

KRONİK HEPATİT B'DE GÜNCEL TEDAVİ

Mustafa SÜNBL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN
msunbul@omu.edu.tr

ÖZET

Dünyada tahminen 400 milyon kronik hepatit B hastası vardır. Kronik hepatit B'nin siroz, karaciğer kanserine ve ölüme gidişini önlemek için etkili tedavisi gerekir. Ülkemizde standart IFN (sIFN), peg-interferon (peg-IFN), lamivudin, adefovir dipivoksil ve son zamanlarda entekavir ruhsatlandırılmıştır. Tedavi seyrinde hastalarda HBV DNA, ALT ve HBeAg düzeyleri her üç ayda bir yakın takip edilmelidir.

Anahtar sözcükler: interferon, kronik hepatit B, nukleoz(t)id analogları, tedavi

SUMMARY

Current Treatment in Chronic Hepatitis B

An estimated 400 million people worldwide are chronically infected with hepatitis B virus (HBV). Effective therapy is necessary to prevent the progression of chronic hepatitis B (CHB) to cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and death. Standard interferon, pegylated interferon, lamivudine, adefovir dipivoxil and, most recently, entecavir are licensed for the management of CHB in our country. During therapy, patients should be followed every 3 months, undergoing monitoring of HBV DNA, ALT, and HBeAg levels.

Keywords: chronic hepatitis B, interferon, nucleos(t)ide analogues, treatment

Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde asıl amaç virusu eradike etmek, karaciğer hastalığının remisyonunu sağlamak ve uzun dönemde karaciğer sirozuna ve hepatosellüler karsinoma-ya engel olarak yaşam süresini uzatmaktır. KHB tedavisinde tedaviyi değerlendirme kriterleri; HBV replikasyonunun kalıcı olarak supresyonu, HBsAg ve HBeAg kaybı, transaminazların normale dönmesi ve karaciğer histolojisinde düzelmedir. HBsAg'nin kaybolması ve anti-HBs'nin oluşması virusun tam eradikasyonu olarak kabul edilir, ancak bu aylar veya yıllar sonra meydana gelir. Viral yanıtın izlenmesinde HBeAg'nin anti-HBe'ye serokonversiyonu önemli bir parametredir. Ancak HBeAg negatif, anti-HBe pozitif hastalarda böyle bir olanak yoktur⁽¹⁾.

Günümüzde KHB tedavisinde kullanılan birçok terapötik ajan vardır. Bunlar standart interferon (sIFN), peg-interferon (peg-IFN), lamivudin, adefovir ve entekavirdir. Telbivudin ise henüz ülkemizde ruhsatlandırılmamıştır.

I-İnterferonlar (standart IFN- α , peginterferonlar)

İnterferonlar KHB tedavisinde yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. Günümüzde peg-IFN'lar sIFN'lara göre kullanım kolaylığı ve etkinliğinin daha yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir.

Peginterferon alfa-2a'nın HBeAg negatif KHB hastalarında etkinliğini araştırmak için yapılan bir çalışmada; 177 hastaya Peg-IFN ile birlikte plasebo, 179 hastaya Peg-IFN ile birlikte lamivudin, 181 hastaya ise lamivudin monoterapisi 48 hafta süreyle verilmiş ve hastalar tedavi sonrasında 24 hafta takip edilmiştir. Takip sonrasında biyokimyasal ve viral yanıt Peg-IFN monoterapisi verilen grupta % 59 ve Peg-IFN + lamivudin grubunda % 60, lamivudin monoterapisi alan grupta ise % 44 bulunmuştur. Bu üç grupta kalıcı viral yanıt oranları ise sırasıyla % 19, % 20 ve % 7'dir. Peg-IFN monoterapi ve kombine tedavi grubu ile lamivudin monoterapisi alan hastalar arasındaki yanıt istatistiksel

olarak anlamlıdır. Peg-IFN grubunda 12 hasta da HBsAg kaybı gözlenirken tek başına lamivudin alan hasta grubunda ise hiçbir hastada HBsAg kaybı olmamıştır. Bu çalışma sonucuna göre HBeAg negatif KHB hastalarında kalıcı yanıt oranı Peg-IFN verilen hasta grubunda lamivudin alan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir. Diğer önemli bir bulgu ise Peg-IFN'a lamivudin eklenmesinin tedavi sonrası yanıtta ek bir katkısının olmadığını gösterilmiştir⁽¹⁵⁾.

