Тенофовир алафенамид эмийн аюулгүй байдал

Н.Түвшинбаяр[1,2], Р.Амараа[1], Б.Бурмаажав[2], Б.Гэгээбадрах[1], О.Баатархүү[3]

[1]УХТЭ, Хоол боловсруулах эрхтэн судлалын тасаг
[2]"Ач" Анагаах ухааны их сургууль
[3]АШУҮИС-ийн АУС-ийн Халдварт өвчин судлалын тэнхим
Email: n.tuwshinbayar@yahoo.com; n.tuvshinbayar0403@gmail.com; утас 99059493

Түлхүүр үг:

Тенофовир алафенамид
Креатинины клиренс
Ясны сийрэгжилт
Гаж нөлөө

Товч утга: Дэлхийд 2 тэрбум хүн Хепатитийн В вирүсийн халдвар (ХВВ) авсан, 240 сая хүн ХВВ-ийн архаг халдвартай амьдарч байна гэж ДЭМБ-аас мэдээлжээ. ХВВ-ийн эсрэг 7 төрлийн эмийг (ламибудин, адефовир, энтекавир, телбевудин, тенофовир, пегинтерферон) хэрэглэж байгаа бөгөөд элэгний хатуурлын даамжралыг зогсоох, элэгний эст өмөн үүсэлтийг бууруулж амьдрах хугацааг уртасгаж буйг нотолжээ. **Зорилго:** Хепатитийн В вирүсийн халдвартай өвчтөнүүдийг вирүсийн эсрэг үйлчилгээтэй тенофовир алафенамид эмээр эмчилж, эмчилгээний үр дүнг судлан тогтоох. **Материал, арга зүй:** Судалгаанд ХВВ-ийн халдвар бүхий HBeAg эерэг 371 өвчтөн, HBeAg сөрөг 218 өвчтөн, нийт 589 өвчтөнг хамруулсан бөгөөд судалгаанд хамрагдсан өвчтөнүүдийн 307 нь TAF (25мг) эмийг, 147 нь TDF (300мг) эмийг, 135 нь TDF-ээс TAF шилжин (TDF-TAF) ууж байгаа өвчтөнүүд байлаа. Судалгааны үр дүнг 96 долоо хоногийн дараах эмчилгээний үр дүнгээр вирүсийн эсрэг идэвхи болон эмийн аюулгүй байдлыг үнэллээ. **Үр дүн:** Судалгааны 96 долоо хоногийн дараах байдлаар TAF эмийн бүлэгт 294 (307) буюу 95.7% (p=0.27), TDF эмийн бүлэгт 136 (147) буюу 92.5% (p=0.32), TDF-TAF бүлэгт 132 (135) буюу 97.7% (p=0.46)-д нь цусны сийвэн дэх HBV DNA<29IU/ml болж буурсан. TAF эмийн бүлэгт 282 (91.8%), TDF эмийн бүлэгт 133 (90.4%), TDF-ээс TAF шилжин ууж буй бүлэгт 130(96.2%)-д нь сийвэнгийн аланинаминотрансфераз (Алат)-ын суурь хэмжээ буурсан байв. **Дүгнэлт:** 1.ХВВ-ийн халдвартай өвчтөнүүдэд TAF эм нь TDF эмтэй адил үр дүн сайтай байна. TAF нь вирусийн эсрэг анхдагч болон хоёрдогч идэвхи сайн байсан. 2. TAF-г TDF-тэй харьцуулахад бөөр болон ясанд бага хэмжээний гаж нөлөө үзүүлж байсан. 3. TAF эмийг хэрэглэх явцад хамгийн нийтлэг тохиолдож буй гаж нөлөө нь ходоод өвдөх, хий ханиалга зэрэг байв. Гаж нөлөөний хувьд TAF нь TDF-аас бага байлаа.

