

KRONİK HEPATİT B'DE GÜNCEL TEDAVİ

Kemalettin AYDIN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TRABZON
kemalettinaydin@yahoo.com

ÖZET

Son yıllarda kronik hepatit B'nin tanısında önemli gelişmeler olmuş ve buna bağlı olarak da standart interferon-alfa tedavisinin yanında lamivudin ve adefovir dipivoksil gibi antiviraller geliştirilmiştir. Bu yeni antiviraller HBV-DNA'sının replikasyonunu önemli oranlarda durdurmalarına rağmen, HBeAg negatif hastalarda kalıcı yanıt oranları hâlâ düşüktür. Yeni tedavi edici ajanlara gereksinim varlığı devam etmektedir.

Anahtar sözcükler: antiviral tedavi, kronik hepatit B

SUMMARY

Current Treatment of Chronic Hepatitis B

The management of chronic hepatitis B has improved dramatically over the last decade with the development of new drugs such as lamivudine and adefovir dipivoxil, in addition to the standard interferon-alfa therapy. These new drugs can achieve a significant reduction or inhibit replication of hepatitis B virus DNA during therapy. However, in the majority of patients, particularly in those who are hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative, the sustained off-therapy suppression of HBV-DNA is rare. For this reason, several new antiviral and immunomodulatory drugs are currently being evaluated.

Keywords: antiviral therapy, chronic hepatitis B

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin karşılaştığı hepatit B virüsünü şu an yaklaşık 400 milyon kişinin taşıdığı, yılda da 500,000-800,000 kişinin bu virüse bağlı komplikasyonlardan öldüğü tahmin edilmektedir. Ülkemizde de yaklaşık 3-4 milyon insanın bu virüsü taşıdığı bilinmektedir ve bu anlamda da hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu ülkemizin en önemli sağlık sorunlarından biridir. Yenidoğan döneminde enfekte olunması durumunda % 90-95, çocukluk döneminde enfekte olunması durumunda % 20-40, erişkin dönemde enfekte olunması durumunda % 5-10 kronikleşme riski taşıyan HBV enfeksiyonlarında, kronik HBV enfeksiyonu oluştuğunda üç faz bulunmaktadır: 1) immün tolerans fazı, 2) immün klerens fazı ve 3) inaktif faz.

İmmün tolerans fazında klinikopatolojik değişiklikler az, buna karşın HBV replikasyonu yüksek orandadır. İmmün klerens döneminde ise hepatit aktif olarak mevcuttur, serum ALT düzeyi artmıştır, hatta bu aşamada komplikasyon olarak da hepatik dekompanseasyon meydana gelebilir. Bu aşamada ALT yüksekliği ve hepatit gelişimi konağın HBV'e karşı

immün cevabının sonucudur. ALT düzeyinin yüksek olması HBV'e karşı immün cevabın şiddetini ve yaygın hepatosit hasarını göstermektedir. Bu olayın devamında ise HBeAg serokonversiyonu (anti-HBe oluşumu) ve/veya HBV-DNA'da negatifleşme görülür. HBeAg serokonversiyonunun olması ise % 85 oranında klinik remisyona (inaktif kronik HBV enfeksiyonu) anlamına gelmektedir^(15,18).

Kronik hepatit B'li hastanın değerlendirilmesi

Hastaların başlangıç değerlendirmesinde öykü ve fizik muayene yanında, HBV enfeksiyonu ve karaciğer kanseri açısından aile öyküsü, koinfeksiyon için risk faktörleri ve alkol kullanımının olup olmadığı araştırılmalıdır. Karaciğer hastalığını gösteren laboratuvar testleri, HBV işaretleri ve koinfeksiyonlar için gerekli araştırmalar yapılmalıdır. Persistan ya da intermittan ALT yüksekliği olan hastalarda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda hepatoselüler kanser (HSK) araştırılmalıdır. Bu amaçla alfa-fetoprotein düzeyine bakılmalı ve birlikte ultrasonografi (USG) yapılmalıdır^(15,18).

