



Kronik Hepatit B Tedavisinde Entekavir ve Tenofovir Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Retrospektif Bir Çalışma

Evaluation of the Efficacy of Entecavir and Tenofovir in the Treatment of Chronic Hepatitis B: A Retrospective Study

Arzu ŞENOL¹(iD), Şafak ÖZER BALIN²(iD)

¹Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Makale atfı: Şenol A, Özer Balın Ş. Kronik hepatit B tedavisinde entekavir ve tenofovir etkinliğinin değerlendirilmesi: retrospektif bir çalışma. FLORA 2019;24(4):361-8.

ÖZ

Giriş: Kronik hepatit B, karaciğer hastalıkları ile ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Bu çalışmanın amacı, üç yıllık tedavi sürecinde tenofovir ve entekavir kullanan hastaları yan etki, biyokimyasal ve virolojik yanıt açısından retrospektif olarak karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod: Ocak 2013-Aralık 2016 tarihleri arasında hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine başvuran, en az altı aydır HBsAg pozitifliği olan 18 yaş üstü 118 hasta değerlendirildi. Hastaların takip süresince (3., 6., 12., 24. ve 36. ay) karaciğer enzimleri, HBV-DNA, alfa fetoprotein, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B early antijen (HBeAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) ve karaciğer biyopsi sonuçları kaydedildi. Verilerin analizi için SPSS-22 istatistik paket programı kullanıldı. $p < 0.05$ 'in altında bulunan karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 70 (%59.3)'i tenofovir, 48 (%40.6)'i entekavir tedavisi almıştı. Her iki ilaç kullanımında kontrol aylarında HBV-DNA negatifleşme oranları, HBeAg negatif olgularda HBeAg pozitiflerden; tenofovir alan grupta, entekavir alan gruptan yüksekti. Fakat bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tenofovir alan grup ile entekavir alan grup arasında alanin aminotransferaz normalizasyon oranları açısından farklılık yoktu. Tenofovir grubunda üç hastada HBeAg serokonversiyonu, iki hastada HBsAg kaybı varken, entekavir kullananlarda bir hastada HBeAg serokonversiyonu, hiçbir hastada HBsAg kaybı yoktu.

Sonuç: Çalışmamızdan elde edilen verilere göre gerek HBeAg pozitif gerekse HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında, HBV-DNA replikasyonunun baskılanmasında ve virolojik yanıtı sürdürmede tenofovir ve entekavir monoterapileri arasında belirgin farklılık yoktu. İkisinin de etkili, güvenli ve iyi tolere edilir tedavi seçenekleri olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B; Tenofovir; Entekavir

ABSTRACT

Evaluation of the Efficacy of Entecavir and Tenofovir in the Treatment of Chronic Hepatitis B: A Retrospective Study

Arzu ŞENOL¹, Şafak ÖZER BALIN²

¹Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Elazığ Training and Research Hospital, Elazığ, Turkey

²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Elazığ, Elazığ, Turkey

Introduction: Chronic hepatitis B is one of the most important causes of morbidity and mortality associated with liver disease. The aim of this study was to retrospectively compare tenofovir and entecavir patients in terms of side effects and biochemical and virological response for 3 years.

Materials and Methods: Between January 2013-December 2016, 118 patients who were at least at the age of 18 years and who had HBsAg positivity for at least 6 months were evaluated. Liver enzymes, HBV-DNA, alpha fetoprotein, hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B early antigen (HBeAg), hepatitis B surface antibody (anti-HBs) and liver biopsy results were recorded during follow-up period (3., 6., 12., 24., 36. months). Data analysis was performed using SPSS-22 software pack. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: Seventy (59.3%) of the patients were treated with tenofovir and 48 (40.6%) with entecavir. HBV-DNA negativity rates were found to be higher than HBeAg positivity in HBeAg negative cases. HBV-DNA negative rates were higher in the tenofovir group compared to the entecavir group. However, these rates were not statistically significant. There was no significant difference in ALT normalization rates between the tenofovir group and entecavir group. HBeAg seroconversion was detected in 3 cases and HBsAg loss in 2 cases in the tenofovir group. HBeAg seroconversion developed in 1 case and no HBsAg loss was observed in the entecavir group.