Үндэслэл: Дэлхийд 2 тэрбум хүн Хепатитийн В вирүсийн халдвар (ХВВ) авсан, 240 сая хүн ХВВ-ийн архаг халдвартай амьдарч байна гэж ДЭМБ-аас мэдээлжээ.[1] Манай улсад 2017 онд хийсэн судалгаагаар Хепатитийн В вирүсийн халдвар нийт хүн амын дунд 11.1%-ийн тархалттай, элэгний эст өмөнгийн шалтгааны 35% нь В Вирүсийн, 14% нь В,С вирүсийн хавсарсан халдвартай байгааг судлаачид тогтоосон[2,3]. ХВВ-ийн эсрэг 7 төрлийн эмийг (ламибудин, адефовир, энтекавир, телбевудин, тенофовир, пегинтерферон) хэрэглэж байгаа бөгөөд элэгний хатуурлын даамжралыг зогсоох, элэгний эст өмөн үүсэлтийг бууруулж амьдрах хугацааг уртасгаж буйг нотолжээ[2]. Тенофовир алафенамид эмийг Ази номхон Далайн Элэг судлалын холбоо, АНУ-ын Элэг судлалын холбоо, Европын Элэг судлалын холбооны ХВВ-ийн халдварын илрүүлэг, оношлогоо, эмчилгээний 2017 оны удирдамжид оруулж, ХВВ-ийн халдвартай өвчтөнүүдэд хэрэглэхийг зөвлөсөн байдаг. Монгол улсын Эрүүл мэндийн сайдын 2018 оны 7 дугаар сарын 17-ны өдрийн А/288 дугаар тушаалаар ХВВ-ийн халдвартай насанд хүрэгчдэд эмчилгээний нэг сонголт болгон тенофовир алафенамид фумарат (TAF)-ыг хэрэглэхийг зөвлөсний дагуу уг эмийг хэрэглэсээр байна. Бид тенофовир алафенамид эмийг ХВВ-ийн халдвар бүхий монгол хүнд хэрэглэсэн эмчилгээний үр

дүнг судлаж тогтоох нь зайлшгүй чухал гэж үзсэн юм.

Зорилго: Хепатитийн В вирүсийн халдвартай өвчтөнүүдийг вирүсийн эсрэг үйлчилгээтэй тенофовир алафенамид эмээр эмчилж, эмчилгээний үр дүн, аюулгүй байдлыг судлан тогтоох

Зорилт:

1. ХВВ-ийн халдвартай өвчтөнүүдийг TAF болон TDF эмээр эмчилж, эмчилгээний үр дүнг харьцуулан судлах
2. TAF эмийн аюулгүй байдлыг үнэлэх
3. TAF болон TDF эмийн эмчилгээний гаж нөлөөг харьцуулан судлах

Судалгааны хэрэглэгдэхүүн, арга зүй: "Ач"АУИС-ийн ёс зүйн хорооны хурлаар судалгааны ёс зүйн асуудлыг хэлэлцүүлж зөвшөөрөл авсны дагуу судалгааг "Эмнэлэгт суурилсан, дан нууцлалтай, эмнэлзүйн эмчилгээний туршилт судалгааны арга" загварыг ашиглан 96 долоо хоног даган судлав. Судалгаанд ХВВ-ийн халдвар бүхий HBeAg эерэг 371 өвчтөн, HBeAg сөрөг 218 өвчтөн, нийт 589 өвчтөнг хамруулсан бөгөөд судалгаанд хамрагдсан өвчтөнүүдийн 307 нь TAF (25мг) эмийг, 147 нь TDF (300мг) эмийг, 135 нь TDF-ээс TAF шилжин(TDF-TAF) ууж байгаа өвчтөнүүд байлаа. Судалгааны үр дүнг өвчтөнүүдэд 96 долоо хоногийн турш вирүсийн эсрэг эм болох TAF (25мг), TDF (300мг) өдөр тутам уулгаж, 96 долоо хоногийн дараах эмчилгээний үр дүнгээр вирүсийн эсрэг идэвхи болон эмийн аюулгүй байдлыг үнэллээ. Судалгаанд элэгний архаг үрэвсэлтэй 214 өвчтөн, элэгний хатууралтай 375 өвчтөнг хамруулж судалгаанд оролцохыг зөвшөөрсөн, өвчтөнүүдийг судалгаанд хамруулах болон, хасагдах шалгууруар сонголоо. Статистик боловсруулалтыг SPSS (ver. 20.0; SPSS Inc, Chicago, IL) программ ашиглан хийсэн.

