

# **KRONİK B HEPATİTİ: ORAL ANTİVİRAL İLAÇLARLA TEDAVİ**

## **Bir vaka eşliğinde klinik değerlendirme**

Prof. Dr. Yılmaz Çakaloğlu, Türk Karaciğer Vakfı Başkanı

Dünyada yaklaşık 250 milyon, Türkiye’de ise 2.5 milyon insan kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonludur (1,2). HBsAg pozitif, kronik HBV enfeksiyonlu bu popülasyonun %15-40’ı ömür boyunca siroz ve/veya hepatoselüler karsinoma (HSK) gibi ciddi patolojilere maruz kalma riski altındadır. Her yıl yaklaşık 1 milyon insan HBV’ye bağlı siroz komplikasyonları ve karaciğer kanseri yani HSK nedeniyle ölmektedir. Tedavi edilmemiş kronik B hepatitinde 5 yıllık kümülatif siroz gelişmesi sıklığı %10-20 arasındadır. Siroz gelişmiş hastalarda yıllık HSK gelişmesi sıklığı %2-5 civarındadır(3). Bugün için onaylı ve rutin kullanımda olan tedavi seçenekleri; iyi seçilmiş, sınırlı sayıda hastada kullanılan **Pegile İnterferon alfa-2a (PegIFN)** ve hemen her hepatit B hastasında etkili ve çok yaygın olarak kullanılan **oral antiviral (OAV) nükleoz(t)id analogları (NA)** olarak **Entecavir (ETV)**, **Tenofovir dispropoksil fumarat (TDF)** ve **Tenofovir alafenamid (TAF)** ilaçlarıdır. Bu yazıda başlıktaki kapsam dışında kaldığı için PegIFN tedavisi üzerinde durulmayacaktır.

OAV ilaçlar etkili bir şekilde HBV replikasyon döngüsünün görece geç evresinde, HBV DNA polimeraz sentezini inhibe ederek HBV replikasyonunu baskılar, ancak tedaviden asıl beklentimiz olan viral eliminasyonu sağlamaz. Uzun süreli ve etkili viral baskılanma (HBV DNA negatifliği), kronik B hepatitli hastalarda siroz ve sirozun komplikasyonlarını ve hepatoselüler karsinoma (HSK) riskini belirgin şekilde azaltır ancak ortadan kaldırmaz. Özellikle sirozlu ve görece ileri fibrozlu hastalarda HSK riski tedaviye rağmen, azalmış olsa da devam eder (3, 4). Mevcut tedaviler ile zor, hastaların ancak %10 kadarında ulaşılan bir hedef olan HBsAg negatifliği sonrası da, özellikle ileri fibrozu olan ve sirozlu hastalarda HSK takibi gerekir (3, 4).

Bir diğer önemli veri dünyadaki kronik HBV enfeksiyonluların ancak %10’una tanı konulmuş olması ve tedavi edilmesi gerekenlerin de sadece %5-10’unun ilaçla tedavi aldığı gerçeğidir (1,2). Yeni ve daha etkili ilaçlara ihtiyaç olduğu açıktır. Özellikle hepatit C tedavisinde %100’e yakın oranlarda kür sağlayan antiviral ilaçların geliştirilmesi, tedavisi çok daha zor da olsa, HBV için benzer etkinlikte ve küratif tedavilerin mümkün olabileceği konusunda itici güç olmuştur. Buradaki en önemli kazanım HBV replikasyon döngüsünün çok iyi bilinmesi ve bunun değişik kademelerde etkili olabilecek antiviral ilaçların geliştirilmesine imkan sağlamasıdır.

### **Mevcut İlaçlarla Tedavi**

Bugün için sahip olduğumuz ilaçlar ile kronik B hepatiti tedavisinin amaçlarını; viral replikasyonu devamlı olarak baskılayarak (sürekli HBV DNA negatifliği ile) karaciğer hastalığının ilerlemesine, siroz ve HSK gelişmesine engel olmak, mevcut hastalığın gerilemesini ve karaciğer fonksiyonlarının iyileşmesini sağlamak, ayrıca kronik hepatit B’li kişilerin bulaşma kaynağı

olmalarını önlemektir (3,5,6). Universal aşı uygulaması ile birlikte OAV ilaçların etkin kullanımı 2030 yılı itibarı ile kronik HBV enfeksiyonunun eliminasyonu amacı için sahip olduğumuz en etkili silahlarımızdır (3-6). Çok sayıda ilaç içinde ETV,TDF ve TAF ilk tercih edilecek oral antivirallerdir. Diğer oral antiviraller (lamivudine, telbvudine ve adefovir DF) geri planda kalmıştır ve artık pek kullanılmamaktadır. Tablo-1’de hepatit B tedavisi için ruhsatlı ilaçların kronik B hepatiti tedavisindeki etkinliği verilmiştir (5).

**Tablo-1 Onaylanmış ve İlk Tercih Olan Antiviral İlaçların Naif İmmun-Aktif Kronik B Hepatiti Hastalarındaki Terapötik Etkinliği (Bire bir karşılaştırma sonuçları değildir).**

<b>HBeAg pozitif</b>	<b>Peg-IFN***</b>	<b>Entecavir*</b>	<b>Tenofovir DF*</b>	<b>Tenofovir AF**</b>
HBV DNA (IU/ml) baskılanması	%30-42(<2.000-40.000) %8-14 (<80)	%61(<60)	%76 (<60)	%73(<29)
HBeAg kaybı	%32-36	%22-25	-	%22
HBeAg serokonvers.	%29-36	%21-22	%21	%18
ALT Normalleşmesi	%34-52	%68-81	%68	%67
HBsAg kaybı (%11 tedavi sonrası 3. yılda)	%2-7	%4-5	%8	%1
<b>HBeAg negatif</b>				
HBV DNA (IU/ml) baskılanması	%43 (<4.000 IU/ml) %19 (<80 IU/ml)	%90(<60)	%93(<60)	%90(<29)
ALT normalleşmesi	%59	%78-88	%76	%81
HBsAg kaybı	%4	%0-1	%0	%<1

\*Entecavir ve Tenofovir DF sonuçları genellikle 2 veya 3 yıl devam eden çalışmalara aittir. \*\*48 haftalık tedavi

\*\*\* 12 aylık tedavinin bitiminden 6 ay sonraki sonuçlardır.