Conclusion: According to the data obtained from our study, no significant difference was found between tenofovir and entecavir monotherapy in both HBeAg positive and HBeAg negative chronic hepatitis B cases, in suppressing HBV-DNA replication and maintaining virological response. Both appear to be effective, safe and well tolerated treatment options.

Key Words: Chronic Hepatitis B; Tenofovir; Entecavir

GİRİŞ

Kronik hepatit B (KHB), tüm dünyada yaygın görülen bir enfeksiyon hastalığıdır^[1]. Dünyada hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte insan sayısı yaklaşık 250 milyon, mortalite oranı ise yaklaşık 1 milyon olarak bildirilmiştir^[2,3]. Kronik hepatit B, inaktif taşıyıcılığı içeren hepatit B enfeksiyonundan, karaciğer sirozu (KS) ve hepatoselüler karsinoma (HSK)'ya kadar farklı klinik tablolarda karşımıza çıkabilir^[4].

Yüksek viral yükün HBV'ye bağlı komplikasyonları arttırdığı kanıtlanmıştır^[3]. Kronik hepatit B tedavisinin amacı, karaciğer hastalığının ilerlemesini önlemek ve HBV replikasyonunu uzun süreli baskılamaktır. Tedavi endikasyonu serum HBV-DNA ve serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ile karaciğer biyopsisinin kombinasyonuna bağlıdır^[5].

Tedavi ile komplikasyonlar ve mortalite ciddi ölçüde önlenmektedir^[6].

Güçlü antiviral etki ve yüksek genetik bariyerleri nedeniyle KHB tedavisi için tenofovir disoprosil fumarat (TDF) ve entekavir (ETV) önerilmektedir^[1]. Nükleoz(t)id analogları antimetabolit etkilerinin yanısıra in vitro immünostimülatör etki de göstermektedir^[7].

Entekavir, dirence karşı çok yüksek bir genetik bariyere sahiptir, ancak daha önceden var olan lamivudin direncine sahip hastalarda direnç sıklıkla ortaya çıkar^[7]. Virüsün eradikasyonundaki güçlük, direnç ve yan etki profiline karşın, KHB için potent iki ilaç olan ETV ve TDF ile iyi yanıtlar alındığı görülmektedir^[8].

Bu çalışmanın amacı, yüksek viral yükü olan KHB olgularında ETV ve TDF'nin üç yıllık peri-

yotta etkinliğini ve güvenilirliğini, yan etkiler, biyokimyasal ve virolojik yanıt açısından retrospektif olarak karşılaştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Ocak 2013-Aralık 2016 tarihleri arasında hastanemiz İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine başvuran, KHB tanısı konmuş, 18 yaş üstü, 118 hasta dahil edildi. Hastaların, takip süresince (3, 6, 12, 24 ve 36. ay) karaciğer fonksiyon testleri [ALT, aspartat aminotransferaz (AST)], HBV-DNA düzeyi, alfa-fetoprotein (AFP), hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs), hepatit B e antijeni (HBeAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBe), üre, kreatinin ve karaciğer biyopsi sonuçları ile ilaç yan etkileri hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak taranarak kaydedildi. Hepatit C virüsü (HCV) ve/veya insan immünyetmezlik virüsü (HIV) koinfeksiyonu, akut hepatit ve/veya başka bir kronik sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı tutuldu.

Tenofovir ve ETV tedavisine virolojik yanıt, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HBV-DNA seronegativitesi olarak tanımlandı^[7]. HBsAg, anti-HBs, HBeAg ve anti-HBe, mikropartikül enzim immunoassay (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, ABD) ile ölçülmüş olup, hastalarımızın karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi Ishak skorlama sistemi (histolojik aktivite indeksi (HAI); fibrozis) ile yapıldı^[9].

