

Kronik aktif hepatit B tanılı hastalarımızın tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi

Assessment of treatment responses in patients with chronic active hepatitis B

İbrahim BAŞARIR¹, Sevil İLİKHAN¹, Ferda HARMANDAR², Utku Erdem SOYALTIN¹, Selim AYDEMİR², Yücel ÜSTÜNDAĞ²

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak

Giriş ve Amaç: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde tedavi edilen kronik hepatit B olgularımızı retrospektif olarak değerlendirerek uygulanan ajanların; antiviral etkinliklerinin ve ilaç yan etkilerinin araştırılması planlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 2001-2010 yılları arasında gastroenteroloji kliniğinde tedavi edilen 241 hastanın; tedaviye yanıt ve direnç oranları ile ilaç yan etkileri incelendi. **Bulgular:** Karakteristik özellikler açısından aralarında fark olmayan; entekavir kullanan 35 ve tenofovir kullanan 20 naiv hastanın, bir yıllık tedavi sonunda antiviral etkinlikleri benzer saptandı. Lamivudin direnci saptanan 2 hastada tenofovir monoterapisiyle HBV DNA saptanabilir düzeyin altına indi. Interferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası tenofovir monoterapisine geçilen 14 hastada HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi oranı sırasıyla ilk yılda %81, 2. yılda %85'ti. Lamivudin sonrası, adefovir tedavisine geçilen ancak HBV DNA düzeyi 1 yıllık tedavi ile 300 kopya/ml'nin üzerinde olan 5 hastada tenofovir monoterapisine geçildi. 12 ve 24 aylık tedavi sonunda bu hastaların tamamında HBV DNA saptanabilir düzeyin altına indi. **Sonuç:** Entekavir ve tenofovir; naiv hastalarda antiviral etkinlik, yan etki ve complians bakımından benzer özelliktedir. Tenofovir, lamivudin dirençli hastalarda yüksek etkinlikte olup ilk seçenek ilaçtır. Lamivudine direnç varlığı tenofovir cevabını etkilememektedir. Tenofovir monoterapisi; adefovire yanıtız, suboptimal yanıtılı hastalarda dahi yüksek etkinliktedir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, tenofovir, entekavir

Background and Aims: In this study, patients with chronic hepatitis B, treated in Bülent Ecevit University School of Medicine, Department of Gastroenterology, were evaluated retrospectively with respect to antiviral efficacy and adverse effects. **Materials and Methods:** Treatment responses, resistance rates and side effects of 241 patients treated between 2001 and 2010 in the gastroenterology clinic were examined retrospectively. **Results:** There were no statistically significant differences between 35 naive patients treated with entecavir and 20 naive patients treated with tenofovir regarding demographic characteristics. After a one-year period of treatment, similar antiviral activity was detected between these two groups. Two patients who had lamivudine resistance were switched to tenofovir, and their HBV DNA level became undetectable. For 14 patients with tenofovir treatment, which followed interferon and lamivudine combination treatment, the ratio of undetectable levels of HBV DNA was 81% at the first year and 85% at the second year. Five patients, treated with adefovir after lamivudine treatment and whose HBV DNA levels reached more than 300 copies/ml following one year with adefovir monotherapy, were switched to tenofovir monotherapy. Following 12 and 24 months' treatment, HBV DNA levels became undetectable in all five patients. **Conclusions:** Entecavir and tenofovir are similar in terms of antiviral activity, side effects and compliance in naive patients. Tenofovir is highly effective in lamivudine-resistant patients and should be the first choice in these patients. Lamivudine resistance does not affect the tenofovir treatment response. Tenofovir monotherapy is highly active in the adefovir- refractory or suboptimal response patients.

Key words: Chronic hepatitis B, tenofovir, entecavir

GİRİŞ

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonunda tedavinin amacı; kalıcı viral süpresyon ile birlikte biyokimyasal düzelme, karaciğer histolojisinde iyileşmenin sağlanması ve siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. HBsAg'nin negatifleşmesini sağlamak ve anti-HBs antikor serokonversiyonu elde etmek oldukça güçtür. Hepatit B virüsü (HBV) replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde,

yapılan kohort çalışmalarının sonuçları, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir (1). Dolayısıyla antiviral tedaviden beklenen uzun vadeli viral süpresyondur. Günümüzde bu amaca yönelik olarak; immün modülatörler (alfa interferon ve pegillenmiş formları) ve viral polimeraz inhibitörleri (nükleozid ve nükleotid analogları) kullanılmaktadır (2). Interferon (IFN) ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya

İletişim: İbrahim BAŞARIR

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye • Tel: +90 372 261 22 05

E-posta: ibrahimbasarir@yahoo.com

Geliş Tarihi: 26.07.2013 • **Kabul Tarihi:** 01.08.2013

nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (3).