Үр дүн: Судалгаанд хамрагдсан иргэдийн 40.2 хувь нь эрэгтэй, 59.8 хувь нь эмэгтэй бөгөөд дундаж нас 44.7±12.2 байна. Судалгаанд оролцогсдын 63.1 хувь нь Улаанбаатар хотын оршин суугчид бол, 35.9 хувь нь хөдөө орон нутгийн оршин суугчид байсан.

Хүснэгт 1. Хүн ам зүйн ерөнхий үзүүлэлт

Үзүүлэлт		Нийт	TAF(25mg)	TDF(300mg)	TDF-TAF
		N=589(%)	n=307	n=147	N=135
Насны бүлэг	<30	37(6.2)	17(5.5)	11(7.5)	9(6.6)
	30-39	110(18.6)	51(16.6)	36(24.5)	23(17.0)
	40-49	215(36.5)	123(40.0)	50(34.0)	42(31.1)
	50-59	136(23.0)	66(21.5)	31(21.1)	39(28.8)
	>59	91(15.4%)	52(16.9)	18(12.2)	21(15.5)
	($M^{+/-}m$)	**44.7±12.2**			
HBeAg сөрөг		218(38.1)	121(55.5)	53(24.3)	44(20.1)
HBeAg эерэг		371(61.9)	186(50.2)	94(25.3)	91(24.5)
Хүйс	Эрэгтэй (%)	237(40.2)	114	67	56
	Эмэгтэйй (%)	352(59.8)	192	81	79
Харьяа	Улаанбаатар	360(61.1)	212	59	89
-лал	Бусад	229(38.9)	111	82	36

Хүснэгт 2-р HBeAg эерэг болон HBeAg-сөрөг өвчтөнүүдийн вирүсийн эсрэг эмийн эмчилгээний 96 долоо хоногийн дараах эмчилгээний үр дүнг харьцуулан харуулав.

Хүснэгт 2. HBeAg эерэг болон HBeAg-сөрөг өвчтөнүүдийн вирүсийн эсрэг эмийн эмчилгээний 96 долоо хоногийн дараах эмчилгээний үр дүн

Эмийн бүлгүүд	HBeAg-эерэг			HBeAg-сөрөг		
	TAF 25 mg	TDF 300 mg	*P*-value	TAF 25 mg	TDF 300 mg	*P*-value
Нийт	**186**	**94**		**121**	**53**	
Эмчилгээний Хоног 96 д/х						
ХВВ-ДНА<29IU/ml	180(96.7%)	88(93.6%)	0.26	114(94.2%)	48(90.5%)	0.88
АЛАТ*ALT	84(45.1%)	37(39.3%)	0.017	99(81.8%)	43(75.4%)	0.050
HBeAg буурсан	31(16.6%)	13(13.8%)	0.45	NA	NA	
HBeAg сероконверс	2(1.07%)	1(1.06%)	0.032	NA	NA	
HBsAg буурсан	4/186(2.1%)	3/94 (3.1%)	0.84	2/121(1.6%)	1/53(1.8%)	0.74
HBsAg сероконверс	0/186(0%)	0/94(0%)	0.077	0/121 (0%)	0/53 (0%)	0.76

*AASLD criteria: ALT males-30 U/l, females 19 U/l. (AASLD-American Association for the Study of Liver Diseases; ALT- alanine aminotransferase, HBeAg-hepatitis B e antigen; TAF-tenofovir alafenamide; TDF-tenofovir disoproxil fumarate; hepatitis B virus DNA, NA-not applicable.

HBeAg эерэг өвчтөнүүдэд вирүсийн эсрэг эмийн эмчилгээний 96 дахь долоо хоногт TAF эмийн бүлэгт 96.7% (p=0.32), TDF эмийн бүлэгт 93.6%(p=0.26) д нь цусны сийвэн дэх HBV-DNA<29IU/ml болж буурсан байв.Харин HBeAg сөрөг өвчтөнүүдэд 96 долоо хоногийн дараах байдлаар вирүсийн эсрэг идэвхийг

харахад TAF эмийн бүлэгт 95.7%(p=0.32), TDF эмийн бүлэгт 92.5%(p=0.3), TDF-TAF шилжин ууж байгаа эмийн бүлэгт 97.7% (p=0.21)-д нь цусны сийвэн дэх HBV-DNA<29IU/ml болж буурсан байв. 96 долоо хоногийн дараах байдлаар TAF болон TDF бүлгүүдэд HBeAg түвшин адилхан буурч байсан. (Хүснэгт 2) Хүснэгт 3-аар вирусийн эсрэг эмийн бөөр болон ясанд үзүүлэх сөрөг үр нөлөөг харуулав.