Yan etki profili, tedavi altındaki hastalardan takip süresince doldurulan formlardan geriye dönük taranarak elde edildi (ilaç kullanımında devamsızlığa neden olan klinik belirtiler ve anormal laboratuvar bulguları ilaca bağlı yan etkiler olarak değerlendirildi). Biyokimyasal yanıt, serum ALT düzeyinin normale dönmesi; virolojik yanıt, tedavinin 48. haftasında HBV-DNA'nın negatifleşmesi; HBeAg serokonversiyonu, HBeAg pozitiflerde HBeAg kaybı ve anti-HBe antikorunun oluşması; tam yanıt, biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolması olarak tanımlanmıştır. Virolojik alevlenme, tedavi sırasında negatifleşen HBV-DNA seviyesinin, en az 1 log₁₀ IU/mL (10 kat) üzerinde artışı veya virolojik yanıtı olan olgularda serum HBV-DNA'sının tekrar pozitifleşmesi olarak belirlendi^[5,7].

Çalışma, Helsinki Deklarasyonunun ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, Üniversitemiz Kurumsal Değerlendirme Kurulu tarafından 22.03.2016 tarihinde onaylanmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi için SPSS-22 (SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımlarını kontrol etmek için Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's testi uygulandı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (medyan) (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Veri dağılımının normalliğine bağlı olarak sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi uygulandı. Niteliksel veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Çalışmada p < 0.05'in altında bulunan karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 118 hasta dahil edilmiştir. Tenofovir grubundaki hasta yaş ortalaması 38 \pm 13 yıl iken, ETV hasta grubunda 42 \pm 10 yıl idi. Hastaların demografik verileri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 1). Hastaların 70 (%59.3)'i TDF, 48 (%40.7)'i ETV tedavisi almıştı. TDF tedavisi alan beş hastanın öncesinde interferon, üç hastanın telbuvudin tedavisi, ETV kullanan dört hastanın telbuvudin, iki hastanın ise interferon tedavisi almış olduğu saptanmıştır. Tedavi kullanma süreleri TDF için 39 (36-41) ay, ETV için 41 (38-44) ay idi. Tenofovir kullananların HBeAg negatiflik oranı sırasıyla %69 (n=49) iken, ETV kullananlarda bu oran %71 (n=34) idi. ETV kullananlarda HBV-DNA düzeyi TDF kullananlardan yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0.04). Diğer laboratuvar değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Tablo 1'de TDF ve ETV kullanan olguların demografik ve laboratuvar verileri verilmiştir. Hasta grupları arasında HAI ve fibrozis değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastalarımızın hiçbirinde histopatolojik olarak siroz bulgusu yoktu.

Hem TDF hem de ETV grubundaki HBeAg negatif olgularda kontrollerin yapıldığı aylarda HBV-

Tablo 1. Kronik hepatit B olgularının demografik, laboratuvar verileri ve ilaç yan etkileri

	Tenofovir grubu (n= 70)	Entekavir grubu (n= 48)	p
Yaş	38 ± 13	42 ± 10	0.58
Cinsiyet (K/E)	28/42	20/28	
AST (IU/L)	29 ± 24	28 ± 33	0.39
ALT (IU/L)	41 ± 46	33 ± 51	0.10
GGT (IU/L)	26 ± 27	21 ± 10	0.43
ALP (IU/L)	83 ± 55	76 ± 26	0.22
Total bilirubin (mg/dL)	0.57 ± 0.46	0.52 ± 0.35	0.49
Direkt bilirubin	0.21 ± 0.12	0.22 ± 0.09	0.27
AFP	2.64 ± 2.21	2.52 ± 1.58	0.48
Platelet	267.000 ± 78.068	269.870 ± 87.705	0.29
Protrombin zamanı	12.0 ± 1.5	11.8 ± 0.8	0.61
HBV-DNA (IU/mL)	247.114 ± 60.241	326.175 ± 69.659	0.04
Total protein	7.1 ± 0.4	7.2 ± 0.4	0.17
Albumin	4.2 ± 0.3	4.5 ± 0.5	0.23
HAI	7 ± 2	7 ± 1	0.24
Fibroz	2 ± 1.0	2 ± 0.9	0.53
GIS şikayetler (n/%)	22 (31.4)	-	-
Kaşıntı (n/%)	2 (2.8)	-	-
Baş ağrısı (n/%)	8 (11.4)	2 (4.1)	-
Nefrotoksisite (n/%)	-	-	-

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, AFP: Alfa-fetoprotein, HAI: Histolojik aktivite indeksi.

