

KRONİK HEPATİT B VE KRONİK HEPATİT C'DE TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI*

Gaye USLUER

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

ÖZET

Kronik hepatitler (kronik hepatit B ve kronik hepatit C) morbidite ve mortaliteleri açısından önemli sağlık problemleridir. Günümüzde her iki virusun oluşturduğu kronik infeksiyonun tanısında sorunlar yaşanmaktadır. Laboratuvar testlerinde standardizasyonun olmaması yanında tanı amaçlı uygulanan karaciğer biyopsi sonuçlarının farklı merkezlerce farklı rapor edilebilmesi sorun oluşturmaktadır.

Kronik hepatitlerin tanımlanması sonrasında tedavi kararı, hangi tedavinin uygulanacağı ve tedavi sonrası izlem önem taşımaktadır. Hepatit B virusunda görülen mutasyonlar tedavi kararını etkilediği gibi, tedaviye yanıtı da değiştirmektedir. Hepatit C virusu ile ilgili önemli problemler arasında farklı genotiplerin kronikleşme potansiyelinin farklı olması ve tedaviye yanıt farklılıkları yer almaktadır.

Hem kronik hepatit B'de hem de kronik hepatit C'de tedavinin köşe taşı interferonlar olup, pegile interferonların kullanıma girmesi ile sonuçlar daha iyi gibi olsaydı da gelecekte yeni tedavi stratejilerine gereksinim olduğu görülmektedir.

Anahtar sözcükler: hepatit B, hepatit C, kronik hepatit, tedavi

SUMMARY

Diagnosis and Treatment Approaches of Chronic Hepatitis B and Chronic Hepatitis C

Chronic hepatitis (chronic hepatitis B and chronic hepatitis C) are important medical problems according to their morbidity and mortality rates.

Nowadays, there are diagnostic problems in these infections. There is no standardization in diagnostic laboratory tests and in reporting of liver biopsy results.

There are a lot of questions about these infections and their treatment: "who must be treated, which therapy is better and how must be done their surveillance?" The mutations of hepatitis B affect the choice of treatment, and also response to therapy. In hepatitis C virus, the probability of chronicity are different between genotypes. Their response to treatment are different also.

The main-stone are interferons in the treatment of chronic hepatitis B and C infections. Treatment results are better with pegylated interferons. But we need new treatment strategies for both hepatitis B and hepatitis C infections.

Keywords: chronic hepatitis, hepatitis B, hepatitis C, treatment

Yazışma adresi: Gaye Usluer, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

Tel.: (0222) 239 95 77, (0532) 451 32 49

e-posta: gusluer@ogu.edu.tr

Alındığı tarih: 16.09.2005, revizyon kabulü: 13.10.2005

*20. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde Kahvaltılı Oturum-7 sunumu (22-26 Mayıs 2005, Antalya).

Kronik hepatit B ve kronik hepatit C dünyada önemli medikal problemlerden biri olup, ciddi morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Bu yazıda kronik hepatit B ve kronik hepatit C infeksiyonlarında tanı ve tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

KRONİK HEPATİT B

Tanı-Kronik HBV infeksiyonu tanısında HBsAg pozitifliğinin 6 aydan daha uzun süreden beri devam ediyor olması ve ALT yüksekliği esas olarak alınmalıdır. HBV replikasyonunu gösteren diğer testlerin de (HBeAg ve serum HBV-DNA) antiviral tedavi başlanılmadan önce istenilmesi gerekmektedir.

HBeAg negatif olan hastalarda, serum ALT değerleri normale daha ileri araştırma yapılmasına gerek yoktur. Buna karşılık HBeAg negatif, ancak serum ALT değerleri yüksek olan hastalarda serumda HBV-DNA araştırılmalıdır. Hepatit C, hepatit D ve HIV testleri, koinfeksiyon açısından mutlaka yapılmalı, seronegatif kişiler hepatit A aşısı ile aşılanmalıdır. HBV-DNA, kronik hepatit B tanısında hasta serumunda kalitatif ve kantitatif olarak araştırılmalıdır.

- Hibridizasyon deneyleri: 1.5-50 pg/mL veya 10⁶ kopya/mL
- Signal amplification branched DNA (bDNA) deneyi: 10⁵ kopya/mL
- Polimeraz zincir reaksiyonu: 50-1000 kopya/mL.