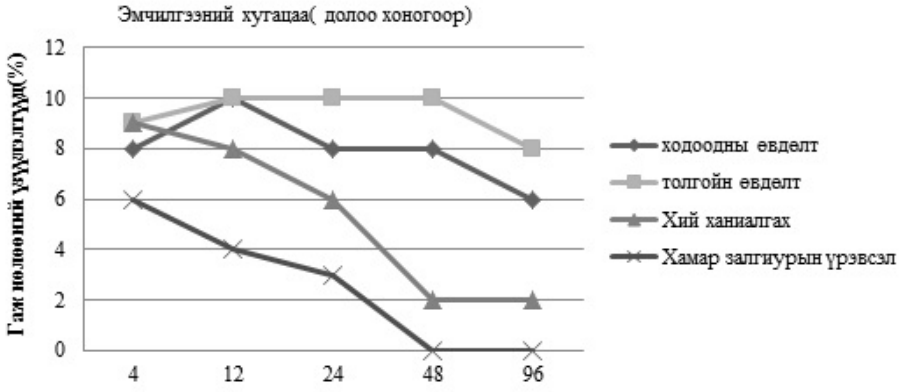
Хүснэгт 3. Вирүсийн эсрэг эмийн бөөр болон ясанд үзүүлэх сөрөг үр нөлөө

Эмийн бүлгүүд	HBeAg-эерэг			HBeAg-сөрөг		
	TAF 25 mg	TDF 300 mg	*P*-value	TAF 25 mg	TDF 300 mg	*P*-value
Нийт	186	94		121	53	
Бөөрний үзүүлэлтүүд						
Түүдгэнцэрийн шүүх хурд-eGFR (mL/min)	112.6	113.8		101.4	100.3	
eGFR change (mL/min)	-0.6	-5.1	0.001	-1.7	-4.9	0.001
Сийвэнгийн креатинины хэмжээ (mg/dL)	+0.01	+0.03	0.022	+0.01	+0.04	0.35
Ясны эрдэсжилтийн үнэлгээ						
T-score	-0.15%	-1.72%	0.001	-0.29%	-2.16%	0.001
Z-score	-0.42%	-2.29%	0.001	-0.88%	-2.51%	0.001

* Z-score; T-score- Bone mineral density of the ankle and proximal femur ; eGFR, estimated glomerular filtration rate;creatinine (Cr) clearance >50 mL/min by Cockcroft-Gault method)

Вирусийн эсрэг эмийн эмчилгээний 96 долоо хоногийн эмчилгээний дараа TDF-тай харьцуулахад TAF эмчилгээний дараа сийвэнгийн креатинин түвшин бага өөрчлөгдсөн байв. Бөөрний түүдгэнцэрийн шүүх хурд (GFR өөрчлөлт) HBeAg эерэг өвчтөнүүдэд TAF эмийн бүлэгт дундаж нь -0.6мл/мин буурсан ба TDF эмийн бүлэгт дундаж нь -5.1мл/мин буурсан, харин HBeAg сөрөг өвчтөнүүдэд TAF эмийн бүлэгт дундаж нь -1.7мл/мин буурсан ба TDF эмийн бүлэгт дундаж нь -4.9мл/мин буурсан (p=0.001). Мөн HBeAg эерэг өвчтөнүүдэд TAF эмийн бүлэгт сийвэнгийн креатинин нь +0.01мг/мдл нэмэгдсэн ба TDF эмийн бүлэгт +0.03 мг/дл нэмэгдсэн, харин HBeAg сөрөг өвчтөнүүдэд сийвэнгийн креатинин нь +0.01мг/мдл нэмэгдсэн ба TDF эмийн бүлэгт +0.04 мг/дл нэмэгдсэн (p=0.001). TDF эмийн бүлэг дэхь өвчтөнүүдийн ясны эрдэсжилт 1.72-2.16% буурсан, TAF эмийн бүлэгт 0.15-0.29% буурсан ба TAF болон TDF эмийн бүлгүүдийн ясны эрдэсжилтийн нөлөөллийг харьцуулахад TAF эмийн бүлэгт ясны эрдэсжилтийн бууралтад бага байсан. TAF эмийн бүлэгт 96 долоо хоногийн эмчилгээний хугацаанд ясны сийрэгжилт (остеопороз, остеопени) илрээгүй, харин TDF эмийн бүлэгийн өвчтөнүүдийн 16%-ясны сийрэгжилт (остеопороз) илэрсэн.