Kronik B hepatiti tedavisinde öncelikle direnç gelişme riski olmayan veya çok düşük olan ve kuvvetli antiviral etkiye sahip OAV ilaçların (Tablo-1) tercih edilmesinin sebebi, uzun süreli kullanımda hastaların büyük çoğunluğunda etkili HBV DNA baskılanmasının sağlanması, görece çok az yan etkilerinin olması ve tek tablet alınması şeklindeki kullanım kolaylığıdır (3,5,7). Söz konusu bu tedavi yıllarca devam eder, bazı hastalarda ise ömür boyudur. Peki mevcut ilaçlarla

tedavinin eksikliği, yetersizliği veya sorunları nelerdir; (I) Tedavinin uzun süreli hatta ömür boyu olmasının yol açtığı uyum ve ilaç temin etme sorunları, (ii) Özellikle HBeAg pozitif hastaların bir kısmında yeterli cevabın alınamaması (düşük oranlarda HBeAg kaybı veya HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu olması ve bazı hastalarda HBV DNA negatifliğinin sağlanamaması), (iii) Az da olsa OAV ilaçın kesilmesini gerektiren yan etkiler ve en önemlisi (iiii) HBsAg kaybı veya HBsAg/anti-HBs serokonversiyonu oranlarının, yani fonksiyonel k r n çok düşük (uzun sürede %5-10 arası) olması şeklinde sıralanabilir (7-10). Örneğın Buti ve ark. (11) ok merkezli ve 437 hastanın ortalama 7 yıl uzun süreli TDF tedavisini değerlendirmiş; direnç gelişen hasta olmadığını, ciddi (grade 3, 4) yan etki sıklığının %1, serum kreatinin değerinde  $\geq 0.5$ mg/dl artış saptanan hasta sayısının 10 (%1.7) olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmanın bir diğer ilginç bulgusu HBeAg pozitif hastalarda HBeAg ve HBsAg kaybının sırasıyla %54.5 ve %11.8 iken, anti-HBe pozitif hastalarda ise HBsAg kaybının sadece %0.3 (1/375) olmasıdır (11). Hızlanan yeni ilaç geliştirme çalışmalarında tekli veya daha yüksek olasılıkla birden çok ilaçla ulaşılması hedeflenen (ve mevcut ilaçlarla tatminkar sonuç alınamayan) son nokta ("*end-point*") fonksiyonel k r, yani kalıcı HBsAg kaybı veya HBsAg/anti-HBs dönüşümüdür.

**HBV'nin Fonksiyonel K r ;** (i) **Kalıcı HBsAg kaybı** (saptama sınırı  $< 0.05$  IU/ml gibi duyarlı ölçümlerle); anti-HBs pozitif veya negatif olabilir, (ii) **Kalıcı HBV DNA negatifliği** ("*undetectable*" HBV DNA veya HBV DNA  $< 10$  IU/ml) demektir. Bu virolojik yanıtla sıklıkla klinik düzelme ve ALT normalleşmesi eşlik eder. HBsAg kaybına rağmen hepatosit nukleusunda cccDNA ve integre HBV DNA azalarak da olsa varlığını sürdürür. Bu sebeple fonksiyonel k r sağlanmış hastalarda bile kendiliğinden veya immunos presyon sonucu HBV reaktivasyonu görülebilir (10, 12). Yapılan alışmalar fonksiyonel k r sağlanan hataların prognozunun daha iyi olduğunu, siroza ilerleme, dekompanseasyon ve HSK komplikasyonu gelişmesi riskinin daha da azaldığını göstermektedir. Toplam 188.316 hasta içeren çok yeni bir meta-analizde HBsAg seroklirensi ile hastalığın gidişi arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir. HBsAg seroklirensi olanlarda toplam RR (relatif risk) dekompanseasyon için 0.28, HSK için 0.30 ve karaciğer nakli veya ölüm için 0.31 bulunmuştur(13).

### **Oral Antiviral İlaçlarla Hepatit B Tedavisinin Etkinliği**

Tablo-1'de OAV ilaarın etkinliği ile ilgili görece kısa süreli çalışmaların sonuçları verilmiştir. Yaklaşık 10 yılı bulan uzun süreli tedavi alanların takip sonuçlarına göre; gerek TDF gerekse ETV benzer etkinlikte olup; hastaların %94-99'unda HBV DNA baskılanırken (devamlı negatif veya  $< 60$  IU/ml), HBeAg pozitif hastaların %49-53'ünde HBeAg kaybı sağlanmış, ancak HBsAg kaybı veya serokonversiyonu yıllık %1 veya altında (10 yıllık %5-10 arası) bulunmuştur (7,14-17). Diğer taraftan başarılı OAV ilaç tedavisi ile sağlanan biyokimyasal ve klinik iyileşmeye rağmen, özellikle sirozlu hastalarda HSK riskinin devam etmesi en önemli sorunlardan birisidir ve hastaların düzenli takibini gerektirir. Her ne kadar uzak doğu kaynaklı yayınlarda TDF'nin HSK'yı

önlemede ETV'den daha etkili olduğu belirtilmiş ise de, Avrupa ve Asya kökenli geniş ve prospektif çalışmalarda arada anlamlı bir fark bulunamamıştır(18-23). Yakın zamanda yayınlanan ve birisi 35.785, diğeri 61.187 hastayı içeren iki ayrı meta-analizde ise TDF ile tedavi olanlarda HSK sıklığının ETV alanlara göre anlamlı derecede daha az olduğu (HR 0.75 ve 0.80) belirtilmiştir (24,25). Bu durumun izahı için, hasta gruplarının (özellikle karaciğer hastalığının şiddeti, evresi ve yandaş hastalıkların varlığı açısından) farklı olması, uzak doğuda daha erken ve çok miktarda ETV kullanan daha ciddi, ileri evre hastaların olması ve TDF'nin antitümör etkili interferon-lambda-3'ü (IFN-λ3) indükleyici etkisi gibi olası nedenler üzerinde durulmaktadır (23).

