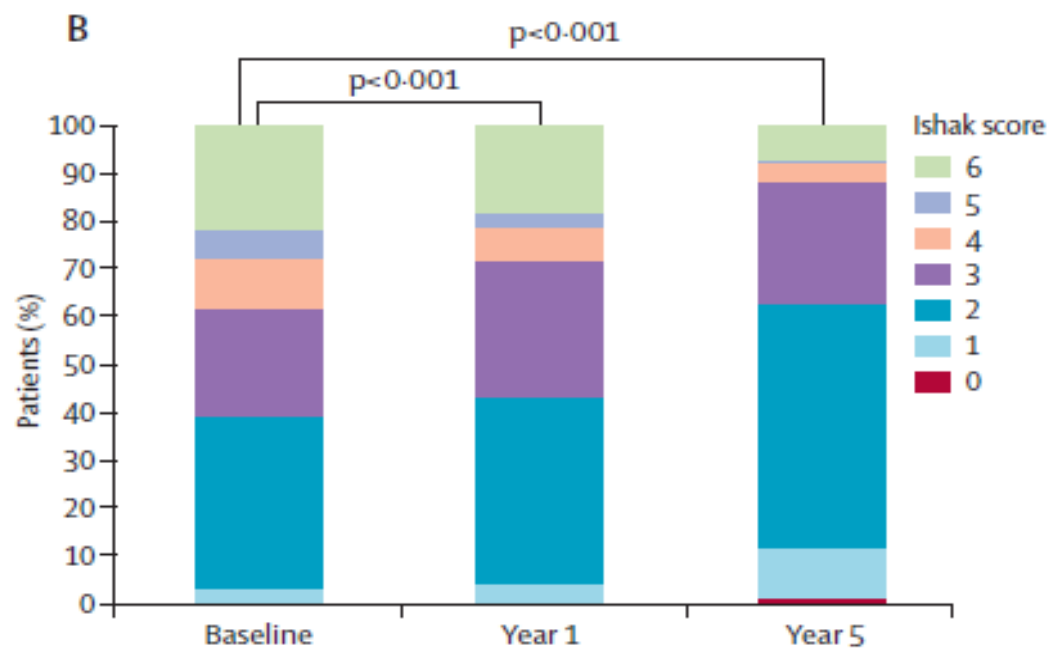
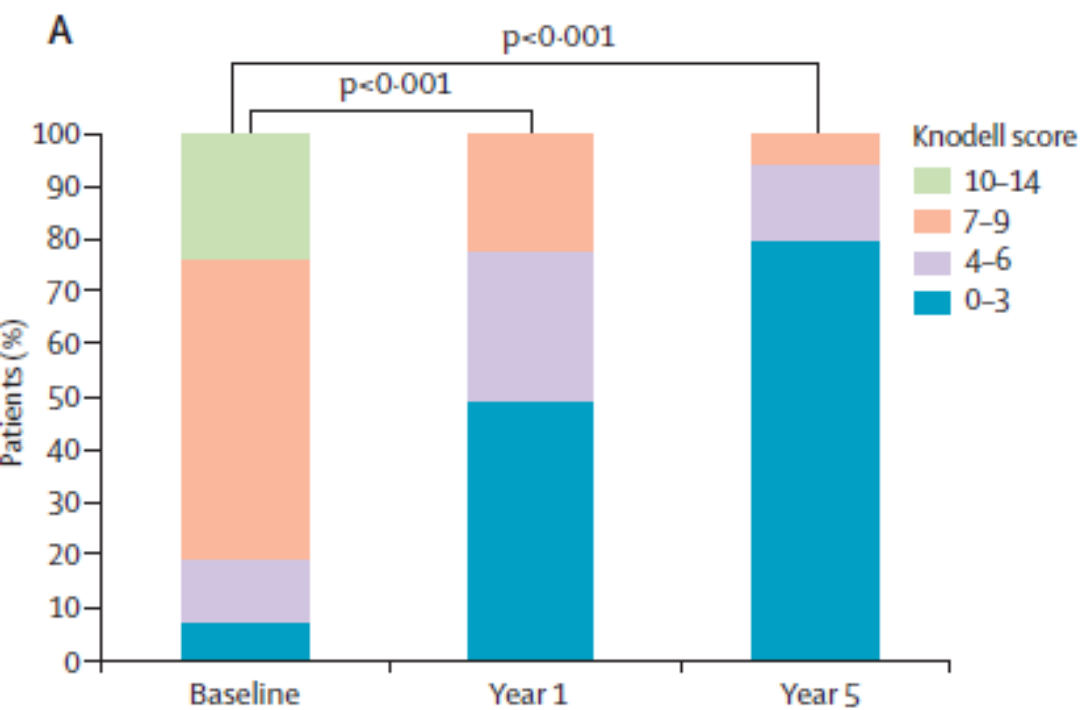
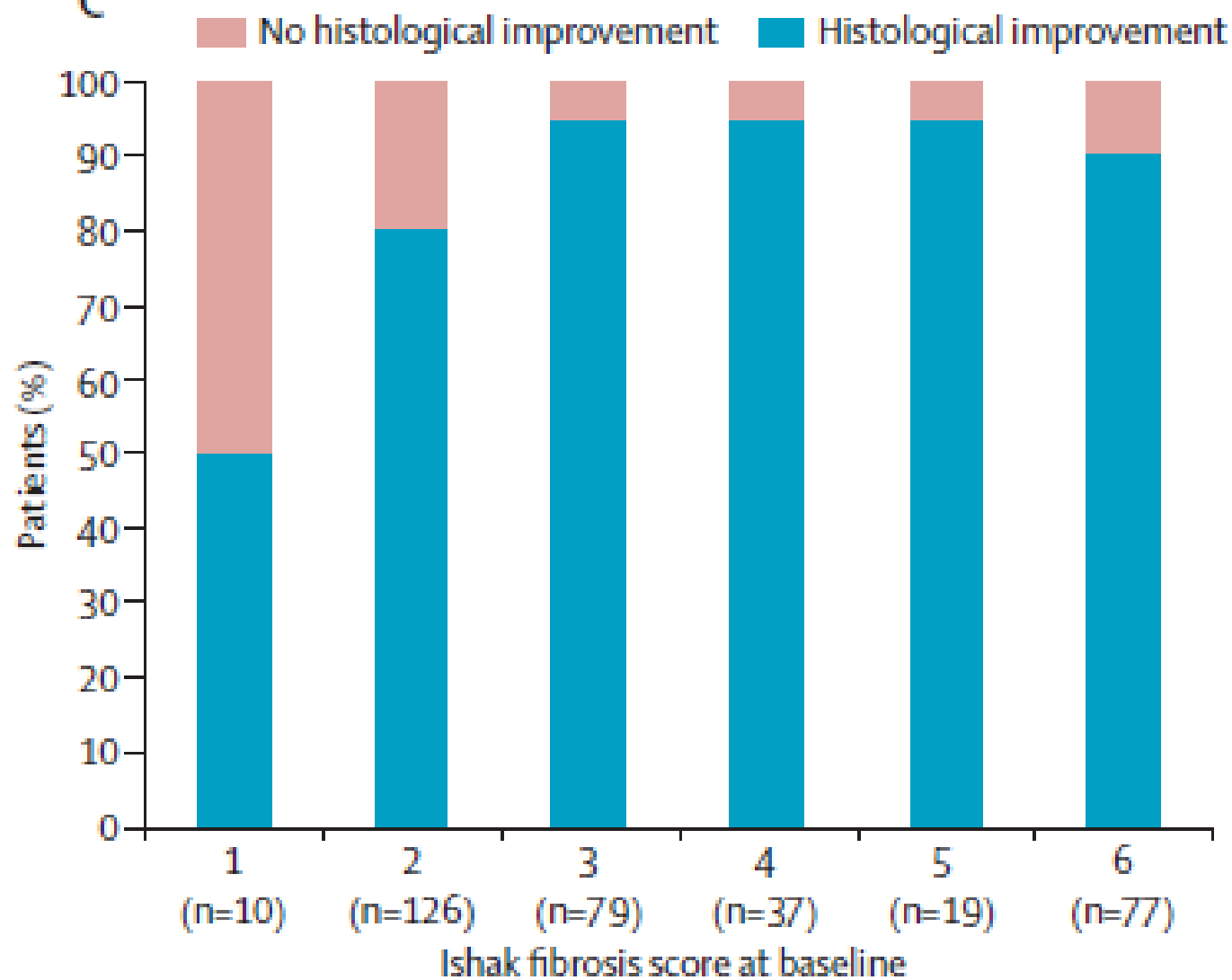


