

Hepatit B Virusuyla İlişkili Sirozu Olan Hastalarda Entekavir ve Tenofovir Tedavisi: İki Yıllık Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Entecavir and Tenofovir Treatment in Patients With Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis: A Comparison of Results of Two-Year Treatment

Erhan Alkan¹ , Mete Akın² , Yaşar Tuna³ 

¹Antalya Yaşam Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

³Medical Park Antalya Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: Hepatit B virusu (HBV) enfeksiyonu siroz ve hepatoselüler kanserin en sık nedenlerinden biridir. Tedavide interferonlar ve nükleoz(t)id analogları kullanılmakta olup, entekavir (ETV) ve tenofovir disoprosil fumarat (TDF) en güçlü oral antivirallerdir. Bu çalışmada hepatit B'ye bağlı sirozlu olan ve daha önce antiviral tedavi almamış (naif) hastalarda ETV veya TDF tedavilerinin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya kronik HBV enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozu olan, tedavi-naif olup ilk tedavi rejimi olarak ETV veya TDF başlanmış olan toplam 58 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, Child-Pugh ve "model for end-stage liver disease" (MELD) skorları gibi demografik özelliklerinin yanı sıra bazal ve tedavinin 3, 6, 12, 18 ve 24. aylarındaki HBV DNA, HBsAg, HBeAg, serum alanin aminotransferaz, kreatinin, fosfor ve total kreatin kinaz seviyeleri kaydedildi. Takip periyodundaki ilaç yan etkileri ve siroz komplikasyonları da belirlendi. ETV ve TDF grupları tedavi yanıtları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: TDF ve ETV gruplarında sırasıyla 32 ve 26 hasta yer aldı. Her iki grupta hastaların çoğunluğu Child-Pugh sınıf A'ydı. Cinsiyet ve yaşa göre dağılım ve bazal laboratuvar parametreleri her iki grupta da benzerdi ($p>0.05$). HBV DNA'ları negatifleşen hastaların yüzdesi, sadece tedavinin altıncı ayındaki ETV grubunda anlamlı olarak daha fazla iken ($p=0.04$), 12., 18. ve 24. aylarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar yoktu. Takip süresi sonunda (24. ayda) TDF grubundaki hastaların %100'ünde, ETV grubundakilerin ise %89'unda HBV DNA negatifliği ($p=0.31$). Takip sürecinde her iki grupta da serum kreatinin seviyelerinde anlamlı artışlar olduğu gözlemlenirse ($p=0.04$) de değerler normal sınırlar içerisinde kalmaktaydı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.71$). Tedavi sonunda TDF grubunda ortalama MELD ve Child-Pugh skorlarında anlamlı azalmalar olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0.02$ ve $p=0.001$). ETV

Abstract

Objective: Hepatitis B virus (HBV) infection is a common cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Interferons and nucleos(t)ide analogs are being used for the treatment of chronic HBV infection. Entecavir (ETV) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) are the strongest oral antiviral agents. In this study, we aimed to investigate efficacy and safety of ETV and TDF in treatment of naive cirrhotic patients infected with HBV.

Methods: A total of 58 cirrhotic patients infected with HBV who were treatment-naive and initiated ETV or TDF as first therapy regimen were included in the study. Their demographic features such as sex, age, Child-Pugh and model for end-stage liver disease (MELD) scores and HBV DNA, HBsAg, HBeAg, serum alanine aminotransferase, creatinine, phosphorus and total creatine kinase levels were recorded at baseline and at 3rd, 6th, 12th, 18th, and 24th months of therapy. Drug side effects and complications of cirrhosis were also determined in the follow-up period. ETV and TDF groups were compared in terms of response to treatment.

Results: There were 32 and 26 patients in TDF and ETV groups, respectively. Majority of patients in both groups were Child-Pugh class A. Sex and age distribution and baseline laboratory parameters were similar in both groups ($p>0.05$). Percentage of patients who were their HBV DNA becoming negative were higher significantly in ETV group only at the 6th month of therapy ($p=0.04$), however there were no statistically significant differences at 12th, 18th and 24th months between groups. HBV DNA was negative in 100% of patients in TDF group and 89% of patients in ETV group at the end of follow-up period (24th month) ($p=0.31$). In the follow-up period, there were significant increases in creatinine levels in both groups ($p=0.04$), however, this was within normal ranges and there was no statistically significant difference between the groups ($p=0.71$). There were significant declines in both mean MELD and Child-Pugh scores in TDF group ($p=0.02$ and $p=0.001$,

ORCID iDs of the authors: E.A. 0000-0002-7211-4483; M.A. 0000-0003-2393-7990; Y.T. 0000-0002-5146-154X

Cite this article as: Alkan E, Akın M, Tuna Y. [Entecavir and tenofovir treatment in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis: A comparison of results of two-year treatment]. *Klimik Derg.* 2020; 33(3): 264-9. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Mete Akın, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

E-posta / E-mail: drmeteakin@yahoo.com

(Geliş / Received: 29 Mayıs / May 2019; Kabul / Accepted: 26 Eylül / September 2019)

DOI: 10.5152/kd.2020.54

grubunda ise ortalama Child-Pugh skorunda anlamlı azalma varken, MELD skorunda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.14$).