Kronik hepatit B tedavisinde hedefler

Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde hedefler HBV replikasyonunu durdurmak ya da belirgin oranda azaltmak, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinoma (HSK) gelişimini önlemektir. Bu noktada HBV-DNA'nın azalması ya da negatifleşmesi birincil hedef olarak görülmektedir. Bunun yanında ALT değerinin normale dönmesi, histolojik iyileşme de diğer hedefler arasındadır. HBeAg pozitif hastalarda ise HBeAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBe serokonversiyonu diğer hedefler olarak bulunmaktadır. Özellikle interferon dışı antiviral tedavilerin sonlandırılma kararında HBeAg'nin negatifleşmesi önemli bir noktadır. KHB tedavisinde HBsAg kaybı son derece nadir olup, tedavi hedefleri arasında bulunmamaktadır^(15,18).

Tedavi seçenekleri

KHB tedavisinde klinik kullanımda olan ve klinik araştırma aşamasında bulunan çeşitli etkin ilaçlar bulunmaktadır. İnterferon-alfa (IFN- α), lamivudin ve adefovir tüm dünyada kullanım lisansı almış olan ilaçlardır. 2005 yılında entekavir 3. antiviral ilaç olarak kullanım lisansı almıştır. Ülkemizde ise 2007 yılı içinde kullanım onayı alacağı düşünülmektedir. Thymosin-alfa 1, 30'un üzerinde ülkede kullanım onayı almıştır. Pegile interferon (Peg INF) alfa-2a Asya ve Avrupa ülkelerinin çoğunda KHB tedavisinde kullanım onayı almış bir diğer önemli seçenek olarak bulunmaktadır^(15,18).

HBeAg pozitif KHB hastalarında tedavi (Tablo 1)

İnterferon-alfa: IFN-alfa KHB tedavisinde 20 yıldan beri kullanılmaktadır. Hem antiviral hem de immunomodulator etkinliği bulunmaktadır. 4-6 ay süreyle, 5 MU/gün ya da 9-10 MU/haftada üç kez olmak üzere kullanıldığında HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı yaklaşık % 15-35 oranında gerçekleşirken, hiç tedavi verilmeyen kontrol grubunda bu oran % 12 civarındadır. Tedavi süresi 12 aya uzatıldığında ise hem HBeAg serokonversiyonu, hem de HBV-DNA düzeyinde azalma daha fazla olmaktadır^(5,6,14,15).

1987-1999 yılları arasındaki metaanalizde standart IFN-alfa kullanıldığında, ALT normalleşmesi, HBeAg klerensi, HBV-DNA'da kalıcı negatifleşme ve HBsAg klerensi hem HBeAg pozitif, hem de HBeAg negatif hastalarda tedavi almayan hastalardan daha yüksek oranda bulunmuştur. IFN-alfa tedavisinde diğer tedavilerle kıyaslamada esas avantaj, oluşan yanıtın kalıcılık oranının daha yüksek olmasıdır. Bunun yanında IFN kullanımıyla ilgili yan etkiler özellikle gribe benzer semptomlar, halsizlik, nötropeni, trombositopeni ve depresyon dezavantajlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Yan etkiler nedeniyle tedavinin sonlandırılması yaklaşık % 5 oranında görülmektedir^(6,15,19).

Pegile IFN-alfa-2a: 24 hafta, haftada bir kez Peg IFN- α 2a (40 KD) kullanıldığında HBeAg serokonversiyon oranı % 33 civarında olup, standart IFN- α tedavisinde bu oran

% 25 olarak görülmektedir. Bir başka çalışmada Peg IFN- α 2a kullanımında HBeAg kaybı % 35 ve HBeAg serokonversiyonu % 29 olarak görülmüştür^(3,10).