HBV-DNA, HBeAg negatif kronik hepatitlerde de pozitif olabilmekle birlikte, miktarı HBeAg pozitif kronik hepatitlerden daha düşüktür. Serumda HBV-DNA düzeyinin >10⁵ kopya /mL olması, HBeAg negatif kronik hepatitleri inaktif taşıyıcılardan ayırmada sınır değerdir^(10,27). Yapılan çalışmalarda serum HBV-DNA düzeylerinin inaktif taşıyıcılık durumunda 10⁵ kopya/mL altında olduğu, fakat HBeAg negatif olan olgularda serum HBV-DNA düzeylerinin çok değişken olabildiği (10³⁻⁸ kopya/mL) gösterilmiştir^(32,33). HBV-DNA düzeylerinde dalgalanmalar olması nedeniyle de inaktif taşıyıcıları, HBeAg negatif kronik hepatitlerden ayıracak kesin bir ayırıcı değer bulunmamaktadır^(17,32).

KARACİĞER BİYOPSİSİ-Karaciğerdeki hasarın derecesinin gösterilmesi ve diğer karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesi için yapılmalıdır. Kronik hepatitlerde histolojik tanı etiyoloji, nekroinflamatuvar aktivitenin derecelendirilmesi, fibrozisin derecelendirilmesi ya da yaygınlığı belirlenmelidir. Histolojik bulgular, prognozu belirlemede de yararlıdır⁽⁵⁶⁾.

Kronik HBV infeksiyonlu hastaların izlemi

- HBeAg pozitif hastalarda ALT düzeyi yüksek ve kompanse karaciğer hastalığı varsa, 3-6 ayda spontan serokonversiyon

ile HBeAg-anti-HBe dönüşümü tedavi öncesinde gerçekleşir.

- Kronik hepatit B kriterlerine uyan hastalar (serum HBV-DNA >10⁵ kopya/mL ve sürekli ya da aralıklı ALT yüksekliği) karaciğer biyopsisi açısından değerlendirilmelidir.
- İnaktif HBsAg taşıyıcısı olan hastalarda, periyodik olarak karaciğer biyokimyasal testleri her 6-12 ayda araştırılmalıdır.

Tedavi-Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde amaç HBV replikasyonunun durdurulması, karaciğer hastalığının iyileşmesinin sağlanmasıdır. Tedaviye yanıtta istenen kriterler ALT değerlerinin normale dönmesi, serumda HBV-DNA'nın kaybolması, HBeAg'nin negatifleşmesi ve karaciğer histolojisinin düzelmesidir⁽²¹⁾.

İNTERFERON TEDAVİSİ- İnterferonlar (IFN) antiviral, antiproliferatif ve immunomodulatuvar etkisi olan ilaçlardır. İnterferon-alfa (IFN-alfa) HBV replikasyonunu suprese eder ve karaciğer hastalığında remisyonu sağlar. Ancak bu etkinlik seçici bir hasta grubuyla sınırlıdır.

1. HBeAg pozitif kronik hepatit B:

a. Persistan ya da intermittan ALT yüksekliği olan hastalar: Kronik hepatit B'de en sık karşımıza çıkan durumdur. Tedavi öncesinde ALT değerinin yüksek, buna karşın HBV-DNA değerinin düşük olması IFN-alfa tedavisine iyi yanıtta en önemli faktörlerdir^(28,39,50,54).

b. Normal ALT'li hastalar: Perinatal olarak infeksiyonu almış olan çocuklar ve genç erişkinlerde görülen seyirdir. IFN-alfa tedavisine virolojik yanıt bu grupta daha az olup, % 10'un altındadır^(22,52,54,61).

c. Çocuklar: IFN-alfa tedavisinin etkinliği erişkinlere benzerdir. ALT'si yüksek olan çocuklarda tedavi sonrası HBeAg klerensi % 30 civarındadır. Çocukların % 10'undan azında ALT düzeyleri normaldir^(52,61). Tedavi yan etkileri de erişkin hastalarla benzerdir.

2. HBeAg negatif kronik hepatit B:

Bu hastalarda HBeAg kaybı ya da serokonversiyon tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılmaz. Bu nedenle bu grupta tedaviye yanıt kriteri serumda HBV-DNA'nın kaybolması ve ALT değerlerinin normale dönmesidir. Ne tedavi öncesi faktörler, ne de IFN-alfa dozu tedaviye yanıtta belirleyicidir. Bu hastalarda tedavi süresinin daha uzun tutulması gerekmektedir (12 ay). Tedavi süresinin uzun tutulması yanıtı 2 kat arttırmaktadır^(11,35,40). Bu hastalarda tedavi sonrasında nüks daha sıktır. Başlangıçta yanıtı görünen hastaların da yaklaşık yarısında tedavi sonrası 5 yıl içinde nüks gelişir⁽⁷⁾. Daha uzun süreli tedaviler ile -örneğin tedavi süresinin 24 aya kadar uzatılması- kalıcı yanıt oranı da artmaktadır^(2,8,18,29).