Sonuçlar: ETV ve TDF, HBV-pozitif sirozu olan daha önce tedavi almamış hastalarda oldukça güvenli ve etkindir. Her iki ilacın etkinliğinin benzer olduğu bulunmuştur.

Klimik Dergisi 2020; 33(3): X.

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit B, siroz, entekavir, tenofovir.

respectively), and there was a significant decrease at mean Child-Pugh score and no significant difference at MELD score in ETV group ($p=0.003$ and $p=0.14$ respectively) at the end of the follow-up period.

Conclusions: Both ETV and TDF are considerably safe and effective in treatment-naïve patients with HBV-positive cirrhosis. The efficacy of these two drugs is similar.

Klimik Dergisi 2020; 33(3): X.

Key Words: Chronic hepatitis B, cirrhosis, entecavir, tenofovir.

Giriş

Hepatit B virusu (HBV) infeksiyonu dünyada en yaygın kronik infeksiyonlardan biridir. Dünyada HBV'ye yaklaşık 2 milyar kişinin maruz kaldığı tahmin edilmekte ve bu kişilerin yaklaşık 400 milyonunun ise HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre bunların %5'i kronik hastadır. Kronik hepatit B (KHB) hastalarının yaklaşık %25'inde siroza ve hepatoselüler karsinoma (HSK) ilerleme olmaktadır. Tüm dünyada yaklaşık yılda 500 000-1 000 000 kişi HBV'ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir (1-3). Türkiye'de hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği %4 (kadınlarda %3.2, erkeklerde %4.8) oranında bildirilmiştir (4).

KHB tedavisinde amaç, etkin viral süpresyon, biyokimyasal parametrelerde düzelmeye, karaciğer histolojisinde iyileşme, siroz ve HSK gibi geriye dönüşsüz hasarların oluşmasının engellenmesinden oluşmaktadır. Bu süreçte nihai hedef HBsAg'nin negatifleşmesini sağlamak ve hepatit B yüzey antikorunu (anti-HBs) serokonversiyonu elde etmektir. Günümüzde KHB tedavisinde, interferonlar ve nükleoz(t)id analogları kullanılmakta olup, nükleoz(t)id analogları içerisinde, entekavir (ETV) ve tenofovir disoproksil fumarat (TDF), güçlü viral süpresif etkileri ve genetik bariyerlerinin yüksek olmasına bağlı direnç oranlarının düşük oluşu nedeniyle en güçlü oral antivallerdir (5,6). Kompanse veya dekompanse sirozu olan hastalarda ölçülebilir düzeyde HBV DNA'sı olanlara tedavi verilmelidir. Dekompense sirozlu hastalarda biyopsi yapılmazken kompanse sirozlu hastalarda siroz tanısını koymaya yetecek delillerin varlığında biyopsi yapmaya gerek yoktur (7-9).

Bu çalışmada daha önce antiviral tedavi almamış (naif) KHB'ye bağlı karaciğer sirozu hastalarında ETV ve TDF tedavilerinin etkinliği, yan etkileri ve "model for end-stage liver disease (MELD)" ve Child-Pugh skorları üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Hastaların seçimi: Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Hepatoloji Polikliniği'nde izlenmiş veya izlenmekte olan, daha önce antiviral tedavi kullanmamış olup, ilk tedavi olarak ETV veya TDF tedavisi başlanmış olan KHB'ye bağlı karaciğer sirozu tanılı hastalar dahil edildi. Klinik, biyokimyasal ve görüntüleme yöntemleriyle siroz düşünülen ve biyopsi için kontrindikasyonu bulunan hastalar biyopsi yapılmaksızın sirotik kabul edilmişken, dekompanse siroz ve portal hipertansiyon bulguları olmayan ve biyopsi için kontrindikasyonu olmayan hastalarda histopatolojik olarak siroz tanısı konulmuştur.

On sekiz yaşından küçük olan, KHB dışında karaciğer hastalığına neden olacak hastalıkları bulunan (hepatit C virusu infeksiyonu, hepatit D virusu infeksiyonu, otoimmün hepatit,

alkolik karaciğer hastalığı, metabolik karaciğer hastalıkları) ve daha önceden KHB için tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak kriterlere uygun olan ve ETV veya TDF tedavisi başlanmış olan toplam 58 hastanın verileri değerlendirildi.