Çok uluslu, çok merkezli bir çalışmada HBeAg pozitif 814 hastada Peg IFN- α 2a (40 KD) (180 μ g/hf, tek doz) monoterapisi 48 hafta süreyle uygulandığında, 6. ayın sonunda ALT normalleşmesi % 41, HBeAg serokonversiyonu % 32, HBV-DNA düzeyinde azalma (<10⁵ kopya/ml) % 32, HBV-DNA düzeyinde azalma (<400 kopya/ml) % 14 ve HBsAg seroklerensi % 3 olarak görülmüştür. Peg IFN- α 2a hem HBeAg pozitif, hem de HBeAg negatif hastalarda lamivudin tedavisinden daha etkin bulunmuştur. Peg IFN tedavisinde HBeAg serokonversiyonu genotip B hastalarında (% 33-44), genotip C hastalarından (% 21-28) daha yüksek bulunmuştur (13).

Tablo 1: HBeAg pozitif hastalarda tedavi.

HBeAg durumu	HBV-DNA	ALT	Tedavi yaklaşımları
Pozitif	<10 ⁵ *	normal	Tedavi verme Her 6-12 ayda izle Histolojik hasar varsa tedavi et /düşük viral replikasyon dahil
Pozitif	>10 ⁵	normal	IFN, lamivudin, adefovir ile düşük oranda HBeAg serokonversiyonu biyopsi yapılmalı, Tedavi gerekirse lamivudin ya da adefovir öncelikli
Pozitif	>10 ⁵	yüksek	İlk seçenekler adefovir, lamivudin veya IFN HBV-DNA çok yüksekse adefovir, lamivudin tercih edilmeli

*kopya/mL

Antiviral ilaçlar

Lamivudin: Lamivudin, siklik nükleozid analogudur. HBV-DNA supresyonu, ALT normalleşmesi ve karaciğer histolojisinde düzelme açısından hem HBeAg pozitif, hem de HBeAg negatif hastalarda etkili bulunmuştur. HBeAg pozitif hastalarda, HBeAg serokonversiyon oranları tedavi öncesi ALT düzeyleri ile ilişkilidir. Lamivudin tedavisi sonlandırıldığında ise hepatik alevlenme ve HBeAg serokonversiyonunda geri dönme görülebilmektedir. Lamivudin tedavisinde, tedavi süresinin uzatılması yanıt oranını arttırmaktadır. 1000 hastayı içeren kohort çalışmasında HBeAg serokonversiyon oranları lamivudin tedavisinin 1, 2, 3, 4, 5. yıllarında % 16, % 17, % 23, % 28 ve % 35 olarak bulunmuştur. Tedavi başlangıcında ALT değeri normalin 2 katı olan hastalarda 3 yıllık tedavinin sonunda HBeAg serokonversiyon oranı % 35-65 olarak bulunmuştur. Lamivudin tedavisi esnasında veya kesildikten 6-9 ay sonra hepatik alevlenme ortaya çıkabilmektedir. Bunun nedeni lamivudine dirençli HBV mutantlarının [tyrosine-methionine-aspartate-aspartate (YMDD)] ortaya çıkmasıdır. Tedavi süresinin uzaması ise direnç gelişme oranını arttırmakta, 5 yıllık tedavinin sonunda

direnç % 70'e ulaşabilmektedir. Lamivudin ve adefovir ya da telbivudin kombinasyonunda hem cevap daha iyi, hem de direnç gelişme sıklığı daha düşüktür^(1,2).