3. IFN-alfa tedavisine yanıtız hastalar:

Birçok çalışmada bu hastalar yeniden IFN tedavisi aldıklarında da yanıtın son derece düşük olduğunu göstermiştir.

Ancak son bir çalışmada yeniden IFN tedavisi alan hastalarda HBeAg klerensinin % 33 olduğu, buna karşın tedavi verilmeyenlerde bu oranın % 10 olduğu şeklinde bir bilgi de bulunmaktadır^(18,29).

Tedavi dozları -IFN-alfa KHB'de erişkin hastalarda 5 MU/gün ya da 10 MU/haftada üç kez, çocuklarda ise 6 MU/m² -haftada üç kez ve maksimum doz 10 MU olmak üzere- kullanılmalıdır. Tedavi süresi HBeAg pozitif KHB hastalarında 16-24 hafta arasındadır. Bu hastalarda tedavi süresinin daha uzun tutulması ve yanıt oranlarıyla ilgili bilgi sınırlıdır^(3,19,31). Mevcut bilgiler ışığında HBeAg negatif KHB'li hastaların en az 12 ay süreyle tedavi edilmesi gerekmektedir. Daha uzun süreli tedavi yanıt oranını da arttırmaktadır.

IFN-alfa tedavisi sırasında her 2-4 haftada hastaların karaciğer testleri ve tam kan sayımları yinelenmelidir.

Pegile IFN-alfa ile yapılan çalışmalarda yanıtın standart IFN-alfa'dan daha fazla olduğu görülmektedir⁽¹⁹⁾.

LAMİVUDİN (Epivir-HBV, 3TC)

1. HBeAg pozitif KHB:

a. Persistan veya aralıklı ALT yüksekliği olan hastalar:

Üç klinik çalışmada toplam 731 naif hastaya 1 yıl süreyle lamivudin verildiğinde HBeAg serokonversiyonu (HBeAg'nin kaybolması, anti-HBe oluşumu, serumda HBV-DNA'nın negatifleşmesi) % 16-18 oranında saptanmış, buna karşın tedavi almayanlarda bu oran % 4-6 olarak görülmüştür. Histolojik düzelme, tedavi alan hastalarda % 49-56 oranında görülürken, tedavi almayanlarda % 23-25 olarak saptanmıştır. Takiben yapılan çok merkezli Asya çalışmasında ise HBeAg serokonversiyon oranlarının tedavi süresi uzatıldığında arttığı gösterilmiştir. Bir yıllık tedavide yanıt oranı % 17 iken, 2, 3, 4 ve 5 yıllık tedavilerde sırasıyla % 27, % 33, % 47 ve % 50 oranında yanıt alınmıştır^(4,13,38,53).

b. ALT düzeyi normal olan hastalar: Bu grupta lamivudin tedavisi verildiğinde bir yıllık tedavi sonrasında HBeAg serokonversiyonu % 10'dan daha az bulunmuştur^(6,25).

c. Çocuklar: Lamivudin KHB'li çocuklarda etkin ve güvenilir olarak bulunmuştur. Bir kontrollü çalışmada yaşları 2-17 arasında, ALT düzeyi normalin 1.3 katından daha yüksek olan 286 çocukta, çocuklar 2:1 oranında randomize edilerek lamivudin verildiğinde (maks 100 mg/gün) veya plasebo verildiğinde, 52.haftada HBeAg serokonversiyonu lamivudin alan hastalarda % 22, plasebo grubunda % 13 olarak bulunmuştur (p = 0.06). HBeAg kaybı ise sırasıyla % 26 ve % 15 olmuştur (p = 0.03)⁽²⁴⁾. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da tedaviye yanıtı belirleyici önemli faktör tedavi öncesi ALT düzeyleridir. Tedavi öncesi ALT düzeyleri normal, normalin 2-5 katı ve normalin 5 katından daha fazla olanlarda lamivudin tedavisine yanıt (HBeAg serokonversiyonu) sırasıyla

% 12, % 12, % 31 ve % 50 olarak bulunmuştur. Kontrol gruptaki serokonversiyon oranlarıysa sırasıyla % 14, % 7, % 12 ve % 24 bulunmuştur.