Hastaların başlangıçta ve tedavinin 3, 6, 12, 18, 24. ayındaki serum HBV DNA, HBsAg, hepatit B e antijeni (HBeAg), alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin, fosfor, total kreatin kinaz (CK) değerleri retrospektif olarak belirlendi. Yine tedavi başlangıcında ve gözlem sonundaki MELD skorları, MELD skoru = $(0.957 \times \text{serum kreatinin} + 0.378 \times \text{serum bilirubin} + 1.12 \times \text{INR} + 0.643) \times 10$ formülü temeline dayanan www.mayoclinic.org/meld adresindeki MELD skoru formülüyle; Child-Pugh skorları ise asit varlığı (yok=1; hafif / diüretikle kontrol altında=2; tens=3), ensefalopati varlığı (yok=1, evre 1-2=2, evre 3-4=3), albümin (>3.5 gr/dl=1, $2.8-3.5$ gr/dl=2, <2.8 gr/dl=3), total bilirubin (<2 mg/dl=1, $2-3$ mg/dl=2, $>3=3$) ve INR ($<1.7=1$, $1.7-2.3=2$, $>2.3=3$) değerleriyle hesaplandı.

İstatistiksel analiz: Çalışma verileri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows. Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standard sapmayla, kategorik veriler ise yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler için iki grup arasında karşılaştırma χ^2 testiyle; ortalamaların karşılaştırılması "independent samples" t-testiyle yapıldı. Bazı parametrelerin zaman içerisindeki değişimi ve bu yönden grupların karşılaştırılmasında iki yönlü ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p değeri <0.05 olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 58 hastanın 18'i kadın, 40'ı erkek olup yaş ortalaması 54.4 ± 10.6 yıldır. Hastaların 26 (%45)'si ETV, 32 (%55)'si ise TDF kullanmaktaydı. ETV grubundaki 26 hastanın 20 (%76.9)'si Child-Pugh sınıf A ve 6 (%23.1)'si Child-Pugh sınıf B iken, TDF grubundaki 32 hastanın 27 (%84.4)'si Child-Pugh sınıf A, 4 (%12.5)'ü Child-Pugh sınıf B ve 1(%3.1)'i Child-Pugh sınıf C idi. ETV ve TDF grupları arasında cinsiyet, yaş ortalaması, tedavi öncesi Child-Pugh ve MELD skorları, HBeAg pozitifliği, ortalama ALT, HBV DNA ve kreatinin seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

TDF ve ETV grupları tedavi sürecinde 3., 6., 12., 18. ve 24. aylardaki HBV DNA negatifleşme oranları açısından karşılaştırıldığında sadece 6. ayda ETV tedavisi alanlarda daha yüksek oranda HBV DNA negatifliği sağlandığı (TDF grubunda %46.9, ETV grubunda %73.1, $p=0.04$) görüldü. Ancak takip eden aylarda her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

ETV grubundaki sirozlu hastaların başlangıç MELD skoru ortalama 6.65 ± 3.04 , Child-Pugh skoru ortalama 5.88 ± 1.07 iken, tedavi süresi sonunda MELD skoru ortalama 6.04 ± 3.14 , Child-Pugh skoru ortalama 5.23 ± 0.43 olarak saptandı. Başlan-

Tablo 1. Tenofovir ve Entekavir Tedavisi Verilen Hastaların Demografik ve Başlangıç Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

	Tenofovir (n=32)	Entekavir (n=26)	p Değeri
Cinsiyet			
Kadın	9	9	>0.05
Erkek	23	17	
Yaş*	53±9.9	55±11.7	>0.05
Child-Pugh sınıfı			
A	27	20	>0.05
B	4	6	
C	1	0	
Child-Pugh skoru*	5.66±1.31	5.88±1.07	>0.05
MELD skoru*	6.2±3.6	6.6±3	>0.05
HBV DNA (kopya/ml)*	247 511 140±353 255 303	117 92 178±197 652 502	>0.05
HBeAg pozitifliği	7	3	>0.05
ALT (Ü/lt)*	70.3±63	71.8±57.5	>0.05
Total bilirübin (mg/dl)*	1.01±0.6	1.1±0.7	>0.05
Albümin (gr/dl)*	3.9±0.7	3.8±0.5	>0.05
INR*	1.26±0.2	1.25±0.2	>0.05
Serum kreatinin (mg/dl)*	0.76±0.14	0.79±0.19	>0.05