Kronik HBV enfeksiyonu için ülkemizde onaylı antiviral ajanlar olarak IFN, lamivudin, adefovir dipivoksil, entekavir ve tenofovir disoproksil bulunmaktadır. IFN bir immün modülatör protein olup HBV enfeksiyonu tedavisi için ilk onay alan ilaçtır. Uzun süreli bir tedavi gerektirmeyip tedavinin belli bir süreyi kapsamaması ve ilaca karşı direnç gelişmemesi avantajı iken yan etki profili ve düşük kalıcı remisyon oranları bu ilacın kullanımı için dezavantaj oluşturmaktadır. Lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir disoproksil ve telbivudin viral replikasyonu önleyerek viral çoğalmayı baskılayan oral kullanımlı antiviral ajanlardır. Bu ilaçlar iyi tolere edilir ve yan etki profilleri hemen hemen plaseboya benzerdir. Tedaviye zamanla direnç gelişimi, bu ilaçların önemli dezavantajlarıdır (4,5).

Bu çalışmada kendi kliniğimizdeki KHB olgularını retrospektif olarak değerlendirerek uygulanan ajanların, antiviral etkinlikleri ve ilaç yan etkileri yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2001 ile Aralık 2010 arasında gastroenteroloji polikliniğine başvurmuş, klinik, patolojik ve laboratuvar değerlendirilme sonucu KHB tanısı almış, 18 yaş üstü takip süreleri 1 yıl ve üstünde olan; interferon, nükleotid ve nükleozid analogları ile tedavi edilmiş 241 hasta dahil

edildi. Bu hastaların 0, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60. aylardaki karaciğer fonksiyon testleri [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT)], viral belirteçleri (HBV DNA düzeyi, HBsAg, Anti-HBs antikor ve ara göstergeler) kaydedildi. Hastaların aldığı tedaviler saptandı ve 10 major tedavi grubu incelendi. Bu tedavi gruplarında; tedaviye yanıt ve yanıtızlık oranları, direnç oranları, yan etkiler ve komplians, kontrollerdeki ALT ve HBV DNA ortalamaları, HBV DNA negatiflik oranları, HBsAg ve HBeAg serokonversiyon oranları incelenerek tedavinin virolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkinliği saptandı. Serum HBV DNA yükü, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) esaslı olan; COBAS Taqman HBV test (Roche Diagnostic, ABD) sistemi kullanılarak çalışıldı ve <300 kopya/ml'nin altında olan değerler virolojik remisyon olarak kabul edildi.

İstatiksel Analiz

İstatiksel analizde SPSS 18,0 paket programı kullanıldı. Araştırmada klinik ve laboratuvar genel özelliklerin karşılaştırılmasında, ortalama veya ortanca değerler, verilerin dağılım şekline uygun olarak student-t test veya wilcoxonrank-sum testi kullanılarak hesaplandı. Parametrik olmayan veriler ise chi-square yöntemi ile değerlendirildi. Çalışmada p<0,05'in altında bulunan karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Entekavir ve tenofovir kullanan hastaların laboratuvar değerlerinin, demografik ve klinikopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Parametreler	Entekavir (n:35)	Tenofovir (n:20)	p
Yaş (yıl)	47±10	49±15	0,9
Erkek/Kadın	24/10	14/6	0,9
Tedavi süreleri (ay)	24	21	0,06
Vücut kitle indexi (kg/m ²)	27,3±4	25,6 ±3,7	0,06
Histolojik aktivite indexi	7,9	8,7	0,23
Fibrozis evresi	3,4	3,3	0,7
Siroz olan hasta sayısı	9	6	0,7
HBeAg + hasta sayısı	9	6	0,7
ALT normalizasyonu (<49 U/L)	%91	%80	0,45
HBV DNA tanı (IU/ml)	5,5x10 ⁷	1,3x10	0,27
6. ay HBV DNA <300 kopya/ml hasta (%)	%65	%75	0,62
12. ay HBV DNA <300 kopya/ml hasta (%)	%88	%75	0,37
24. ay HBV DNA <300 kopya/ml hasta (%)	%100 (21/21)	%81 (9/11)	0,21
HBeAg serokonversiyonu	%33	%33	0,7
ALT tanı (U/L)	157	169	0,9
ALT 12. ay (U/L)	26	38	0,1
ALT 24. ay (U/L)	25	29	0,5

ALT: Alanin aminotransferaz

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan entekavir kullanan 35, tenofovir kullanan ise 20 hasta vardı. Daha önceden antiviral tedaviye naiv olan; yaş, cinsiyet, ortalama tedavi süresi, vücut kitle indeksi (VKİ), histolojik aktivite indeksi (HAI), fibrozis skoru ve siroz olan hasta oranları bakımından aralarında fark olmayan entekavir ve tenofovir gruplarının 1 yıllık tedavi sonunda antiviral etkinlikleri oldukça benzer saptanmıştır. Birinci yılın sonunda HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi entekavir grubunda %88, tenofovir grubunda ise %75 oranındaydı ve anlamlı fark yoktu ($p=0.37$). Entekavir ve tenofovir kullanan hastaların laboratuvar değerlerinin, demografik ve klinikopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. Sadece entekavir kullanan 1 (%2,8) hastada 1 yılın sonunda HBsAg serokonversiyonu gerçekleşmiştir.

