

NAİF KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE TENOFOVİR ALAFENAMİD: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Cihan SEMET

C. Semet: 0000-0003-2210-820X

İnegöl Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, BURSA

ÖZ

Kronik hepatit B (KHB), dünya çapında yaklaşık 257 milyon insanı etkileyen önemli bir küresel sağlık sorunudur. Tenofovir alafenamid (TAF), kronik hepatit B tedavisinde kullanılan yeni ve etkili bir antiviral ilaç olmakla birlikte tedaviye naif hastalarda TAF etkinliğine ilişkin gerçek dünya verileri sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, tedaviye naif KHB hastalarında TAF'in etkinliğini değerlendirmektir. Virolojik yanıt ve alanin aminotransferaz (ALT) normalizasyonu ile ilişkili faktörler de çalışmada analiz edilmiştir. Çalışmaya Ocak 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında TAF başlanan 41 tedavi naif KHB hastası dahil edilmiştir. Demografik, klinik ve laboratuvar verileri başlangıçta ve 48. haftada toplanmıştır. Birincil sonlanım noktaları tam virolojik yanıt (TVY) ve 48. haftada ALT normalizasyonu idi. 48. haftada ALT ve hepatit B virüsü-deoksiribonükleik asit (HBV DNA) düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde azalmıştır (her ikisi de $p<0.001$). Hastaların sırasıyla %73'ünde TVY ve %76'sında ALT normalizasyonu sağlanmıştır. TVY sağlananlarda kısmi virolojik yanıt sağlananlara kıyasla daha yüksek başlangıç hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)/HBV DNA oranı vardı (0.79 vs 0.4, $p=0.012$). ALT normalizasyonunun daha düşük bazal ALT, daha az ilerlemiş hepatik nekroinflamasyon ve steatoz ile ilişkili olduğu görüldü. TAF, tedavi naif hastalarda etkili bir virolojik baskılama ve ALT normalizasyonu sağlamış olup; başlangıç HBsAg/HBV DNA oranı virolojik yanıtı öngören bir parametre olarak tespit edilmiştir. Daha hafif bazal nekroinflamasyon ve steatoz ise ALT normalizasyonu lehine anlamlı bulunmuş, TAF'in KHB hastaları için etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: ALT normalizasyonu, kronik hepatit B, tedaviye naif, tenofovir alafenamid, virolojik yanıt

ABSTRACT

Tenofovir Alafenamide in Naive Chronic Hepatitis B Treatment: A Single-Center Retrospective Study

Chronic hepatitis B (CHB) is a major global health problem affecting approximately 257 million people worldwide. Tenofovir alafenamide (TAF) is a new, effective antiviral drug for chronic hepatitis B. However, real-world data on the efficacy of TAF in treating naive patients are limited. This study aimed to evaluate TAF's efficacy in treating naive CHB patients. Factors associated with virological response and alanine aminotransferase (ALT) normalization were also analyzed in the study. The study included 41 treatment-naive CHB patients who started TAF between January 2021 and December 2022. Demographic, clinical, and laboratory data were collected at baseline and week 48. The primary endpoints were complete virologic response (CVR) and ALT normalization at week 48. At week 48, ALT and hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid (HBV DNA) levels decreased to statistically significant levels (both $p<0.001$). CVR and ALT normalization were achieved in 73% and 76% of patients, respectively. Those who achieved CVR had a higher baseline hepatitis B surface antigen (HBsAg)/HBV DNA ratio than those who achieved partial virologic response (0.79 vs 0.4, $p=0.012$). ALT normalization was associated with lower baseline ALT and less advanced hepatic necroinflammation and steatosis. TAF provided effective virological suppression and ALT normalization in treatment-naive patients, and the baseline HBsAg/HBV DNA ratio was found to be a parameter predicting virological response. Milder basal necroinflammation and steatosis were significant in favor of ALT normalization, suggesting that TAF is an effective and safe treatment option for patients with CHB.

Keywords: ALT normalization, chronic hepatitis B, tenofovir alafenamide, treatment-naive, virological response

İletişim adresi: Cihan Semet. İnegöl Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, BURSA
e-posta: sametcihan@gmail.com

Received/Geliş: 02.01.2024 Accepted/Kabul: 31.01.2024 Published Online/Online Yayın: 30.04.2024

Atf/Cite as: Semet C. Naif kronik Hepatit B tedavisinde tenofovir alafenamid: Tek merkezli retrospektif çalışma. ANKEM Derg. 2024;38(1):1-11.

GİRİŞ

Kronik hepatit B (KHB), dünya çapında yaklaşık 257 milyon insanı etkileyen önemli bir küresel sağlık sorunudur⁽³¹⁾. KHB, karaciğer sirozu, hepatoselüler karsinom (HCC) ve karaciğer yetmezliği gibi ciddi karaciğer komplikasyonlarına yol açarak yılda yaklaşık 887.000 kişinin ölümüne neden olabilmektedir⁽³⁰⁾. KHB tedavisinin temel amacı, bu komplikasyonların ilerlemesini önlemek ve hasta sağlığını ve yaşam kalitesini arttırmaktır.