*Ortalama±standard sapma. ALT: alanin aminotransferaz, HBV: hepatit B virusu, HBeAg: hepatit B e antijeni, MELD: "model for end-stage liver disease", INR: "international normalized ratio".

giç ve tedavi sonu MELD skorları arasında anlamlı fark yokken, Child-Pugh skorunda anlamlı azalma olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.14$ ve $p=0.003$). TDF grubunda ise başlangıç MELD skoru ortalama $6.23±3.63$, Child-Pugh skoru ortalama $5.66±1.31$ iken, tedavi süresi sonunda MELD skoru ortalama $5.5±3.21$, Child-Pugh skoru ortalama $5.41±1.07$ olarak bulundu. Başlangıç ve tedavi sonu MELD ve Child-Pugh skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.02$ ve $p=0.01$) (Tablo 3). Takip süresi sonunda ETV grubunda izlenen Child-Pugh sınıf B tanılı 6 hastanın Child-Pugh sınıf A'ya gerilediği görüldü. Child-Pugh sınıf A tanısıyla izlenen hastalarda da progresyon izlenmedi. TDF grubunda Child-Pugh sınıf B grubundan bir hasta Child-Pugh sınıf A'ya geriledi. Child-Pugh sınıf C olarak takip edilen hasta da Child-Pugh sınıf B'ye geriledi.

Her iki grupta da tedavi sürecindeki (tedavi başlangıcı, tedavinin 3., 6., 12. ve 24. ayında) serum ALT, kreatinin, fosfor ve CK değişiklikleri ve bu açıdan gruplar arasında farklılık olup olmadığı değerlendirildi. Her iki hasta grubunda da zaman içerisinde serum ALT seviyesinde anlamlı düşme gözlemlendi ($p<0.01$), ancak gruplar arasında ALT normalleşmesi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.49$) (Şekil 1). Her iki tedavi grubunda da zaman içerisinde serum kreatinin seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0.04$); ancak bu artışa rağmen kreatinin seviyeleri normal sınırlar içinde kalmıştı. Bu değişiklik açısından gruplar arasında farklılık yoktu ($p=0.71$) (Şekil

Tablo 2. Tedavi Sürecinde HBV DNA Negatifleşme Oranlarının Karşılaştırılması

Süre	HBV DNA Negatifleşmesi		p Değeri
	Tenofovir (%)	Entekavir (%)	
3. ay	28.1	30.8	>0.05
6. ay	46.9	73.1	0.04
12. ay	77.3	87.5	>0.05
18. ay	88.2	88.5	>0.05
24. ay	100	89	>0.05

HBV: hepatit B virusu.

Tablo 3. Tedavi Süresi Sonunda Child-Pugh ve MELD Skorlarının Değişimi

Tedavi Grupları	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p Değeri
Child-Pugh skoru*			
Tenofovir grubu	5.66±1.31	5.41±1.07	0.01
Entekavir grubu	5.88±1.07	5.23±0.43	0.003
MELD skoru*			
Tenofovir grubu	6.23±3.63	5.5±3.21	0.02
Entekavir grubu	6.65±3.04	6.04±3.14	>0.05

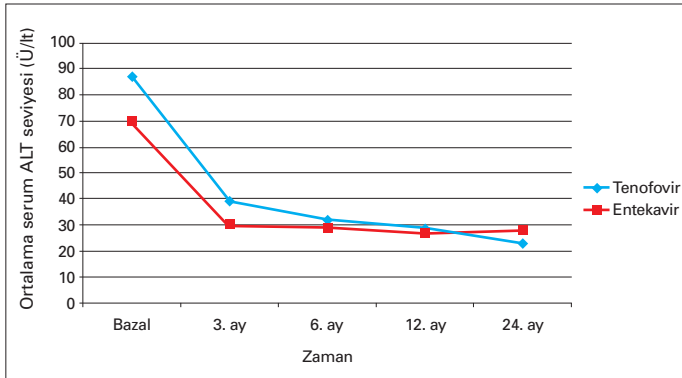
*Ortalama±standard sapma. MELD: "model for end-stage liver disease".

2). Her iki tedavi grubunda da zaman içinde serum fosfor düzeyleri değişikliği anlamlı değildi ($p=0.08$) ve gruplar arasında da bu açıdan fark yoktu ($p=0.27$) (Şekil 3). Her iki grupta da zaman içinde serum CK düzeyleri değişikliği anlamlı değildi ($p=0.7$) ve gruplar arasında bu açıdan da fark yoktu ($p=0.61$) (Şekil 4).

