

Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;189-199

doi:10.26559/mersinsbd.558948

Kronik hepatit B hastalarında potent antiviral tedavinin değerlendirilmesi

Zehra Beştepe Dursun, İlhami Celik

Kayseri Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kayseri

Öz

Amaç: Kronik Hepatit B (KHB) enfeksiyonunda tedavinin amacı; kalıcı viral süpresyon, biyokimyasal ve histolojik düzelmenin sağlanması, siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi uzun dönem komplikasyonlarını önlemektir. Güncel tedavide Tenofovir disoproksil, Tenofovir alafenamid ve Entekavir en potent ilaçlardır. Bu ilaçların uzun süre etkinliğine yönelik gerçek yaşam verilerinin sunulduğu çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada uzun süre Tenofovir disoproksil ve Entekavir tedavisi alan hastaların geriye yönelik etkinliğinin değerlendirilmesi planlandı. **Yöntem:** Çalışmada 2007-2015 yılları arasında KHB tanısı almış olan, oral antiviral tedavi almamış olan ve Entekavir (0.5 mg/gün) veya Tenofovir disoproksil (245 mg/gün) alan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarda en az altı ay tedavi almaları ölçüt olarak alındı. Dekompanze sirozu, malignite ve diğer altta yatan hastalığı olanlar değerlendirilme dışı bırakıldı. Tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde; HBV DNA düzeyi, ALT değerleri, serokonversiyon durumu analiz edildi. **Bulgular:** Tek merkezde takip edilen, KHB tanılı daha önce antiviral tedavi almamış olan 111 hasta TDF (n=54, %57 erkek, yaş ortalaması 44±14 y, %27 HBeAg pozitif, takip süresi median 38 ay) ve ETV (n=57, %51 erkek, ortalama yaş 46±13 y, %18 HBeAg pozitif, takip süresi median 48 ay) olmak üzere iki farklı grup tedavi rejimi almıştır. TDF grubunda başlangıçtaki HBV DNA değeri (8.0±1,1 kopya/mL) ETV grubundan (7.7±1.1 kopya/mL) daha büyük ve anlamlıydı (p=0.02). İki tedavi grubunda tedavinin altıncı ve 12. aylarında HBV DNA negatifliği karşılaştırıldığında, ETV grubunda istatistiksel olarak anlamlı HBV DNA negatifliğinin elde edildiği görüldü (p<0.05). Tedavinin 36. ayından sonra TDF grubunda bütün hastalarda HBV DNA negatifleşirken, ETV grubunda %90 hastada HBV DNA negatif idi. Gruplardaki HBeAg pozitif hastalardaki HBV DNA negatifliği oranı anlamlı olmamasına rağmen HBeAg negatif, ETV alan hastalarda DNA negatifliği anlamlı olarak yüksekti. Tedavinin altıncı yılında, TDF grubunda HBeAg serokonversiyon oranı daha yüksekti. ETV grubunda hastaların birinde (%1.7) HBsAg kaybı ve antiHBs pozitifleşmesi gerçekleşti. TDF grubunda ise HBsAg kaybı ve antiHBs pozitifleşmesi görülmedi. **Sonuç:** KHB tedavisinde, ETV ve TDF ilaçlarının uzun süre kullanımı ile benzer klinik ve laboratuvar sonuçları alındığı görülmektedir. Daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için fazla sayıda hasta ile karşılaştırılmalı, prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, entekavir, tenofovir

Yazının geliş tarihi : 29.04.2019

Yazının kabul tarihi: 16.05.2020

Sorumlu Yazar: Zehra Bestepe Dursun, Kayseri Şehir Hastanesi, Şeker Mah. Muhsin Yazıcıoğlu Bulvarı, No:77. Kocasinan / KAYSERİ 38080