Судалгаанаас харахад хамгийн нийтлэг илэрсэн гаж нөлөө нь ходоод өвдөх, толгой өвдөх, хамар-залгиурын үрэвсэл, хий ханиах зэрэг байна. Зураг 1-ээр вирүсийн эсрэг эмийн гаж нөлөөг эмчилгээний хугацаагаар харуулав.



Зураг 1. Вирүсийн эсрэг эмийн гаж нөлөө

TAF эмийн эмчилгээний үед хамгийн их илэрч байсан гаж нөлөө болох ходоодны өвдөлт, толгойн өвдөлт, хамар залгиурын үрэвсэл, хий ханиалга зэрэг нь эмийн эмчилгээний үргэлжилсэн хугацаатай шууд хамааралтай байсан. Өөрөөр хэлбэл TAF эмийн гаж нөлөө нь эмчилгээний хугацаа уртсахад аажим багасаж байсан.

Хэлцэмж: 2017 онд Япон улсын Кюүшюү их сургуулийн эмнэлэг, АНУ-ын Стэнфордын их сургуулийн эмнэлгийн хамтарсан судалгаанд тенофовир алафенамид фумарат (TAF), тенофивир дизоксипроксил фумарат (TDF) эмтэй харьцуулахад бага тунгаар хэрглэхэд ГВВ-ийн үржилтийг зогсоох, элэгний эсийн доторх өндөр концентрацитай хуримтлагдах, бие

эрхтэний тогтолцоонд хамгийн бага нөлөө үзүүлэх чадвартай байна. Эмчилгээний 48 долоо хоногт HBeAg эерэг ба HBeAg сөрөг өвтөнүүдийн цусанд ГВВ-ДНА<29iu/ml болж буусан, мөн HBeAg сероконверси HBsAg сөрөг болох хувь нь TAF болон TDF эмүүд ижил байсан байна. Бөөрөнд үзүүлэх сөрөг нөлөө нь TAF эмчилгээний явцад бөөрний түүдгэнцэрийн шүүлтүүрийн түвшин TDF эмтэй харьцуулахад удаан багассан үр дүнтэй байна. Мөн ясны сийрэгжилт TAF эмчилгээний үед бага байсан, HBeAgсероконверси HBsAg сөрөг болох хувь нь TAF болон TDF эм нь ижил байв.[5,9,10,11] АНУ-ын Невадагийн их сургуулийн анагаах ухааны тэнхим, Гастроэнтерологийн тэнхим, Невада хотын Хоол боловсруулах төв(CDIN), АНУ-ын Сан Диего, ФАСИ-ийн Номхон далайн эрүүл мэндийн сангийн эрдэмтэд 2017 онд 3 үе шаттай 2 том клиник судалгаа хийжээ. Судалгааны үр дүнд ГВВ-ийн HBeAg сөрөг өвчтөнүүдэд 72 долоо хоногийн хугацаанд TDF болон TAF эмээр эмчилгээ хийхэд ГВВ-ДНА-гийн түвшин хоёр бүлэгт адил хэмжээтэй байсан. ГВВ-ийн HBeAg эерэг өвчтөнүүдэд бага зэргийн сайжрал өгсөн[6].

Бидний судалгааны вирусийн эсрэг идэвхийн үр дүн нь бусад орны судлаачдын үр дүнтэй ойролцоо байсан. Харин эмийн гаж нөлөөний илрэл нь бусад орны судлаачдын үр дүнтэй харьцуулахад монгол хүнд TAF эмийн гаж нөлөө болох назофарингит болон амьсгалын дээд замын халдварын илэрч буй тохиолдол харьцангуй бага байлаа. Эмийн аюулгүй байдлыг үр дүн болох бөөрний үйл ажиллагаа, ясны эрдэсжилтийн өөрчлөлт зэрэг нь бусад судлаачдын үр дүнтэй ойролцоо байна.