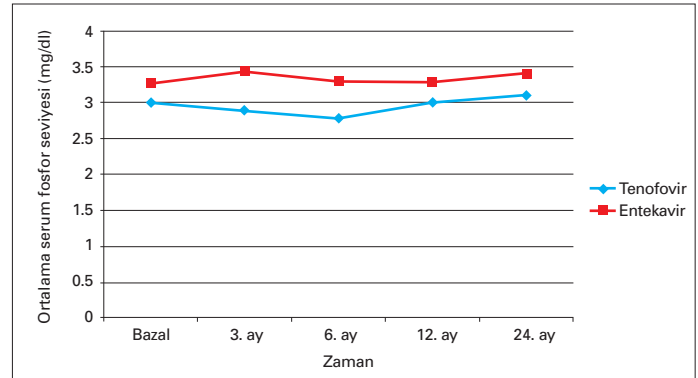
TDF ve ETV grupları arasında tedavi süresince toplam yan etki görülme sıklığı değerlendirildiğinde, ETV grubunda hastaların %18'inde, TDF grubunda hastaların %21'inde yan etkiyle karşılaşıldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Her iki hasta grubunda da en sık görülen yan etki halsizlikti. Bunun dışında baş ağrısı, bulantı, eklem ağrısı, karın ağrısı, kilo kaybı ve uykusuzluk görülen diğer yan etkilerdi. Her iki grupta da ilacı kesmeyi ya da ara vermeyi gerektirecek yan etki görülmedi.

İlaç değişimi açısından yapılan değerlendirmede TDF grubundan ETV grubuna geçiş yoktu. ETV grubunda ise 2 hastada tedavi TDF'ye değiştirilmişti. Hastalardan birinde tedavinin 24. ayında HBV DNA düzeyinde 1 log artış olması (360 kopya/ml'den 2671 kopya/ml'ye yükselmesi), diğerinde ise HBV DNA negatif olarak takip edilirken 18. ayda tekrar pozitifleşmesi (1257 kopya/ml) sonucu tedavi değişikliği yapılmıştı. 24. ayda TDF tedavisine geçirilen hastanın başlangıç HBV DNA düzeyi $>10^7$ kopya/ml idi. On sekizinci ayda TDF tedavisine geçilen hastanın başlangıç HBV DNA düzeyi $>10^5$ kopya/ml idi.

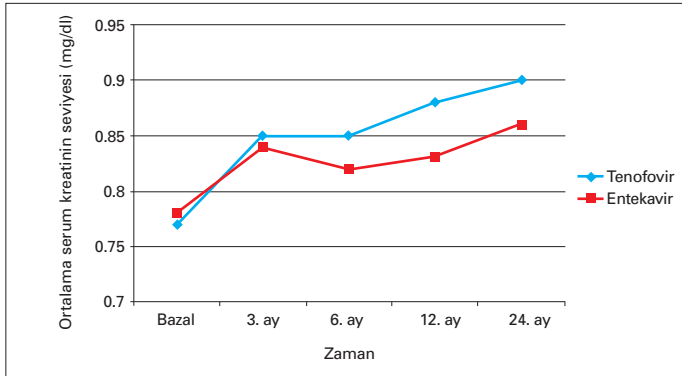
Her iki grup tedavi sürecinde sirozun majör komplikasyonları açısından değerlendirildi. ETV grubunda 1 hasta tedavinin 19. ayında, TDF grubunda 1 hasta tedavinin 5. ayında özofagus varis kanaması geçirmişti. ETV grubunda 3 hastada



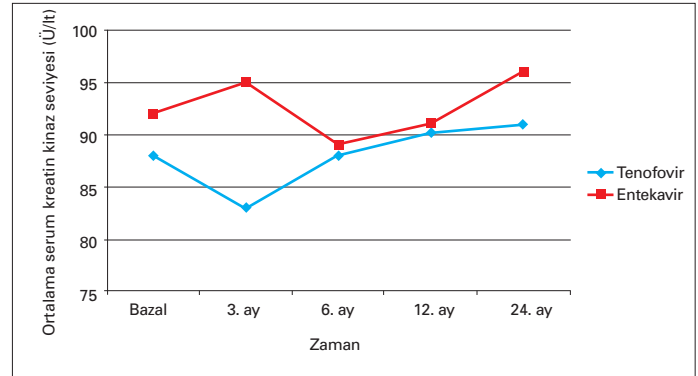
Şekil 1. Tedavi sürecinde serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyesindeki değişiklikler. Zaman içerisinde her iki gruptaki serum ALT seviyesindeki düşme anlamlı ($p<0.01$), ancak iki grup arasında bu düşme açısından fark yok ($p=0.49$).



Şekil 3. Tedavi sürecindeki serum fosfor seviyesindeki değişiklikler. Zaman içerisinde her iki gruptaki serum fosfor seviyesindeki değişiklik anlamlı değil ($p=0.08$), iki grup arasında da bu değişiklik açısından anlamlı farklılık yok ($p=0.27$)).