KHB'nin yönetimi, interferon bazlı tedaviler ve nükleoz(t)ide analogları (NA) gibi çeşitli antiviral ajanların kullanıma girmesiyle son birkaç on yılda önemli ölçüde ilerleme kaydetmiştir. NA'ların interferon bazlı tedavilere kıyasla daha iyi güvenlik ve tolere edilebilirlik profillerine sahip olması, onları KHB'li hastaların çoğu için tercih edilen tedavi seçeneği haline getirmiştir⁽²³⁾. Bugüne kadar, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) dahil olmak üzere çeşitli NA'lar KHB tedavisi için onaylanmıştır⁽²⁹⁾.

TAF, selefi TDF⁽⁷⁾ ile karşılaştırıldığında daha iyi güvenlik ve etkinliğe sahip yeni bir oral antiviral ajandır. TAF, hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte hepatositleri seçici olarak hedefleyen, aktif ilacın daha yüksek hücre içi konsantrasyonlarına ve daha az sistemik maruziyete yol açan bir tenofovir ön ilacıdır. Bu gelişmiş seçicilik antiviral gücü artırır ve nefrotoksisite ve kemik mineral yoğunluğu kaybı gibi advers olay riskini azaltır⁽⁶⁾.

Birçok klinik çalışma TAF'ın virolojik yanıt açısından TDF'ye göre üstün olmadığını ancak TAF'ın daha olumlu bir güvenlik profili gösterdiğini ortaya koymuştur^(5, 16). Bununla birlikte, tedavi naif KHB hastalarında TAF'ın etkinliğine ilişkin sınırlı gerçek dünya verisi mevcuttur.

Bu tek merkezli retrospektif çalışmada, tedavi öncesi bulguları 48. haftadaki bulgularla karşılaştırarak tedaviye naif KHB hastalarının tedavisinde TAF'ın etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca, KHB hastalarında başarılı viral baskılama ve alanin aminotransferaz (ALT) normalizasyonuna katkıda bulunan faktörleri araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2021 ile Aralık 2022 tarihleri arasında kurumumuzda TAF tedavisine başlanan tedaviye naif KHB hastaları dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterleri yaş ≥ 18 , en az altı aydır hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) seropozitifliğine dayalı doğrulanmış KHB tanısı ve KHB için daha önce antiviral tedavi almamış olmaktır. Eş zamanlı hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonları, karaciğer nakli öyküsü veya HCC olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Bu çalışma Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından aşağıdaki onay numarası ve tarihiyle onaylanmıştır: 2011-KAEK-25/07.06.2023.

Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), hepatit B e antijen (HBeAg) durumu, HBsAg düzeyleri, ALT düzeyleri, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ve HBV deoksiribonükleik asit (DNA) düzeyleri dahil olmak üzere demografik, klinik ve laboratuvar verileri tedavi öncesi ve TAF tedavisinin 48. haftasında toplanmıştır. HBsAg düzeyleri kantitatif kemilüminesan immünoassay (ARCHITECT HBsAg, Abbott Laboratories) kullanılarak ölçülmüştür.

Çalışmanın birincil sonlanım noktaları 48. haftada tam virolojik yanıt (TVY) ve ALT normalizasyonudur. TVY, HBV DNA düzeylerinin alt saptama sınırının (<20 IU/mL) altına düşmesi olarak tanımlanmıştır⁽¹⁵⁾. Kısmi virolojik yanıt (KVY) tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml azalma olması, fakat 48. haftada RT-PCR ile saptanabilir düzeyde olması olarak tanımlanmıştır⁽²⁾. ALT normalizasyonu, ALT düzeylerinin normal aralıkta olması (erkekler için ≤ 40 U/L ve kadınlar için ≤ 30 U/L) olarak tanımlanmıştır⁽²¹⁾. HBsAg düşüşü, önceki çalışmaların bulgularına dayanarak, HBsAg düzeylerinde başlangıçtan itibaren en az 0.5 log₁₀ IU/mL düşüş olarak tanımlanmıştır⁽²⁰⁾. HBeAg serokonversiyonu, daha önce HBeAg pozitif olan hastalarda HBeAg kaybı ve hepatit B e antikorunun (anti-HBe) saptanması olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Demografik, klinik ve laboratuvar verilerini özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak sunulmuştur. TVY ve KVY grupları ile ALT normalizasyonu olan ve olmayan gruplar arasında sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için uygunluğa bağlı olarak Ki-kare testi veya

Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler SPSS versiyon 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada TAF ile tedavi edilen 41 kronik hepatit B hastası analiz edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 49, %44'ü kadın ve yaklaşık yarısının (%51.22) vücut kitle indeksi 25 kg/m²'nin üzerinde idi. ISHAK skorlama sistemine göre, hastaların çoğunda (%97.6) hafif fibrozis vardı ve ISHAK fibrozis evreleri 0-2 arasında yer alıyordu. Hastaların %15'inde ileri hepatik aktivite (HAI ≥9) gözlenmiştir. Hastaların %76'sında steatoz yok, %17'sinde evre 1 ve %7'sinde evre 2 steatoz var iken ortalama ALT değeri 66.37 ± 31.06 U/L, ortalama AST değeri 46.56 ± 17.21 U/L ve HBV DNA değeri 12.706 ± 10.859 IU/mL idi (Tablo 1).