Adefovir dipivoksil: HBeAg pozitif KHB hastalarında, 515 hastayı içeren faz III çalışmada, hastalara randomize olarak 10 ya da 30 mg adefovir ya da plasebo 48 hafta süreyle kullanılmıştır. Histolojik yanıt Knodell nekroinflamatuvar skorda fibrozisde kötüleşme olmadan ≥ 2 nokta azalma olması, plasebo alan hastalarda % 25, 10 mg ve 30 mg adefovir alan hastalarda ise sırasıyla % 53 ve % 59 olarak saptanmıştır. HBeAg kaybı sırasıyla % 11, % 24 ve % 27 olarak görülürken, HBeAg serokonversiyonu % 6, % 12 ve % 14 olarak görülmüştür. Serum HBV-DNA düzeyinde azalma ise ortalama 0.6, 3.5 ve 4.8 log₁₀ kopya/mL; ALT normalleşmesi % 16, % 48 ve % 55 olarak saptanmıştır. Adefovir tedavisi 144 haftaya tamamlandığında, virolojik, biyokimyasal ve histolojik yanıtın arttığı gösterilmiştir. Tedavinin her yılı için % 0, % 3 ve % 5.9 olarak direnç geliştiği gösterilmiştir. Son bir çalışmada ise % 17'lik dirençten bahsedilmektedir⁽¹⁷⁾.

Lamivudin-dirençli mutantlarda, adefovir dipivoksil monoterapisi ya da lamivudinle kombinasyonu serum HBV-DNA düzeyinde bir yıllık tedavinin sonunda ortalama 3.6–4.6 log₁₀ kopya/ml azalma sağlamaktadır. ALT değerlerinin normale dönmesi ise % 31-53 oranında sağlanmaktadır. Tedavi süresi 2 yılı aştığında ise HBV-DNA düzeyleri 200 kopya/ml altına inmektedir⁽²⁰⁾.

Entekavir: Faz III klinik araştırmalarda 1 yılın sonunda hem HBeAg pozitif, hem de HBeAg negatif hastalarda HBV-DNA azalması iyi bulunmuştur. Lamivudine dirençli olgularda da entekavir monoterapisi etkin ve güvenilir bulunmuştur. HBeAg pozitif hastalarda, HBeAg kaybı lamivudin almamış hastalarda % 27 ve lamivudin dirençli olgularda % 10 olarak saptanmıştır. Entekavir direnci sadece lamivudine dirençli olgularda görülmüştür⁽²²⁾.

Kombine tedaviler: IFN- α ve lamivudin kombine tedavisinin etkinliği çok açık değildir. 230 HBeAg pozitif hastada yapılan çalışmada özellikle tedavi başlangıcında ALT düzeyi normalin 2-5 katından fazla olduğunda HBeAg serokonversiyonu kombine tedavi alanlarda daha iyi bulunmuştur (% 36'ya % 19). IFN- α 2b lamivudin ile kombine edildiğinde 24 haftalık kullanımda kalıcı HBeAg serokonversiyonu ve HBV-DNA'nın ölçülebilir düzeylerin altına inmesi (tedaviden 48 hafta sonra) % 33 bulunurken, 52 hafta lamivudin monoterapisi alanlarda bu oran %11 bulunmuştur.

Asya-Pasifik Konsensus toplantısında HBeAg pozitif KHB hastalarında 8 hafta Peg IFN- α 2b'nin tek başına kullanımını takiben, 24 hafta Peg IFN- α 2b + lamivudin ya da 28 hafta lamivudin tek başına kullanıldığında tedavi sonrası virolojik yanıt % 60 bulunmuş, buna karşın 52 hafta lamivudin monoterapisi alan grupta virolojik yanıt % 28 olarak

bulunmuştur. Kalıcı virolojik yanıt ise tedaviden 24 hafta sonra (HBeAg serokonversiyonu + HBV-DNA azalması ya da negatifleşmesi) kombine tedavi alanlarda % 36, monoterapi alanlarda ise % 14 olarak bulunmuştur. Kombine tedavi alan grupta lamivudin direnci de daha düşük oranda gelişmiştir⁽¹⁸⁾.