### **Nükleoz(t)id Analogları (NA) Ne Kadar Emniyetlidir?**

ETV ve TDF 10 yıldan fazla bir süredir kronik B hepatiti tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla deneyim sonuçları, 10 yılı aşkın kullanımlarında ciddi ve ilacı kesmeyi gerektiren yan etkilerin oldukça seyrek olduğu şeklindedir (7-9). Gerek faz 3 ruhsatlandırma çalışmalarında, gerekse naif hastalarda uzun süreli tedaviye dayanan gerçek yaşam verilerinde TDF ve ETV oldukça iyi bir güvenlik profili sergilemiştir. İlaç kesilmesi (%1-2 civarında) ve nefrotoksisite oranları (%1.5-3.0 arası) son derece düşüktür ve aralarında anlamlı bir fark yoktur (7-9, 26-30). Dekompense sirozlu hastaları içeren faz 2 çalışmada ETV ve TDF iyi tolere edilmiştir (31). Her iki ilaçta büyük oranda böbrekle atıldığı için, renal yetersizliği olanlarda (GFR<50ml/dk olunca) doz ayarlaması gerekir. Bu hepatit B tedavisinde kullanılan bütün nükleoz(t)id analogları için geçerlidir. Özellikle HIV ("*Human Immunodeficiency Virus*") veya HIV+HBV'li hastalarda ve zamanla sadece HBV enfeksiyonlu olanlarda uzun süreli TDF tedavisine bağlı daha çok toksik etkiler rapor edilmeye başlanmıştır (8). Bunlar nefrotoksisite (proksimal renal tübülopati), Fanconi sendromu, kemik mineral dansite bozuklukları ve son derece nadir olarak bildirilmiş laktik asidozdur (7-9). Geniş serilerde nefrotoksisite ve osteomalasi sık olmasa da, çok sayıda hastada ve uzun süre, çoğu kez ömür boyu kullanımı düşünülen TDF ile görülen bu yan etkiler önemsenmelidir (32).

### **Nükleoz(t)id Analoglarına Bağlı Toksisite ve Mekanizmaları**

Nükleoz(t)id analogları HBV DNA polimeraz sentezini inhibe eden antiviral etkileri ile viral replikasyonu baskırlar. Bunu yaparken insan nükleer DNA polimerazı üzerine etkileri ihmal edilecek kadar azdır. Ancak düşük düzeyde de olsa insan mitokondrial DNA (mtDNA) polimerazını inhibe edici etkileri vardır. mtDNA replikasyonunun baskılanması mitokondrial disfonksiyona ve oksijenasyonun bozulması sonucu laktik asid birikmesine ve reaktif oksijen türevlerinin oluşmasına yol açar. Mitokondrial fonksiyonun önemli olduğu organlar etkilenir ve miyopati, nefropati, nöropati, hepatik (mikro)steatoz, pankreatit, makrosiztoz ve laktik asidoz gibi komplikasyonlar oluşabilir (8,9). Nefropati sonucu hipofosfatemi ve kemik mineral yoğunluğu azalması ortaya çıkabilir.

**Nefrotoksisite:** Adefovir (ADV) kullanan HIV hastalarında gözlenen nefrotoksisite sebebiyle TDF alan hastalarda benzer etkiler olabileceği düşünülmüş, ancak yukarıda belirtildiği gibi özellikle kronik B hepatiti hastalarında korkulan olmamıştır. TDF ile ilgili nefrotoksisite ilk olarak HIV enfeksiyonlu hastalarda dikkati çekmiş, 2001-2006 arasında kapsayan FDA yan etki raporlama kayıtlarına göre 164 TDF alan HIV hastasında TDF nefrotoksisitesinin uç noktası olan Fanconi sendromu rapor edilmiştir (33). Başlangıçta HIV tedavisinde kullanılan diğer ilaçların rolü üzerinde durulmuş, ancak daha sonra TDF ve plasebo alan grupların karşılaştırıldığı (HIV riski olan damar içi ilaç kullananlarda profilaktik TDF kullanımı) çalışmada GFH (Glomerüler Filtrasyon Hızı), TDF alan grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur (34). Ayrıca klinik saha çalışmaları verileri giderek artan şekilde TDF renal toksik etkilerini destekleyen bulgular ortaya koymuştur.

TDF mitokondriden zengin renal proksimal tübül hücrelere basolateral membran tarafından aktif transport (hOAT-1 ve hOAT-3, hOAT "*human organic anion transporter*") mekanizmaları ile taşınır. Bu hücrelerde biriken TDF kalıcı tübül hasara ve **mitokondrial toksisiteye** yol açarak enerji üretiminin azaltır ve bu hücrelerin fonksiyonların bozar. Bunun sonucunda glomerüllerden filtre edilmiş olan elektrolitler ve küçük moleküllerin (sodyum, potasyum, glikoz, amino asitler, fosfor, klorid, bikarbonat, üre ve kalsiyum) geri emilimi bozulur. Hipofosfatem, fosfatüri ve hipokalsemi gelişir. Diğer taraftan defektif tübül sekresyon kreatinin düzeyinin artışına ve GFH azalmasına sebep olur (35-37). Böbrek fonksiyonları normal olanlarda bu etkiler silik kalır ve daha az görülürken, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi yandaş hastalıkların varlığında veya nefrotoksik ilaçların kullanımı durumunda daha belirgindir (37, 38).