Yan etki sıklığı açısından incelediğimizde her iki ilaç grubu arasında farklılık olmadığı görülmüştür (%17 ve %20 $p=0.47$). Bu hastalarda; halsizlik, baş ağrısı, eklem ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kilo kaybı, uykusuzluk ve döküntü gibi ilacı kesecek kadar ciddi olmayan yan etkiler gözlenmiştir.

Lamivudin kullanan 75 naiv hastada primer yanıtı %6 (5/75) oranında tespit edilmiştir. Akabinde bu olgulara tenofovir monoterapi veya lamivudin ve tenofovir ikili tedavi uygulandı. Ortalama 26 ay tedavi ile HBeAg serokonversiyonu 7 (%63), HBsAg negatifleşmesi 2 (%2), anti-HBs antikor pozitifleşmesi 1 (%1) hastada gerçekleşti. Lamivudin kullanan naiv hastalarda 6. ve 12. aylarda HBV DNA'nın saptanabilir kopyanın altına inmesi yüksek oranlarda görüldü (sırası ile %74 ve %76). Altıncı aydaki

HBV DNA'sı saptanabilir düzeyin altına inen (<300 kopya/ml) 55 (%74) hastada 1 ve 2 yıllık tedavi sonu virolojik remisyon sırasıyla %80 ve %62 oranında sağlandı. İlginç olarak 6. ayda HBV DNA'sı yüksek olan grupta 2 yıllık tedavi sonunda virolojik remisyon oranı %66 ile daha yüksek oranda bulundu. Bu yüksek oranın nedeni çalışmamız retrospektif olduğundan geçmiş yıllarda 6. ayda HBV DNA yüksek düzeylerde saptanmasına rağmen tedaviye devam edilerek remisyonun sağlanması ve bu hastalarda komplians sorununun düzeltilmesidir. Lamivudin kullanan hastalarda 6. ay HBV DNA düzeyi 300 kopya/ml'den fazla ve az olan hastaların laboratuvar değerlerinin, demografik ve klinikopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Beş yıldan uzun süre lamivudin kullanan 18 hastada, HBsAg negatifleşmesi (%4 ve %2,6) ve anti-HBs antikor pozitifleşmesi (%4 ve %1,3) öncesinde interferon ve lamivudin ikili tedavi alanlarda daha yüksek oranda saptanmasına rağmen, 5 yılın sonunda HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi ise (%66 ve %55) lamivudin tekli tedavi alanlarda daha fazlaydı. Beş yıl sonunda lamivudin direnci (YMDD mutasyonu) lamivudin tekli tedavi alan 3, interferon ve lamivudin ikili tedavi alan 4 hastada gelişti.

Kendi serimizde oral antiviral direnç oranları lamivudin alan hastalarda 24 ay sonunda oldukça düşük (%6) olarak saptandı (11/183). Adefovir alan hastalarda ikinci yılın sonunda %7 (2/28) ve entekavir kullananlarda %3 (2/66) direnç geliştiği görüldü. Bizim serimizde tenofovir kullanan 64 kişide bu ilaca karşı direnç olduğuna ait bir bulgu gözlenmedi. Entekavir direnci gelişen hastalar daha önce lamivudin kullanmıştı ve bir tanesinde gösterilmiş YMDD mutasyonu vardı.

Tablo 2. Lamivudin kullanan hastalarda 6. ay HBV DNA düzeyi 300 kopya/ml'den fazla ve az olan hastaların laboratuvar değerlerinin, demografik ve klinikopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Parametre	6. Ay	6. Ay	p
	HBVDNA <300 kopya/ml Olan Hastalar (n:55)	HBVDNA >300 kopya/ml Olan Hastalar (n:20)	
Yaş (yıl)	52±13	51±16	0,8
Erkek/kadın	39/16	15/5	0,62
Sirozlu hasta sayısı	21	10	0,51
Fibrozis evresi	3,7	4	0,54
Lamivudin kullanım süresi (ay)	26	23	0,44
HBeAg serokonversiyonu	6/7 (%85)	1/4 (%25)	0,17
Primer yanıtı hasta sayısı	0	6	0,0002
ALT normalizasyonu (<49 U/L)	%92	%85	0,56
12. ay HBVDNA <300 kopya/ml hasta (%)	%80	%60	0,14
24. ay HBVDNA <300 kopya/ml hasta (%)	%62	%66	0,85
HBsAg negatifleşmesi	%3	0	
HBsAg serokonversiyonu	% 1.8	0	