2. HBeAg negatif KHB hastaları:

HBeAg negatif olan KHB hastalarında da lamivudin yararlı bulunmuştur^(3,30). Bir çalışmada 24 hafta lamivudin tedavisi alan hastalarda virolojik ve biyokimyasal yanıt 54 hastanın 34'ünde (% 63) görülmüş, buna karşın plasebo grubunda 53 hastanın 3'ünde (% 6) benzer yanıt görülmüştür (p<0.001). Bir yıllık tedaviyi tamamlayan 54 hastada HBV-DNA negatifleşmesi PCR ile % 65 oranında, histolojik düzelme ise % 60 oranında saptanmıştır⁽⁵⁵⁾. Ancak hastaların büyük kısmında (~% 90) tedavi kesildiğinde nüks olması sorun olarak görülmektedir⁽²⁷⁾. Uzun süreli tedavinin bir başka istenmeyen sonucu lamivudine dirençli mutantların ortaya çıkmasıdır. 78 hastalık bir çalışmada, virolojik yanıt (HBV-DNA'nın kaybolması) 12 ayda % 77 iken, 24 ayda % 52'ye ve 36 aylık tedavide % 42'ye düşmüştür. Aynı hastalarda biyokimyasal yanıtlar sırasıyla % 90, % 63 ve % 53 olarak gösterilmiştir⁽³³⁾.

3. IFN-alfa tedavisine cevapsız hastalar:

IFN-alfa tedavisine yanıtı olmayan 238 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada hastalar randomize olarak lamivudin monoterapisi 52 hafta, lamivudin 8 hafta tek başına verildikten sonra lamivudin + IFN-alfa kombinasyonu 16 hafta süreyle veya tedavi verilmeksizin izlenmişlerdir. Lamivudin monoterapisi alan hastalarda HBeAg serokonversiyon oranı en yüksek bulunmuştur (% 18, % 12 ve % 13)⁽³⁴⁾. Bu çalışmada IFN-alfa tedavisine yanıtı olmayan grupta lamivudin tedavisine yanıtın naif hastalarla benzer olduğu, yenidoğan IFN-alfa + lamivudin kombinasyonunun monoterapiye üstün olmadığı gösterilmiştir.

İstenmeyen etkiler: Lamivudin iyi tolere edilen bir antiviral ilaçtır. Mevcut yan etkiler hafif ve geçici olup, ALT düzeyinde artışlar olabilir.

Lamivudin direnci: Lamivudin kullanımında en önemli sorun, tedavi sırasında dirençli mutantların ortaya çıkmasıdır. En sık görülen mutasyon tipi YMDD mutasyonudur^(15,30). Direnç gelişen olgularda serumda HBV-DNA'da pozitifleşme ya da düzeyinde artış görülür. Ancak aynı tablo tedaviye uyumsuzluğun sonucu olarak da görülebilir. Bir yıllık tedavinin sonucunda genotipik direnç % 14-32 oranında ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda 5 yıllık tedavinin sonucunda direnç oranının % 69'a çıktığı gösterilmiştir^(4,13,38,53). Lamivudine dirençli olgularda akut karaciğer hastalığının eksazerbasyonu veya hepatik dekompanseasyon görülebilir^(7,9,20).

Tedavi dozları: Normal renal fonksiyonu olan erişkinlerde (kreatinin klerensi >50 mL/min) ve HIV koinfeksiyonu olmadığında günlük 100 mg oral olarak alınmasıdır. Çocuklarda 3 mg/kg/gün olmak üzere maksimum günlük doz 100 mg/gün olmalıdır. Renal yetmezlikte doz

azaltılması yapılmalıdır. HIV koinfeksiyonlu hastalarda 2x150 mg günlük doz diğer antiretroviral tedavilere ek olarak verilmelidir.

Tedavi boyunca karaciğer enzimleri ve kantitatif HBV-DNA düzeyleri PCR ile her 3 ayda bir, HBeAg ve anti-HBe testleri tedavi süresince her 3-6 ayda bir bakılmalıdır. Bir yılın sonunda HBeAg serokonversiyonu gerçekleştiyse tedavi sonlandırılmalıdır. Tedavi sonrasında relaps, eğer tedaviye yanıt varsa, sonrasında tedavi 3-6 ay daha uzatıldığında azalmaktadır⁽¹²⁾.

ADEFOVİR

Adefovir dipivoksil (Hepsera) bir nükleotid analogudur. Primer olarak KHB'li hastalarda lamivudin direnci gelişenlerde monoterapide kullanılmaktadır. HBeAg pozitif ve HBeAg negatif enfeksiyonlu hastalarda, dekompanse sirozda, transplantasyon sonrasında tekrarlayan HB'de ve lamivudine dirençli olgularda kullanılmaktadır.

Kontrollü çalışmalarda günde 10 mg ya da 30 mg adefovir kullanıldığında, 48 haftalık tedavinin sonunda:

- Histolojik düzelme % 53
- Fibrozisde iyileşme % 41
- HBeAg serokonversiyonu % 12
- HBeAg kaybı % 24
- HBV-DNA azalma (<400 kopya/mL) % 21
- Normal ALT % 48 olarak saptanmıştır^(36,37).