Çok merkezli ve uluslararası bir çalışmada 266 HBeAg pozitif hastaya, 48 hafta Peg IFN- α 2b monoterapisi veya Peg IFN- α 2b / lamivudin kombinasyonu kullanıldığında kombine tedavideki sonuçlar, monoterapi ile benzer bulunmuştur. Sonuç olarak tek başına Peg IFN tedavisi, Peg IFN + lamivudin kombinasyonuna eşit, ancak her iki tedavide tek başına lamivudin tedavisinden üstün olarak değerlendirilmiştir. Ancak kombine tedavide tedavi sırasında HBV-DNA supresyon oranı daha yüksek ve direnç gelişme sıklığı daha düşük bulunmuştur⁽¹⁸⁾.

Tedavinin izlenmesi

Tedavi süresince, ALT, HBeAg ve/veya HBV-DNA her 3 ayda bir araştırılmalıdır. Eğer adefovir kullanılıyorsa hastanın renal fonksiyonları izlenmelidir. IFN tedavisi alanlar ise IFN yan etkileri açısından izleme alınmalıdır. Tedavinin sonunda ALT ve HBV işaretlerine (HBV-DNA dahil) erken nüksü saptayabilmek için her 3 ayda bakılmalıdır^(6,15).

Tedavi süresi ne olmalıdır?

HBeAg pozitif hastalarda IFN tedavi süresi 4-6 ay, HBeAg negatif hastalarda 12 ay olarak planlanmalıdır. IFN tedavisinin sonunda kalıcı cevap açısından hastalar 6-12 ay izleme alınmalıdır. Lamivudin tedavisi alanlarda tedavi süresi uzadıkça YMDD mutasyon sıklığı artmaktadır. Bir yıllık lamivudin tedavisinin sonunda HBeAg pozitifliği hâlâ devam ettiğinde tedavi sonlandırılmalıdır. YMDD mutasyonu tesbit edildiğinde ise adefovire geçilmelidir^(6,15).

HBeAg negatif KHB hastalarında tedavi (Tablo 2)

Prekor/kor geni mutasyonuna bağlı olarak HBeAg sentezinin bloke edildiği KHB hastalarının aktif karaciğer hastalığı ve tedaviye direnç gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan birçok genotip çalışmalar ve coğrafi dağılım ile ilgili çalışmalar sonucunda; prekor mutasyonu ve kor promoter mutasyonlarının sıklıkları coğrafi bölgeden bölgeye değişmek üzere HBeAg negatif infeksiyonlardan sorumlu majör mutasyonlar olarak kabul edilirler. En sık görülen prekor bölgesindeki mutasyonda, 1896 nolu nükleotidde G'den A'ya değişim ve bunun sonucu bir stop kodonun kodlanması ve translasyonun sonlanması ile HBeAg sentezinin bloke edilmesidir. Kor-promoter bölgesi, x geninde lokalizedir, HBeAg sentezini transkripsiyon düzeyinde kontrol eder ve bu bölgede tanımlanmış mutasyonların da HBeAg sentezini bloke edebileceği ortaya konmuştur⁽¹¹⁾.

HBeAg negatif olan hastalardaki klinik seyre baktığımızda beş klinik durumla karşılaşmaktayız. İyileşmiş HBV infeksiyonu olabileceği gibi, inaktif HBsAg taşıyıcılığı, kronik hepatit B, siroz, hepatoselüler karsinom gibi klinik durumlar