**Kemik Toksisitesi:** Diğer taraftan TDF alan HIV hastalarında kemik mineral yoğunluğunun (KMY) belirgin şekilde azaldığı ve bunun nefrotoksisite ile birlikte olduğu gösterilmiştir (36,37). Bu tabloya **hipofosfatemik osteomalasi** denir. Başlangıçta kompensatuvar olarak parathormon (PTH) düzeyi artarak KMY'yi korumaya çalışır. Uzun süren etki sonunda KMY açısından önemli dengeler daha da bozularak kemik dokusu kaybına, osteopeni ve osteoporozu sebep olurlar (39). TDF tedavisi alan hastalar renal ve kemik toksisitesi açısından en azından 3-6 ayda bir kreatinin, eGFH, üre, ürik asit, kalsiyum, fosfor, vitamin D, alkalen fosfataz ve gerekirse PTH testleri ile takip edilir. İdrarda proteinüri araştırılır. Erken tanı halinde TDF kesilir, ETV'ye ya da yeni ilaç TAF'a geçilirse renal fonksiyonlarda düzelme olabilir (37-39).

### **Tenofovir Alafenamide (TAF)**

TAF, TDF gibi bir nükleotid analogudur (NA) ve HBV yaşam döngüsünde pregenomik RNA'nın HBV DNA'ya "*reverse transcription*" işlemini inhibe ederek etkili olur. HBV DNA sentez edilemez, replikasyon durur. TAF'ın plazmada daha stabil olması ve aktif metabolitlerini karaciğere daha etkili şekilde ulaştırması, çok daha düşük dozlarda TDF kadar antiviral etkiye sahip olmasını, daha düşük sistemik maruziyet ("*exposure*") sebebiyle de renal ve kemik sistemi ile ilgili yan etkiler açısından daha emniyetli olmasını sağlar (40-42). Deneysel veriler ve "*in*

vitro" çalışmalarda TAF'nin TDF kadar oral AV etkinliği gösterilmiş ve 25mg/gün tek doz kullanımı en etkili ve farmakokinetik olarak uygun ve güvenli doz olarak belirlenmiştir (42, 43).

**VAKA SUNUMU (1):** 66 yaşında erkek, emekli öğretmen, Çanakkale'de yaşıyor.

-1994 kan bankasında tarama; HBsAg pozitif. Ege Ü tıp Fakültesinde karaciğer biyopsisi ve diğer icellemelerden sonra; "sIFN-alfa + Zadaxin (Thymosin alfa) tedavisi" yapılmış.

-Ardından sırasıyla EPIVIR- ZEFFIX (Lamivudine) ve HEPSERA (Adefovir) tedavileri uygulanmış.

-Son 10 yıldır Tenofovir DF (önce orijina preparatlı, son yıllarda jenerikler) alıyor...

**Mayıs 2019;** Belinde, sırtında ve bacaklarında ağrılar (kemik erimesi tanısı almış)

-1.71m, 71kg. FM bulguları normal. Yürümekte güçlük çekiyor.

-Son yapılan testlerde böbrek fonksiyonlarının bozuk olduğu söylenmiş...

-**Kreatinin 1.3-1.4mg/dl, eGFR 53.4 ml/dk, Fosfor 1.5mg/dl ve proteinüri (273 mg/dl).**

-Hastanın karaciğer testleri ve diğer rutin biyokimyası normal. AFP normal. RF normal.

-**HBV DNA PCR negatif**, HBeAg, anti-HBs, anti-HDV, anti-HCV ve anti-HIV negatif.

-HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBe ve anti-HAV IgG pozitif. US: Renal parankimal hastalık?

-Kemik Yoğunluğu Ölçümü: **Osteopeni ve belde osteoporoz** (omurga; T skoru -3.2)

**Yandaş hastalık:** Hipertansiyon (Delix 2.5mg 1x1 alıyor).

Hastaya yüksek kreatinin düzeyi, düşük eGFH (<60 ml/dk), hipofosfatemi ve proteinürü bulguları ile TDF'ye bağlı nefrotoksisite (**proksimal renal tübülopati**) tanısı kondu. KMY ölçümü ile **hipofosfatemik osteomalazi** tanısı konarak TDF kesilip, yerine **Tenofovir Alafenamide (TAF)** başlandı. Ayrıca neurentine, kalsiyum, D vitamini ve B kompleks vitaminleri verildi.

**VAKA SUNUMU (2):** Ekim 2019; TAF tedavisinin 6. ayında;

-Hasta kendini daha iyi hissediyor. Ağrıları ve halsizliği azalmış. Yürümesi düzelmiş.

-Rutin biyokimya ve karaciğer testleri normal.

-Total protein 7.8, Albumin 4.4g/dl, NA 144, K 4.5mmol/L, BUN 16mg/dl,

**Kreatinin 1.17 mg/dl, eGFR 65 ml/dk, P 2.63 mg/dl, Ca 9.5 mg/dl, VitD3 29.4pg/ml.**

**İDRAR ANALİZİ**

**Spot idrar(mg/dl)**

**24 saatlik idrar(mg)**

**Mayıs**

**Ekim**

**Mayıs**

**Ekim**

-Kreatinin

39.8

34.1

1074.2

1015.7

- Mikroalbumin

83.2

20.1

212.2

63.4

-Proteinüri(mg/L)

273

88.4

696.2

277.2

-GFR (ml/dk)

53.7

65.0

(İdrar volümü 3150ml/gün)

**Yorum:** Hastada TAF tedavisinin 6. ayında bir çok laboratuvar parametrede düzelme ve klinik iyilik hali görüldü. On yılı aşkın TDF olmak üzere toplam 20 yıla yakın bir süre NA tedavisi alan hastada oluşan nefropati ve osteomalazinin iyileşmesi uzun süre alabilir. Gerek uzun süreli ADF-TDF tedavisi, gerekse hipertansiyon gibi ek bir etkenin bulunması nefropatinin tamamen düzelmesine engel olabilir. Diğer taraftan 6 aylık sürede sağlanan düzelme gözardı edilmeden düzenli takipler sürdürülmelidir.