Peg-IFN'ların KHB hastalarında etkinliğinin araştırıldığı diğer bir çalışma Cooksley ve ark.⁽⁷⁾ tarafından 194 KHB hastasında yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastalara sIFN (4.5 MIU/haftada üç kez), Peg-IFN α -2a (40 kDa) 90, 180 ve 270 mikrogram (haftada tek doz) 24 hafta süreyle verilmiş, tedavi sonrasında 24 hafta takip edilmiştir. Takip sonrası hastalarda kombine yanıt (HBeAg kaybı, HBV DNA baskılanması ve ALT normalizasyonu) Peg-IFN α -2a verilen hastalarda % 24, sIFN alan hasta grubunda ise % 12 olarak ($p < 0.036$) saptanmıştır. Bu çalışma Peg-IFN α -2a'nın sIFN'lere göre daha üstün olduğunu göstermektedir.

KHB'de interferon tedavisine yanıtı olumlu veya olumsuz etkileyen çeşitli faktörler vardır. Başlıca faktörler; serum aminotransferaz, HBV DNA düzeyi ve histolojik aktivitedir. Aminotransferaz düzeyleri yüksek ($> 2-5$ kat), HBV DNA düzeyleri düşük (< 200 pg/ml'den az), histopatolojide orta ve ciddi inflamatuvar aktivitesi olan hastalarda tedavi yanıtı daha iyidir. Ayrıca, konağın genetik özellikleri, diğer viruslarla aynı anda enfeksiyon, immün supressif ajanların kullanımı, cinsiyet ve HBV genotipleri gibi faktörler de tedavi yanıtını etkilemektedir⁽¹⁷⁾.

Endikasyonları: HBsAg ve/veya HBeAg/anti-HBe 6 ay süresince pozitif, serum ALT düzeyi normalin üst limitinden en az 2 kat ve üzeri yüksek olanlar, serumda HBV DNA pozitif olan KHB hastaları tedavi edilmelidir.

İnterferonlar intihar eğilimi olan, aktif psikiyatrik veya otoimmün hastalarda kontrendikedir⁽¹³⁾. İnterferonların birçok yan etkileri vardır, bunların çoğu doz ilişkilidir. İnterferon kesildikten sonra yan etkiler kaybolur. Ateş, injek-

siyondan 1 saat önce parasetamol verilmesi ile hafifletilebilir. Otoantikörlerin gelişimi genellikle klinik olarak sessizdir, bu antikörler hipotroidizm, hipertroidizm, idiopatik trombositopenik purpuraya neden olabilir⁽¹⁷⁾.

II-Lamivudin

Lamivudin tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında HBV DNA'da azalma ve transaminaz normalizasyonu, karaciğer histolojisinde düzelme, HBeAg serokonversiyonu sağlamaktadır. 12 ay süreyle verilen hastaların % 16-18'inde HBeAg serokonversiyonu meydana gelir, bu oran plasebo grubunda % 4-6'dır. Tedavi süresi 2 yıla uzatılırsa HBeAg serokonversiyonu % 27, 3 yıla uzatılırsa % 40'dır. Lamivudin ile 5 yıl tedavi edilen hastalarda HBeAg serokonversiyonu % 50'dir. Tedavi ile ALT normalizasyonu hastaların % 41-72'sinde görülür. Daha önemlisi lamivudin nekroinflamasyonun ciddiyetini ve fibroza gidişi azaltabilir. Tedavi öncesi ALT düzeyi normalin üst sınırından iki kat fazla olan hastalarda HBeAg serokonversiyonu % 7, 2-5 kat olanlarda % 20 ve 5 kattan daha fazla olanlarda ise % 42'dir. 12 aylık tedaviden sonra HBeAg negatif KHB hastalarında lamivudinin % 60-70 oranında virolojik yanıt sağladığı gösterilmiştir. Bununla beraber tedavi kesildikten sonra % 90 relaps gelişmektedir. Lamivudin ile tedavi süresi ne kadar uzunsa tirozin-metionin-aspartat-aspartat (YMDD) mutant suş gelişme riski de o kadar fazladır. Bu direnç birinci yılda % 15-32, ikinci yılda % 38, üçüncü yılda % 56 ve dördüncü yılda % 67 oranına ulaşmaktadır^(4,12). Tedavi sonrasında kalıcı yanıtın olmaması ve tedavi seyrinde direnç gelişmesi nedenleriyle, lamivudin monoterapisi HBeAg negatif KHB hastalarında ideal bir tedavi seçeneği değildir.

Yüksek relaps oranı muhtemelen HBeAg serokonversiyonundan sonra (2-4 ay içinde) lamivudin tedavisinin erken kesilmesiyle ilgilidir. Bu nedenle günümüzde HBeAg serokonversiyonundan sonra 6-9 ay lamivudin tedavisinin devam etmesi önerilmektedir. Ülkemizde Zefix[®], (Glaxo SmithKline) ticari ismiyle 100 mg'lık 28 film tabletlik blister ambalajlarda satılmaktadır. Önerilen doz günde 100 mg'dır.