Lamivudine dirençli mutantlarda adefovir kullanımı sonunda belirgin klinik düzelme ve HBV-DNA'da azalma olduğu gösterilmiştir^(5,44,46,47,48,59). Lamivudin tedavisinin kesilip adefovir tedavisine geçilmesi hepatik hastalıkta alevlenme yapmamaktadır⁽⁴⁵⁾. Karaciğer transplantasyonu yapılmış hastalar ile dekompanse sirozu olan hastalarda da lamivudine dirençli olgularda adefovirin etkin olduğu gösterilmiştir^(44,45,47,51).

İstenmeyen etkiler: Adefovire bağlı en sık rastlanılan istenmeyen etkiler kilo kaybı, baş ağrısı ve karın ağrısıdır. Transplant hastaları dışında, adefovir tedavisi alan hastalarda 144 haftanın sonunda renal toksisite görülme sıklığının yaklaşık % 4 olduğu görülmüştür⁽²³⁾. Renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması ve renal fonksiyonların izlenmesi gerekmektedir.

Adefovir tedavisi alan hastalarda 144 haftalık tedavinin sonunda direnç gelişimi nadirdir^(57,60). Bir çalışmada 48, 96 ve 144 hafta kullandıktan sonra kümülatif dirençler % 0, % 3.0 ve % 5.9 olarak bulunmuştur⁽²³⁾. Direnç gelişimini gösteren parametre HBV-DNA'nın pozitifleşmesidir. İn-vitro çalışmalar adefovire dirençli HBV mutantlarının lamivudine ve entekavire duyarlı olduğunu göstermiştir.

KRONİK HEPATİT C

Kronik hepatit C (KHC) hastalarında tedaviye karar verebilmek için genel kural histolojik ve virolojik olarak kronik enfeksiyon tanısının konulması ile serum ALT düzeyinde artışın gösterilmesidir.

KARACİĞER BİYOPSİSİ-KHC hastalarında tedavi öncesinde karaciğer biyopsisinin yapılması tartışmalıdır. Ancak tedavi planlanan hastalarda tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yapılmasının da çeşitli avantajları bulunmaktadır⁽⁴³⁾:

- Karaciğer histolojisi hastalığın dönemini belirlemek ve prognozu belirlemek açısından faydalıdır. Sirozlu hastalar hepatoselüler karsinom (HCC) açısından periyodik olarak izlenmelidir ve varis açısından da endoskopik değerlendirme yapılmalıdır.
- Tedaviye başladıktan sonra tedavinin potansiyel yan etkileri, tedavinin kesilip kesilmeyeceğinin belirlenmesinde biyopsi bulguları önem taşımaktadır.
- Komorbid hastalıkların (hemakromatozis, alkolik hepatit ve hepatik sarkoidoz) bulunması durumunda da karaciğer biyopsisi önemlidir.

1997'de NIH (National Institutes of Health Consensus Development) Konferansında hepatit C'li hastalarda tedavi öncesinde mutlaka karaciğer biyopsisi yapılması görüşü benimsenmiştir⁽⁴¹⁾. Buna karşın, revize edilen NIH konsensus 2002 raporunda, tüm hastalarda tedavi öncesi biyopsi gerekmebileceği savunulmuştur. Özellikle genotip 2 ve 3'de tedavi öncesinde biyopsi gerekmebilir (Bu hastalarda virolojik cevap % 80 civarındadır).

Yeterli bilgi olmamakla beraber hastalığın ilerleyip ilerlemediğini göstermek için de her 2 yılda bir karaciğer biyopsisinin tekrarlanması önerilmektedir.

Kronik hepatit C'de tedaviye alınma kriterleri:

- > 18 yaş
- Serum ALT değerlerinin yüksek olması
- Karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulgularıyla birlikte belirgin fibrozis olması (Metavir skoru ≥ 2 , veya Ishak skoru ≥ 3)
- Kompense karaciğer hastalığı (total serum bilirubin <1.5 g/dL; INR <1.5; albumin >3.4 g/dL; platelet sayısı >75,000 /mm³; ve hepatik ensefalopati veya asit olmaması)
- Kabul edilebilir hematolojik ve biyokimyasal değerler (erkekler için >13 g/dL ve kadınlar için >12 g/dL hemoglobin; nötrofil sayısı >1.5 k/mm³; kreatinin < 1.5 mg/dL)
- Hastanın tedaviye istekli olması.

Bireysel olarak değerlendirilmesi gereken hastalar:

- ALT'si sürekli normal olan hastalar

- Daha önceden tedavi almış olup yanıtı olmayan hastalar ya da nüks hastaları
- Damar içi ilaç kullananlar ya da alkolikler
- Karaciğer biyopsisinde fibrozis olmayan ya da minimal fibrozis olan hastalar (portal fibrozis: Metavir skoru <2; Ishak skoru <3)
- Akut hepatit C
- HIV koinfeksiyonu olan hastalar
- <18 yaş hastalar
- Kronik renal hastalığı olanlar (hemodiyaliz alan veya olmayan)
- Dekompansé siroz
- Karaciğer transplant hastaları.