Bu veriler TDF'nin 1/12 dozu ile benzer antiviral etkinliğe ve daha iyi bir güvenlik profiline sahip bir ilacı gösterir. TDF ve TAF'nin hepatosit içinde dönüştüğü ve TVF'nin aktif formu olan Tenofovir Diphosphate (TVF-DP) etkili düzeyi TDF ile 300mg ile sağlanırken, TAF bunu 25mg ile yapabilmektedir. Sonuç olarak TAF ile, TDF tedavisi sırasında renal proksimal tübüler hücreler ve vücudun diğer bölgelerinde TVF ve metabolitlerinin aşırı şekilde birikerek mtDNA üzerine olumsuz etkisi sonucu ortaya çıkan özellikle renal ve kemiklere yönelik toksik etkilerinin önüne geçilmiş veya önemli oranda azaltılmış olacaktır.

TAF'ın yemekle beraber veya yemek sonunda 25mg/ün (tek tablet) alınması önerilir. Kreatinin klirensi <15ml/dk olmadıkça doz ayarlaması gerekmez. Çocuklarda, gebelerde ve emziren annelerde kullanımı konusunda yeterli deneyim yoktur. Kompanse sirozda doz ayarlaması gerekmez, dekompanse sirozda kullanımı önerilmemektedir (41, 43). TAF'ın barsaklardan emiliminde P-gp ("*P-glycoprotein*") ve BRCP ("*breast cancer resistance protein*") aktif rol oynar. TAF ile birlikte P-gp ve BRCP inhibitörleri veya indükleyicileri ilaçlar kullanıldığında kan düzeyi artabilir veya azalabilir(44). Bu durum TAF'ın terapötik aktivitesini etkileyebilir. Bu ilaçların birlikte alınmamasına dikkat edilmelidir.

### **Tenofovir Alafenamide Faz III Çalışmaları**

TAF ile yapılan ilk faz 3 çalışmada 873 HBeAg pozitif hastada (%26'sı NA tedavisi - deneyimli), radomize olarak 2:1 oranı ile TAF 25mg/gün ve TDF 300mg/gün verilmiş ve 48. haftada sağlanan cevaplar; sırasıyla TAF ve TDF için HBV DNA <29 IU/ml olması %64 ve %67, ALT normalleşmesi %72 ve %67, HBeAg kaybı %14 ve %12, HBsAg kaybı %1 ve %0.3 olarak bulunmuştur(44). Tedavinin 96. hafta sonuçları ise sırasıyla TAF ve TDF için HBV DNA <29 IU/ml olması %73 ve %75, ALT normalleşmesi %75 ve %68, HBeAg kaybı %22 ve %18 ve HBsAg kaybı %1 ve %1 bulunmuştur (45, 46).

Eşzamanlı yapılan bir diğer faz 3 çalışmada 426 HBeAg-negatif hastaya (%21'i NA ilaç tedavisi deneyimli) TAF 25mg/gün ve TDF 300mg/gün tedavisi 2:1 randomize olarak başlanmış ve 48 hafta sonunda sağlanan cevaplar; sırasıyla TAF ve TDF için HBV DNA <29 IU/ml olması %94 ve %93, ALT normalleşmesi %83 ve %75 bulunmuş, HBsAg kaybı ise olmamıştır (46). Bir önceki çalışmada olduğu gibi tedavinin 96. haftası sonuçlara bakıldığı zaman; TAF ve TDF alan gruplarda

sırasıyla HBV DNA <29 IU/ml olması %90 ve %91, ALT normalleşmesi %81 ve %71 ve HBsAg kaybı %1 ve %0 bulunmuştur (47). Bu iki faz 3 çalışmanın sonuçlarına göre antiviral etkinlik açısından TAF ve TDF arasında anlamlı bir fark yoktur. Ancal ALT normalleşmesi TAF grubunda anlamlı olarak daha fazladır. Bu faz 3 çalışmaları sonunda TAF 25mg/gün doz olarak FDA onayı almış ve kreatinin klirensi <15ml/dk olmadıkça doz ayarlaması gerekmediği belirtilmiştir (48). Faz 3 çalışmalara ait 96. hafta virolojik ve biyokimyasal sonuçlar Tablo-2’de verilmiştir.

Bu iki faz 3 çalışmada TAF alan hastalarda renal fonksiyon ve kemik dansitesi üzerine olumsuz etkilerin anlamlı derecede daha az olduğu saptanmıştır. HBeAg pozitif hastalarda GFR’de ortalama azalma TAF alanlarda -0.6 ml/dk iken TDF alan grupta -5.4 ml/dk’dır (p<0.0001). HBeAg negatif hastalarda ise GFR’de ortalama azalma TAF grubunda -1.8ml/dk ve TDF grubunda -4.8 ml/dk’dır (p=0.004) (17,18). Diğer taraftan kalça ve omurga kemik mineral yoğunluğu ölçümünde TAF ve TDF gruplarında arasındaki fark HBeAg pozitif grupta %1.88 (p<0.001), HBeAg negatif grupta ise %1.64 (p<0.0001) bulunmuştur (49). Daha ayrıntılı ve anlamlı olan 96. hafta incelemesinde; TAF (25mg, 866 hasta) ve TDF’nin (300mg, 432 hasta) KMY üzerine etkileri araştırıldığında KMY’deki azalma sırasıyla kalçada %0.33 ve %2.51 (p<0.001) ve omurgada %0.75 ve %2.57 (p<0.001) bulunmuştur (50). Üstelik KMY ölçümlerine göre TAF ile TDF arasındaki kemik kaybı farkı 48 haftadan 96 haftaya daha da artmıştır.