E-posta: dr.zehrabestepe@hotmail.com, Tel: 053356444348

Evaluation of potent antiviral therapy in chronic hepatitis B patients

Abstract

Aim: The objective of treatment of CHB infection is to achieve biochemical and histologic improvement and to prevent long term complications such as cirrhosis and/or hepatocellular Carcinoma along with viral suppression. Today, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid and entecavir are the most potent drugs for the treatment of CHB. The number of long-term studies with real-life data of the efficacy of these drugs is limited. In this study it was aimed to assess retrospectively the treatment results of 111 naive CHB patients who took entecavir and tenofovir treatments. **Methods:** The patients who were diagnosed with CHB, who did not receive oral antiviral treatment before and now received Entecavir (0.5 mg/ day) or Tenofovir disoproxil (245 mg/ day) were evaluated retrospectively. In patients, treatment for at least six months was the criterion. Patients with decompensated cirrhosis, malignancy and other sub-disease were excluded. In the evaluation of treatment responses, HBV DNA level, ALT values, seroconversion status were analyzed. **Results:** Antiviral therapy naive 111 CHB patients treated at a single-centre practice were split into two groups according therapy regimen: TDF (n=54, 57% males, mean age 44±14 y, 27% HBeAg+, median duration 38 months), ETV (n=57, 51% males, mean age 46±13 y, 18% HBeAg+, median duration 48 months). In the TDF group, the initial HBV DNA value (8.0 ± 1 copies/ mL) was greater and more significant than the ETV group (7.7 ± 1 copies/ mL) (p =0.02). When HBV DNA negativity was compared in the two treatment groups at the 6th and 12th months of the treatment, it was seen that in the ETV group statistically significant HBV DNA negativity was obtained (p <0.05). After 36 months of treatment, HBV DNA was negative in all patients in the TDF group, while HBV DNA was negative in 90% of patients in the ETV group. The HBV DNA negativity rate in HBeAg positive patients was not significant although in HBeAg negative ETV group was significantly higher. In the sixth year of treatment, the HBeAg seroconversion rate was higher in the TDF group. In the ETV group, one patient (1.7%) had HBsAg loss and antiHBs positive. In the TDF group, HBsAg loss and antiHBs were not positive. **Conclusion:** In the treatment of CHB, similar clinical and laboratory results have been obtained with long-term use of ETV and TDF drugs. In order to achieve more accurate results, we believe that a large number of patients should be compared with prospective clinical studies.

Keywords: Kronik Hepatit B, entekavir, tenofovir

Giriş

Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde hedeflenen; hastaların yaşam süresinin uzaması ve hastalığın uzun dönem komplikasyonlarından özellikle Hepatosellüler Karsinom (HSK) korunmasıdır. Diğer hedefler arasında anneden bebeğe geçişin önlenmesi, HBV reaktivasyonu ve HBV'e bağlı ekstrahepatik olayların engellenmesidir. Tedavide en önemli son nokta HBV DNA supresyonun sağlanması ve uzun süre devam ettirilmesidir.¹

Bu hedeflere ulaşma olasılığında tedavi başlama zamanı önemlidir. Bu zamanın belirlenmesi için hastalığın evresi ve hasta yaşına bakılmaktadır. İleri evredeki

siroz gelişmiş hastalarda ilk hedef HBV supresyonu ikinci hedef ise HSK gelişimini önlemektir. Tedavi seçiminde son kılavuzlardan birisi olan 2019 European Association for the Study of the Liver (EASL), ilk seçenek olarak güçlü ve direnç bariyeri yüksek olan Entekavir (ETV), Tenofovir disoproksil (TDF) veya Tenofovir alafenamid (TAF) tedavilerinin uzun süreli uygulamasını önermektedir.² ETV 2006 yılından beri, TDF ise 2008 yılından itibaren ülkemizde kullanıma giren potent antivirallerdir.

Bu çalışmada, polikliniğimizde düzenli takibi yapılan, ilaç uyumu iyi olan ETV veya TDF tedavisi başlanan hastalarda, tedavilerin virolojik, serolojik ve biyokimyasal olarak uzun dönem

etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışma Retrospektif bir klinik çalışma olup 2007-2015 tarihleri arasında üçüncü basamak bir hastanede Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde yapıldı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (96681246 sayılı) onay alınmıştır.

Çalışmaya, KHB tanısı almış, daha önce oral antiviral tedavi almamış olan 111 hasta dahil edildi (TDF grubunda 54, ETV grubunda 57).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş ve üstü, 70 yaş altı, altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği olan, tedavi başlangıcında HBV DNA 10^4 kopya/ml olan, karaciğer histolojisi Ishak evre iki ve üzeri ile histolojik aktivite indeksi (HAI) altı ve üzeri olan, altı aydan uzun süredir TDF veya ETV kullanmakta olan hastalar alındı. Hastaların ETV/TDF tedavisi başladıktan sonraki takip süreleri kaydedildi.

Çalışmada Dışlama Kriterleri; Otoimmünite, metabolik karaciğer hastalığı, dekompanze sirotik hastalar, gebelik, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve KOAH gibi durumları olan hastalar alınmadı.

Hastalardaki tedavi yanıt değerlendirmesinde; Viral süpresyon için HBV DNA negatifleşmesine, biyokimyasal yanıt olarak da ALT düşmesine bakıldı. Ayrıca hepatit serolojilerindeki değişimler de kaydedildi.