Normal ALT'li hastalar:

Kronik hepatit C'li hastaların % 30'unda ALT normaldir. Bu hastalarda optimal tedavinin ne olacağı tartışmalıdır. Yüksek ALT'li hastalara göre prognoz daha iyidir. Ancak bu hastaların bir bölümünde karaciğer biyopsisinde inflamasyon görülebilmektedir.

Normal ALT'li hepatit C hastası 35 yaşın altındaysa, kadın hastaysa, alkol almıyorsa, karaciğer biyopsisinde inflamasyon yok ya da minimal düzeydeyse hepatic fibrozise gidiş yavaş olacaktır⁽⁴²⁾. Bu hastalarda tedavi verilip verilmemesi ile ilgili tartışmalar çeşitli çalışmalarda araştırılmaya devam etmektedir. Bunun tersi profilde olan hastalarda ise, başlangıç karaciğer biyopsisi orta derecede aktivite ya da fibrozis gösteriyorsa hastalığın ilerleme riski fazladır. Bu hastalarda tedavi planlanması gerekmektedir.

Tedavi-Hepatit C hastalarında tedaviye yanıtı etkileyen çeşitli konak faktörleri ve viral faktörler bulunmaktadır. Pegile IFN + ribavirin tedavisinde kalıcı yanıtı etkileyen en önemli faktör HCV genotipi (genotip 2 ve 3'de yanıt, 1'den daha iyidir) ve viral yüküdür [viral yük < 2x10⁶ kopya /mL (yaklaşık 800,000 IU/mL)]⁽¹⁾.

Kalıcı viral yanıtı etkileyen diğer faktörler hastanın yaşının genç olması, zayıf olması, bant fibrozu ya da sirozun olmamasıdır.

Tedavinin kontrendike olduğu hastalar:

- İnterferon major depresyonu olan hastalarda kontrendikedir. İntihar girişimi riskini arttırmaktadır.
- Otoimmün hastalığı olan kişilerde interferon tedavisinin uygulanması risklidir.
- Hastada başka karaciğer hastalıklarının olması kronik hepatit C gidişini olumsuz etkiler. Örneğin alkol kullanımı interferon tedavisine yanıtı azaltır. Hastalığın ilerlemesine ve HCC gelişme riskinde artmaya neden olur.
- Zemindeki bazı hastalıklar tedavi planında değişmeye neden olabilir. Örneğin hemakromatozisi olan hastalarda tedavi öncesinde flebotomi yaparak demir yükünün azaltılması

gerekmektedir.

- HIV enfeksiyonu olan hastalarda da KHC seyri olumsuz etkilenir. Bu durumda hastanın immün durumu önemlidir.
- Renal, kalp veya akciğer transplant hastaları.
- Tedavi edilmemiş hipertiroidi.
- Gebeler.
- Hipertansiyon, kalp yetmezliği, belirgin koroner arter hastalığı, kontrol edilemeyen diyabet, obstrüktif pulmoner hastalık.
- < 3 yaş hastalar.
- Kullanılacak ilaçlara aşırı duyarlılığı olan kişiler.

Pegile interferon + ribavirin kombine tedavisi, interferon monoterapisinden ve standart interferon/ ribavirin kombine tedavisinden daha üstündür. Kombine tedavi genotip 1 ve 4 hastalarında 48 hafta süreyle uygulanmalıdır (Ribavirin; < 75 kg hastalarda 1,000 mg ve >75 kg olan hastalarda 1,200 mg).

Serumda kantitatif olarak HCV-RNA tedavinin başlangıcında ve 12. haftasında bakılmalıdır. 12. haftada erken virolojik yanıt alınmadığında (HCV-RNA düzeyinde en az 2 log azalma) tedavi sonlandırılmalıdır⁽¹⁶⁾.

Genotip 2 ve 3 hastalarında ribavirin düşük dozda (800 mg günde) olmak üzere 24 hafta süreyle verilmelidir.