**Tablo-2 TAF ile faz 3 çalışmalarında 96. hafta virolojik ve biyokimyasal yanıt oranları (51)**

	HBeAg pozitif (873 hasta)			HBeAg negatif (425 hasta)		
	TAF 25mg	TDF 300mg		TAF 25mg	TDF 300mg	
<b>HBV DNA(&lt;29 IU/ml)</b>	%73	%75		%90	%91	
<b>ALT normalleşmesi</b>	%75	%68	p<0.02	%81	%50	p< 0.04
<b>HBeAg kaybı</b>	%22	%18		-	-	
<b>HBeAg/anti-HBe sk.</b>	%18	%12		-	-	
<b>HBsAg kaybı</b>	%1	%1		%0.4	%0	
<b>HBsAg/anti-HBs sk.</b>	%1	%0		%0.4	%0	

### **Tenofovir Alafenamide ile Diğer Klinik Çalışmalar ve Sonuç**

HIV ile infekte ve 144 haftaya kadar TAF (300 hasta) ve TDF (333 hasta) içeren antiretroviral tedavi (ARVT) alanlarda, TAF kemik mineral yoğunluğu ve renal biomarkerlar üzerine çok daha az hastada olumsuz etki yapmış, renal proksimal tübülöpato gelişen hasta



sayısı TDF grubunda 4 iken TAF grubunda sıfır bulunmuştur. Diğer taraftan bu yan etkiler yüzünden TDF alan 12 hastada tedavi kesilirken, TAF grubundaa ilaç kesilen hasta olmamıştır ( $p<0.001$ ) (52). HBV mono-infeksiyonlu KBH hastalarında uzun süreli TAF tedavisi sonuçları bilinmemekle beraber, bildirilen güvenlik profili sebebiyle TAF daha ön plana çıkan bir OAV ilaçtır. TDF kesilip TAF başlanan hastaların çoğu HIV literatürüne aittir. Toplam 96 haftayı bulan tedavide TDF kesilip TAF almaya başlayan hastalarda TDF almaya devam edenlere göre proteinüri, albuminüri, proksimal renal tübüler fonksiyon ve kemik mineral yoğunluğu açısından belirgin düzelmeler olduğu rapor edilmiştir (53). Bütün bu veriler TAF'ın TDF'ye göre daha iyi bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermektedir. Antiviral etkinlik ise benzerdir. Toplam 9322 (TAF alan 6360 hasta, TDF alan 2962 hasta) HIV vakasına dayanan 26 klinik çalışmanın ortak analizinde; proksimal renal tübülopati gelişen hasta sayısı TDF grubunda 10 iken TAF grubunda sıfırdır ( $p<0.001$ ) ve renal yan etkilere bağlı ilaç kesilmesi TDF grubunda 14 hastada, TAF alanlarda ise 3 hastada ( $p<0.001$ ) söz konusu olmuştur (54).

Teorik olarak TAF, TDF'nin indike olduğu, HBV tedavisi veya profilaksisi için kullanıldığı bütün hasta gruplarında kullanılabilir. Özellik renal fonksiyonlar açısından ilave risk faktörlerine sahip başta karaciğer nakli hastaları olmak üzere bütün organ nakli hastalarında, diabetes mellitus ve/veya hipertansiyon gibi renal fonksiyonları olumsuz yönde etkileyen hastalıkları olanlarda tercih edilmelidir denilebilir. Karaciğer nakli sonrası 51 ve 52 hastalık 2 ayrı çalışmada TAF alanlar ile diğer NA ilaçlarla (TDF, ETV ve LMV) devam eden gruplar karşılaştırıldığında TAF ile tedavinin renal fonksiyonlar üzerine anlamlı olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir(55,56). Bir başka retrospektif çalışmada karaciğer nakli sonrası uzun süreli (ortalama 6.5 yıl) OAV ilaçla HBV profilaksisi yapılan 79 hastanın 18'inde (%23) kronik renal hastalık evresinde ilerleme, 14'ünde (%18) ise serum kreatinin düzeyinde 0.3mg/dl ve üzerinde artış olduğu saptanmış, TAF alan hastaların hiç birinde renal fonksiyon değerlerinde bozulma görülmemiştir(57).

AASLD ve EASL kılavuzlarında TAF, ETV ve TDF ile birlikte kronik B hepatiti tedavisinde ilk aşamada önerilen OAV ilaçlardan birisi konumundadır ve özellikle renal ve kemik toksisitesi yönünden riskli olanlarda, ya da TDF tedavisi sırasında bu yan etkiler ortaya çıktığında tercih edilecek ilaçtır (3,5). Ülkemizde önce belirli kısıtlamalarla SGK ödeme kapsamına alınan TAF, 2020 yılı Haziran ayında alınan en son kararlar ile ETV ve TDF yanı sıra kronik B hepatiti tedavi indikasyonları olan her hastada kısıtlamalar olmaksızın ilk ilaç olarak kullanılma imkanına kavuşmuştur. Ancak TAF tedavisinin özellikle tercih edilmesinin önerildiği hasta grupları söz konusudur(Tablo-3)(58). Bu hastalarda tedavi seçiminde daha titiz davranılmalıdır.

Kronik B hepatiti tedavisinde yeni ilaçlarla ilgili araştırmalar devam etmektedir. Amaç kombine tedavilerle yüksek oranlarda fonksiyonel kür sağlamaktır. Çok sayıda yeni ilaç faz çalışmaları aşamasındadır. Bazılarında faz 3 çalışmalara başlanmıştır. Bize düşen görev mevcut etkili oral antiviral ilaçlarla hastalarımızı tedavi ederek siroz ve komplikasyonlarının ve

hepatoselüler karsinoma gelişmesinin önlenmesidir. Yıllarca süren bu tedavide düzenli takip ve doğru yaklaşımlar ile yan etkilerin önlenmesi ve hasta için en iyi tedavinin uygulanması son derece önemlidir.