da gelişmiş olabilir. Tanının konulduğu yaş sıklıkla 36-45 yaşları arasında olup, HBV-DNA düzeyleri genellikle sürekli olarak $>10^5$ kopya/ml düzeylerinde, sıklıkla ALT dalgalanmaları ile seyretmektedir. HBeAg negatif KHB olgularının klinik seyrindeki özellikler incelendiğinde; % 40 ve üzerinde alevlenmeler ve normalizasyonlar olabileceği gibi, sürekli yüksek ALT veya sürekli yüksek ALT'li hastalarda alevlenmeler izlenebilmektedir. HBeAg negatif KHB olgularının doğal seyri ve prognozu incelendiğinde; bilgilerin net olmamasının yanında, ilk tanıda histolojik olarak siroz olasılığının % 40, tedavi ile uzun süreli remisyonun % 15'ler civarında olduğu, uzun süreli prognozün kötü olduğu, olguların yaklaşık 6 yıllık izlemlerinde 1/3 olguda siroz gelişme olasılığının olduğu, izlemin 4 yılı içinde mortalitenin % 30'larda olduğu, HSK gelişim oranının % 15'lerde olduğu dikkat çekmektedir. İntermittan alevlenmeler ile giden hastalarda akut hepatit benzeri klinik tablolar ve bu sırada karaciğer yetmezliği gelişebilmesi söz konusudur^(6,15).

Tablo 2: HBeAg negatif hastalarda tedavi.

HBeAg	HBV-DNA	ALT	Tedavi yaklaşımları
Negatif	$<10^{4-5}$	Normal	Tedavi yok Her 6-12 ayda bir izlem Belirgin histolojik hasar tedavi ±
Negatif	$\geq 10^{4-5}$	Normal	IFN, LAM, ADV düşük etki Biyopsi ±, hastalık varsa tedavi
Negatif	$>10^{4-5}$	Yüksek	ADV, LAM, IFN ilk seçenek Uzun süreli tedavi Direnci düşük antiviral tercih edilir

HBeAg negatif KHB hastalarında tedavi yanıtının değerlendirilmesi: Bu hastaların tedavisinde amaç viral replikasyonun etkili ve kalıcı bir şekilde baskılanması, sürekli ALT normalizasyonu ve histopatolojik düzelmenin sağlanmasıdır. Virolojik yanıt kalitatif PCR ile değerlendirildiğinde HBV-DNA düzeyi 100,000 kopya/ml'nin altına indiğinde virolojik yanıtın bahsedilmekte olup, PCR ile bu seviye 400 veya daha da az kopya/ml olarak tespit edildiğinde ise etkili viral baskılanmanın sağlandığı kabul edilmektedir. HBeAg negatif KHB hastaların tedavisinde dört ilaç onay almıştır: İnterferonlar (konvansiyonel veya pegile), lamivudin, adefovir dipivoksil, entekavir (halen ülkemizde onay almamıştır)^(6,15).

HBeAg negatif KHB hastalarında interferon ve pegile interferonlar: 1990'lı yılların başlarında yapılan metaanaliz çalışmalarında % 40-90 yanıt oranları gözlenirken tedavi sonlandırıldıktan 12 ay sonra kalıcı yanıtı bakıldığında % 25 (% 6-47) düzeylerinde olduğu görülmektedir^(5,7,14,16). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; anti-HBe pozitif hastalarda uygulanan interferon tedavisine ilk altı ayda alınan yanıt oranları % 55-84 iken uzun süreli izlem sonucu kalıcı yanıtın

% 12-30 olduğu görülmekte, sonuç olarak tedavi sonu yanıtı yüksek olan interferonların uzun süreli izlemleri sonunda kalıcı yanıt oranları relapslar nedeniyle önemli oranlarda düşmektedir. Kalıcı yanıtlardaki bu düşük oranlara çözüm oluşturmak amacıyla bir kısım çalışmalarda interferonların lamivudin ile kombinasyonları denenmiş olup bu çalışmaların sonucunda da gruplar arası anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Pegile interferonların kullanıma girmesi ile beraber daha yüksek oranlarda kalıcı yanıtlar bildirilmektedir. Marcellin ve ark.⁽¹⁸⁾'nın yürüttüğü çok merkezli çalışmada kalıcı virolojik yanıt % 40'ların üzerinde bildirilmiştir. Bu ve benzeri çalışmalarda pegile interferonların konvansiyonel interferonlara göre belirgin olarak daha etkili oldukları görülmektedir^(9,18,21).