Figure 1: Study disposition and availability of liver biopsy samples

- Değerlendirmeye alınan 348 hastanın 252'sinde (%72) tedavi öncesi Ishak skoru ≤ 4 ; 96 hastada ise siroz var.
- 96 S olan hastanın 5. yıl sonuçları
 - 71 (%74) hastada S geri dönmüş
 - 25 hastada hala S mevcut
- 252 hastanın 5. yıl sonuçları
 - 12 hastada (%5) fibroziste kötüleşme
 - 3 hastada S
 - 9 hastada fibrozis skorunda 1 puan artış
 - 135 hastada (%54) değişiklik yok
 - 105 hastada (%42) fibrizis skorunda gerileme



C



	No cirrhosis at year 5 (N=71)	Cirrhosis at year 5 (N=25)	p value*
Baseline characteristic			
Aged >40 years	49 (69%)	20 (80%)	0.438
BMI (kg/m ²)	25.7 (3.7)	29.0 (4.4)	0.0007
BMI			
Normal (<25 kg/m ²)	29/70 (41%)	3/25 (12%)	<0.001
Overweight (>25 to <30 kg/m ²)	34/70 (49%)	12/25 (48%)	
Obese (>30 kg/m ²)	7/70 (10%)	10/25 (40%)	
Male/female	58 (82%) / 13 (18%)	22 (88%) / 3 (12%)	0.55
Asian origin	19 (27%)	3 (12%)	0.171
ALT (IU/L)	141 (125)	143 (85)	0.322
Serum albumin (g/L)	40 (3)	40 (4)	0.27
Platelet count (<10 ⁹ cells per L)	1.88 (0.51)	1.71 (0.47)	0.144
Years positive for HBV			
<4	31 (44%)	15 (60%)	0.062
4-6	5 (7%)	4 (16%)	
>6	35 (49%)	6 (24%)	
HBV genotype			
A	12 (17%)	8 (32%)	0.441
B	5 (7%)	2 (8%)	
C	11 (15%)	1 (4%)	
D	40 (56%)	14 (56%)	
E	1 (1%)	0	
Genotyping not possible	2 (3%)	0	
HBV DNA (log ₁₀ copies per mL)	7.4 (1.5)	7.5 (1.2)	0.631
HBsAg (<10 ⁴ IU/L)	21.3 (43.1)	17.3 (40.8)	0.976
Knodell	8.8 (1.6)	9.0 (1.7)	0.687
necroinflammatory score			
Ishak fibrosis score			
5	17 (24%)	2 (8%)	0.142
6	54 (76%)	23 (92%)	
Previous treatment			
Interferon α	16 (22%)	3 (12%)	0.383
Lamivudine use for >12 weeks	16 (22%)	2 (8%)	0.142

(Continues in next column)

	No cirrhosis at year 5 (N=71)	Cirrhosis at year 5 (N=25)	p value*
(Continued from previous column)			
Alcohol consumption history			
Current use	15 (21%)	5 (20%)	0.955
Past use only	26 (37%)	10 (40%)	
Never used	30 (42%)	10 (40%)	
Medical history			
Diabetes mellitus	1 (1%)	6 (24%)	0.001
Hyperlipidaemia	2 (3%)	1 (4%)	1.0
On-treatment characteristics			
HBV DNA	69/69 (100%)	24/24 (100%)	
<400 copies per mL			
Normal ALT concentration	59/68 (87%)	14/24 (58%)	0.007
Change from baseline in			
Serum albumin (g/L)	2.0 (3.5)	2.5 (3.8)	0.488
Platelet count (<10 ⁹ cells per L)	0.28 (0.42)	0.34 (0.51)	0.556
HBsAg loss	1/69 (1%)	0/24	1.000
Change from baseline to week 12 in HBsAg (<10 ⁴ IU/L)	-4.8 (19.7)	-0.22 (7.7)	0.804
HBeAg loss	12/23 (52%)	6/7 (86%)	0.193
Change from baseline in Knodell score	-5.6 (2.2)	-4.6 (2.4)	0.053
Change from week 48 in Knodell score	-1.7 (1.8)	-1.8 (1.9)	0.640
Knodell score category at year 5			
0-3	59 (83%)	13 (52%)	0.007
4-6	7 (10%)	7 (28%)	
7-9	5 (7%)	5 (20%)	