### **Tablo-3 Hepatit B virusuna bağlı karaciğer hastalıklarında TAF tedavisi indikasyonları\***

<b>Kemik ve böbrek hastalığı riski :</b>	Yaş >50 yıl, özellikle >60 yıl Hemodiyaliz hastaları GFH <60ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (KBH kategori 3-5) Postmenapozal dönemdeki kadınlar Obez hastalar (VKİ >30kg/m <sup>2</sup> )
<b>Böbrek patolojisi riski olanlar:</b>	Hipertansiyon Tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus Kardiyovasküler hastalıklar Sigara Vitamin D eksikliği riskinde olanlar Böbrek hastalığı aile hikayesi Sistemik Lupus Eritematosus Multipl miyeloma
<b>Kemik patolojisi riski olanlar:</b>	Kemik kırığı(kırıkları) hikayesi Hiperparatiroidi Astım bronşiale Gastrointestinal patolojiler (Crohn, Çölyak hast, vb) Hematolojik ve onkolojik hastalıklar Hipogonadizm (Turner/Klinefelter sendromu, amenore) Endokrin hastalıklar (Cushing sendromu vb)
<b>Böbrekler için toksik ilaçlar:</b>	Kalsinörin inhibitörleri, antibiyotikler, NSAID, antikoagulanlar
<b>Kemik toksisitesi için riskli ilaçlar:</b>	Kronik steroid kullanımı, tiroid hormon (L-thyroxine), steroid yapılı hormonlar(medroksiprogesteron, LH-RH agonistleri, aromatoz inhibitörler, antipsikotik/antikonvülzif/ antiepileptik ilaçlar, metotreksat, antasidler, proton pompa inhibitörleri
<b>Siroz veya organ nakli hastaları:</b>	TDV veya ETV alanlarda TAF'a geçilebilir.
<b>ETV tedavisi altında direnç*:</b>	TAF tedavisine geçilebilir.
<b>ETV tedavisi yetersizliği:</b>	TAF eklenebilir veya TAF'a geçilebilir.

\*Kaynak 56'dan bazı eklerle hazırlanmıştır. TAF: Tenofovir Alafenamide, GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, NSAID: "Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs", ETV: entecavir

## KAYNAKLAR

- 1) Lok ASF. Hepatitis B treatment: What we know now and what remains to be researched. *Hepatoloji* 2019; 3: 8-19.
- 2) Asselah T, Loureiro D, Boyer Nathalie and Mansouri A. Targets and future direct-acting antiviral approaches to achieve hepatitis B virüs cure. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 883-92.
- 3) EASL 2017 CPG on the management of hepatitis B virüs infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-98.
- 4) Varbobitis I, Papatheodoridis G. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *CMH* 2016; 22: 319-326.
- 5) Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ et al. Update on prevention, diagnosis and treatment of hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 1560-1599.
- 6) Tabak F, Yurdaydin C, Kaymakoglu S et al., and Guidelines Study Group VH. Diagnosis, management and treatment of hepatitis B virus infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. *Turk J Gastroenterol.* 2017 Dec;28(Suppl 2):73-83. doi: 10.5152/tjg.2017.19.
- 7) Buti M, Barciela-Riverio M, Esteban R. Long-term safety of nucle(t)side analogue therapy in hepatitis B. *Liver Int* 2018; 38(suppl 1): 84-89.
- 8) Kayaaslan B, Güner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World J Hepatol* 2017; 9: 227-241.
- 9) Lampertico P, Chan HLY, Janssen HLA, et al. Review article: Long- term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016; 44: 16-34.i
- 10) Martinez MG, Villeret F, Testoni B, Zoulim F. Can we cure hepatitis B virüs with novel-direct acting antivirals? *Liver Int* 2020; 40(suppl 1): 27-34.
- 11) Buti M, Tsai N, Peterson J, Flisiak R, Gurel S, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chrnic hepatitis B virüs infection. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1457-1464.
- 12) Cornberg M, Lok ASF, Tarrault NA, Zoulim F, and the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B- Report from the 2019 EASL-AASLD HBV treatment endpoint conference. *J Hepatol* 2020; 72: 539-557.
- 13) Anderson RT, Choi HSJ, Lenz O, et al. Association between seroclearance of HBsAg and long-term clinical outcomes of patients with chronic HBV infection: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.041>.
- 14) Buti M, Roade L, Rivierio-Breciela M and Esteban R. Optimal management of chronic hepatitis B receiving nucleos(t)ide analogues. *Liver Int* 2020; 40(suppl 1): 15-21.
- 15) Marcellin P, Wong DK, Sievert W, et al. Ten-year efficacy of tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virüs infection. *Liver Int* 2019; 39: 1868-75.
- 16) Wong WW, Pechivanoglou P, Wong J, et al. Antiviral treatment for treatment-naive chronic hepatitis B: Systemic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Systematic Reviews* 2019; 8: 207-22.