HBV DNA düzeyleri "Cobas TaqMan™ 48" (Roche Laboratuvarları, Almanya) Real-Time PCR sistemi ile ölçüldü. HBV DNA negatiflik değeri <100 kopya/ml olarak kabul edildi. ALT düzeyi biyokimyasal yöntemle belirlendi. Alt sınır 40 IU/L olarak belirlendi. Serolojik gösterge olarak, HBsAg, antiHBs, HBeAg, antiHBe pozitif/negatiflik değişiklikleri kaydedildi.

Laboratuvar izlemindeki değerlendirmeler 6. 12, 24, 36, 48, 60 ve 72. aylardaki takiplerinde yapıldı.

Oral antiviral ilaç değişimleri kaydedildi. İlaç değişikliği yapılan hastalar

değişiklik yapıldıktan sonra çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların tedavi başlamadan önceki karaciğer biyopsi materyalleri Ishak skoru kullanıldı.⁴ Hastaların başlangıç Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ve fibrozis (stage) skorları kaydedildi.

Sirotik hastaların tanısı klinik, biyokimyasal (Transaminazlar, albumin seviyesi, PT, hipersplenizm) ve histolojik evresine (Ishak evre 4 ve üzeri) göre belirlendi.

İstatistiksel analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 20.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkene ilişkin veriler ortalama \pm standart sapma ve yüzde ile sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi uygulandı. Kategorik olmayan verilerin kıyaslanması için Mann Whitney U testi kullanıldı. $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de belirtildi. Buna göre yaş, cinsiyet, IFN kullanma öyküsü, ALT seviyesi, histolojik değerlendirmeleri arasında istatistiksel fark görülmedi. Hastaların başlangıç HBV DNA seviyesi ($p=0.02$), HBeAg pozitiflik oranı TDF grubunda ($p=0.05$) daha yüksek, tedavi takip süresi ise ETV grubunda daha yüksekti ($p=0.04$).

Çalışmaya alınan hastaların 99'una (%89) karaciğer biyopsisi yapılmış olup 12 (%11) hastaya hemanjiom ve pıhtılaşma bozukluğu gibi nedenlerle biyopsi yapılamadığı belirlendi.

Virolojik yanıt

Her iki grupta bulunan hastaların takipleri süresince HBV DNA düzeyleri Tablo 2'de gösterildi. Başlangıç HBV DNA değeri TDF grubunda yüksek olmasıyla birlikte, altıncı ve 12. ayda HBV DNA baskılanması ETV grubunda TDF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulundu ($p=0.001$; $p=0.03$).

Tablo 1. TDF ve ETV gruplarının demografik verileri

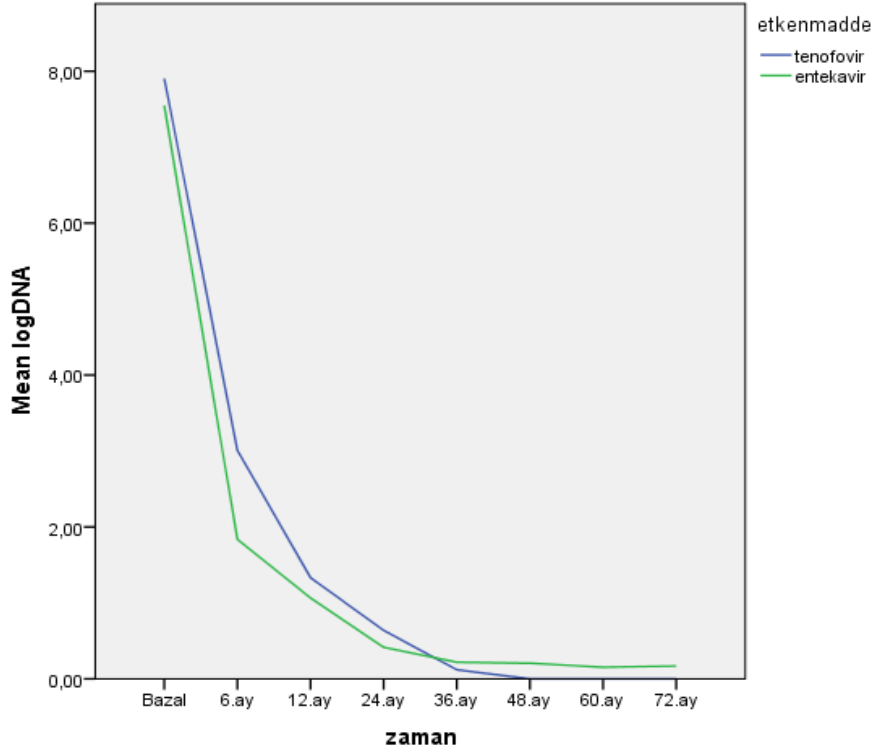
	TDF	ETV	p
n (%)	54 (%49)	57 (%51)	
Yaş	44±14	46±13	0.2
Cinsiyet (E/K)	31/23	40/27	0.5
IFN kullanma öyküsü	9 (%16)	11 (%19)	0.5
ALT (IU/L)	117± 102	108± 60	0.5
HBeAg pozitifliği	27(%50)	18(%32)	0.05
HBV DNA (log10 kopya/ml)	8,0 ± 1	7,7 ± 1	0.02
HAI	7± 2	7± 3	0.4
Fibrozis (Evre)	3± 1	3 ± 1	0.4
Tedavi sonrası takip süresi (ort.)	28 ay	48 ay	0.04