Дүгнэлт:

1. ХВВ-ийн халдвартай өвчтөнүүдэд TAF эм нь TDF эмтэй адил үр дүн сайтай байна. TAF нь вирусийн эсрэг анхдагч болон хоёрдогч идэвхи сайн байна.
2. TAF-г TDF-тэй харьцуулахад бөөр болон ясанд бага хэмжээний сөрөг үр нөлөө үзүүлж байсан. TDF-г TAF-р сольж эмчилгээ хийсэний дараах 48 болон 96 дахь долоо хоногт креатинин клиренс болон ясны эрдэсжилтийн сайжралт ажиглагдлаа.
3. TAF эмийг хэрэглэх явцад хамгийн нийтлэг тохиолдож буй гаж нөлөө нь ходоод өвдөх, хий ханиалга зэрэг байв. Гаж нөлөөний хувьд TAF нь TDF-аас бага байлаа. TAF бүлэгт эмийн гаж нөлөө нь эмчилгээний хугацаатай хамааралтай аажим багасаж байгаа зүй тогтол ажиглагдлаа.

Ном зүй:

1. *Guidlines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, WHO, March 2016.*
2. *Гепатитын В(HBV), D вирус(HDV)-ийн халдварын илрүүлэг, оношилгоо, эмчилгээний заавар. Монгол Улсын Эрүүл мэндийн сайдын 2018 оны А/288тоот тушаал.*
3. *М.Шагдарсүрэн, Б.Баярмагнай, Д.Тунгалаг. Элэгний өвчин. 2010 он. Улаанбаатар хот.*
4. *Хоол боловсруулах эрхтэн судлалын өвчин*
5. *П.Нямдаваа. Бүтээлийн товчоо. Хоёр, дөрөв, тавдугаар боть. Улаанбаатар. 2007 он.*
6. *D.Davaalham. Hepatitis delta virus infection in Mongolia: Analyses of geographic distribution , risk factor, and disease severity. The American journal of tropical medicine and hygiene. 75(2):365-9. August 2006.*
7. *Ц.Оюунсүрэн. Монгол хүн амын дунд тархсан гепатитын В, С, дельта вирүсийн молекул генетикийн онцлог. Улаанбаатар. 2011 он.*
8. *O.Baatarkhuu et all. Current situation of HCC in Mongolia. Oncology. 2011;81 Suppl 1:148-51*
9. *APASL 2017. Consensus statements and recomendation on treatment of hepatitis B.*
10. *AASLD 2017, Recomendation for testing , managing, and treating hepatitis B.*
11. *EASL Recomendation on treatment of hepatitis B.2017.*
12. *Andrew Hill, Sophie L Hughes, Dzintars Gotham, Anton L, Pozniak. Tenofoviralafenamide versus tenofovirdisoproxil fumarate is there a true difference in efficacy and safety?. Journal of Virus Eradication 2018;4:73-80.*
13. *Eiichi Ogawa, NorihiroFurusyo, Mindie H Nguyen, Tenofoviralafenamide in the treatment of chronic hepatitis B:design, development, and place in therapy.2017:11 3197–3204*
14. *Syed Abdul Basit, Altaf Dawood, John Ryan & Robert Gish. Tenofoviralafenamide for the treatment ofchronic hepatitis B virus infection. Expert review of clinical pharmacology. 2017.VOL. 10, NO. 7, 707–716*
15. *Ruth Byrne, Ivana Carey and Kosh Agarwal. Tenofoviralafenamide in the treatment of chronic hepatitis B virus infection:rationale and clinical trial evidence. journals.sagepub.com/home/tag.TherAdvGastroenterol2018, Vol. 11: 1–12*
16. *Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R.TenofovirAlafenamide Fumarate: A New Tenofovir Prodrug for the Treatment of Chronic Hepatitis B Infection.Journal. Infect Dis. 2017 Nov 16;216*
17. *Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, Ahn SH, Izumi N, Chuang WL, Bae H, Sharma M, Janssen HLA, Pan CQ, Çelen MK, Furusyo N, Shalimar D, Yoon KT, Trinh H, Flaherty JF, Gaggar A, Lau AH, Cathcart AL, Lin L, Bhardwaj N, Suri V, Mani Subramanian G, Gane EJ, Buti M, Chan HLY. 96 weeks treatment of tenofoviralafenamide vs. tenofovirdisoproxil fumarate for hepatitis B virus infection.JournalHepatol. 2018 Apr;68(4):672-681.*
18. *Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, Flaherty JF, Lawson E, Zhao S, Subramanian GM, McHutchison JG, Gane EJ, Foster GR. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofoviralafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. Journal Hepatol. 2015 Mar; 62(3):533-40*
19. *Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL.Tenofoviralafenamide versus tenofovirdisoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety?J Virus Erad. 2018 Apr 1;4(2):72-79.*
20. *Nikolaos Papachrysos, ProdromosHytiroglou, LavrentiosPapalavrentios, EmmanouilSinakos, IoannisKouvelis, EvangelosAkriviadis, Antiviral therapy leads to histological improvement of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. Annals of Gastroenterology (2015)28,374-378*
21. *Syed Abdul Basit, Altaf Dawood, John Ryan & Robert Gish (2017) Tenofoviralafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection, Expert Review of Clinical Pharmacology, 10:7, 707-716*
22. *Altaf Dawood, Syed Abdul Basit, Mahendran Jayaraj, Robert G. GishDrugs in Development for Hepatitis B. Drugs. DOI 10.1007/s40265-017-0769-2*
23. *Gibson AK, Shah BM, Nambiar PH, Schafer JJ.TenofovirAlafenamide. Ann Pharmacother. 2016 Nov;50(11):942-952.*
24. *Maria Buti, Edward Gane, Wai Kay Seto, Henry LY Chan, Wan-Long Chuang, TatjanaStepanova, Aric-Josun Hui, Young-Suk Lim, Rajiv Mehta, Harry LA Janssen, Subrat K Acharya, John F Flaherty, BenedettaMassetto, Andrea L Cathcart, Kyungpil Kim, Anuj Gaggar, G Mani Subramanian, John G McHutchison, Calvin Q Pan, MauriziaBrunetto, Namiki Izumi, Patrick Marcellin, Tenofoviralafenamide versus tenofovirdisoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet GastroenterolHepatol. 2016; 1: 196–206*