Data are mean (SD) or number (%) unless otherwise indicated. Percentages may not total 100 because of rounding. BMI=body-mass index category. ALT=alanine aminotransferase. *p values for comparison of categorical data by Fisher's exact test, and for continuous data by two-sided Wilcoxon rank sum test, with no adjustments for covariates.

Table 1: Characteristics of patients with cirrhosis at baseline who did or did not have regression of cirrhosis at year 5

SONUÇ

- Beş yıldan uzun TDF tedavisi etkin ve güvenlidir.
- Uzun süreli HBV supresyonu karaciğerde fibrozis ve sirozun gerilemesini sağlar.
- TDF'in yüksek genetik bariyerli olması ve uzun süreli kullanımda direnç gelişim riskinin olmaması, histoloji üzerine etkinliğinde çok önemlidir.

The entry inhibitor Myrcludex-B efficiently blocks intrahepatic virus spreading in humanized mice previously infected with hepatitis B virus

Tassilo Volz^{1,†}, Lena Allweiss^{1,†}, Mounira Ben MBarek¹, Michael Warlich¹, Ansgar W. Lohse¹, Jörg M. Pollok², Alexander Alexandrov³, Stephan Urban⁴, Jörg Petersen⁵, Marc Lütgehetmann^{1,6,††}, Maura Dandri^{1,*,††}

¹Department of Internal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ²Department of Hepatobiliary Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ³MYR-GMBH, Bad Homburg, Germany; ⁴Department of Infectious Diseases, Molecular Virology, University Hospital Heidelberg, Germany; ⁵IFI Institute for Interdisciplinary Medicine at Asklepios Clinic St. Georg, Hamburg, Germany; ⁶Department of Medical Microbiology, Virology and Hygiene, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany



- KHB tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar HBV replikasyonunu baskılamakla birlikte hepatosit genomuna entegre olmuş cccDNA üzerine etkili olamamaktadır.
- Bu nedenle tedavi altında bile karaciğerdeki infekte olmamış hepatositler hala risk altında bulunmaktadır.
- Kullanılan bu antivirallere direnç riski de vardır.

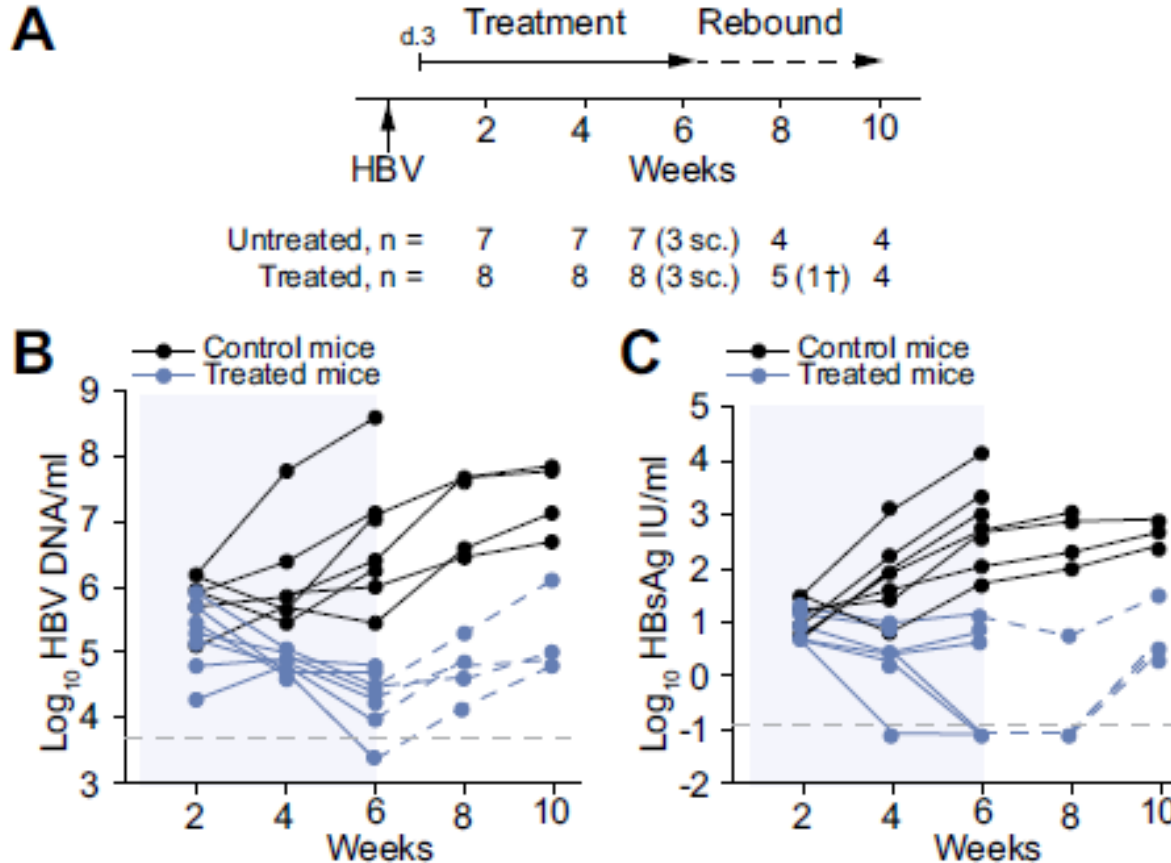
- Tedavide yaşanan bu olumsuzluklar yeni seçenek tedavi arayışlarının devam etmesine neden olmaktadır.
- *Viral giriş inhibitörleri*, hem akut hem de kronik infeksiyonda antiviral tedavide umut vaad eden yeni seçeneklerdir.
- Bu çalışmada HBV ile infekte edilen farelerde, HBV zarf proteini preS1 domaininin sentetik lipopeptit türevi olan ve hepatosite HBV'nun girişini bloke eden *Myrcludex*'in etkinliği araştırılmış.