Tablo 2. Takip zamanlarına göre HBV DNA negatifleşme oranları

Zaman (ay)	TDF % (n=54)	ETV % (n=57)	p
6.	26 (14)	58 (33)	0.001
12.	53 (28)	74 (40)	0.03
24.	76 (25)	80 (38)	0.6
36.	100 (16)	90 (35)	0.2
48.	100 (12)	92 (33)	0.3
60.	100 (8)	97 (31)	0.6
72.	100 (4)	95 (19)	0.7

TDF grubundaki görülen yavaş düşüşe rağmen 36. aydan sonra TDF

grubunun tamamında HBV DNA negatifliği görüldü (Grafik 1).



Grafik 1. Takip zamanlarına göre HBV DNA düşme eğrisi

HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA negatifliği benzer oranlarda görülmesine rağmen HBeAg negatif hastalarda altıncı ayda ETV grubunda daha fazla HBV DNA düşüşü görüldü (Tablo 3 ve 4).

HBeAg serokonversiyonu

TDF ve ETV alan HBeAg pozitif hastalar 72. ayın sonunda HBeAg serokonversiyonları açısından değerlendirildi. Tedavinin 72. ayında TDF grubundaki hastaların %19'unda (5/27) HBeAg serokonversiyonu saptandı. Bu hastaların birinde üçüncü ayda, ikisinde altıncı ayda, birinde 24. ayda ve birinde 60. ayda serokonversiyon saptandı. İki hastanın sonraki takiplerinde HBeAg negatifliği devam etmesine rağmen antiHBe tekrar negatifleşti.

ETV grubunda ise hastaların %2'sinde (1/18) altıncı ayda HBeAg serokonversiyonu gözlemlenmiştir. Gruplar arasında HBeAg

serokonversiyonu açısından istatistiksel olarak fark görülmedi ($p=0.18$).

HBSAg serokonversiyonu

ETV grubunda hastaların birinde (%1.7) tedavinin altıncı yılında HBSAg kaybı ve antiHBS pozitifleşmesi gerçekleşti. Bu hastanın tedavisine bir yıl daha devam edildi.

TDF grubunda ise HBSAg kaybı ve antiHBS pozitifleşmesine rastlanılmadı.

ALT normalizasyonu

Her iki grupta karşılaştırıldığında ALT' yi düşürme etkisinde birbirlerine üstünlükleri saptanmadı (Tablo 5).

Karaciğer sirozu

Sirotik hasta sayısı toplam 19 (TDF grubunda 10 hasta, ETV grubunda dokuz hasta) bulunmaktadır. Gruplar karaciğer sirozu tanısı olan hastaların HBV DNA baskılanması açısından Tablo 6'da karşılaştırıldığında gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Takipteki nonsirotik hastaların hiçbirinde siroz gelişimi saptanmadı.

Tablo 3. Takip zamanlarına göre HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA negatifleşme oranları

Zaman (ay)	TDF (n=27)	%	ETV (n=18)	%	p
6.	4(1/27)		17(3/18)		0.1
12.	23(5/22)		41(7/22)		0.2
24.	43(6/14)		25(3/12)		0.4
36.	100(6/6)		50(4/8)		0.8
48.	100(5/5)		50(3/6)		0.1
60.	100(2/2)		75(3/4)		1
72.	100(1/1)		100(2/2)		-

Tablo 4. Takip zamanlarına göre HBeAg negatif hastalarda HBV DNA negatifleşme oranları

Zaman (ay)	TDF (n=27)	%	ETV (n=39)	%	p
6.	48(13/27)		74(29/39)		0.03
12.	82(19/23)		89(33/37)		0.4
24.	100(19/19)		100(35/35)		-
36.	100(10/10)		100(31/31)		-
48.	100(7/7)		100(30/30)		-
60.	100(6/6)		100(28/28)		-
72.	100(3/3)		94(16/17)		1

İlaç Değişikliği

Gruplarda ilaç değişikliğinin; 12. ayda HBV DNA düzeyinde düşme olmasına rağmen negatifleşme görülmediği için yapıldığı görüldü. TDF grubunda hastaların

üçünde (%6) 12. ayda ilaç değişikliğine gidilmiş. ETV grubunda ise 12. ayda on (%18), 48. ayda bir (%3) hasta olmak üzere toplam 11 hastada (%19) ilaç değişikliği yapılmış. İlaç değişikliğine gidilme oranları yönünden gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.03).