Şekil 2. Tedavi sürecinde tenofovir ve entekavir gruplarında serum kreatinin değişimi. Zaman içerisinde normal sınırlar içerisinde kalsa da her iki gruptaki kreatinin artışı anlamlı ($p=0.04$), ancak iki grup arasında bu artış açısından fark yok ($p=0.71$).



Şekil 4. Tedavi sürecindeki serum total kreatin kinaz seviyesindeki değişiklikler. Zaman içerisinde her iki gruptaki serum total kreatin kinaz seviyesindeki değişiklik anlamlı değil ($p=0.7$), iki grup arasında bu değişiklik açısından da anlamlı farklılık yok ($p=0.61$).

takip süresince HSK tanısı kondu. Hastalardan 1'i 75 yaşında kadın hastaydı. Tedavinin 12. ayında HSK tanısı kondu. Hastanın başlangıç alfa-fetoprotein (AFP) değeri 30 ng/ml idi. Tedavi öncesi ultrasonografide karaciğerde yer kaplayan lezyon yoktu. İkinci hasta 57 yaşında kadın hastaydı. Tedavinin 12. ayında tanı konuldu. Hastanın başlangıç AFP değeri yoktu. Tedavi öncesi çekilen ultrasonografide karaciğerde yer kaplayan lezyon yoktu. 3. hasta 58 yaşında erkek hastaydı. Tedavinin 18. ayında tanı konuldu. Hastanın başlangıç AFP değeri 7.6 ng/ml idi. Bu hastanın da tedavi öncesi çekilen ultrasonografisinde karaciğerde yer kaplayan lezyon yoktu. TDF tedavisi alan 1 hastada HSK tanısı kondu. Hasta 59 yaşında ve tedavi öncesi AFP 56 ng/ml idi; ancak tedavi öncesi yapılan ultrasonografide karaciğerde yer kaplayan lezyon yoktu. Hastaya tedavinin 7. ayında HSK tanısı kondu. Yine TDF alan grupta bir hastada hepatik ensefalopati gelişmişti. Hasta başlangıçta Child-Pugh sınıfı C idi. Her iki grupta da spontan bakteriyel peritonit tanısı alan hasta yoktu. Her iki grupta da ölen hasta yoktu.

İrdeleme

Günümüzde KHB tedavisinde hasta ve virüsle ilişkili özelliklere bağlı olarak tercih edilebilecek tedaviler interferonlar ve nükleoz(t)id analoglarıdır. Kompense sirozu olan hasta-

larda interferon tedavisi dekompanse sirozu olan hastalarda da kullanılamamaktadır. Bu hasta gruplarında ETV ve TDF yüksek antiviral etkinlik ve düşük yan etki potansiyeli nedeniyle tercih edilen tedavilerdir. Bu çalışmada KHB'ye bağlı karaciğer sirozu olan ve daha önce antiviral tedavi almamış hastalarda ETV veya TDF kullanımının virolojik ve biyokimyasal etkileriyle tedaviye bağlı oluşan yan etkileri değerlendirilmiştir.

Literatürde ETV ve TDF tedavisinin siroz hastalarında kullanımıyla ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Han ve arkadaşları (10)'nın bildirdiği, KHB ve HBV ile ilişkili sirozu olan hastalarda TDF ve ETV'nin etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırıldığı, 20 çalışmanın meta-analizini içeren çalışmada ALT normalleşmesi ve HBV DNA negatifleşmesi açısından sadece tedavinin 3. ayında TDF daha etkin bulunmuştur. Ancak uzun süreçte her iki tedavinin etkinliği açısından fark bildirilmemiştir. Çalışmamızda ise HBV DNA negatifleşen hasta yüzdesi tedavinin 3. ayında her iki grupta benzerken 6. ayda ETV grubunda daha yüksek bulunmuştur. ALT normalleşmesi açısından ise fark yoktu. Yine uzun süreçte etkinlik açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. TDF grubunda ilaç değişikliği yapılan hasta yokken, ETV grubunda iki hastada (tedavinin 18. ve 24. ayında) HBV DNA artışı nedeniyle tedavi TDF'ye değiştirilmiştir. Aynı meta-analizde her iki tedavinin