- Fareler 0.5ml HBV içeren serum ile intraperitoneal olarak infekte edilmiş.
- İnfeksiyondan 3 gün ve 3 hafta sonra başlanmak üzere, infekte farelere 3 ya da 6 hafta süre ile 2 microgr/g/gün Myrcludex sc enjeksiyonla uygulanmış.
- Kontrol grubunda yer alan farelere ise tamponize salin solusyonu enjekte edilmiş.

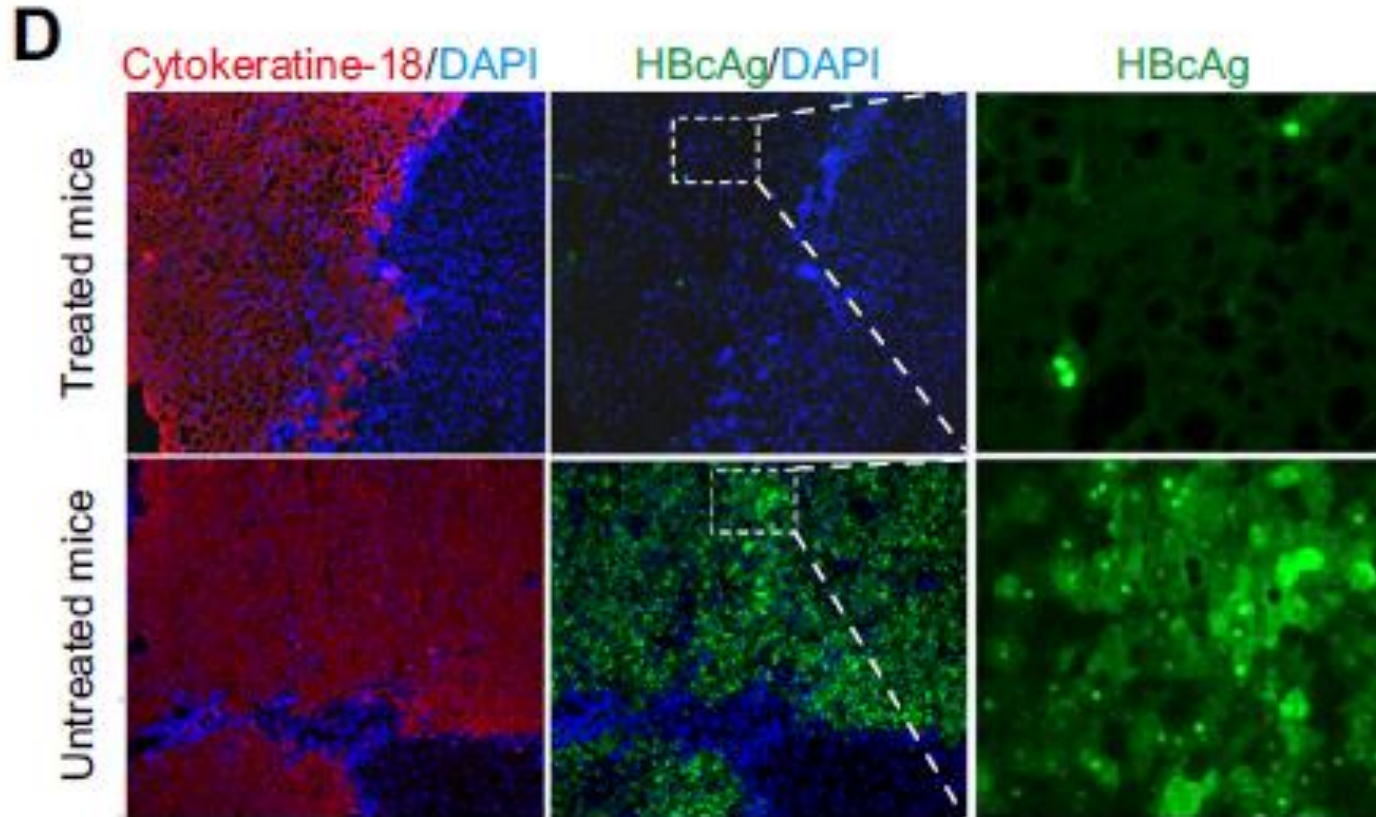
İnfeksiyonun başlangıç fazında viral yayılımı önlemek için infeksiyondan 3 gün sonra Myrcludex başlanan farelerde etkinlik

n=8 fareye Myrcludex, n=7 fareye salin solusyonu, 3 veya 6 hafta süre ile verilmiş.

Viral yük, 4 ve 6 haftalarda, tedavi grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak düşük ve tedavi kesildikten sonra viral rebound kontrol grubunda daha belirgin.

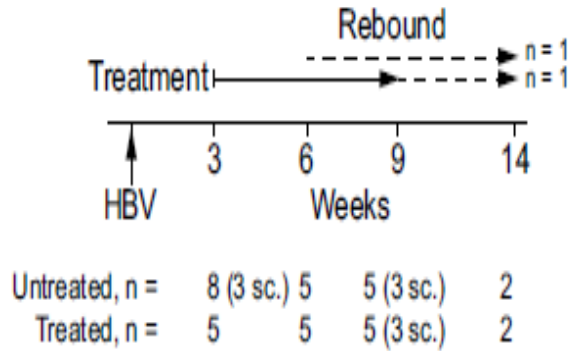


- Karaciğer dokusundaki HBV ile infekte hepatosit oranını belirlemek için her iki gruptan 3'er farenin karaciğer dokusu postmortem immunohistokimyasal olarak HBcAg'yi göstermek üzere boyanmış.