Tablo 5. Takip zamanlarına göre ALT normalizasyon oranları

Zaman (ay)	TDF (n=54)	%	ETV (n=57)	%	p
6.	56 (30/54)		63 (36/57)		0.5
12.	74 (34/46)		66 (36/54)		0.1
24.	68 (23/34)		72 (33/45)		0.7
36.	82 (14/17)		84 (32/38)		0.8
48.	79 (10/13)		81 (29/36)		0.7
60.	88 (7/8)		78 (24/31)		0.7
72.	75 (3/3)		71 (12/17)		0.1

Tablo 6: Karaciğer sirozu olan hastalarda HBV DNA negatifleşmesi

Zaman(ay)	TDF(%)	ETV(%)	P
6.	20	44	0.3
12.	50	78	0.3
24.	83	67	1
36.	100	60	1
48.	-	75	-
60.	-	75	-
72.	-	100	-

Tartışma

KHB'de tedavi hedefi HBV DNA negatifliği yani virolojik yanıt elde etmektir. Literatürde ETV ve TDF gibi potent antivirallerin tedavi yanıtlarının farklı takip zamanlarında değerlendirildiği çok sayıda çalışmalar vardır. Bu çalışmaları takip zamanlarına göre incelediğimizde; farklı ülkelerdeki çalışmalarda ETV grubunda bir yıllık tedavi sonrası HBV DNA negatifleşme oranını %67 ve %83^{5,6}, HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA %61, HBeAg negatif hastalarda %92 bulmuşlardır.^{6,7} Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Güzelbulut ve ark.⁸; bir yıllık ETV tedavisi sonrası HBeAg durumuna bakılmaksızın tüm hastaların HBV DNA negatifleşme oranını %87.5, Doğan ve ark.⁹ ise HBeAg pozitif hastalarda %70, HBeAg negatif hastalarda ise %69 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise bir yılın sonunda ETV alan hastalarda HBV DNA negatifleşme oranı %74 (HBeAg pozitif %41, HBeAg negatif %89) saptandı. Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında; HBeAg negatif hastaların sonuçları literatürde belirtilen sonuçlara benzer bulunmasına rağmen, HBeAg pozitif hastaların HBV DNA'nın negatifleşme oranının çalışmamızda daha düşük olduğu görüldü. Ülkemizdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında ise HBeAg pozitiflere daha düşük, HBeAg negatif hastalarda ise daha yüksek negatifleşme olduğu görülmüştür.

ETV tedavisinin uzun dönem sonuçlarının da irdelendiği çalışmalarda; Lampertico ve arkadaşları¹⁰, HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA negatifleşme oranları; 6, 12, 24, 36 ve 42. aylarda sırasıyla; %41, %66, %88, %89, %90 iken HBeAg negatif hastalarda ise sırasıyla %74, %90, %96, %97 ve %98 olarak bulmuşlardır. Arjantin kohortunda HBV DNA negatifleşme oranını 48. ve 96. haftalarda HBeAg pozitif hastalarda %67 ve %100; HBeAg negatif hastalarda %91 ve %100 bulunmuştur.¹¹ VIRGIL çalışmasında; median 19 ay takip edilen hastaların HBV DNA negatifleşme oranı HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda sırasıyla %90 ve %99 olduğu belirtilmiştir.¹² Hastaların median 42 ay takip edildiği İtalyan Kohort'unda HBV DNA negatifleşme

oranı %99 olarak bulunmuştur.¹⁰ Chang ve arkadaşlarının¹³ yapmış oldukları ETV-901 çalışması, literatürde beş yıllık sonuçların değerlendirildiği önemli bir yayındır. Bu çalışmada 1051 hastada HBV DNA negatifleşmesi %94 olarak saptanmıştır.¹³ Çalışmamızda ise ETV grubunda HBeAg negatif hastaların HBV DNA negatifleşme oranı daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermesine rağmen, HBeAg pozitif hastalarda ise bu oranın literatürden daha düşük olduğu görüldü (ETV grubunda HBeAg pozitif hastalarda 60. ve 72.ay HBV DNA negatifleşme oranı %75 ve %100, HBeAg negatif hastalarda ise %100 ve %94 bulundu).