Virolojik yanıt, 48. haftada TVY sağlanan 30 (%73.2) ve KVV sağlanan 11 (%26.8) hastada değerlendirilmiştir. TVY sağlananların tedavi öncesi HBsAg/HBV DNA oranı (0.79'a karşı 0.4, p=0.012) KVV sağlananlara göre daha yüksekti (Tablo 2). Hiçbir HBsAg kaybı veya serokonversiyon vakası gözlenmemiş olup, 4 (%9.75) HBeAg-pozitif hastada HBeAg kaybı/serokonversiyonu gerçekleşmiştir.

ALT yanıtı ile ilgili olarak, 31 (%75.6) hastada 48. haftada ALT normalizasyonu (<41 U/L) sağlanmıştır. ALT normalizasyonu olan hastaların (N=31) %93.5'i 6-8 arasında HAI değerlerine sahipken, ALT normalizasyonu olmayan grupta (N=10) bu oran %60.0'tır. Ayrıca, HAI ≥9 olan hastaların oranı ALT normalizasyonu olmayan grupta %40.0 ile önemli ölçüde yüksekken, ALT normalizasyonu grubunda sadece %6.45'tir (P=0.024). Steatoz durumunda da benzer bir eğilim gözlenmiştir. ALT normalizasyonu olan grubunun %83.87'sinde hiç yağlanma görülmezken, ALT normalizasyonu olmayan grubun sadece %50.0'sinde bu durum söz konusudur. Evre 1 steatozlu hastaların oranı ALT normalizasyonu olmayan grupta %50.0 olup, ALT normalizasyonu olan grupta gözlenen %6.45'lik orandan anlamlı derecede yüksektir (P=0.006) (Tablo 3).

48 haftalık tedavinin ardından ortalama ALT değeri 42.22 ± 28.56 U/L'ye (%34 azalma, p<0.001) ve ortalama AST değeri 29.68 ± 8.33 U/L'ye (%36 azalma, p<0.001) gerilemiştir. Ortalama HBV DNA değeri %99 oranında azalarak 157.15 ± 548.33 IU/mL'ye gerilemiştir (p<0.001). Ortalama trombosit sayısı 234 x 10⁹/L'ten, 248 x 10⁹/L'ye yükselmiş (p<0.001) ve ortalama alfa-fetoprotein (AFP) değeri 5.21'den 4.83 ng/mL'ye gerilemiştir (%7 azalma, p<0.001). Tedavi öncesi ortalama fosfor düzeyi 3.49 ± 0.55 mg/dL iken 48. haftada hafif bir artışla 3.58 ± 0.56 mg/dL'ye yükselmiştir (p<0.001) (Tablo 4).

Tablo 1. Tedavi öncesi temel klinik özellikler.

Değişkenler	Değerler
Yaş, yıl, ortalama \pm SS	49.17 \pm 14.29
Cinsiyet, kadın, n (%)	18 (43.90)
Vücut kitle indeksi >25 (kg/m ²)	21 (51.22)
Fibrozis (ISHAK), n (%)	
F2	40 (97.56)
F3	1 (2.44)
Histolojik aktivite indeksi (HAI), n (%)	
6-8	35 (85.36)
≥ 9	6 (14.63)
Steatoz (Ultrasonografi), n (%)	
Yok	31 (75.61)
Evre 1	7 (17.07)
Evre 2	3 (7.32)
AST, (U/L), ortalama \pm SS	46.56 \pm 17.21
ALT, (U/L), ortalama \pm SS	66.37 \pm 31.06
γ GT, (IU/L), ortalama \pm SS	36.51 \pm 13.17
AFP, (ng/mL), ortalama \pm SS	5.21 \pm 1.86
ALP, (U/L), ortalama \pm SS	82.63 \pm 28.54
PLT, (10 ⁹ /L), ortalama \pm SS	234.32 \pm 23.92
Albümin, (g/dL), ortalama \pm SS	4.16 \pm 0.45
Kreatinin, (mg/dL), ortalama \pm SS	0.97 \pm 0.31
eGFR, (mL/min/1.73 m ²), ortalama \pm SS	91.59 \pm 5.30
Kalsiyum, (mg/dL), ortalama \pm SS	9.47 \pm 0.80
Fosfor, (mg/dL), ortalama \pm SS	3.49 \pm 0.55
Total kolesterol (mg/dL), ortalama \pm SS	236.22 \pm 33.87
HDL-c (mg/dL), ortalama \pm SS	53.17 \pm 5.02
LDL-c (mg/dL), ortalama \pm SS	146.71 \pm 24.12
HBs antijen, (IU/mL), ortalama \pm SS	4081.17 \pm 1097.59
Hbs antijen / HBV-DNA oranı, ortalama \pm SS	0.69 \pm 0.60
HBe antijen-pozitif, n (%)	11 (26.83)
HBV-DNA, (IU/mL), ortalama \pm SS	12706.27 \pm 10859.50

AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; γ GT, gama-glutamil transferaz; AFP, alfa fetoprotein, ALP, alkalen fosfataz; PLT, trombosit; eGFR, glomerüler filtrasyon hızı; HDL-c, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-c, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HBs, hepatit B yüzey; HBe, hepatit B zarf; HBV-DNA, hepatit B virüs-deoksiribonükleik asit.