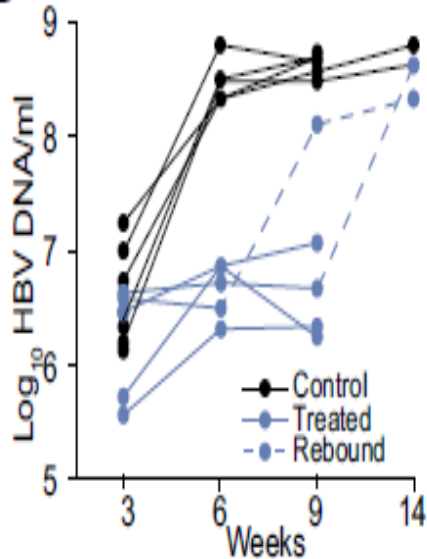


İnfeksiyonun artış fazında viral yayılımın önlenmesinde de son derece etkili.

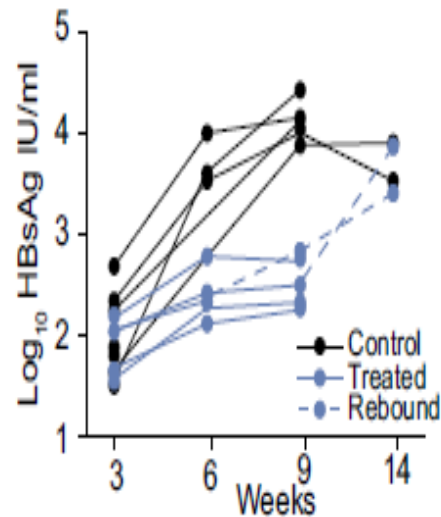
A



B

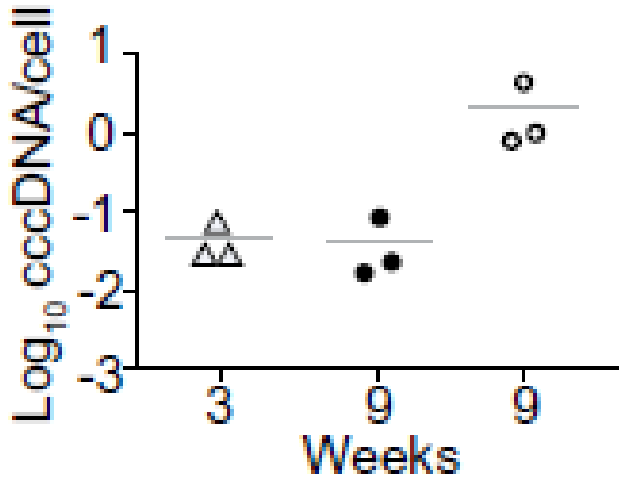
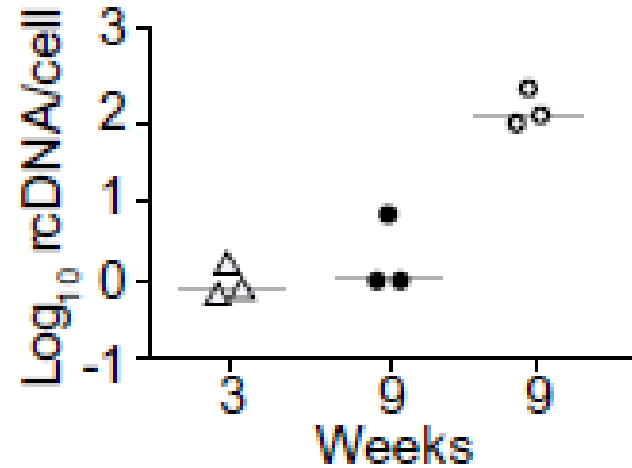


C



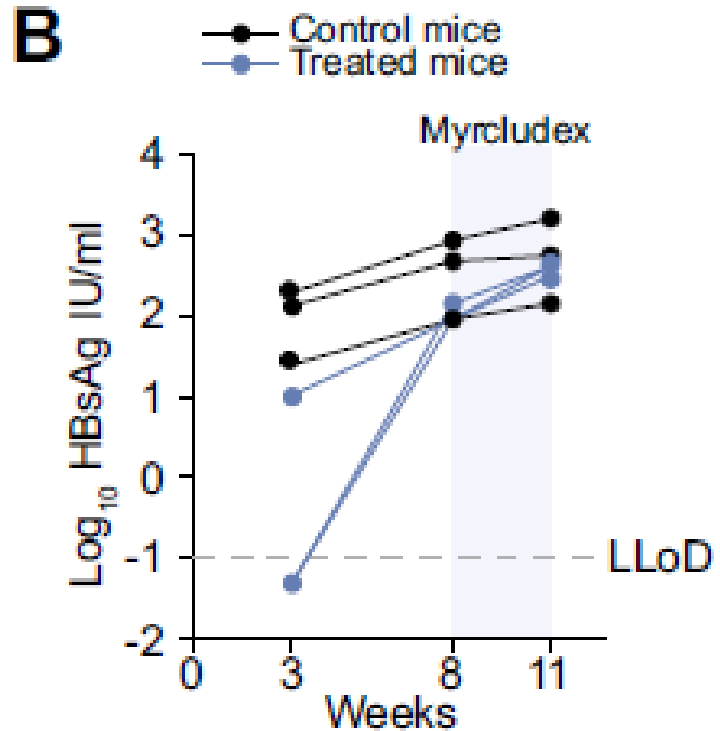
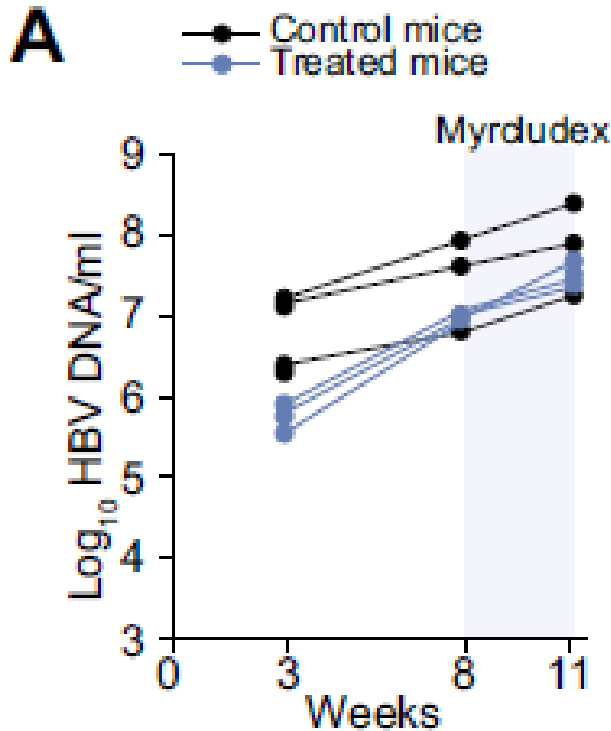
- n=5 fareye infeksiyondan 3 hafta sonra Myrcludex; n=8 fareye plasebo verilmiş.
- İlaç uygulamaya başlamadan önce viremi düzeyleri arasında fark olmamasına karşın, Myrcludex alan grupta 6 haftada infeksiyonun artış fazının belirgin olarak engellendiği gösterilmiş.