TDF kullanımını bir yıllık sonuçlarını içeren çalışmalara bakılacak olunursa; ülkemiz dışında yapılan çalışmalarda HBeAg pozitif hastaların HBV DNA'larının negatifleşme oranı; %88 ve %76, HBeAg negatif hastaların ki ise %93 ve %94 olarak bulunmuştur.⁶ Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise HBV DNA'nın negatifleşme oranı %95, HBeAg pozitif hastalarda %69, HBeAg negatif hastalarda ise %75 olarak değerlendirilmiştir.^{8,9} Çalışmamızda ise TDF grubunda 12. ayda HBV DNA negatifleşme oranı %53 (HBeAg pozitif %23, HBeAg negatif %83) belirtilen çalışmalara kıyasla daha düşük bulundu.

TDF tedavisinin uzun dönem sonuçlarının araştırıldığında European kohortunda; HBV DNA negatifleşme oranı: HBeAg pozitif hastalarda birinci yılda %68 iken, üçüncü yılda %81'e, HBeAg negatiflerde ise %90'dan %98'e yükseldiği görülmüştür.¹⁴ 102 (HBeAg negatif hastalar) ve 103 (HBeAg pozitif hastalar) çalışmalarında ise, üçüncü yıl sonuçlarına bakıldığında; HBeAg negatif hastalarda HBV DNA negatifleşme oranı %87, HBeAg pozitif olan hastalarda %72 olarak bulunmuştur.^{7, 15-17} Gordon ve arkadaşlarının³ yaptığı çalışmada başlangıç HBV DNA ≥ 9 log₁₀ kopya/mL olan hasta grubunda 60. ayın sonunda HBV DNA supresyonu %98.3, başlangıç HBV DNA ≤ 9 log₁₀ kopya/mL olan hasta grubunda ise %99 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda TDF grubunun HBV DNA uzun dönem sonuçları HBeAg negatif hastalarda literatürdeki çalışmalarla benzer bulunurken, 36. aya kadar HBeAg pozitif

hastalarda daha düşük olduğu dikkat çekmektedir.

ETV ve TDF tedavilerini karşılaştıran birinci yıl sonuçlarını içeren birçok çalışmaya rastlanılmaktadır. Londra King's College'de yapılan bir çalışmada ETV ile TDF tedavileri alan hastalarda, altıncı ayda TDF grubunda HBV DNA negatifleşme oranı daha yüksek bulunurken 12. ayda bu oranın eşitlendiğine dikkat çekilmiştir.¹⁸ Bu çalışmayı destekler nitelikte Doğan ve ark.'nın⁹ yaptıkları çalışmada ETV ve TDF tedavileri arasında 48. hafta sonunda HBV DNA negatifleşme oranları arasında fark olmadığını vurgulamıştır. Başka bir çalışmada bir yıllık takiplerde HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA negatifleşmesi TDF grubunda ETV grubuna göre daha yüksek (TDF %88, ETV %61) bulunmuştur.⁶ Çalışmamızda ise altıncı ve 12. ayda HBV DNA negatifleşme oranı ETV grubunda daha üstün bulundu.

Ülkemizde Ceylan ve ark.¹⁹ yaptığı ETV ile TDF sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada 3, 6, 12, 18 ve 24. aylar değerlendirilmiş olup üçüncü ayda HBV DNA negatifleşmesi ETV grubunda anlamlı yüksek bulunmasına rağmen diğer aylarda aralarında fark görülmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları çalışmamızdaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Ülkemizde yakın zamanda ETV ve TDF ile ilgili Kayaaslan ve ark.'nın²⁰ yaptığı çalışmada 30. ay cevabına bakılmış. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde 3., 6. ve 12. ayda ETV nin hızlı bir şekilde HBV DNA' yı düşürdüğü gözlenmiştir.

Miquel ve ark.'nın²¹ yaptığı çalışmada kompanze ve dekompanze dönem sirozlu hastalarda hem ETV hem TDF nin güvenle kullanılabileceği görülmüştür. Çalışmamızdaki siroz hastaları kompanze dönemde olup takiplerinde dekompanze siroza ilerleme, ileri karaciğer yetmezliği ya da HSK lehine bulgu saptanmamıştır.