Tablo 2. TVY ve KVV grupları arasında tedavi öncesi temel klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	TVY (N=30)	KVV (N=11)	P Değeri
Yaş, yıl, ortalama ± SS	48.9 ± 13.8	49.91 ± 16.26	0.857
Cinsiyet, kadın, n (%)	12 (40)	6 (54.55)	0.634
Vücut kitle indeksi >25 (kg/m ²)	15 (50.0)	6 (54.55)	1.000
Fibrozis (ISHAK), n (%)			
F2	30 (100)	10 (90.90)	0.596
F3	0 (0)	1 (9.09)	
Histolojik aktivite indeksi (HAI), n (%)			
6-8	25 (83.33)	10 (90.90)	0.913
≥9	5 (16.66)	1 (9.09)	
Steatoz (Ultrasonografi), n (%)			
Yok	22 (73.33)	9 (81.18)	0.353
Evre 1	5 (16.66)	2 (18.18)	
Evre 2	3 (10)	0 (0)	
AST, (U/L), ortalama ± SS	46.63 ± 18.05	46.36 ± 15.48	0.963
ALT, (U/L), ortalama ± SS	67.87 ± 27.93	62.27 ± 39.63	0.673
γGT, (IU/L), ortalama ± SS	34.97 ± 10.16	40.73 ± 19.18	0.361
AFP, (ng/mL), ortalama ± SS	5.15 ± 2.0	5.38 ± 1.48	0.687
ALP, (U/L), ortalama ± SS	78.7 ± 28.83	93.36 ± 25.97	0.136
PLT, (10 ⁹ /L), ortalama ± SS	232.5 ± 25.79	239.27 ± 17.94	0.354
Albümin, (g/dL), ortalama ± SS	4.21 ± 0.45	4.02 ± 0.44	0.245
Kreatinin, (mg/dL), ortalama ± SS	0.94 ± 0.32	1.05 ± 0.29	0.313
eGFR, (mL/min/1.73 m ²), ortalama ± SS	91.97 ± 5.39	90.55 ± 5.13	0.448
Kalsiyum, (mg/dL), ortalama ± SS	9.45 ± 0.67	9.55 ± 1.12	0.788
Fosfor, (mg/dL), ortalama ± SS	3.4 ± 0.49	3.75 ± 0.65	0.132
Total kolesterol (mg/dL), ortalama ± SS	239.17 ± 32.38	228.18 ± 38.1	0.408
HDL-c (mg/dL), ortalama ± SS	53.0 ± 4.82	53.64 ± 5.77	0.748
LDL-c (mg/dL), ortalama ± SS	149.0 ± 22.91	140.45 ± 27.34	0.369
HBs antijen, (IU/mL), ortalama ± SS	4048.83 ± 1090.85	4169.36 ± 1164.57	0.769
Hbs antijen / HBV-DNA oranı, ortalama ± SS	0.79 ± 0.66	0.4 ± 0.28	0.012
HBe antijen-pozitif, n (%)	8 (26.67)	3 (27.28)	1.000
HBV-DNA, (IU/mL), ortalama ± SS	11662.53 ± 11304.4	15552.82 ± 9431.03	0.281

TVY, tam virolojik yanıt; KVV, kısmi virolojik yanıt; AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; γGT, gama-glutamil transferaz; AFP, alfa fetoprotein, ALP, alkalen fosfataz; PLT, trombosit; eGFR, glomerüler filtrasyon hızı; HDL-c, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-c, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HBs, hepatit B yüzey; HBe, hepatit B zarf; HBV-DNA, hepatit B virüs-deoksiribonükleik asit.