- 17) Papatheodoridis GV, Sydsa V, Dalekos G, Yurdaydin C, and et al. Eight-year survival in chronic hepatitis B patients under long-term entecavir or tenofovir therapy is similar to the general population. *J Hepatol* 2018; 68: 1129-1136.
- 18) Choi J, Kim HJ, Lee J, et al. Risk of HCC in patients with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B: A Korean nationwide study. *JAMA Oncol* 2019; 5: 30-36.
- 19) Yip T C-F, Wong V W-S, Chan H L-Y, et al. Tenofovir is associated with lower risk of HCC than entecavir in patients with chronic HBV infection in China. *Gastroenterology* 2020; 158: 215-225.
- 20) Kim SU, Seo YS, Kim MN, and et al. A multicenter study of entecavir vs tenofovir on prognosis of treatment-naive chronic hepatitis B in South Korea. *J Hepatol* 2019; 71: 456-464.
- 21) Papatheodoridis GV, Delakos GN, İdilman R, et al. Similar risk of HCC during long-term entecavir or tenofovir therapy in Caucasian patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2020; 16: S0168.
- 22) Gordon SC, Zhou Y, Li J, et al. Effect of treatment of hepatitis B patients with tenofovir disoproxil or entecavir on risk of hepatocellular cancer death in a U.S. cohort. *J Hepatol* 2019; 70: e147.
- 23) Wong G L-H, Lampertico P. Residual risk of HCC during long-term oral nucleos(t)ide analogues (NUCs) in patients with CHB-Is one NUC better than the other? *J Hepatol* 2019; 71: 453-55.
- 24) Liu HL, Hayden JC, Ryan PM, et al. Tenofovir treatment has lower risk of HCC than entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *Liver Cancer* 2020; 9: 468-476.
- 25) Choi W-M, Choi J and Lim Y-S. Effects of tenofovir vs entecavir on risk of HCC in patients with chronic HBV infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; in press...
- 26) Zuo SR, Zuo XC, Wang CJ, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of entecavir vs tenofovir for the treatment of chronic hepatitis B infection. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 288-97.
- 27) Marcellin P, Heathcote EJ, Berg T, et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate on renal function in CHB patients in three global randomized trials. *J Hepatol* 2011; 54(suppl 1): 361-368.
- 28) Chang TT, Gish RG, Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2006; 354: 1001-1010.
- 29) Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2008; 359: 2422-2455.
- 30) Pan CQ, Chan S, Trinh H, et al. Similar efficacy and safety of tenofovir in Asian and non-Asians with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5524-5531.
- 31) 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: 62-72.
- 32) Wong G L-H, Seto W-K, Wong V W-S, et al. Review article: Long-term safety of oral anti-viral treatment for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 730-737.
- 33) Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: Review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22: 99-103.
- 34) Martin M, Vanichseni S, Suntharasami P, et al. Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study-Thailand, 2005-2012. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 716-24.
- 35) Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat* 2011; Article ID 354908, 11 pages.

- 36) Perazella MA. Tenofovir-induced kidney disease: an acquired renal tubular mitochondriopathy. *Kidney International* 2010; 78: 1060-1063.
- 37) Casado JL. Renal and bone toxicity with the use of tenofovir: Understanding at the end. *AIDS Rev* 2016; 18: 59-68.
- 38) Soto K, Campus P, Manso R, et al. Severe acute kidney injury and double tubulopathy due to dual toxicity caused by combination antiretroviral therapy. *Kidney Int Rep* 2019; 4: 494-99.
- 39) Mateo L, Holgado S, Marinosa ML, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 1271-1279.
- 40) Gibson AK, Shah BM, Nambiar PH and Schafer JJ. Tenofovir Alafenamide *Ann Pharmacother* 2016; 50: 942-52.
- 41) Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJM. Tenofovir Alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of HIV. 2016; 125: 63-70.
- 42) Ogawa E, Furusyo N, Nguyen MH. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B: design, development and place in therapy. *Drug Design Development and Therapy* 2017; 11: 3197-3204.
- 43) Tenofovir Alafenamide; Highlights of prescribing information. 28 Feb 2019.
- 44) Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic HBV infection. *J Hepatol* 2015; 62: 533-40.
- 45) Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, noninferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185-195.
- 46) Agrawal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for HBV infection. *J Hepatol* 2018; 68: 672-81.
- 47) Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:196-206.
- 48) U.S. Food and Drug Administration approves Gilead's Vemlidy (tenofovir alafenamide) for the treatment of chronic HBV infection. November 10, 2016.
- 49) Agarwal K, Fung S, Seto WK, Lim Y, Gane E, Janssen H, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-positive, chronic hepatitis B: efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol* 2017;66(Suppl 1):S478.
- 50) Seto W-K, Asahina Y, Brown TT, et al. Improved bone safety of tenofovir alafenamide compared to tenofovir disoproxil fumarate over 2 years in patients with chronic HBV infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018, Article in Press...
- 51) Byrne R, Carey I and agarwal K. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: rationale and clinical trial evidence. *Ther Adv Gastroenterol* 2018; 11:1-12.
- 52) Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:211-218.
- 53) Raffi F, Orkin C, Clarke A, Slama L, Gallant J, Daar E, et al. Brief Report: Long-term (96-week) Efficacy and Safety After Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) to Tenofovir

- Alafenamide (TAF) in HIV-infected, Virologically Suppressed Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:226-231.
- 54) Gupta SK, Post FA, Arribas JR, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs tenofovir disoproxil fumarate: A pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS* 2019; 33: 1455-65.
- 55) Gane EJ, George B, Ray-Chaudhuri D, et al. Safety and efficacy at 1 year in post-liver transplant patients with chronic kidney disease receiving tenofovir alafenamide for HBV prophylaxis. AASLD Meeting 2018, November 9-13, San Francisco.
- 56) Perumpail R, Khemichian S, Lakhoo K, et al. Tenofovir alafenamide for HBV prophylaxis post-liver transplantation is associated with improved renal function: An interim analysis of a multicenter real-world experience. *J Hepatol* 2019; 70: e1-e44.
- 57) Saab S, Song D, Challita Y, et al. Long-term outcome with oral therapy in liver transplant recipients with hepatitis B. *Clin Transpl* 2019; 12: e13740.
- 58) Charlton MR, Alam A, Shukla A, et al. An expert review on the use of tenofovir alafenamide for the treatment of chronic HBV infection in Asia. *J Gastroenterol* <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01698-4>.

**Prof.Dr. Yılmaz Çakaloğlu**

Gastroenteroloji-Hepatoloji Uzmanı

**Türk Karaciğer Vakfı Başkanı**

Tel +90 542 891 0151, [ycoglu@gmail.com](mailto:ycoglu@gmail.com)