HBeAg negatif KHB hastalarında lamivudin tedavisi:

Kısa süreli kullanım (48 hafta) ile yapılan çalışmalarda yüksek oranlarda (% 60 ve üzeri) yanıt elde edilmesine rağmen, bu hastaların izlemlerinde yüksek oranlarda nüksler görülmüştür. Tedavi yanıtı olan hastaların süregiden tedavileri esnasında YMDD mutasyonları nedeniyle biyoşimik ve virolojik "breakthrough" gelişebilmektedir. İlk yıllarda daha düşük olmakla beraber beşinci yıl ve daha ileri yıllarda bu oran % 70 düzeylerine ulaşmaktadır⁽⁸⁾. Marcellin ve ark.⁽¹⁸⁾'nın çok merkezli lamivudin, lamivudinin pegile interferon alfa-2a ile kombine edilmesi ve de tek başına pegile interferon alfa-2a çalışmalarında tedavi sonunda gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

HBeAg negatif KHB hastalarında adefovir dipivoksil tedavisi:

HBeAg negatif KHB hastalarında 48 haftalık tedavi süresi sonunda biyokimyasal aktiviteyi ve HBV-DNA replikasyonunu baskıladığı görülmüştür. Bu tedavi esnasında histolojik iyileşmeler de rapor edilmektedir. Hadziyannis ve ark.⁽⁸⁾'ın yaptığı faz III çalışmasında adefovir tedavisi alan grupta % 64 oranında histolojik düzelme tespit edilmiş olup, plasebo grubundan anlamlı farklılık ortaya konulmuştur. Yine aynı çalışmada adefovir alan grupta % 51 HBV-DNA negatifleşmesi, % 72 ALT normalleşmesi bildirilmiştir. Lamivudin direnci gelişmiş olan hastalarda adefovir kullanımı ile belirgin oranda ALT normalleşmesi ve HBV-DNA negatifleşmesi tespit edilmektedir. Uzun süreli kullanımı söz konusu olan bu ilaca karşı da ilk yıllarda düşük oranlarda olan direncin ilerleyen yıllarda % 20'ler düzeyinde olduğu bildirilmektedir^(4,23).

HBeAg negatif KHB hastalarında entekavir tedavisi:

İn-vitro çalışmalarda lamivudinden 30 kat daha potent olduğu ve dirençli HBV mutantlara etkili olduğu gösterilmiştir. Lamivudine dirençli hastalarda kullanılan entekavir tedavisi ile HBV-DNA düzeyinle iki log'dan fazla anlamlı düşmeler tespit edilmiş olup, özellikle HBeAg negatif hastalarda iyi bir alternatif olduğu ortaya konulmuştur. Shouval ve ark.⁽²²⁾'nın 648 HBeAg negatif hastada 0.5 mg/gün entekavir ile 100 mg/gün lamivudin alan hastaların tedaviye yanıtlarını

karşılaştırdıkları çalışmalarında; 48 haftanın sonunda, entekavir alan hastalarda % 91, lamivudin alan hastalarda % 73 HBV-DNA negatifleşmesi (400 kopya/ml'nin altında) belirtilmiş olup, bu sürenin sonunda da entekavir direnci tespit edilmemiştir. Yapılan diğer faz III çalışmalar sonunda entekavir tedavisi ile diğer antivirallere göre daha iyi biyokimyasal, virolojik ve histopatolojik yanıt elde edildiği ortaya konmuştur⁽¹²⁾.