Çalışmamızda lamivudin sonrası tenofovir monoterapisine geçilen 14 hastadan lamivudin direnci (YMDD mutasyonu) saptanan 2 hastada, tenofovir monoterapisi ile HBV DNA saptanabilir düzeyin altına inmiştir. Olgularımızda lamivudine direnç varlığı tenofovir yanıtını etkilememiştir. Lamivudin direnci olmayan ve tenofovirle geçilen diğer hastaların tamamında da tenofovir monoterapisi ile 12. ve 24. ayda HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına indiği gözlenmiştir. Lamivudin sonrası tenofovir monoterapisi alan hastaların laboratuvar değerleri, demografik ve klinikopatolojik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası tenofovir monoterapisine geçilen 14 hastada 1-2 yıllık tedaviler ile HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi sırasıyla %81 ve %85'dir. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası tenofovir monoterapisi alan hastaların laboratuvar değerleri, demografik ve klinikopatolojik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Lamivudin sonrası entekavir monoterapisine geçilen 4 hastanın birinde lamivudin direnci saptanmıştır. Bir yıllık

entekavir monoterapisi sonrası HBV DNA negatifleşmesi gerçekleşmemiştir.

İnterferon sonrası entekavire geçilen 8 hastada 2 yıllık tedavi ile %100 oranında HBV DNA saptanabilir düzeyin altına inmiştir. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası entekavir monoterapisine geçilen, lamivudin direnci saptanmamış 5 hastada HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi bir yıllık tedavi sonunda %80 ve iki yıllık tedavi sonunda ise %75 oranındadır.

Lamivudin sonrası adefovir monoterapisine geçilen 7 hastadan birinde lamivudin direnci vardı ve adefovir tedavisiyle birlikte bir yıl sonunda HBV DNA bu olguda saptanabilir düzeyin altına inmişti. Tüm bu hastalarda adefovir tedavisi ile 1-2 yıllık tedaviler ile HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi sırasıyla %100 ve %85 oranında görüldü. Bu hastaların uzun dönem takipleri devam etmektedir.

Lamivudin sonrası, adefovir tedavisine geçilen ancak HBV DNA düzeyi 1 yıllık tedavi ile 300 kopya/ml'nin üzerinde olan 5 hastada tenofovir monoterapisine geçildi ve bu

Tablo 3. Lamivudin sonrası tenofovir monoterapisi alan hastaların laboratuvar değerleri, demografik ve klinikopatolojik özellikleri

Parametreler	Lamivudin	Lamivudin Sonrası Tenofovir
Hasta sayısı	14	14
Kullanım süresi (ay)	29,7	9,4
ALT normalizasyonu (<49 U/L)	%83	%100
6. ay HBV DNA <300 kopya/ml (%)	%53	%66
12. ay HBV DNA <300 kopya/ml (%)	%66	%100
24. ay HBV DNA <300 kopya/ml (%)	%62	%100
Primer yanıtız	%14	0
HBeAg+ hasta	3	3
HBeAg serokonversiyonu	0	0
İlaç direnci	2	0

Tablo 4. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası tenofovir monoterapisi alan hastaların laboratuvar değerleri, demografik ve klinikopatolojik özellikleri

Parametreler	İFN+Lam ikili tedavi	İFN+Lam İkili Tedavi Sonrası Tenofovir
Hasta sayısı	14	14
Kullanım süresi (ay)	İFN 9/Lam 19	17,5
ALT normalizasyonu (<49 U/L)	%66	%76
6. ay HBV DNA <300 kopya/ml (%)	%53	%66
12. ay HBV DNA <300 kopya/ml (%)	%22	%81
24. ay HBV DNA <300 kopya/ml (%)	%18	%85
Primer yanıtız	0	0
HBeAg+ hasta	4	4
HBeAg serokonversiyonu	0	%25
İlaç direnci	0	0

İFN: İnterferon, LAM: Lamivudin

grupta bir olguda lamivudin direnci vardı. Ancak adefovir direnci hiçbir olguda gösterilemedi. Oniki ve 24 aylık tenofovir monoterapisi sonunda HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi hastaların tamamında gerçekleşti.

TARTIŞMA

Nükleot(z)id analoglarından entekavir ve tenofovir gibi ajanlar günümüzde kronik hepatit B tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Entekavir ve tenofovir potent HBV inhibitörleridir ve dirence karşı yüksek bariyere sahiptirler. Her iki ajan monoterapide güvenle seçilebilir (5-6). Ayrıca diğer nükleot(z)id analogu ajanlarla viral süpresyon açısından daha önce çoğu kez karşılaştırılmasına rağmen, entekavir ve tenofoviri birbirleriyle antiviral etkinlik açısından karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma yoktur.