Tablo 3. ALT normalizasyonu olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi temel klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	ALT normalizasyonu olan (N=31)	ALT normalizasyonu olmayan (N=10)	P Değeri
Yaş, yıl, ortalama ± SS	49.77 ± 14.75	47.30 ± 13.32	0.640
Cinsiyet, kadın, n (%)	16 (51.6)	8 (80.0)	0.142
Vücut kitle indeksi >25 (kg/m ²)	17 (54.8)	6 (60.0)	0.484
Fibrozis (ISHAK), n (%)			
F2	30 (96.77)	10 (100)	1.000
F3	1 (3.22)	0 (0)	
Histolojik aktivite indeksi (HAI), n (%)			
6-8	29 (93.5)	6 (60.0)	0.024
≥9	2 (6.45)	4 (40.0)	
Steatoz (Ultrasonografi), n (%)			
Yok	26 (83.87)	5 (50.0)	0.006
Evre 1	2 (6.45)	5 (50.0)	
Evre 2	3 (9.67)	0 (0)	
AST, (U/L), ortalama ± SS	45.90 ± 16.46	48.60 ± 20.15	0.976
ALT, (U/L), ortalama ± SS	58.10 ± 21.21	92.00 ± 42.70	0.045
γGT, (IU/L), ortalama ± SS	37.65 ± 14.92	33.00 ± 3.20	0.760
AFP, (ng/mL), ortalama ± SS	5.34 ± 2.02	4.80 ± 1.25	0.431
ALP, (U/L), ortalama ± SS	86.84 ± 26.73	69.60 ± 31.43	0.086
PLT, (10 ⁹ /L), ortalama ± SS	231.19 ± 24.11	244.00 ± 21.59	0.143
Albümin, (g/dL), ortalama ± SS	4.13 ± 0.47	4.25 ± 0.41	0.483
Kreatinin, (mg/dL), ortalama ± SS	0.99 ± 0.32	0.89 ± 0.28	0.381
eGFR, (mL/min/1.73 m ²), ortalama ± SS	91.23 ± 5.32	92.70 ± 5.33	0.451
Kalsiyum, (mg/dL), ortalama ± SS	9.46 ± 0.86	9.51 ± 0.60	0.867
Fosfor, (mg/dL), ortalama ± SS	3.52 ± 0.57	3.42 ± 0.50	0.639
Total kolesterol (mg/dL), ortalama ±SS	238.87 ± 31.08	228.00 ± 42.18	0.384
HDL-c (mg/dL), ortalama ± SS	53.58 ± 5.31	51.90 ± 3.98	0.299
LDL-c (mg/dL), ortalama ± SS	148.39 ± 22.11	141.50 ± 30.28	0.439
HBs antijen, (IU/mL), ortalama ± SS	4023.23 ± 1153.27	4260.80 ± 934.53	0.309
Hbs antijen / HBV-DNA Oranı, ortalama ± SS	0.63 ± 0.55	0.87 ± 0.74	0.554
HBe antijen-pozitif, n (%)	23 (74.2)	7 (70.0)	1.000
HBV-DNA, (IU/mL), ortalama ± SS	12894.71 ± 11199.17	12122.10 ± 10273.99	0.660

AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransaminaz; γ GT, gama-glutamil transferaz; AFP, alfa fetoprotein, ALP, alkale fosfat; PLT, trombosit; eGFR, glomerüler filtrasyon hızı; HDL-c, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-c, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HBs, hepatit B yüzey; HBe, hepatit B zarf; HBV-DNA, hepatit B virüs-deoksiribonükleik asit.

Tablo 4. Tedavi öncesi ve TAF tedavisinin 48. haftasındaki klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Tedavi öncesi	48. Hafta	P Değeri
AST, (U/L), ortalama \pm SS	46.56 \pm 17.21	29.68 \pm 8.33	<0.001
ALT, (U/L), ortalama \pm SS	66.37 \pm 31.06	42.22 \pm 28.56	<0.001
γ GT, (IU/L), ortalama \pm SS	36.51 \pm 13.17	33.51 \pm 2.57	0.716
AFP, (ng/mL), ortalama \pm SS	5.21 \pm 1.86	4.83 \pm 1.91	<0.001
ALP, (U/L), ortalama \pm SS	82.63 \pm 28.54	84.66 \pm 28.30	0.663
PLT, (10^9 /L), ortalama \pm SS	234.32 \pm 23.92	247.76 \pm 27.00	<0.001
Albümin, (g/dL), ortalama \pm SS	4.16 \pm 0.45	4.11 \pm 0.49	0.612
Kreatinin, (mg/dL), ortalama \pm SS	0.97 \pm 0.31	0.95 \pm 0.35	0.870
GFR, (mL/min/1.73 m ²), ortalama \pm SS	91.59 \pm 5.30	91.37 \pm 6.50	0.922
Kalsiyum, (mg/dL), ortalama \pm SS	9.47 \pm 0.80	9.58 \pm 0.74	0.492
Fosfor, (mg/dL), ortalama \pm SS	3.49 \pm 0.55	3.58 \pm 0.56	<0.001
Total kolesterol (mg/dL), ortalama \pm SS	236.22 \pm 33.87	231.46 \pm 33.50	0.444
HDL-c (mg/dL), ortalama \pm SS	53.17 \pm 5.02	53.63 \pm 5.08	0.707
LDL-c (mg/dL), ortalama \pm SS	144.71 \pm 24.12	146.71 \pm 24.12	0.365
HBs antijen, (IU/mL), ortalama \pm SS	4081.17 \pm 1097.59	3737.34 \pm 1067.41	0.235
HBV-DNA, (IU/mL), ortalama \pm SS	12706.27 \pm 10859.50	157.15 \pm 548.33	<0.001
HBs antijen kaybı veya serokonversiyon, n (%)	-	0 (0)	-
HBe antijen kaybı veya serokonversiyon, n (%)	-	4 (9.75)	-
TVY, n (%)	-	30 (73.17)	-
ALT normalizasyonu, n (%)	-	31 (75.60)	-
Azalmış HBs antijen düzeyi, n (%)	-	0 (0)	-

AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransaminaz; γ GT, gama-glutamil transferaz; AFP, alfa fetoprotein, ALP, alkale fosfat; PLT, trombosit; eGFR, glomerüler filtrasyon hızı; HDL-c, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-c, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HBs, hepatit B yüzey; HBV-DNA, hepatit B virüs-deoksiribonükleik asit; HBe, hepatit B zarf; TVY, tam virolojik yanıt.