Tablo 2. Tedavinin kontrol aylarında HBV-DNA negatifleşme oranları (%)

Tedavi süreci	HBeAg (+) (n= 36)		HBeAg (-) (n= 82)	
	TDF (n= 22)	ETV (n= 14)	TDF (n= 48)	ETV (n= 34)
3. ay	36.4	30	57.1	57.8
6. ay	45.5	50	69.4	71.1
12. ay	72.7	70	81.6	81.6
24. ay	81.8	80	89.8	84.2
36. ay	95.5	90	97.9	97.4

DNA negatifleşme oranları, HBeAg pozitiflerden yüksekti. Bu yükseklik 3 ve 6. aylarda anlamlı iken, diğer kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tenofovir alanlarda HBV-DNA negatifleşme oranları, ETV alanlardan yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tablo 2'de HBV-DNA negatifleşme oranları verilmiştir.

Tenofovir alan grupta 16 (%22.5) hastada, ETV alan grupta ise 7 (%14.6) hastada tedavi öncesi ALT yüksekliği mevcuttu. ALT normalizasyonu açısından sadece üçüncü ay kontrolünde anlamlı bir fark mevcutken ($p= 0.038$), diğer kontrol yapılan aylarda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tedavi süresince bazal ALT seviyelerinde bir artış görülmemiştir. Tablo 3'te TDF

Tablo 3. Tedavinin kontrol aylarında ALT normalizasyon oranları

Tedavi süreci	TDF (n= 16) n (%)	ETV (n= 7) n (%)
3. ay	3 (%19)	-
6. ay	10 (%63)	4 (%58)
12. ay	14 (%88)	6 (%86)
24. ay	16 (%100)	7 (%100)

ve ETV kullanan hastaların ALT normalizasyon oranları verilmiştir. Tenofovir kullanan hastaların %4.2 (3/22)'sinde, ETV kullanan hastaların ise %2 (1/14)'sinde HBeAg serokonversiyonu gelişmişti. Tenofovir kullanan hastaların %2.8 (n= 2)'inde HBsAg kaybı varken, ETV kullanan hiçbir hastada HBsAg kaybı yoktu. Tenofovir grubunda 5 (%7) hastada, ETV grubunda ise 2 (%4) hastada virolojik alevlenme mevcuttu. Tenofovir kullanan bir olguda ilacı düzenli kullanmasına rağmen virolojik alevlenme gelişmişti. Diğer TDF ve ETV grubunda alevlenme gösteren hastalarda ise ilaç uyumsuzluğu mevcuttu.

Hastaların genel olarak her iki ilacı da iyi tolere ettiği gözlenmiş, TDF kullanan 22 (%31), ETV kullanan 9 (%19) hastada gastrointestinal şikayetler (karın ağrısı, bulantı, şişkinlik, mide ağrısı) gelişmişti. Hiçbir olguda nefrotoksisite yoktu. Tablo 1'de TDF ve ETV kullanımına bağlı yan etkiler görülmektedir.

TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonu, dünyada karaciğer hastalıkları ile ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir^[10]. Kronik hepatit B'de tam iyileşme, HBV'nin eradikasyonu ve HBsAg serokonversiyonudur, fakat bu durum nadiren görülmektedir. Tedavinin asıl amacı, hepatit B reaktivasyonunu önleyerek, hastalığın ilerlemesine ve sonuç olarak KS, HSK gelişimine engel olmak ve hayatta kalmayı sağlamaktır^[11].

Kronik hepatit B'nin tedavisi için interferon tedavisinin yerini güçlü antiviral etki ve güvenlik profiline sahip olan NA'lar almıştır^[12]. Viral yükün yüksekliği, KS ve HSK ile ilişkili olduğundan tedavi ile viral replikasyonun tamamen baskılanması hedeflenmiştir^[6].