Çalışmamız bir retrospektif data analizi olup entekavir ve tenofovir kullanan hastaların karşılaştırılması sonucunda bir yıllık tedavi sonunda benzer antiviral etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Literatürde iki grubu karşılaştıran ülkemizden sadece bir tane retrospektif data analizi mevcuttur. Bu çalışmada; naiv KHB hastalarında 48 haftalık entekavir ve tenofovir tedavisi sonrası antivirallerin etkinliği araştırılmış, virolojik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik yanıtlarını karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi aynı antiviral etkinliğe sahip olduğuna varılmıştır (7). Ayrıca ALT normalizasyonu, HBV DNA negatifleşmesi, serum HBV DNA ortalama düşme düzeyi, HBeAg serokonversiyon oranları bizim çalışmamızla oldukça benzer saptanmıştır.

HBeAg pozitif ve negatif hastalarda ideal tedavi son noktası, anti-HBs antikör serokonversiyonu veya serokonversiyon olmadan sürekli HBsAg kaybıdır. Fakat bu oran yılda yaklaşık %1-2 gibi düşük düzeyde olduğu için HBeAg pozitif hastalarda sürekli HBeAg serokonversiyonu ve saptanamayan HBV DNA düzeyi tatminkar bir son noktadır. HBeAg serokonversiyonu değişik çalışmalarda farklı oranlarda gösterilmektedir. Literatürde entekavir tedavisi alan hastalarda 1 yıllık tedavi sonunda HBeAg serokonversiyonu %15-21 arasında, tenofovir kullananlarda ise %21-50 oranında saptanmıştır (2,4-6,9-12). Çalışmamızda HBeAg serokonversiyonu bu oranlardan daha yüksek bulunmuştur. Biz bu yüksekliği, HBeAg pozitif olgu sayısının az olmasına bağladık.

Çalışmamızda entekavir ve tenofovir kullanan naiv hastalardan yalnızca entekavir kullanan bir hastada HBsAg serokonversiyonu sağlandı. Yapılan bir çalışmada entekavir kullanan HBeAg pozitif olgularda HBsAg negatifleşmesi 1 yılın sonunda %2, HBeAg negatif hastalarda ise < %1 bulunmuştur (9). Faz 3 çift kör randomize bir çalışmada entekavir kullanan naiv hastalarda HBsAg negatifleşmesi

48 hafta sonunda %2 olarak bildirilmiştir (6). HBeAg pozitif hastalarda 1 yıllık tedavi sonunda HBsAg negatifleşmesi %2, 2 yılın sonunda %5 ve lamivudin refrakter olgularda ise %1,4 oranında saptanmıştır (10). Farklı bir çalışmada 96 haftalık entekavir tedavisi ile HBsAg kaybı %5 ve HBsAg serokonversiyonu %2 oranında saptanmıştır (11). Çalışmamızda HBsAg serokonversiyonu e antijeni pozitif olguda gerçekleşmiştir.

Çalışmamızda 1 yılın sonunda ALT normalizasyonu; entekavir grubunun %91'inde, tenofovir alan hastaların %80'inde sağlandı ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Güzelbulut ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ALT normalizasyonu %79,2 ve %85'ti (7). Diğer çalışmalar incelendiğinde; entekavir için bu oran HBeAg pozitif hastalarda %68-89, HBeAg negatif hastalarda %78-94, tenofovir için ise HBeAg pozitif hastalarda %68, HBeAg negatif hastalarda %76 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular bizim çalışmamızla örtüşmektedir (2,4,6-11).

Viral süpresyon açısından bakıldığında çalışmamızda birinci yılın sonunda HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi entekavir grubunda %88, tenofovir grubunda %75 oranındaydı ve anlamlı fark yoktu. Serum ortalama HBV DNA düşme düzeyi ise entekavirde 6 log IU/ml iken tenofovirden 7 log IU/ml idi. Güzelbulut ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi (%87,5 ve %95), serum ortalama HBV DNA düşme düzeyi (6,9 log kopya/ml ve 6,8 log kopya/ml) olarak bulunmuştur (7). Literatüre bakıldığında HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi entekavir için HBeAg pozitif hastalarda % 58-74, HBeAg negatif hastalarda %90-94 tenofovir için ise HBeAg pozitif hastalarda %76-83, HBeAg negatif hastalarda %93-97 olarak bulunmuştur. Serum ortalama HBV DNA düşme düzeyi ise entekavir için HBeAg pozitif hastalarda 6,9 log IU/ml, HBeAg negatif hastalarda 5,2 log IU/ml iken tenofovir için HBeAg pozitif hastalarda 6,2 log IU/ml, HBeAg negatif hastalarda 4,6 log IU/ml idi (2, 4, 6-11). Bizim çalışmamızda tenofovir grubunda daha fazla düşüş olmasının bu grupta başlangıçtaki viral yükün fazlalığıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Entekavir ve tenofovir kullanan hastalarda %17-25 oranında kompiyans kötü olarak saptandı. Her iki grup tedavi uyumu ve yan etki açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı gibi ilacı kesecek düzeyde ciddi yan etki gözlenmemiştir. Literatürde, entekavir ve tenofovirin etkinlik ve güvenilirliğini araştırılan çalışmalarda en sık görülen yan etkiler bulantı, halsizlik-yorgunluk ve baş ağrısı olarak bildirilmektedir (12). Bizim çalışmamızda, hem entekavir hem de tenofovir alan hastalarda, en sık gözlenen