Nüks ve cevapsız olan hastalar:

Kalıcı viral yanıt alınmayan hastalarda yeniden tedavi kararı aşağıdaki faktörlere göre verilmelidir:

- Önceki yanıtın tipi
- Önceki verilen tedavi ve mevcut tedavilere göre etkinliği
- Zemindeki karaciğer hastalığının ciddiyeti
- Viral genotip ve cevabı etkileyen diğer faktörler
- Önceki tedaviye tolerans ve hasta uyumu⁽¹⁶⁾.

a. IFN monoterapisinden sonra nüks: Bu hastalara ribavirin (1000-1200 mg/gün) +pegile interferon kombinasyonu uygulanmalıdır .

b. İnterferon monoterapisi yanıtı olmayan hastalar: İnterferon monoterapisine cevap vermeyen hastalarda kombine tedaviye de yanıt çok iyi değildir⁽⁶²⁾. Ancak, bu hastalarda kombine tedavi şansı değerlendirilmelidir (pegile interferon + ribavirin).

c. Standard interferon + ribavirin kombine tedavisine yanıtı olmayan hastalar: Bu hastalarda pegile interferon + ribavirin kombinasyonu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Bu kombinasyona yanıt % 11-20 arasında olup, genotip 2 veya 3'de yanıt daha yüksektir^(14,26,49,58). Tedavi 48 hafta olarak planlanmalıdır.

d. Pegile interferon + ribavirin kombine tedavisine yanıtı olmayan hastalar: Bu hastalar izleme alınabilir ya da yeniden tedavi denenebilir.

KAYNAKLAR

1. Abuchowski A, van Es T, Palczuk NC, Davis FF: Alteration of immunological properties of bovine serum albumin by covalent attachment of polyethylene glycol, *J Biol Chem* 1977;252:3578.
2. Adachi J, Kaneko S, Matsushita E et al: Clearance of HBsAg in seven patients with chronic hepatitis, *Hepatology* 1992;16:1334.
3. American Gastroenterological Association: Policy statement on the use of medical practice guidelines by managed care organizations and insurance carrier, *Gastroenterology* 1995;108:925.
4. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC et al: Incidence of hepatitis B virus in preschool children in Taiwan, *J Infect Dis* 1982;146:198.
5. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V et al: Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: An open-label pilot study, *Lancet* 2001;358:718.
6. Bodsworth N, Donovan B, Nightingale BN: The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men, *J Infect Dis* 1989;160:577.
7. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B et al: Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long-term cohort study, *J Hepatol* 2002;36:263.
8. Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G et al: Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen, *Hepatology* 1989;10:198.
9. Chan HL, Leung NW, Hussain M et al: Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong, *Hepatology* 2000;31:763.
10. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC et al: The significance of spontaneous hepatitis e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis e antigen before 3 years of age, *Hepatology* 1995;22:1387.
11. Chu CJ, Hussain M, Lok AS: Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection, *Hepatology* 2002;36:1408.
12. Colin JF, Cazals-Hatem D, Liorot MA et al: Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men, *Hepatology* 1999;29:1306.
13. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J et al: Age- and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal), *J Med Virol* 1987;22:1.
14. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB et al: Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study, *Hepatology* 2004;40:1260.
15. Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG: Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection, *Gastroenterology* 1984;86:230.
16. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP: Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C, *Hepatology* 2003;38:645.
17. Dusheiko GM, Brink BA, Conradie JD et al: Regional prevalence of hepatitis B, Delta, and human immunodeficiency virus infection in Southern Africa: a large population survey, *Am J Epidemiol* 1989;129:138.
18. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B (13-14 September 2002), Consensus statement (short version), *J Hepatol* 2003;38:533.
19. Eddy DM: A manual for assessing health practices and designing practice guidelines, American College of Physicians, Philadelphia (1996).
20. Fattovich G, Brollo L, Alberti A et al: Long-term follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B, *Hepatology* 1988;8:1651.
21. Fattovich G, Rugge M, Brollo L et al: Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B, *Hepatology* 1986;6:167.
22. Gray AH, Fang JW, Davis GL et al: Variations of hepatitis B virus core gene sequence in Western patients with chronic hepatitis B virus infection, *J Viral Hepat* 1997;4:371.
23. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang MH et al: Three year study of adefovir dipivoxil demonstrates sustained efficacy in presumed precore mutant chronic hepatitis B patients in a long term safety and efficacy study (abstract), *J Hepatol* 2004;40(Suppl 1):17.
24. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB et al: Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis, *Ann Intern Med* 1981;94:744.
25. Horvath J, Raffanti SP: Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses, *Clin Infect Dis* 1994;18:339.
26. Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW et al: Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: A trial of prior nonresponders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers: Final results (Abstract ID 103196), *Gastroenterology* 2003;124:A-714.
27. Lee PI, Chang MH, Lee CY et al: Changes in serum hepatitis B DNA and aminotransferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children, *Hepatology* 1990;12:657.
28. Liaw YF, Chu CM, Su IJ et al: Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis, *Gastroenterology* 1983;84:216.
29. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ et al: Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study, *Hepatology* 1991;13:627.
30. Liaw YF, Tai DI, Chu CM et al: Acute exacerbation in chronic type B hepatitis: comparison between HBeAg and antibody-positive patients, *Hepatology* 1987;7:20.
31. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH: Management of hepatitis B 2000. Summary of a Workshop, *Gastroenterology* 2001;120:1828.
32. Lok AS, Lai CL: A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children, *Hepatology* 1988;8:1130.
33. Lok AS, Lai CL: Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B (HBV) virus infection: Incidence, predisposing factors and etiology, *J Hepatol* 1990;10:29.
34. Lok AS, Lai CL, Wu PC et al: Spontaneous hepatitis e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection, *Gastroenterology* 1987;92:1839.
35. Magnus LO, Norder H: Subtypes, genotypes and molecular epidemiology