KHB takip ve tedavisinde önemli parametrelerden biriside ALT normal değere düşmesidir. Literatürde 12. ay sonunda ETV ve TDF tedavilerinin ALT normalizasyon oranlarının birbirine benzer olduğunu gösteren çok sayıda yayın göze çarpmaktadır. Woo ve arkadaşlarının⁶ yaptığı çalışmada ETV alan HBeAg pozitif

hastalarda ALT normalizasyonu %70, HBeAg negatif hastalarda %76, TDF alanlarda ise ALT normalizasyonu HBeAg pozitif hastalarda %66, HBeAg negatiflerde ise %73 bulunmuştur. Güzelbulut ve ark.⁸ ALT normalizasyon oranını 48 haftalık ETV tedavisinden sonra %79.2; TDF tedavisinden sonra ise %85 olarak bulmuşlardır. Marcellin ve arkadaşları¹⁵ TDF tedavisi ile 48. haftada HBeAg pozitif hastalarda ALT normalizasyonunu %54, HBeAg negatif ise %68 olduğunu göstermişlerdir. Doğan ve ark.⁹ ETV ve TDF tedavilerini ALT normalizasyonu açısından karşılaştırmışlar ve 12- 24- 36 ve 48. haftalarda ikisini de benzer bulmuşlardır. Kayaaslan ve ark.'nın²⁰ yaptığı çalışmada ALT normalizasyonu arasında fark bulunamamıştır. Çalışmamızda ALT normalizasyonu karşılaştırıldığında iki grup arasında fark olmadığı gözlemlendi.

ETV ve TDF tedavilerinde diğer önemli bir parametre; HBeAg serokonversiyon oranları olmuştur. Bu konu ile ilgili yapılan birinci yıl sonuçlarını içeren çalışmalarda; çeşitli çalışmalarda serokonversiyon oranlarını ETV ve TDF de %5-39 arası bulmuşlardır.^{5,6,7,22} 144 hafta sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada ETV de 48 haftada %18'den %34'e, TDF de %15 de ise %31'e çıktığı gözlemlenmiştir.²³ Benzer çalışmalarda uzun dönem serokonversiyon oranı ETV de %55'e, TDF'de %38'e kadar çıkmakta olduğu görülmüştür.^{3,18,24,25}

TDF ile ilgili 10 yıllık takibin yapıldığı çalışmada %27 olarak bulunmuş.²⁶ Çalışmamızın hem erken hem de uzun dönem serokonversiyon oranları literatüre göre hem ETV de hem de TDF de düşük bulundu.

HBsAg serokonversiyonu ile ilgili çalışmalarda başlangıç viral yükü fazla olanda %13.6, viral yükü az olanda ise %4.3 olarak değerlendirmişlerdir.³ ETV ile beş yıllık sonuçların değerlendirildiği HBsAg kaybı %1.4 olarak bulunmuştur.¹³ Ülkemizde yapılan çalışmalarda HBsAg serokonversiyonu HBeAg negatiflerde görülmezken HBsAg pozitif hastalarda bulunmuştur.²⁷ Çalışmamızda ETV grubunda yalnızca bir hastada HBsAg kaybı

görülmesine rağmen TDF grubunda rastlanmadı.

ETV ve TDF potent ilaçlar olmasına rağmen çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak her iki grupta HBsAg kaybı oranı çok düşük oranda saptandı. Buna rağmen hastaların devam eden takiplerinde bu oranın yükseleceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kısıtlılık olarak değerlendirilebilecek yönlerine bakıldığında hastaların bir kısmının jenerik molekül kullanmış olması, Tenofovir alafenamid deneyiminin olmaması, HBV DNA genotip tayinin yapılmamış olması, retrospektif olarak dizayn edilmiş olması ve hastaların takip süresinde biyopsi yapılmamış olmasıydı. Ancak poliklinik kontrollerini ve verilerini yansıtmaması nedeniyle güncel hayat verilerini göstermesi çalışmanın klinisyenlere yol gösterebileceğini düşündürmektedir. Gelecek çalışmalardan beklentilerimizden önemli bir konu ise KHB hastalarında tedavi yanıtının histolojik açıdan değerlendirilmesidir. Literatürde ETV ve TDF'nin birbiriyle karşılaştırıldığı HBV DNA negatifleşme oranının beş yıldan daha fazla uzun dönem sonuçlarını içeren bir çalışmaya rastlanılmamaktadır. Çalışmamızda uzun dönemde ETV ve TDF HBV DNA negatifleşme oranı açısından benzer bulundu (ETV grubunda %95, TDF grubunda %100).

Sonuç

Çalışmamızda; altıncı ayda ETV ile HBV DNA baskılanması TDF'e göre hızlı olmasına karşın uzun süreli takiplerde aralarında anlamlı farklılık gözlenmedi. Başlangıçtaki hızlı düşüş, ETV grubunda başlangıç HBV DNA seviyesinin daha düşük olmasıyla açıklanabilir. Bununla birlikte HBeAg pozitif hastalarda her iki grupta da ilk iki yıl HBV DNA baskılanması literatürden düşük bulunmasına rağmen uzun dönemde fark gözlemlenmedi. Sonuç olarak ETV ve TDF antiviral tedaviye naif KHB'li hastalarda tedavi yanıtları ve antiviral etkinliği bakımından benzer özellik gösteren potent nükleot(z)id analoglarıdır.