de renal fonksiyonları etkilediği, ancak tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) düşmesi ve hipofosfatemi gelişmesi açısından TDF'nin daha riskli olduğu bildirilmiştir (10). Park ve arkadaşları (11), 52'si dekompanse olmak üzere toplam 235 sirotik HBV'li hastada ETV ve TDF'nin renal fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmış ve 96 hafta tedavi sonunda serum kreatinin ve eGFR değerlerindeki değişiklikler bazal değerlere göre anlamlı bir fark göstermemiştir. Başlangıç değerlerine göre serum kreatinin seviyesinde >0.2 mg/dl artış olan ve eGFR'de yine başlangıç değerlerine göre >%20 azalma olan hasta oranı açısından da ETV ve TDF grupları arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda her iki tedavi grubunda da, normal sınırlar içerisinde kalsa da, zaman içerisinde serum kreatinin seviyelerinde anlamlı bir artış eğilimi görülmüş, ancak bu açıdan ETV ve TDF arasında fark saptanmamıştır. Tedavi sürecinde her iki grupta da serum fosfor düzeyinde başlangıç değerlerine göre anlamlı düşme görülmemiş, gruplar arasında da bu açıdan fark saptanmamıştır. Bu açılardan tedaviyi kesmek ya da değiştirmek gerekmemiştir.

Köklü ve arkadaşları (12)'nin yaptığı HBV ile ilişkili sirotik hastaları içeren çalışmada TDF, ETV, lamivudin (LAM) tedavi gruplarında negatif HBV DNA (<400 kopya/ml) oranları sırasıyla %91.5, %92.5 ve %77 olarak saptanmıştır. Child-Pugh skorundaki değişiklik açısından yapılan değerlendirmede TDF grubunda hastaların %8.5'inde, ETV grubunda %15.6'sında ve LAM grubunda ise %27.4'ünde artış saptanmıştır. Siroz komplikasyonları açısından (hepatik ensefalopati, varis kanaması, HSK ve mortalite) gruplar arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda 24 aylık takip süresi sonunda TDF grubunda hastaların %100'ünde, ETV grubunda ise %89'unda HBV DNA negatifliği ($p>0.05$). ETV grubunda bir hastada, TDF grubunda da yine bir hastada özofagus varis kanaması geliştiği görüldü. Ayrıca başlangıçta Child-Pugh sınıf C olan ve TDF alan bir hastada hepatik ensefalopati gelişmişti. Takipte ETV grubunda 3 hastada, TDF grubunda ise 1 hastada HSK tanısı konulmuştu ve bu hastaların tümünde tedavi öncesi ultrasonografide karaciğerde yer kaplayan lezyon tespit edilmemişti. Bu bulgu siroz hastalarının erken evrede ve oral antiviral tedavi altında bile olsalar HSK açısından yakın takibi ve gerekli olduğu durumlarda ileri görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamak açısından önemlidir.

Çalışmamıza benzer şekilde sirotik hastalardaki uzun dönem sonuçların değerlendirildiği, Goyal ve arkadaşları (13)'nin bildirdiği bir başka çalışmada (ortalama izlem süresi ETV için 45 ay, TDF için 36 ay), 1 yıl tedavi sonunda HBV DNA <20 İÜ/ml olan hasta oranı ETV ve TDF için sırasıyla %91.8 ve %88.8 bulunmuş ve arada fark saptanmamıştır. ETV grubundakilerin %25'inde, TDF grubundakilerin ise %29.6'sında Child-Pugh skorlarında başlangıç değerlerine göre düzelme olduğu tespit edilmiş, karaciğer dekompanseasyonu, HSK gelişimi ve sirozla ilişkili komplikasyon oranı sırasıyla %3.1, %1.9 ve %2.1 olarak bildirilmiştir. Liaw ve arkadaşları (14)'nin yaptığı randomize, çift kör ve çok merkezli bir çalışmada önceden dekompanseasyon hikayesi olan KHB'li 112 hasta 168 hafta izlenmiştir. TDF (n=45), emtricitabin + TDF (n=45) ve ETV (n=22) tedavi gruplarında hastaların başlangıca göre Child-Pugh skorlarında ≥ 2 puan düşme oranı sırasıyla %25.9, %48 ve %41.7 iken, MELD skorunda başlangıç medyan de-

ğerine göre 2 puan düzelme tüm gruplarda gözlenmiştir. Tedavi intoleransı gruplar arasında sırasıyla %6.7, %4.4, %9.1 ($p=0.62$) iken, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma (başlangıç kreatinin >0.5 mg/dl artış) gruplar arasında sırasıyla %8.9, %2.2 ve %4.5 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 24 aylık tedavi sonunda her iki grupta da Child-Pugh skorlarında anlamlı azalma saptanmışken, MELD skoru sadece TDF grubunda anlamlı azalma göstermiştir.