III-Adefovir dipivoxil

Klinik çalışmalarda adefovirin sadece "wild tip" virusları etkilemekle kalmayıp aynı zamanda lamivudine dirençli HBV mutantlarına da etki ettiği gösterilmiştir⁽⁶⁾.

Adefovir hem HBeAg pozitif hem de anti-HBe pozitif hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. HBeAg pozitif hastalarda plasebo grubuna (% 25) göre tedavi verilen hastalarda histolojik iyileşme çok daha yüksek oranda bulunmuştur (% 53-59). HBeAg serokonversiyonu, viral yanıt, ALT normalizasyonu plasebo alanlara göre daha yüksektir⁽⁷⁾. Kullanıldığı ilk yıllarda adefovire karşı direnç saptanmamışken günümüzde 5 yıl sonunda % 29'a kadar yükselen direnç sözkonusudur⁽⁹⁾.

Adefovir KHB hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere ülkemizde Hepsera® (Er-kim) ticari ismiyle ruhsatlandırılmış ve 10 mg'lık tabletler şeklinde kullanıma sunulmuştur. Tedavinin ideal süresi bilinmemekle birlikte 1 yıldan daha uzun süre kullanılması önerilmektedir.

IV-Entekavir

Klinik çalışmalar entekavirin nükleozid naiv ve lamivudin dirençli hastalarda oldukça etkili olduğunu göstermektedir^(2,3,5,12).

Nükleozid naiv hastalarda entekavirin etkinliğini araştırmak için yapılan bir çalışmada; entekavir ve lamivudin verilen hastalarda tedavinin çeşitli aşamalarında HBV DNA düzeyleri değerlendirilmiştir. Entekavir tedavisinin 96. haftasında HBV DNA negatifliği HBeAg pozitif hastalarda % 82, HBeAg negatif hastalarda ise % 96 olarak bulunmuştur. Lamivudin tedavisi alan grupta ise bu oranlar % 49 ve % 75'dir. Entekavirle tedavi edilen HBeAg pozitif ve HBeAg negatif toplam 664 hastanın ortalaması ise % 91'dir. Yine aynı çalışmada 1. yıl sonunda virolojik rebound entekavir tedavisi alan hastalarda % 2 olarak saptanırken lamivudin alanlarda % 10 olarak tespit edilmiştir⁽⁵⁾.

Ülkemizde Baraclude® (0.5-1 mg) ticari ismiyle ruhsatlandırılmıştır. Nükleozid naiv hastalarda günlük doz 0.5 mg/kg iken lamivudin dirençli hastalarda doz 1 mg/kg'dır. Uykusuzluk, baş ağrısı, huzursuzluk gibi nöropsikiyatrik yakınmalarla birlikte kusma, ishal, bulantı ve

dispepsi gibi gastrointestinal yan etkiler de görülebilir⁽¹⁶⁾.

HBeAg negatif KHB hastalarının tedavisinde "American Association for the Study of Liver Diseases" (AASLD) 2007 önerileri⁽¹⁴⁾.

HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyi >20,000 IU/ml ve 3-6 ay süreyle ALT düzeyi > 2 X normalin üst sınırı (NUS) olanlar tedavi edilmelidir. HBeAg pozitif, HBV DNA >20,000 IU/ml ve ALT düzeyi 1-2 kat yüksekse veya HBeAg pozitif, HBV DNA >20,000 IU/ml ve hastanın yaşı > 40 ise biyopsi yapılmalıdır. Eğer biyopsi sonucu orta veya ciddi inflamasyon veya belirgin fibrozisi gösteriyorsa tedavi edilmelidir.

HBeAg negatif hastalarda ise HBV DNA >2,000 IU/ml ve ALT düzeyi > 2 X normalin üst sınırı (NUS) olan hastalar tedavi edilmelidir. HBV DNA düzeyi > 2,000 IU/ml ve ALT 1-2 > X NUS olan hastalarda ise karaciğer biyopsisi yapılması ve orta veya şiddetli inflamasyon, belirgin fibrozis olan hastalara da tedavi verilmesi önerilmektedir.

Tedavi süresi olarak standart interferon ve Peg-interferon için 48 hafta, lamivudin, adefovir, entekavir ve telbivudin için ise ≥ 1 yıldır.

Rehberde nükleozid(t)id tedavisi alanlarda 6 ayda HBV DNA'da > 2 log düşme yoksa tedavinin değiştirilmesi yer almaktadır.