Entekavir ve TDF, son zamanlarda KHB tedavisinde kullanılan ilaçlardır ve her ikisinin de viral replikasyonu kuvvetle inhibe ettiği gösterilmiştir^[13]. Nükleotid analoglarından olan TDF, viral DNA polimeraz aktivitesini inhibe eden, viral DNA zinciri uzamasını sonlandıran ve viral replikasyonu durduran, direnç için yüksek genetik engele sahip TDF'nin oral bir ön ilacıdır^[14]. HBeAg pozitif hastalarda, TDF, HBV-DNA'nın negatifleşmesini, ALT düzeyinin normalleşmesini, HBeAg ve HBsAg serokonversiyonunu sağlamada en etkili olan NA olarak saptanmıştır^[6].

Tedavi deneyimli olgularda, tedavide kullanılacak NA seçiminde bazı sorunlarla karşılaşılır. Önceki NA'lar tarafından secilen ilaç dirençli mutantlar, antivirallerin etkinliklerinde azalmaya neden olabilmektedir. Öncesinde LAM ile tedavinin, LAM'a genotipik direnç olmasa bile, ETV'nin uzun süreli etkilerini önemli ölçüde etkilediği bildirilmiştir^[15]. Tersine, başka bir çalışma, önceki LAM deneyimi olan veya olmayan hastalar arasında virolojik yanıt (VR) ve ETV monoterapisine direnç geliştirmede bir fark olmadığını bildirmişlerdir^[16]. Bu çalışmada, naif ve tedavi deneyimli olgular arasında bir farklılık görülmemiştir. Tenofovirin virolojik alevlenme geliştirmede ve kalıcı VR'ye ETV grubundan daha hızlı ulaştığı gösterilmiştir. Bu nedenle TDF'in daha iyi bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesi, ETV monoterapisi alanların ise direnç gelişimi açısından takibi önerilmiştir^[17]. Bu çalışmada, TDF alan olgularda alevlenme oranı ETV grubundan yüksekti. Bu durum alevlenme gösteren TDF grubundaki hastaların ilaç uyumsuzluğu ile açıklanabilir.

HBV-DNA negatifleşme oranı, bir ilacın virtüsü inhibe etme etkisini göstermede yaygın olarak kullanılan önemli bir göstergedir^[3]. HBV-DNA düzeyi yüksek olan HBeAg pozitif KHB'li hastalarda tam viral süpresyonun sağlanmasında TDF'nin ETV'den üstün olduğu, HBeAg negatif hastalar arasında iki ilaç arasındaki viral süpresyonda anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır^[18]. Bir çalışmada, TDF ve ETV'nin hastalar üzerinde güçlü antiviral etkiler gösterdiği saptanmıştır. Her iki ilaç tedavisi ile HBV-DNA'nın saptanamayan düzeyleri elde edilmiştir^[3]. Entekavir grubunun 29, TDF grubunun 65 hastadan oluştuğu bir çalışmada, 48 haftalık tedavide ETV (%69) ve TDF (%72.3)

grupları arasında virolojik yanıt açısından fark görülmemiştir.^[6] Bu çalışmada hem HBeAg negatif hem de pozitif olanlarda TDF'nin, ETV'den daha yüksek oranda viral süpresyon sağladığı, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Nükleoz(t)id analogları ile tedavinin dezavantajları, uzun süreli tedaviye direnc, belirsiz tedavi süresi ve HBeAg ve HBsAg serokonversiyon oranının az olmasıdır. Tenofovir tedavisinin, yüksek viral yük grubunda %98.3 oranında saptanamayan DNA seviyesi sağladığı gösterilmiştir^[19]. Ceylan ve arkadaşları, VR'nin, TDF ile tedavi edilen KHB ile infekte hastalarda ETV ile tedavi edilen hastalara göre daha iyi olduğunu, yan etkiler açısından iki NA arasında anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir^[13]. TDF ile tedavi edilen KHB olgularında ETV ile tedavi edilenlere göre daha yüksek VR oranları olduğu ve yan etkiler açısından iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir TDF tedavisinin 48. haftasında VR oranı %73-97 arasında bildirilmiş ve HBeAg durumunun VR oranını etkilemediği belirtilmiştir^[13].

Doğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 48 haftalık tedavi başarısı TDF alan grupta %72.3, ETV alan grupta %69 olarak saptanmış ve 48 haftalık tedavi sürecinde hiçbir hastada alevlenme görülmediği belirtilmiştir. Kayaaslan ve arkadaşları, HBV-DNA düşüşü açısından ETV ile TDF'yi karşılaştırmışlar ve bir yıl sonunda ETV'nin belirgin şekilde daha fazla bir düşüşe neden olduğunu, ancak düşüş açısından aralarında anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir^[20]. Liaw ve arkadaşları^[21], TDF tedavisinin 12. haftasında hastaların %51.2'sinde, 48. haftada %70.5'inde HBV-DNA düzeylerinin 400 kopya/mL'nin altına düştüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada, TDF kullananlarda VR oranları ETV kullananlardan yüksekti. Bu, ETV kullananlarda HBV-DNA düzeyinin TDF kullananlardan daha yüksek olmasından kaynaklanabilir. HBeAg pozitifliğinin tedaviye verilen cevabı etkileyip etkilemediği değerlendirildiğinde; 3, 6, 12, 24 ve 36. aylarda HBV-DNA negatifleşme oranlarının, HBeAg negatif olgularda HBeAg pozitiflerden yüksek olduğu görülmüştür.

HBeAg serokonversiyonu, ilaç etkinliğini değerlendirmenin bir diğer yoludur ve HBV-DNA düzeylerinde azalma ile orantılıdır. Yetmiş ikinci haftada, HBeAg serokonversiyon oranı ETV ile

tedavi edilen hastalar için %7.6, TDF ile tedavi edilen hastalar için %13.3 olarak bulunmuştur^[22]. Marcelin ve arkadaşları, bir yıllık TDF tedavisi ile HBV DNA negatifleşme oranını HBeAg pozitif hastalarda %76, HBeAg negatif hastalarda %93 saptamıştır. Yine bu çalışmada, HBeAg pozitif 153 hastanın 32 (%21)'inde HBeAg serokonversiyonu görülmüştür. Liaw ve arkadaşları TDF tedavisi alan 45 hastanın 14'ünde HBeAg pozitifliği, bu hastaların üçünde HBeAg kaybı ve anti-HBe serokonversiyonu saptamışlardır^[21]. Tedavinin 48. haftasında, HBeAg pozitif 158 hastanın besinde HBsAg kaybı görülürken, HBeAg negatif hastaların hiçbirinde HBsAg kaybı saptanmamıştır. Bu çalışmada HBeAg serokonversiyon oranı düşük olup, bu durum Türkiye'de genotip D'nin baskın olması ile ilişkili olabilir.

Jung ve arkadaşları^[24], ilaç tedavisine uyumsuzluk nedeniyle beş olguda virolojik alevlenme geliştiğini bildirmişlerdir. Gao ve arkadaşları^[17], HBeAg pozitif, HBV-DNA'sı yüksek olan naif hastalarda, TDF'nin tam viral süpresyonu elde etmek için ETV'den daha etkili olduğunu, ancak HBeAg negatif olanlarla aralarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Serum ALT seviyeleri, virüse karşı konakçı bağışıklık yanıtını yansıtır. Bu nedenle VR'ye sıklıkla ALT normalizasyonu eşlik eder. ETV grubundaki hastaların tedavinin erken döneminde daha düşük serum ALT düzeylerine sahip olduğu, ancak tedavinin ileriki dönemlerinde iki grup arasında ALT düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir^[23]. Liaw ve arkadaşları, TDF tedavisi alan ALT seviyeleri normalin üst sınırından yüksek olan 26 olgunun 12 (%46.2)'sinde tedavinin 48. haftasında ALT düzeylerinin normal seviyelere indiğini belirtmişlerdir^[21]. Yine TDF ve ETV tedavisi ile yüksek ALT normalizasyon oranlarının arttığı, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir^[3].