ETV ve TDF, dekompanse sirotik hastalar dahil, genel olarak iyi tolere edilen ve güvenli ilaçlardır ve bildirilen yan etki oranları oldukça düşüktür. ETV ile ilgili bildirilen en sık yan etkiler baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, öksürük, üst solunum yolu semptomları, karın ağrısı, bulantı gibi yan etkilerdir. Daha ciddi yan etkiler olarak nadir de olsa miyopati ve özellikle yüksek MELD skoruna sahip siroz hastalarında laktik asidoz bildirilmiştir. TDF tedavisiyle ilgili literatürde en sık bildirilen yan etkiler bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Tedaviyi bırakmayı gerektirecek ciddi yan etki riski %1'den azdır; ancak TDF ile ilişkili Fanconi sendromu, böbrek yetmezliği, osteomalasi ve kemik dansitesinde azalma da bildirilmiştir ve tedavi sürecinde serum kreatinin, fosfor ve CK seviyelerinin takibi önerilir (15-18). Çalışmamızda her iki grupta da en sık görülen yan etki halsizlikti. Bunun dışında baş ağrısı, bulantı, eklem ağrısı, karın ağrısı gibi şikayetler de gözlenmişti; ancak tedaviyi kesmeyi gerektirecek yan etki görülmedi. Yine zaman içerisinde serum fosfor ve CK seviyelerinde her iki grupta da anlamlı değişiklik olmadığı görüldü.

Sonuç olarak, çalışmamızda ETV ve TDF tedavileri daha önce tedavi almamış sirozu olan HBV hastalarında oldukça güvenli ve etkin bulunmuştur. Her iki ilacın etkinliği birbirine benzerdir. Çalışmamızın retrospektif olması, bu nedenle olabilecek veri kayıpları, hastaların çoğunluğunun Child-Pugh sınıf A hastalardan oluşması ve en çok 2 yıllık tedavi sonuçlarının olması kısıtlayıcı faktörlerdir; ancak çalışma gerçek yaşam verilerini yansıtmaktadır. Bu konuda sirozun farklı evrelerindeki daha fazla sayıda hastayı ve daha uzun süreli takip sonuçlarını içeren çalışmaların faydalı olacağı kanısındayız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet*. 2003; 362(9401): 2089-94. [Crossref]
2. Gish RG, Locarnini S. Genotyping and genomic sequencing in clinical practice. *Clin Liver Dis*. 2007; 11(4): 761-95. [Crossref]
3. Lavanchy D. Hepatitis B epidemiology, disease burden treatment and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004; 11(2): 97-107. [Crossref]
4. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, et al. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey [Abstract]. In: *Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2010* (29 October-2 November 2010, Boston, Massachusetts, ABD). Alexandria, VA: American Association for the Study of Liver Diseases, 2010: 697A.
5. Gish RG. Hepatitis B treatment: Current best practices, avoiding resistance. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(Suppl. 3): S14-9. [Crossref]
6. Kim WR, Benson JT, Hindman A, Brosgart C, Fortner-Burton C. Decline in the need for liver transplantation for end stage

- liver disease secondary to hepatitis B in the US [Abstract]. *In: Abstracts of the 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2007* (2-6 November 2007, Boston, MA). Alexandria, VA: American Association for the Study of Liver Diseases, 2007: 238A.
7. Liaw YF, Leung N, Kao JH, *et al.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2008 update. *Hepatol Int.* 2008; 2(3): 263-83. [\[Crossref\]](#)
 8. Colle I, Adler M, Brenard R, *et al.* Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. *Acta Gastroenterol Belg.* 2007; 70(4): 389-420.
 9. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007; 45(2): 507-39. [\[Crossref\]](#)
 10. Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2017; 42: 168-75. [\[Crossref\]](#)
 11. Park J, Jung KS, Lee HW, *et al.* Effects of entecavir and tenofovir on renal function in patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis. *Gut Liver.* 2017; 11(6): 828-34. [\[Crossref\]](#)
 12. Köklü S, Tuna Y, Gülşen MT, *et al.* Long term efficacy and safety of lamivudine, entecavir and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(1): 88-94. [\[Crossref\]](#)
 13. Goyal SK, Dixit VK, Shukla SK, *et al.* Prolonged use of tenofovir and entecavir in hepatitis B virus-related cirrhosis. *Indian J Gastroenterol.* 2015; 34(4): 286-91. [\[Crossref\]](#)
 14. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology.* 2011; 53(1): 62-72. [\[Crossref\]](#)
 15. Kayaaslan B, Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World J Hepatol.* 2017; 9(5): 227-41. [\[Crossref\]](#)
 16. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008; 359(23): 2442-55. [\[Crossref\]](#)
 17. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, *et al.* Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2011; 140(1): 132-43. [\[Crossref\]](#)
 18. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, *et al.* Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: A first case report. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(6): 1331-3. [\[Crossref\]](#)