TARTIŞMA

Tedaviye naif KHB hastalarının tedavisinde TAF'ın etkinliğini incelediğimiz çalışmamızda başlangıç HbsAg/HBV DNA oranı TVY'li hastalarda KVV'li hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada TVY'li hastaların daha yüksek başlangıç HbsAg/HBV DNA oranına sahip olduğu gözlemlenmiş ve yazarlar bu oranın tedaviye yanıtının bir belirleyicisi olabileceğini düşünmüşlerdir⁽²⁶⁾. Yüksek HbsAg ve düşük HBV DNA, virüs replikasyonunun baskılandığına ve bağışıklık sisteminin virüse karşı etkin bir yanıt verdiğine işaret edebilir, bu da tedaviye daha iyi yanıt ile ilişkili olabilir. Yukarıda bahsedilen, 52 hastayı içeren çalışmada, tedavi öncesi HbsAg/HBV DNA oranının 0.56'nın üzerinde olmasının, nükleozid naif KHB hastalarında entekavir tedavisine uzun vadeli virolojik yanıtın önemli bir bağımsız öngörücüsü olduğu gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Çalışmamızdaki bu bulgu literatürle uyumludur, ancak bu belirteci doğrulamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürdeki bir derlemede, TAF tedavisinin yüksek oranda ALT normalizasyonu sağladığı ve TDF'den daha iyi performans gösterdiği ortaya konmuştur. Aynı derlemede bu etkinin herhangi bir direnç insidansı olmaksızın 144 haftaya kadar sürdürüldüğü ve daha iyi kemik mineral yoğunluğu ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme ile birlikte olduğu vurgulanmıştır⁽⁹⁾. Başka bir çalışmada ise TAF'ın daha yüksek oranlarda ALT normalizasyonu sergilediği ortaya konulmuştur⁽¹⁾. Çalışmamızda hastaların %75.6'sında ALT normalizasyonu sağlanmıştır; bu oran, literatürle uyumlu bulunmuş ve özellikle ALT normalizasyonu olan grubun daha düşük bazal ALT, HAI inflamasyon skoru ve hepatik steatoz derecesine sahip olması, bazal karaciğer sağlığının tedavi yanıtını öngörebileceğini düşündürmektedir^(14, 10). Önceki çalışmalar, KHB hastalarında TAF ile tedavinin ALT seviyelerini düşürdüğünü ve karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstererek, yalnızca viral baskılamaya sağlamanın ötesinde karaciğer sağlığına fayda sağlama potansiyeline dair kanıtlar sağlamıştır^(27, 8).

Çalışmamızda 48 haftalık TAF tedavisinden sonra ALT ve AST seviyelerinde önemli düşüşler ve HBV DNA seviyelerinde belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. Bu bulgular, TAF'ın KHB için etkili bir antiviral ajan olduğunu vurgulayan mevcut literatür ile tutarlıdır⁽³⁾. Örneğin uluslararası düzeyde yürütülen bir Faz III çalışması; TAF'ın, HBeAg pozitif veya negatif enfeksiyonu olan hastalar arasında 48. haftada HBV DNA düzeylerini 29 IU/ml'nin altına düşürme şeklindeki birincil etkinlik sonlanımına ulaşmada TDF'ye göre daha üstün olmadığını göstermiştir⁽⁶⁾. HBV DNA'da azalma gösteren çalışmamızın sonuçları, mevcut literatürdeki bulgularla uyumlu olarak TAF'ın güçlü antiviral etkinliğini teyit etmektedir⁽²⁵⁾.