Sonuç olarak; HBeAg negatif KHB, hastalığın geç ve ileri evrelerini tarif etmektedir. Aynı zamanda daha fazla hepatositin infekte olması nedeniyle tedavi bakımından da daha fazla güçlük arz etmektedir. İnterferonların özellikle pegile interferonların bir yıllık tedavi süresi ve oluşan yanıtın kalıcılığının iyi olması iyi bir alternatif olduklarını ortaya koymakla beraber, kullanım zorluğu ve interferonların yan etki fazlalığı ve de maliyet yüksekliği diğer alternatiflerin kullanılmasına neden olmaktadır. Nukleozit analoglarından lamivudinin ilk yıl yanıtının iyi olmasına rağmen uzun süre kullanım zorunluluğu ve bu zorunluluğa bağlı olarak ilerleyen yıllarda % 70'leri geçen YMDD direnci sorun oluşturmaktadır. Bu direnci aşmak için kullanıma giren adefovire karşı da uzun kullanım içinde % 20 düzeylerinde direnç geliştiğinin bildirilmesi yeni onay almış olan entekavir gibi yeni antivirallere yönelme neden olmaktadır ve gelecek yıllar içinde de kombine antivirallerin kullanımı zorunlu kılınacak gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Chien RN, Liaw YF, Atkins M: Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group, Hepatology 1999;30(3):770-4.
- Chien RN, Yeh CT, Tsai S L, Chu CM, Liaw Y F: Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy, Hepatology 2003;38(5):1267-73.
- Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD et al: Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B, J Viral Hepat 2003;10(4):298-305.
- Çaylan R, Aydın K, İskender S, Sözen E, Köksal İ: Tedaviye yanıtız veya relaps kronik hepatit B'li hastalarda adefovir dipivoksil etkinliğinin araştırılması, VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, s.84, Ankara 2004.
- Çaylan R, Aydın K, Köksal İ ve ark: Kronik hepatit B enfeksiyonunda interferon tedavisine cevabın değerlendirilmesi, Türk Gastroenterol Derg 1999;10(3):236-42.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis B: Consensus statement, J Hepatol 2003;38(4):533-40.
- Hadziyannis SJ: Interferon alfa therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: new data in support of long-term efficacy, J Hepatol 2002; 36(2):280-2.
- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaoannou C: Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B, Hepatology 2000;32(4):847-51.
- Kaymakoglu S, Çakaloğlu Y, Danalıoğlu A et al: Long term results of alpha interferon monotherapy, J Hepatol 2003;38(Suppl 2):A149.
- Keefe 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 2004;2(2):87-106.
- Kramvis A, Kew MC: The core promotor of hepatitis B virus, J Viral Hepat 1999;6(6):415-27.
- Lai CL, Shouval D, Lok AS et al: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B, N Engl J Med 2006;354(10): 1011-20.
- Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX et al: Peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) monotherapy and in combination with lamivudine is more effective than lamivudine monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: results from a large, multinational study, Hepatology 2004; 40(Suppl 1):171A.
- Leblebicioğlu H, Sünbül M, Aydın K ve ark: Kronik hepatit B ve hepatit C hastalarında interferon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi, Flora 2001;6(3):159-63.
- Liaw YF, Leung N, Guan R et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update, Liver Int 2005;25(3):472-89.
- Manesis EK, Hadziyannis SJ: Interferon alfa treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B, Gastroenterology 2001;121(1):101-9.
- 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(9):808-16.
- Marcellin P, Lau GKK, Bonino F et al: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B, N Engl J Med 2004;351(12):1206-17.
- Niederau C, Heintges T, Lange S et al: Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B, N Engl J Med 1996;334(22):1422-7.
- Peters MG, Hann HW, Martin P et al: Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B, Gastroenterology 2004;126(1):91-101.
- Robins GW, Scott LJ, Keating GM: Peginterferon-alfa-2a (40kD). A review of its use in the management of patients with chronic hepatitis B, Drugs 2005;65(6):809-25.
- Shouval D, Lai CL, Cheinquer H et al: Entecavir demonstrates superior histologic and virologic efficacy over lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg(-) chronic hepatitis B: results of phase III trial, Hepatology 2004;40(Suppl 1):728A.
- 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(1):96-103.