- *Myrcludex* tedavisi ile serum viremi düzeyi etkilenmemekle birlikte karaciğer dokusunda cccDNA havuzunun genişlemesi engellenmektedir.

A**B**

İnfeksiyonun kronik fazında Myrcludex etkinliğinin değerlendirilmesi

- n=3 fareye infeksiyondan 8 hafta sonra Myrcludex verilmiş ve n=3 fare kontrol olarak kullanılmış.
- İki grup arasında anlamlı fark yok !



SONUÇ

- Myrcludex infekte hepatositte viryon üretimi ya da hücrenin ölümü üzerine etkili değil ancak yeni hepatosite HBV girişini etkin şekilde bloke etmektedir.
- Myrcludex'in farklı etki mekanizması ve cccDNA üzerine de potansiyet etkisi nedeni ile güncel tedavilerle kombine kullanılabilecek yeni tedavi umudu olabilir.

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

MicroRNA panels as disease biomarkers distinguishing hepatitis B virus infection caused hepatitis and liver cirrhosis

Received: 16 July 2015

Accepted: 15 September 2015

Published: 12 October 2015

Bo-Xun Jin^{1,*}, Yong-Hong Zhang^{1,*}, Wen-Jing Jin^{2,*}, Xiang-Ying Sun², Gui-Fang Qiao¹, Ying-Ying Wei², Li-Bo Sun¹, Wei-Hong Zhang² & Ning Li¹

An important unresolved clinical issue is to distinguish hepatitis B virus (HBV) infection caused chronic hepatitis and their corresponding liver cirrhosis (LC). Recent research suggests that circulating microRNAs are useful biomarkers for a wide array of diseases. We analyzed microRNA profiles in the plasmas of a total of 495 chronic hepatitis B (CHB) patients, LC patients and healthy donors and identified 10 miRNAs that were differentially expressed between CHB and LC patients. Our logistic models show that three panels of miRNAs have promising diagnostic performances in discriminating CHB from LC. Blinded tests were subsequently conducted to evaluate the diagnostic performances in clinical practice and a sensitivity of 85% and specificity of 70% have been achieved in separating CHB from LC patients. The expression levels of some circulating miRNAs were significantly correlated with HBV DNA load and liver function, such as prothrombin activity (PTA) and levels of alanin aminotransferase (ALT), albumin (ALB) and cholinesterase (CHE). Our results provide important information for developing novel diagnostic tools for distinguishing chronic HBV hepatitis and their

- Mikro RNA'lar, 22 nükleotid uzunluğunda küçük, RNA kodlamayan, konak genomunun %20-%80'inin kontrol eden moleküllerdir.
- Bir çoğunun karaciğer metabolizmasında, karaciğer fibrozisi ve siroz gelişiminde etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.
- Bu çalışmada, KHB'de karaciğer histopatolojisini noninvaziv olarak belirleyebilmek için miRNA'ların kullanılabilirliğini belirlemek hedeflenmiş.

- Bu amaçla KHB, karaciğer sirozu ve sağlıklı gönüllülerden oluşan çalışma gruplarında, serumda, real-time PCR yöntemi ile, 440 miRNA içeren bir panel kullanılarak, miRNA düzeylerine bakılmış ve KHB ile ilişkili olan miRNA'lar araştırılmış.