Tenofovir nefrotoksitesisi, akut ve kronik böbrek hastalıkları ile ilişkili glomerüler filtrasyon anormallikleri ve proksimal tübüler hücre disfonksiyonu ile karakterizedir. Tenofovir tedavisinin diğer yan etkileri, mide bulantısı, kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem yan etkileri, ayrıca baş ağrısı, nazofarenjit, yorgunluk, karın ve sırt ağrısı; ALT, AST, serum amilaz ve serum kreatinin kinaz artışı

olarak bildirilmiştir^[18]. Nefrotoksisite genellikle geri dönüşümlüdür^[6]. Bir çalışmada, KHB'nin TDF ile tedavisinde, serum kreatinin seviyelerinin üç yıllık süre boyunca değişmediği ve hastaların %1'inde kreatininde 0.5 mg/dL'lik bir artış olduğu görülmüştür^[22]. Ha ve arkadaşları, TDF'nin ciddi böbrek hasarı için bağımsız bir belirleyici olmadığını, ancak yaşlılarda veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda böbrek fonksiyonunu yakından izlenmesini önermişlerdir^[25]. Tsai ve arkadaşları, ortalama 17 aylık tedaviden sonra tenofovir grubunda glomerüler filtrasyon hızının önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır^[26]. Liaw ve arkadaşlarının çalışmasında, TDF tedavisi alan 45 hastanın 4 (%8.9)'ünde serum kreatinin değerinde 0.5 mg/dL artış, 2 (%4.4)'sinde ras, 1 (%2.2)'inde kaşıntı, 3 (%6.7)'ünde bulantı, 1 (%2.2)'inde karın ağrısı, 1 (%2.2)'inde miyalj saptanmıştır^[21]. Bu çalışmada, hastaların genel olarak her iki ilacı da iyi tolere ettiği ve yan etkilerin hiçbirinin tedaviyi kesmeyi gerektirecek derecede ciddi olmadığı görülmüştür.

Bu çalışma ile TDF ve ETV kullanan hastaların yan etki, biyokimyasal ve virolojik yanıt açısından verileri karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte, çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Gerek ETV gerekse TDF kullananlarda hasta sayısının eşit olmaması sınırlı hasta sayısı, retrospektif bir çalışma olması ve hasta takip süresinin kısa olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sıralanabilir.

Sonuç olarak, ETV ve TDF, mükemmel potens ve yüksek genetik bariyerleri nedeniyle en yaygın kullanılan antiviral ilaçlardır. Bununla birlikte, bu ilaçların karşılaştırmalı etkinliği hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır^[27]. Hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif KHB'li olgularda bu üç yıllık sonuçlar, HBV-DNA replikasyonu baskılanmasında ve VR'yi sürdürmek için TDF ve ETV monoterapisinin son derece etkili, güvenli ve iyi tolere edilir tedavi seçenekleri olduğunu göstermiştir. Ancak HBeAg ve HBsAg serokonversiyonundaki etkinliklerinin tatmin edici olmadığı görülmüştür. İstenecek ilaçların sadece HBV-DNA baskılama ve ALT normalleştirme oranlarının değil aynı zamanda HBeAg ve HBsAg serokonversiyon oranlarının yüksek olmasıdır. Bu nedenle bunu sağlayabilecek alternatif ilaç tedavileri araştırılmalıdır. Kronik hepatit B tedavisinin uzun süreli bir tedavi olması nedeniyle tedavi etkinliğini ve yan etki profilini

belirlemede daha uzun süreli ve olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada istatistiksel analizde katkılarından dolayı Dr. Recep Balık'a teşekkür ederiz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: AŞ, ŞÖB