yan etki halsizlik olarak tespit edildi. Demirtürk ve ark. retrospektif çalışmalarında yan etki görülme sıklığını entekavir grubunda %39,4 ve tenofovir grubunda ise %53,8 saptanmıştır (13). Yapılan çift kör randomize faz 3 çalışmasında tenofovir kullanan hastaların %74'ünde yan etki gözlemlenmiş ve %6'sı ciddi yan etki olarak raporlanmıştır (11). Chang ve arkadaşlarının yaptığı çift kör randomize çalışmada entekavir kullanan hastaların %86'sında yan etki görülmüş ve %8'nin ciddi yan etki olduğu ortaya konmuştur (6). Literatür verileri değerlendirildiğinde entekavir ve tenofovir çok az ciddi düzeyde yan etki gözlenen ilaçlar olarak görülmektedir. Bizim çalışmamıza göre entekavir ve tenofovir benzer sıklıkta yan etki gösteren, kolay tolere edilen, ilaca bağlı ciddi yan etki görülmeyen ilaçlardır.

Lamivudin kullanan 75 naiv hastada ortalama 26 ay tedavi ile HBeAg serokonversiyonu %63 oranında sağlanmıştır. Bu oldukça yüksek bir oran olup literatürde 1 yılın sonunda HBeAg serokonversiyonu %16-34 arasında olup 5 yılın sonunda %50'ye kadar çıkabildiği bildirilmiştir (2, 8, 14). Primer yanıtızlık %7 ile literatürden daha yüksek oranda görüldü. Avrupa tedavi rehberine göre lamivudin kullanan hastalarda primer yanıtızlık nadir olarak görülmektedir ve bu hastalarda komplians sorgulanması önerilmektedir (4). Literatürde farklı çalışmalarda 1 yıllık lamivudin tedavisi sonunda HBsAg kaybı %1'in altında, iki yıllık tedavi sonrasında ise %3'tür (2,4,8,10). Bu veriler, ortalama 26 aylık tedavi alan hastalarımızla uyumludur.

Yapılan çalışmalarda lamivudin kullanılan hastalarda birinci yılın sonunda ALT normalleşmesi HBeAg pozitif hastalarda %41-75, HBeAg negatif hastalarda %62-79, HBV DNA'nın saptanabilir kopyanın altına inmesi ise HBeAg pozitif hastalarda %36-44, HBeAg negatif hastalarda %60-73 olarak bulunmuştur (2,4,8). Çalışmamızda naiv lamivudin kullanan hastalarla ilgili elde edilen sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla benzer olup, merkezimizde direnç testlerinin yapılamıyor olması bu çalışmanın limitasyonu olarak değerlendirilmelidir.

Lamivudin kullanan naiv hastalarda 6. ay HBV DNA düzeyi 300 kopya/ml'den fazla ve az olan hastalar irdelendiğinde; HBeAg serokonversiyonu HBV DNA düzeyi 300 kopya/ml'den az olan grupta çok daha yüksek oranda gözlemlendi. Bu grupta antiviral yanıtın daha iyi olması, viral replikasyonun daha fazla baskılanmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz (6).

Beş yıldan uzun süre lamivudin kullanan 18 hastanın yarısında, öncesinde veya beraberinde interferon kullanım öyküsü vardı. HBsAg negatifleşmesi ve anti-HBs antikor pozitifleşmesi öncesinde interferon ve lamivudin ikili tedavi alanlarda daha yüksek oranda saptanmasına rağmen,