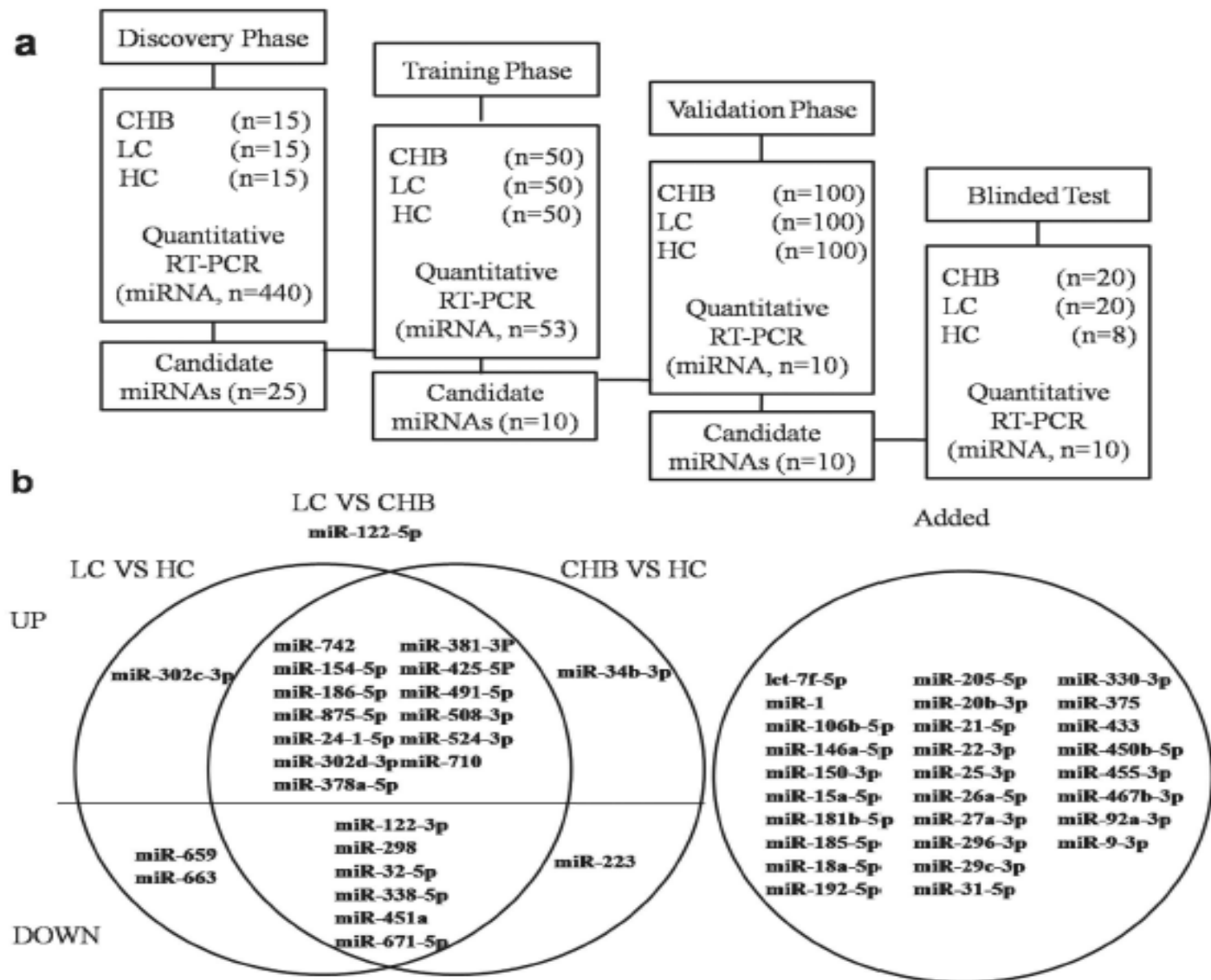


Figure 1. Profiling of miRNAs. (a) Study design, Chronic hepatitis B (CHB) patients, liver cirrhosis (LC) patients and healthy controls (HC) were recruited for the discovery (15/group), training (50/group), validation (100/group) phases, and the blinded test. Individual miRNAs in the plasma were measured using quantitative realtime-PCR assay. (b) Profiling of miRNAs in training phase of HBV infected patients. (c)

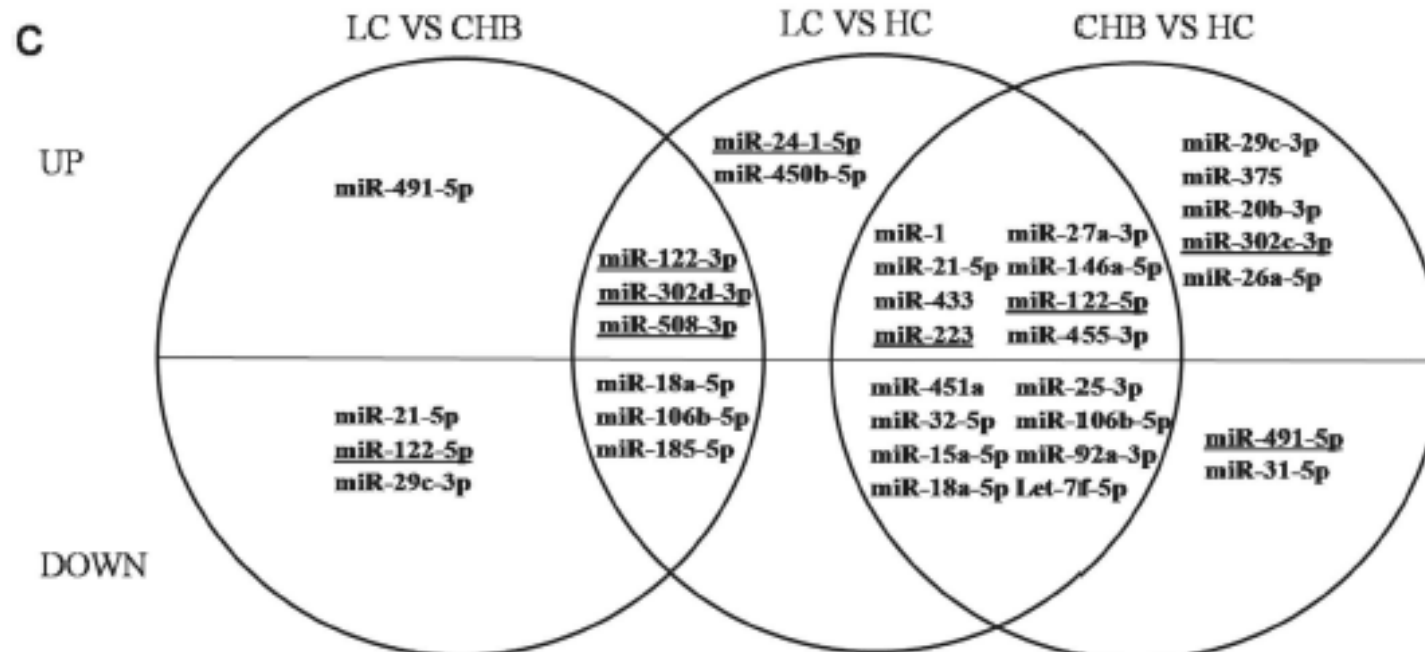


Figure 1. Profiling of miRNAs. (a) Study design, Chronic hepatitis B (CHB) patients, liver cirrhosis (LC) patients and healthy controls (HC) were recruited for the discovery (15/group), training (50/group), validation (100/group) phases, and the blinded test. Individual miRNAs in the plasma were measured using quantitative realtime-PCR assay. (b) Profiling of miRNAs in training phase of HBV infected patients. (c) Profiling of miRNAs in validation phase of HBV infected patients. MiRNAs with significantly different expression levels between CHB, LC and HC of training phase (b) and validation phase (c) were shown. MiRNAs up indicates up-regulation while down meant down-regulation. Lined showed same miRNAs had different expression levels in different groups.