Kohortumuzda TAF tedavisi sonrası AFP seviyelerindeki önemli düşüş, önceki araştırmalarla tutarlı olarak, hepatik inflamasyondaki azalma ve hücrel süreçlerdeki iyileşme ile ilişkili olabilir. Çalışmalar, TAF dahil antiviral tedavinin KHB enfeksiyonu olan hastalarda serum AFP düzeylerinde düşüşe yol açabileceğini göstermiştir. TAF dahil antiviral tedavinin, aktif viral hepatitli hastalarda yükselmiş serum AFP düzeylerini önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir⁽²²⁾. Benzer şekilde, hastalarda hepatit C virüsü eradikasyonundan sonra hepatoselüler karsinomun erken tespiti için AFP düzeylerinin yüksek özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur, bu da antiviral tedavi ile AFP düzeylerinin gerileme potansiyeline işaret etmektedir⁽¹⁸⁾. AFP düzeyindeki gerileme, daha düşük HCC gelişimi riski için bir biyobelirteç görevi görebilir; ancak bu ilişkiyi doğrulamak için daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda TAF tedavisi sonrasında fosfor düzeylerinde gözlenen artış, TAF'ın metabolik etkilerine ilişkin mevcut literatürle uyumludur. Fosfor düzeyleri, KHB enfeksiyonu için TAF tedavisi gören hastalarda böbrek fonksiyonunun önemli bir göstergesidir. Çeşitli çalışmalarda TAF tedavisinin fosfor düzeyleri ve böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bir çalışma, tenofovir TDF'den TAF'a geçişin 4. ve 24. haftalarda eGFR'yi önemli ölçüde iyileştirdiğini bildirmiştir⁽¹³⁾. Buna ek olarak, TAF tedavisinin serum fosfat düzeylerini iyileştirdiği ve TAF başlangıcında düşük serum fosfor düzeyleri olan hastalarda potansiyel renal tübülopati iyileşmesine işaret ettiği bulunmuştur⁽¹⁹⁾. Bu bulgular, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda TAF tedavisinin böbrek fonksiyonu ve serum fosfor seviyeleri üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, TAF tedavisinin 48. haftasında trombosit sayısının arttığı bulunmuştur. Bu artışın, özellikle düşük başlangıç trombosit sayısı olan hastalar için klinik açıdan da faydalı olabileceği düşünülebilir. Literatürdeki bir çalışmada TAF ile tedavi edilen HBeAg-pozitif KHB hastalarında TDF'ye kıyasla trombosit sayısında anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁾. Mevcut literatür bilgisine göre trombositopeninin ilerlemiş fibroz ve siroz ile ilişkili olması, TAF tedavisini takiben trombosit sayısındaki artışın hepatik fibrozda bir iyileşmeye işaret edebileceğini düşündürmektedir⁽¹²⁾. Hastalarımızın çoğunda hafif fibrozis olduğunu göz önünde bulundurursak trombosit sayısındaki bu artış, iyileşen hepatik inflamasyona ikincil olarak portal basıncın düşmesi nedeniyle azalan dalak sekestrasyonundan da kaynaklanıyor olabilir. Daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KHB hastalarında TAF'ın lipid düzeyleri üzerindeki etkisini ve TDF'den TAF'a geçildikten sonra lipid profilindeki değişiklikleri değerlendiren çeşitli çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir⁽¹⁷⁾. Bazı çalışmalarda TAF tedavisi sonrası lipid düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmazken, bazı çalışmalarda TAF tedavisine geçildikten sonra total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-c) ve diğer lipid parametrelerinde artış bildirmiştir^(19,28,24). Çalışmamızda, 48. haftada lipid profillerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum, KHB'li bireyler arasında artmış kardiyovasküler risk göz önüne alındığında kritik önem taşımaktadır⁽¹¹⁾.

Çalışmamızın sınırlılıkları retrospektif tasarımı ve nispeten küçük örneklem büyüklüğüdür; bu da klinik olarak ilgili tüm değişiklikleri tespit edebilmek için gerekli istatistiksel gücü azaltmaktadır. Ayrıca, takip süremiz 48 hafta ile sınırlıdır ve uzun vadeli veriler, virolojik yanıtın kalıcılığını tespit etmek ve gecikmiş yan etkileri izlemek için çok önemlidir.

Sonuç olarak, bu çalışma TAF'ın KHB hastaları için etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğuna ve biyokimyasal ve virolojik parametrelerde önemli iyileşmeler sağladığına dair artan kanıtlara katkıda bulunmaktadır. Bu sonuçları doğrulamak ve TAF tedavisine yanıt mekanizmalarını araştırmak için, daha geniş popülasyonlarla ve daha uzun takip süreleriyle prospektif, randomize, kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarafından onaylanmıştır (Onay Numarası: 2011-KAEK-25, Onay Tarihi: 07.06.2023).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Approval Number: 2011-KAEK-25, Approval Date: 07.06.2023).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Agarwal K, Fung S, Nguyen T, Cheng W, Sicard É, Ryder S, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol.* 2015;62(3):533-540. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.035>
2. Akhan S, Aynioğlu A, Cagatay A, Gonen I, Gunal O, Kaynar T, et al. Management of chronic hepatitis B virus infection: a consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *KLİMİK Derg.* 2015;27(S1):2-18. <https://doi.org/10.5152/kd.2014.26>
3. Alghamdi AS, Alothmani HS, Mogharbel M, Albiladi H, Babatin M. Clinical characteristics of hepatitis B virus patients after switching to tenofovir alafenamide fumarate: a retrospective observational study. *Cureus.* 2020;12(9):e10380. <https://doi.org/10.7759/cureus.10380>
4. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HLY, Chuang W-L, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):196-206. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30107-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30107-8)
5. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Tenofovir Alafenamide Fumarate: A New Tenofovir Prodrug for the Treatment of Chronic Hepatitis B Infection. *J Infect Dis.* 2017;216:S792-6. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix135>
6. Byrne R, Carey I, Agarwal K. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: rationale and clinical trial evidence. *Therap Advan Gastroenterol.* 2018;11:1756284818786108. <https://doi.org/10.1177/1756284818786108>
7. Callebaut C, Stepan G, Tian Y, Miller MD. In vitro virology profile of tenofovir alafenamide, a novel oral prodrug of tenofovir with improved antiviral activity compared to that of tenofovir disoproxil fumarate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):5909-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01152-15>