Analiz/Yorum: AŞ, ŞÖB

Veri Sağlama: AŞ, ŞÖB

Yazım: AŞ, ŞÖB

Gözden Geçirme ve Düzeltme: AŞ, ŞÖB

Onaylama: AŞ, ŞÖB

KAYNAKLAR

1. Wu LT, Hu TH, Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, et al. Comparison of the efficacy and safety of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients with high viraemia: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:464-9.
2. Cubero EM, Sánchez del Arco RT, Asensio JP, Villalobos ES, Miquel J, Larrubia JR. Is it possible to stop nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B patients? *World J Gastroenterol* 2018;24(17):1825-38.
3. Huang M, Jie Y, Shi H, Li X, Li X, Wu Y, et al. Comparison of the efficacy of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir for initial treatment of patient with chronic hepatitis B in China. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(1):666-73.
4. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-75.
5. Centeno BL, Borrel RC, Encinas MP, Garcia MLG, Fenollera PS. Comparison of the effectiveness and renal safety of tenofovir versus entecavir in patients with chronic hepatitis B. *Farm Hosp* 2016;40(4):279-86.
6. Doğan UB, Kara B, Gümürdülü Y, Soylu A, Akın MS. 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):247-52.
7. Bömmel FV, Berg T. Antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Intervirology* 2014;57:171-80.
8. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468-75.

9. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
10. Erkalma Şenateş B, Şenateş E. Hepatit B enfeksiyonunda doğal seyir ve klinik. Güner R, Tabak F (editörler). *Viral Hepatit 2018. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2018*:167-70.
11. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
12. Dienstag JL. Benefits and risks of nucleoside analog therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:112-21.
13. Ceylan B, Yardımcı C, Fincancı M, Eren G, Tozalgan U, Müderrisoğlu C, et al. Comparison of tenofovir and entecavir in patients with chronic HBV infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:2467-73.
14. Delaney WE 4th, Ray AS, Yang H, Qi X, Xiong S, Zhu Y, et al. Intracellular metabolism and In Vitro Activity of Tenofovir against Hepatitis B Virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2471-7.
15. Lee JH, Cho Y, Lee DH, Lee M, Yoo JJ, Choi WM, et al. Prior exposure to lamivudine increases entecavir resistance risk in chronic hepatitis B patients without detectable lamivudine resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(3):1730-7.
16. Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010;52(4):493-500.
17. Cho EJ, Lee JH, Cho Y, Lee YB, Yoo JJ, Lee M, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-experienced chronic hepatitis B patients. *PLoS ONE* 2015;10(6):0130392.
18. Gao L, Trinh HN, Li J, Nguyen MH. Tenofovir is superior to entecavir for achieving complete viral suppression in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high HBV DNA. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:62937.
19. Örmeci N, Özbaş B, Güner R, Özkan H, Yalçı A, Çoban Ş, et al. Tenofovir—best hope for treatment of chronic hepatitis B infection? *Turk J Gastroenterol* 2015;26:322-7.
20. Kayaaslan B, Akinci E, Ari A, Tufan ZK, Alpat SN, Gunal O, et al. A long-term multicenter study: entecavir versus tenofovir in treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017;17:30152-3.
21. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62-73.
22. Shi H, Huang M, Lin G, Li X, Wu Y, Jie Y, et al. Efficacy comparison of tenofovir and entecavir in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high HBV-DNA. *BioMed Res Int* 2016;2016:6725073.
23. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-55.
24. Jung SK, Kim KA, Ha SY, Lee HK, Lee HK, Kim YD, et al. Tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for nucleos(t)ide analogue naïve and nucleos(t)ide analogue-experienced chronic hepatitis B patients. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:41-8.
25. Ha NB, Ku K, Ha NB, Chaung KT, Trinh HN, Nguyen MH. Renal function in chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate or entecavir monotherapy: a matched case-cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(10):873-7.
26. Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, Hung CH, Chiu KW, Wang JH, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:95-7.
27. Park JW, Kwak KM, Kim SE, Jang MK, Suk KT, Kim DJ, et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment naïve chronic hepatitis B patients. *BMC Gastroenterology* 2017;17:39.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğr. Üyesi Şafak ÖZER BALIN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ-Türkiye

E-posta: safakozerbalin@hotmail.com