ilginç olarak 5 yıl sonunda HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi ise lamivudin tekli tedavi alanlarda daha fazlaydı fakat istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Beş yılın sonunda lamivudin direnci (YMDD mutasyonu) lamivudin tekli tedavi alan 3, interferon ve lamivudin ikili tedavi alan 4 hastada gelişti. Interferon ve lamivudin kombinasyonunda direnç oranının azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Lau ve ark. interferon ve lamivudin kombinasyon tedavisi alan grupta %4, tek başına lamivudin alan hastalarda %27 YMDD mutasyonu bulmuşlardır (15). Bizim çalışmamızda direnç oranlarının kombinasyon tedavi grubunda daha fazla saptanması hasta sayısının az olması ve merkezimizde direnç testlerinin rutin olarak uygulanamıyor olması ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Direnç gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri de tedavi süresidir. Lamivudin kullanım süresinin artmasıyla direnç gelişim oranı da artmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda lamivudin kullanımında bir yıllık %14-32 ve beş yıllık %60-70 direnç gelişimi bildirilmiştir. Entekavire karşı gelişen direnç oranı naiv hastalarda beş yılda %1-2 arasında bildirilmektedir. Lamivudin dirençli hastalarda entekavir kullanıldığı zaman 1. yıl %6, 2. yıl %14, 3. yıl %30'ü aşan direnç görülmektedir. Adefovir kullanımında direnç gelişimi ise bir yıllık %0, üç yıllık %5,9 ve beş yıllık %29 oranında bildirilmektedir (2,4,8,9). Kendi serimizde oral antiviral direnç oranları lamivudin alan hastalarda 24 ay sonunda %6 ile oldukça düşük olarak saptandı. Aynı şekilde, 2 yılın sonunda adefovir alan hastalarda %7 ve entekavir kullananlarda %3 direnç geliştiği görüldü. Bizim serimizde tenofovir karşı direnç gözlenmedi. Entekavir direnci gelişen hastalar daha önce lamivudin kullanmıştı ve bir tanesinde gösterilmiş YMDD mutasyonu vardı. Çalışmamızda direnç oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir. Bunun nedeni merkezimizde direnç testlerinin rutin olarak uygulanamıyor olması ve lamivudine veya diğer antivirallere karşı direnç geliştiği düşünülen bazı hastalara direnç testinin yapılmaması olabilir. Çünkü serolojik, biyokimyasal ve virolojik yanıtı olarak antiviral tedaviye devam eden hastaların bazılarında tekrar ALT ve/veya HBV DNA düzeylerinde yükselme olmuş ve muhtemelen dirençli kabul edilerek tedavi değişikliğine gidilmiştir. Direnç testi yapılarak kesin tanı konulmadığından, bu hastalarda virolojik ve/veya biyokimyasal alevlenmenin nedeni kesin olarak bilinmemektedir.

Tedavi rehberlerinde lamivudin direncinde önerilen lamivudine tenofovir veya adefovir eklenmesidir (4,5). Bizim çalışmamızda lamivudin sonrası tenofovir monoterapisine geçilen 14 hastadan lamivudin direnci (YMDD mutasyonu) saptanan 2 hastada da tenofovir monoterapisi ile HBV DNA saptanabilir düzeyin altına indi. Bizim olgularımızda

lamivudine direnç varlığı tenofovir yanıtını etkilememiştir. Retrospektif kohort bir çalışmada lamivudin dirençli olgularda tenofovirin etkinliği değerlendirilmiş ve olguların %79'unda HBV DNA düzeyinin tespit edilemeyecek düzeylere geldiği bulunmuştur. Lamivudine direnç varlığı tenofovire yanıt açısından belirleyici faktör olarak görülmemiş ve lamivudin dirençli olgularda tenofovirin tek başında yeterli ve 'add on' stratejisinin gereksiz olduğu sonucuna varılmıştır (16). Bizim çalışmamızda da lamivudin direnci saptanan ve lamivudin yanıtı olmayan olgularda tenofovir monoterapisi ile yüksek oranlarda başarı sağlanmıştır.

Lamivudin sonrası entekavir monoterapisine geçilen 4 hastanın birinde lamivudin direnci saptandı ve 1 yıllık entekavir monoterapisi sonrası HBV DNA negatifleşmesi gerçekleşmedi. Lamivudin dirençli hastalarda entekavir kullanımını sınırlandıran durum çapraz direnç gelişmesidir. Osborne ve ark. yaptığı bir çalışmada naiv hastalarda 5. yılda entekavir direnci %1,2 iken, lamivudin dirençli hastalarda entekavir direnci 1. yılda %6,2, 5. yılda %47 ve 6. yılda %51 olarak bildirilmiştir. Bu yüksek direnç oranlarından dolayı lamivudin dirençli olgularda entekavir tedavisi önerilmemektedir (9).

Çalışmamızda interferon sonrası entekavire geçilen hastalarda ikinci yılın sonunda HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi hastaların tamamında sağlanmış olup sonuçlar naiv entekavir alan grupla benzer özellik gösterdi. Literatürde interferon yanıtı olmayan ya da interferon tedavisi sonrası nüks gözlenen hastalarda entekavir tedavisiyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Interferon yanıtı olmayan hastalarda entekavir, yüksek antiviral etkinlik nedeniyle uygun bir seçenek olabileceğini düşünmekteyiz.