Safety of tenofovir alafenamide (TAF)

Tuvshinbayar N[1,2], Amaraa R[1], Burmaajav B[2], Gegeebadrakh B[1], Baatarkhuu O[3]

[1]Department of Gastroenterology, State Second Central Hospital
[2]"Ach" Medical University
[3]Department of Infectious Diseases, School of Medicine, MNUMS

Introduction: Worldwide, an estimated two billion people have evidence of HBV infection, and approximately 240 million have CHB. In this study, a representative group of Mongolian adults was tested for hepatitis B virus (HBV) in 2017. The latest data shows that 11.1% of Mongolian adult population are infected with HBV.
Goal: Evaluate the efficacy and safety of tenofovir alafenamide treatment in patients with chronic hepatitis B.
Materials and Methods: The clinical trials have evaluated TAF in HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic HBV patients. The trials have similar design and randomized, single blind, non-inferiority studies. The primary efficacy endpoint was the proportion of patients with HBV-DNA<29IU/ml at weeks 48 and 96. Other prespecified efficacy endpoints were the proportion of patients with HBsAg seroconversion to antiHBs at weeks 48 and 96.
Results: The primary efficacy endpoint, an HBV-DNA<29IU/ml at weeks 96 and was achieved by 294 (95.7%) of 307 patients receiving TAF, which was non-inferior to the 136(92.5%) of 147 patients receiving TDF who had an HBV-DNA<29IU/ml. After 96 weeks of treatment, patients receiving TAF had significantly smaller reductions in bone mineral density (BMD) compared with patients receiving TDF. At weeks 96, median changes in eGFR were significantly smaller in the TAF recipients compared with the TDF recipients.
Conclusion: TAF treatment has the same efficacy as TDF treatment. However, TAF treatment demonstrates more safety profile compared with TDF treatment. Patients receiving TAF had a significantly smaller median decrease in eGFR, by Cockcroft-Gault equation, than patients receiving TDF.

Key words: HBV-DNA, qHBsAg, HBeAg, tenofovir alafenamid fumarate, tenofovirdisoproxil fumarate