Türk Viral Hepatit Konsensus Rehberi-2007⁽¹⁰⁾

HBeAg pozitif KHB hastaların tedavisi

HBeAg pozitif hastalarda standart interferon alfa, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir ve entekavir ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır. HBeAg pozitif, KHB infeksiyonunun tedavisinde kullanılan antiviraller, dozları ve tedavi süreleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: HBeAg pozitif KHB tedavisinde kullanılan antiviraller.

| İlaç | Doz | Süre |
|-----------------------|-----------------------------|--------------|
| Peginterferon alfa-2a | 180 µg /haftada bir kez | 24-48 hafta |
| Peginterferon alfa-2b | 1.5 µg/kg - haftada bir kez | 24-48 hafta |
| Lamivudin | 100 mg/gün | En az 1 yıl* |
| Adefovir | 10 mg/gün | En az 1 yıl* |
| Entekavir | 0.5 mg/gün, 1.0 mg/gün** | En az 1 yıl* |

* Tedavi anti-HBe oluşuktan sonra en az 6 ay sürdürülür.

**Lamivudin refrakter veya lamivudine dirençli hastada.

HBeAg negatif KHB hastaların tedavisi

Bu hastalarda da kullanılan antiviraller bir önceki hasta grubu ile aynıdır. Sadece interferonların kullanım sürelerinde farklılık vardır. HBeAg negatif, KHB enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar, ilaçların dozları ve tedavi süreleri tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: HBeAg negatif KHB tedavisinde kullanılan antiviraller.

| İlaç | Doz | Süre |
|-----------------------|-----------------------------|--------------|
| Peginterferon alfa-2a | 180 µg /haftada bir kez | 48 hafta |
| Peginterferon alfa-2b | 1.5 µg/kg - haftada bir kez | 48 hafta |
| Lamivudin | 100 mg/gün | En az 1 yıl* |
| Adefovir | 10 mg/gün | En az 1 yıl* |
| Entekavir | 0.5 mg/gün, 1.0 mg/gün** | En az 1 yıl* |

* Tedavi süresi belirsizdir.

**Lamivudin refrakter veya lamivudine dirençli hastada.

Tedavi seyrinde ve tedavi sonrasında ALT ve HBV DNA izlemi

Pegile-interferon tedavisi verilen hastalarda: ALT düzeylerinin izlem sıklığı ilk hafta sonunda, birinci ayda, üçüncü ayda ve daha sonra üçer ay arayla; HBV DNA izlem sıklığı ise tedavi süresince her 3-6 ayda bir, tedavi bitiminde ve tedavi kesildikten sonra her 6 ayda şeklindedir. Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalarda ise tedavi süresince ALT takibi üçer ay ara ile, HBV DNA düzeyleri her 3-6 ayda bir bakılmalıdır. Tedavi kesildikten sonra ilk üç ay boyunca ayda bir ALT bakılır. ALT düzeyinde yükselme saptanan olgularda HBV DNA ölçülmelidir. HBV DNA ilk 3 ay boyunca erken relapsı saptayabilmek açısından her ay bakılmalı, daha sonra yanıtızlarda her 3 ayda bir, yanıtı olgularda 6 ayda bir bakılmalıdır.

Sonuç olarak bunca terapötik ajanın varlığına karşın günümüzde hepatit B virusunun tedavi ile eradikasyonu tam olarak yapılamamaktadır. Tedavide daha az toksik daha etkin ajanlara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B et al: Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study, J Hepatol 2002;36(2):263-70.

2. Chang TT, Gish RG, de Man R et al: A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B, N Engl J Med 2006;354(10): 1001-10.
3. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ et al: A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients, Gastroenterology 2005;129(4): 1198-209.
4. 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.
5. Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ et al: Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B, Hepatology 2006;44(6):1656-65.
6. Conjeevaram HS, Lok AS: Management of chronic hepatitis B, J Hepatol 2003;38(Suppl 1):S90-103.
7. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD et al: Peginterferon α -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.
8. Dusheiko G: Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: a review of the major clinical studies, J Hepatol 2003;39(Suppl 1):S116-23.
9. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al: Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years, Gastroenterology 2006;131(6):1743-51.
10. <http://www.vhsd.org/Konsensus3.doc>
11. 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.
12. Leung N: Treatment of chronic hepatitis B: case selection and duration of therapy, J Gastroenterol Hepatol 2002;17(4):409-14.
13. Lok ASF: Standard and pegylated interferon for chronic hepatitis B virus infection, "Rose, BD (ed): UpToDate" kitabında, Waltham, MA (2007).
14. Lok AS, McMahon BJ: Chronic hepatitis B, Hepatology 2007;45(2):507-39.
15. Marcellin P, Lau GK, 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.
16. Usluer G, Aydın K: Entekavir, Flora 2007;12(Ek 1):3-16.
17. Yuen MF, Lai CL: Treatment of chronic hepatitis B, Lancet Infect Dis 2001;1(4):232-41.