Targeted Disease vs Control	miRNA	Training Dataset			Validation Dataset		
		fold-change	<i>p</i> -value	AUC	fold-change	<i>p</i> -value	AUC
LC vs CHB	miR-18a-5p	0.5344	0.0047	0.664	0.4108	<0.0001	0.69
	miR-21-5p	0.711	0.0079	0.654	0.3962	<0.0001	0.76
	miR-29c-3p	0.3451	<0.0001	0.787	0.4564	<0.0001	0.767
	miR-106b-5p	0.509	0.0001	0.726	0.4567	<0.0001	0.686
	miR-122-5p	0.4433	0.0003	0.709	0.2796	<0.0001	0.787
	miR-185-5p	0.4472	0.0084	0.653	0.4555	<0.0001	0.703
LC vs HC	miR-1	3.5899	<0.0001	0.798	3.1534	<0.0001	0.879
	miR-146a-5p	3.6013	<0.0001	0.856	3.5424	<0.0001	0.919
	miR-451a	0.1242	<0.0001	0.894	0.1131	<0.0001	0.846
CHB vs HC	miR-21-5p	1.629	<0.0001	0.82	2.9823	<0.0001	0.927
	miR-27a-3p	3.3701	<0.0001	0.842	7.6229	<0.0001	0.937
	miR-122-5p	6.4798	<0.0001	0.853	10.0554	<0.0001	0.917
	miR-146a-5p	6.0375	<0.0001	0.946	10.7542	<0.0001	0.992

Table 2. MiRNA profiles and diagnostic performance in training and validation datasets.

- PT, serum albumin, bilirubin ve kolinesteraz enzim düzeyi hepatik sentez fonksiyonları ile ilişkili parametreler.
 - Karaciğer sirozlu hastalarda bu parametrelerin miRNA'lar ile korelasyonu değerlendirildiğinde;
 - PT ile 7 miRNA arasında pozitif korelasyon
 - *miRNA 1, miRNA-18a-5p, miRNA-21-5p, miRNA-29c-3p, miRNA-106b-5p, miRNA-122-5p, miRNA-146a-5p*
 - CHE ile 8 miRNA arasında pozitif korelasyon
 - *miRNA 1, miRNA-18a-5p, miRNA-21-5p, miRNA-29c-3p, miRNA-106b-5p, miRNA-122-5p, miRNA-185-5p, miRNA-146a-5p*
 - Alb ile 3 miRNA arasında pozitif korelasyon
 - *miRNA-29c-3p, miRNA-106b-5p, miRNA-122-5p*
- saptanmış.

- Bilirubin düzeyleri ile de 3 miRNA arasında negatif korelasyon tespit edilmiş.
 - *miRNA 1, miRNA-106b-5p, miRNA-146a-5p*
- KHB hastalarında karaciğerdeki hasarın en önemli göstergelerinden biri ALT düzeyleri olduğu için, bu hasta grubunda da serum ALT değerlerinin miRNA'lar ile ilişkisi değerlendirildiğinde sadece tek bir miRNA *miRNA-122-5p* ile pozitif korelasyon tespit edilmiş.

SONUÇ

- Çalışma sonunda, KHB ve karaciğer sirozlu hastaları sağlıklı kontrol grubundan ayırabilecek 10 miRNA;
 - biri, *miRNA-27a-3p*, sadece KHB hastalarında
 - altısı, *miRNA-1*, *miRNA-451a*, *miRNA-18a-5p*, *miRNA-29c-3p*, *miRNA-106b-5p*, *miRNA-185-5p*
 - üçü KHB ve KS hastalarında ortak, *miRNA-21-5p*, *miRNA-122-5p*, *miRNA-146a*
- belirlenmiş ve bu amaçla kullanılabilecek bir panel oluşturulmuştur. Araştırmacılar, daha ileri çalışmalarla KHB'nin farklı evrelerini ayırabilecek yeni panellerin geliştirilebileceğini bildirmektedir.



Expert Review of Vaccines

ISSN: 1476-0584 (Print) 1744-8395 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ierv20>

Immunogenicity, effectiveness and safety of combined hepatitis A and B vaccine: a systematic literature review

Marina Bakker, Eveline M. Bunge, Cinzia Marano, Marc D. de Ridder & Laurence De Moerlooze

To cite this article: Marina Bakker, Eveline M. Bunge, Cinzia Marano, Marc D. de Ridder & Laurence De Moerlooze (2016): Immunogenicity, effectiveness and safety of combined hepatitis A and B vaccine: a systematic literature review, Expert Review of Vaccines, DOI: [10.1586/14760584.2016.1150182](https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1150182)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1586/14760584.2016.1150182>

- Bir meta-analiz çalışması
- Kombine HAV/HBV aşılarının immünojenitesi, etkinliği ve güvenilirliği araştırılmış
- 1 Ocak 1990-13 Ekim 2015 tarihleri arasında *Pub Med* ve *Cochrane databases* sistemlerinde bulunan 1450 çalışma taranmış; 47 tanesi analiz için uygun bulunmuş.

Table 1. Three presentations of combined vaccine against hepatitis A and B

Vaccine	Target population	Formulation	Schedule
<i>Twinrix</i> TM	Adults	1.0 ml containing 720 EL.U inactivated HAV and 20 µg recombinant HBsAg protein	3 doses
<i>Twinrix</i> <i>Pediatric</i> TM	Children (1-11 years)	0.5 ml containing 360 EL.U inactivated HAV and 10 µg recombinant HBsAg protein	3 doses
<i>Ambirix</i> TM	Children and adolescents (1-15 years)	1.0 ml containing 720 EL.U inactivated HAV and 20 µg recombinant HBsAg protein	2 doses

EL.U: Enzym-linked immunoassay units; HAV: Hepatitis A virus; HBsAg: Hepatitis B surface antigen.

SONUÇLAR

- HAV ve HBV aşılarının birlikte uygulanması tek tek aşılamaya göre etkinlik açısından bir fark yaratmamaktadır.
- 3 doz aşılama sonrasında HAV için %96.2-%100, HBV için %82-%100 koruyucu antikor düzeyi elde edilmektedir.
- Uzun dönem etkiler değerlendirildiğinde HAV antikor yanıtının 10 yılda 10 kat; HBV antikor yanıtının ise 20 azalabileceği ancak hala koruyucu sınırın üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

TEŞEKKÜR EDERİM.