- of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene, *Intervirology* 1995;38:24.
36. Marcellin P, Chang TT, Lim SG et al: Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B, *N Engl J Med* 2003; 348:808.
 37. Marcellin P, Goodman Z, Chang TT et al: Histological improvement in HBeAg positive chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil (abstract), *J Hepatol* 2002;36 (Suppl 1):8.
 38. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB et al: Acute hepatitis B virus infection: Relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state, *J Infect Dis* 1985;151:599.
 39. Naoumov NV, Schneider R, Grotzinger T et al: Precore mutant hepatitis B virus infection and liver disease, *Gastroenterology* 1992;102:538.
 40. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y et al: Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen, *J Virol* 1994;68:8102.
 41. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C et al: What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;27:1700.
 42. Pereira BJ, Levey AS: Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation, *Kidney Int* 1997;51:981.
 43. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL et al: Prevalence of HCV RNA in hepatitis C antibody positive cadaver organ donors and their recipients, *N Engl J Med* 1992;327:910.
 44. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B: Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus, *Gastroenterology* 2004;126:81.
 45. Perrillo R, Schiff E, Buti M et al: The addition of adefovir dipivoxil to lamivudine in decompensated chronic hepatitis B patients with YMDD variant HBV and reduced response to lamivudine-preliminary 24 week results (abstract), *Hepatology* 2001;34:349A.
 46. Perrillo R, Schiff E, Yoshida E et al: Adefovir dipivoxil or the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants, *Hepatology* 2000;32:129.
 47. Perrillo R, Willems B, Leung N et al: Continued safety and efficacy of adding adefovir dipivoxil to ongoing lamivudine therapy in compensated chronic hepatitis B patients with YMDD variant HBV: 2 year results (abstract), *J Hepatol* 2004;40 (Suppl 1):130.
 48. Peters MG, Hann H, Martin P, Heathcote EJ: Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B, *Gastroenterology* 2004;126:91.
 49. Pockros PJ, Diago M, Gane E et al: Early prediction of sustained virological response during treatment with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and persistently normal alanine aminotransferase levels (abstract), *J Hepatol* 2004; 40 (Suppl 1):148.
 50. Rodriguez-Frias F, Buti M, Jardi R et al: Hepatitis B virus infection: precore mutants and its relation to viral genotypes and core mutations, *Hepatology* 1995;22:1641.
 51. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S et al: Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients, *Hepatology* 2003;38:1419.
 52. Shindo M, Hamada K, Koya S et al: The clinical significance of core promoter and precore mutations during the natural course and interferon therapy in patients with chronic hepatitis B, *Am J Gastroenterol* 1999;94: 2237.
 53. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH et al: Natural history of acute hepatitis B surface antigen positive hepatitis in Greek adults, *Gastroenterology* 1987;92:1844.
 54. Tu H, Xiong SD, Trepo C, Wen YM: Frequency of hepatitis B virus e-minus mutants varies among patients from different areas of China, *J Med Virol* 1997;51:85.
 55. Viola LA, Harrison IG, Coleman JC et al: Natural history of liver disease in chronic hepatitis B surface antigen carriers: survey of 100 patients from Great Britain, *Lancet* 1981;2:1156.
 56. Weissberg JI, Andres LL, Smith CI et al: Survival in chronic hepatitis B. An analysis of 379 patients, *Ann Intern Med* 1984;101:613.
 57. Westland CE, Yang H, Delaney WE 4th et al: Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B, *Hepatology* 2003;38:96.
 58. Wong JB, Davis GL, McHutchison JG et al: Economic and clinical effects of evaluating rapid viral response to peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C, *Am J Gastroenterol* 2003;98:2354.
 59. Xiong X, Flores C, Yang H et al: Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro, *Hepatology* 1998;28:1669.
 60. Yang H, Westland CE, Delaney WE 4th et al: Resistance surveillance in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil for up to 60 weeks, *Hepatology* 2002;36:464.
 61. Zarski JP, Marcellin P, Cohard M et al: Comparison of anti-HBe-positive and HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in France. French Multicentre Group, *J Hepatol* 1994;20:636.
 62. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3, *J Hepatol* 2004;40:993.