Yazarların katkısı: Konsept: ZBD., Dizayn: İÇ., Veri Toplama veya İşleme: ZBD., A.D., Analiz veya Yorumlama: ZBD., İÇ., Literatür Arama: ZBD, İÇ, Yazan: ZBD.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Mali Destek: Bu çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Papatheodoridis, G., Buti, M., Cornberg, M., Janssen, H., Mutimer, D., Pol, S., & Raimondo, G. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection (2012); *Journal of hepatology*, 57(1), 167-185.
2. European Association for the study of the liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398.
3. Gordon SC, Krastev Z, Horban A, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. *Hepatology* 2013;58:505-513.
4. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435.
5. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354(10):1001-1010.
6. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: A systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology* 2010;139(4):1218-1229.
7. Buti M, Morillas RM, Prieto M, et al. Efficacy and safety of entecavir in clinical practice in treatment-naive Caucasian chronic hepatitis B patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:535-542

8. Güzelbulut F, Ovünç AO, Oetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(114):477-480. doi:10.5754/hge11426
9. Doğan Ü.B, Kara B, Gümürdülü Y, et al. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide-naive patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol* 2012;23(3):247-252.
10. Lampertico, Pietro, et al. Entecavir monotherapy in 418 nuc-naive patients with chronic hepatitis B from field practice: high efficacy and favorable safety profile over 3 years of treatment. In: *Annual meeting of the American association for the study of liver diseases: the liver meeting*. Wiley, 2011. p. 1043A-1043A.
11. Ridruejo E, Adrovar R, Cocozella D et al. Effectiveness of entecavir in chronic hepatitis B NUC-naive patients in routine clinical practice. *Int J Clin Pract* 2011;65:866–870.
12. Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response [published correction appears in *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):2280]. *Hepatology*. 2011;54(2):443-451.
13. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422-430
14. Lampertico P, Soffredini R, Facchetti F, et al. Tenofovir monotherapy suppressed viral suppression in most field practice, treatment-naive patients with chronic hepatitis B followed for 3 years in a multicenter European study. *Hepatology* 2012; 56 Suppl 1: Abstract 401
15. Marcellin P, Heathcote E, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus Adefovir dipivoxil chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2008;359:2442-55.
16. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of TDF disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-143
17. Heathcote, E. J., et al. "Long term (4 year) efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-positive patients (HBeAg+) with chronic hepatitis B (study 103): preliminary analysis." *Hepatology* 52.4 (2010): 556A.
18. Carey, Ivana, et al. P47 De-novo antiviral therapy with nucleos (t) ide analogues in 'real-life' patients with chronic hepatitis B infection: comparison of virological responses between lamivudine+ adefovir vs entecavir vs tenofovir therapy. *Gut*, 2011, 60.Suppl 2: A22-A23.
19. Ceylan B, Yardimci C, Fincanci M, Eren G, Tozalgan U, Muderrisoglu C, Akkoyunlu Y. Comparison of tenofovir and entecavir in patients with chronic HBV infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(18):2467-2473.
20. Kayaaslan B, Akinci E, Ari A, Tufan ZK, Alpat SN, Gunal O, Tosun S, Guner R, Tabak F. A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(1):40-47.
21. Miquel M, Núñez Ó, Traperó-Marugán M, et al. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. *Ann Hepatol* 2013;12:205-212
22. Ecin, Seval Müzeyyen, Nursel Çalık Başaran, and Murat Aladağ. "Evaluation of the Effectiveness of Tenofovir in Chronic Hepatitis B Patients." *Acta Medica* 2020; 51.1, 9-14.
23. Cai, Dachuan, et al. "Comparison of the long-term efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos (t) ide analogue-naive HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B: A large, multicentre, randomized controlled trials." *Medicine* 2019;98.1

24. Seto WK, Lai CL, Fung J, Yuen JC, Wong DK, Yuen MF. Outcome of 4-year treatment of entecavir for treatment-naive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011;54: S301
25. Song, Jeong Eun; LEE, Chang Hyeong; KIM, Byung Seok. Efficacy of long-term tenofovir disoproxil fumarate therapy in chronic hepatitis B patients with partial virologic response in real practice. *The Korean journal of internal medicine*, 2019, 34.4: 802.
26. Marcellin, Patrick, et al. "Ten year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B virus infection." *Liver International* 2019;39.10 , 1868-1875.
27. Karaagac, Mustafa, et al. Assessment of Efficacy, Reliability, Side Effects and Patient Compliance of Entecavir in Turkish Patients with Nukleos (t) ide Analogues Naive Chronic Hepatitis B." *EJMI* 2019;3(4):322-326.