8. Chan HLY, Buti M, Lim Y-S, Agarwal K, Marcellin P, Brunetto M, et al. Long-term treatment with tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B results in high rates of viral suppression and favorable renal and bone safety. *Am J Gastroenterol.* 2023;10:14309. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002468>
9. Charlton MR, Alam A, Shukla A, Dashtseren B, Lesmana CRA, Duger D, et al. An expert review on the use of tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection in Asia. *Journal of Gastroenterology.* 2020;55(9):811-23. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01698-4>
10. Chen J, Xu CR, Xi M, Hu WW, Tang ZH, Zang GQ. Predictors of liver histological changes and a sustained virological response to peginterferon among chronic hepatitis B e antigen-positive patients with normal or minimally elevated alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat.* 2017;24(7):573-9. <https://doi.org/10.1111/jvh.12679>
11. Chun HS, Lee JS, Lee HW, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Prevalence and risk factors of cardiovascular disease in patients with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2021;67(7):3412-25. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07157-1>
12. Hayashi H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: A review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2595. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2595>
13. Kaneko S, Kurosaki M, Tamaki N, Itakura J, Hayashi T, Kirino S, et al. Tenofovir alafenamide for hepatitis B virus infection including switching therapy from tenofovir disoproxil fumarate. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(11):2004-10. <https://doi.org/10.1111/jgh.14686>
14. Karaman A, Gürsoy Ş, Soyuer I, Karaman H, Torun ME, Yurci MA, et al. Effect of hepatic steatosis on virological response to nucleos(t)ide analogs therapy in patients with chronic hepatitis B. *Turk J Med Sci.* 2013;43(1):70-4. <https://doi.org/10.3906/sag-1202-96>
15. Lee HW, Yoo EJ, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim DY, et al. Prediction of development of liver-related events by transient elastography in hepatitis B patients with complete virological response on antiviral therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(8):1241-9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.157>
16. Li J, Hu C, Chen Y, Zhang R, Fu S, Zhou M, et al. Short-term and long-term safety and efficacy of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment of acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):567. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06237-x>
17. Lim Y, Lampertico P. Editorial: Does TAF have a better or worse safety profile than TDF, to treat hepatitis B? Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55:1044-5. <https://doi.org/10.1111/apt.16886>
18. Minami T, Tateishi R, Kondo M, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, et al. Serum alpha-fetoprotein has high specificity for the early detection of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication in patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(23):e901. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000901>
19. Papatheodoridis GV, Mimidis K, Manolakopoulos S, Gatselis N, Goulis J, Kapatais A, et al. HERACLIS-TAF: a multi-centre prospective cohort study on 2-year safety and efficacy of tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B with renal and/or bone disorders or risks. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(4):702-12. <https://doi.org/10.1111/apt.17093>
20. Peng C-Y, Lai H-C, Su W-P, Lin C-H, Chuang P-H, Chen S-H, et al. Early hepatitis B surface antigen decline predicts treatment response to entecavir in patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep.* 2017;7:42879. <https://doi.org/10.1038/srep42879>
21. Prati D, Taioli E, Zanella A, Torre ED, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137(1):1-10. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006>
22. Qian X, Liu S, Long H, Zhang S, Yan X, Yao M, et al. Reappraisal of the diagnostic value of alpha-fetoprotein for surveillance of HBV-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2020;28(1):20-9. <https://doi.org/10.1111/jvh.13388>
23. Santantonio TA. Chronic hepatitis B: Advances in treatment. *World J Hepat.* 2014;6(5):284. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i5.284>
24. Sarowar A, Coffin CS, Fung S, Wong A, Doucette K, Truong D, et al. Brief Report: Effect of antiretroviral switch from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on alanine aminotransferase, lipid profiles, and renal function in HIV/HBV-coinfected individuals in a nationwide Canadian study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2022;91(4):368-72. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000003079>

25. Seto WK, Chang T-T, Chowdhry A, Chen C-Y, Celen MK, Ma X, et al. P1- High viral suppression and improved safety profile of tenofovir alafenamide relative to tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B patients treated for 5 years. *Ann Hepat.* 2023;28(S1):100905. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.100905>
26. Song JC, Min BY, Kim J-W, Kim JY, Kim YM, Shin CM, et al. Pretreatment serum HBsAg-to-HBV DNA ratio predicts a virologic response to entecavir in chronic hepatitis B. *Korean J Hepat.* 2011;17(4):268. <https://doi.org/10.3350/kjhep.2011.17.4.268>
27. Squillace N, Ricci E, Menzaghi B, De Socio GV, Passerini S, Martinelli C, et al. The effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate (TDF) to tenofovir alafenamide (TAF) on liver enzymes, glucose, and lipid profile. *Drug Des Dev Ther.* 2020;14:5515-20. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S274307>
28. Suzuki K, Suda G, Yamamoto Y, Abiko S, Kinoshita K, Miyamoto S, et al. Effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid profiles in patients with hepatitis B. *PLoS One.* 2022;17(1):e0261760. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261760>
29. van Bömmel F, Berg T. Antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Intervirol.* 2014;57(3-4):171-80. <https://doi.org/10.1159/000360945>
30. World Health Organization. Hepatitis B factsheet. WHO, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b> (erişim tarihi 14.5.2023)
31. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. WHO, <https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017> (erişim tarihi 14.5.2023)