Lamivudin sonrası adefovir monoterapisine geçilen 7 hastadan birinde lamivudin direnci vardı. Adefovir tedavisiyle birlikte bir yıl sonunda HBV DNA bu olguda saptanabilir düzeyin altına inmişti ve adefovir tedavisinin 21. ayında hala HBV DNA negatifliği devam etmekteydi. Tüm bu hastalarda adefovir tedavisi ile 1-2 yıllık tedaviler ile HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi sırasıyla %100 ve %85 olarak görüldü. Lamivudin dirençli hastalarda tedaviye adefovir eklenmesi Amerikan ve Avrupa tedavi rehberlerinde önerilmektedir (4, 8). Yapılan çalışmalarda

lamivudin dirençli olgularda kombine tedavinin adefovir direnci gelişimi açısından monoterapiye üstünlüğü gösterilmiştir. Ancak ALT normalleşmesi ve HBV DNA inhibisyonu açısından fark gösterilememiştir (17). Lamivudin dirençli hastalarda adefovir yerine, antiviral etkinliği bakımından üstünlüğü kanıtlanmış olan tenofovir kullanılması önerilmektedir (11).

Literatürde daha öncesinde lamivudin ve adefovir sonrası tenofovire geçilen hastalarda 12 aylık tedavi sonrası HBV DNA'nın saptanabilecek düzeyin altına düşmesi adefovir genotipik direnç yokluğunda %90, adefovir direnci olanlarda %33 olarak bulunmuştur. Tüm tedavi süresinde değerlendirildiğinde 400 kopya/ml' nin altında HBV DNA adefovir direnci olmayan olgular için %100, adefovir direnci varlığında ise %52 sıklığında bildirilmiştir (16). Başka bir çalışmada lamivudin tedavisi ile virolojik aktivasyon gösteren ve ardından başlanan adefovir tedavisine yetersiz virolojik yanıtı olan olgularda tenofovir ile hızlı virolojik yanıt elde edilebildiği gösterilmiştir (18). Biz de çalışmamızda tenofovir monoterapisinin, adefovire yanıtı olmayan veya suboptimal yanıtı olan hastalarda dahi yüksek etkinlikte olduğu gözlemledik.

Çalışmamızın tek merkezli olması, HBeAg negatif kronik hepatit B hasta sayısının çok fazla olması, hastaların değişik zamanlarda değişik tedaviler almasından dolayı tedavi gruplarının homojen olmaması çalışmamızı sınırlandıran faktörlerdir. Merkezimiz üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir kurum olduğu için, hastaların daha önce değişik merkezlerde değişik tedaviler almış olması ve geçmiş verilerinin eksikliği, merkezimizde direnç testlerinin rutin olarak uygulanamaması çalışmamızın eksik yanlarından biridir.

Sonuç olarak entekavir ve tenofovir antiviral tedaviye naiv KHB'li hastalarda tedavi yanıtları, antiviral etkinliği, yan etki ve komplians bakımından benzer özellik gösteren, güvenilir, yan etki profili düşük, kolay tolere edilebilen ve etkin nükleotid analoglarıdır. Bu nedenle monoterapiye seçkin ilaçlardır. Tenofovir, lamivudin dirençli hastalarda yüksek etkinliğe sahip olup ilk seçenek ilaçtır. Lamivudine direnç varlığı tenofovir cevabını etkilememektedir. Tenofovir monoterapisi, adefovire yanıtı olmayan veya suboptimal yanıtı olan hastalarda dahi yüksek etkinliktedir.

KAYNAKLAR

1. Eddleston ALWF and Dixon B. Interferons in the treatment of chronic viral infection of the liver, 1st edit, UK, Pennine Press. 1990; 56-61.
2. Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. N Eng J Med 2008; 359: 1486-500.
3. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). J Hepatol 2003; 39(Suppl 1): S3-25.
4. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009; 50: 227-42.

5. Look ASF, Mc Mahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
6. 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: 1001-10.
7. Güzelbulut F, Ovünç AO, Çetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepato-gastroenterology* 2012; 59: 477-80.
8. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1315-41.
9. Osborne M. Safety and efficacy of entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. *Infect Drug Resist* 2011; 4: 55-64.
10. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir the therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133: 1437-44.
11. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-55.
12. Khungar V, Han SH. A systematic review of side effects of nucleoside and nucleotide drugs used for treatment of chronic hepatitis B. *Curr Hepatitis Rep* 2010; 9: 75-90.
13. Demirtürk N, Demirdal T. Yüksek genetik bariyerli antivirallerle tedavi edilen kronik hepatit B hastalarında gözlenen yan etkiler. *Yeni Tıp Dergisi* 2011; 28: 146-9.
14. Zhang YY, Chen EQ, Yang J, et al. Treatment with lamivudine versus lamivudine and thymosin alpha-1 for e antigen-positive chronic hepatitis B patients: a meta-analysis. *Virol J* 2009; 6: 63.
15. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95.
16. Van Bömmel F, Man R.A, Wedemeyer H et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010; 51: 73-80.
17. Snow A, Thibault V, Qi X, ve ark. Combination of adefovir dipivoxil and lamivudine prevented of ADV resistance mutations in chronic hepatitis B patients with Lam resistant HBV. *Gastroenterology* 2005; 128: 945-53.
18. Van Bömmel F, Zöllner B, Sarrazin C, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006; 44: 318-25.