

# KRONİK HEPATİT C'DE GÜNCEL TEDAVİ

Gaye USLUER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
ESKİŞEHİR  
gaye.usluer@gmail.com

## ÖZET

*Hepatit C virusu bütün dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik karaciğer hastalığına neden olmaktadır. Kronik hepatit C hastalarının tedavisinde amaç hastalığın ilerlemesini engellemek ve enfeksiyonun eradikasyonunu sağlamaktır. Kronik hepatit C tedavisinde pegile interferonlar ile ribavirin kombine olarak kullanılmaktadır. Tedavi süresini ve tedaviye yanıtı belirleyen en önemli belirteç hastanın infekte olduğu genotiptir. Tedavi planlaması hastanın mevcut durumu, risk faktörleri, önceden tedavi alıp almadığı gibi çok geniş bir analizle belirlenmelidir.*

**Anahtar sözcükler:** kronik hepatit C, pegile interferon, ribavirin

## SUMMARY

### Current Treatment in Chronic Hepatitis C

*The hepatitis C virus (HCV) is a major public health problem and a leading cause of chronic liver disease in all of the world. The treatment of choice is peginterferons plus ribavirin. The goal of treatment is to prevent complications of HCV infection; this is principally achieved by eradication of infection. The duration and the response of therapy are dependent of the genotype of the virus. Treatment decisions should be individualized based on the severity of liver disease, the potential of serious side effects, the likelihood of treatment response, and the presence of comorbid conditions.*

**Keywords:** chronic hepatitis C, peginterferon, ribavirin

Hepatit C virusu kronik karaciğer hastalığına neden olan en önemli problemlerden biridir. Dünyada yaklaşık olarak 170 milyondan fazla kişi HCV enfeksiyonu ile yaşamaktadır. HCV enfeksiyonunun geçişinde infekte kan ve kan ürünleri primer olarak rol oynamakta olup, damar içi uyuşturucu kullananlar, sağlık personeli, perinatal geçiş HCV için önemli diğer risk faktörleri arasında bulunmaktadır. Cinsel yolla geçiş riski ise düşüktür<sup>(2)</sup>.

HCV enfeksiyonunun tanısında genel yaklaşım, HCV antikorlarını (anti-HCV) araştırarak başlamak, daha sonra viremiyi tanımlamak için HCV RNA düzeyinin belirlenmesidir. HCV RNA'nın saptanmasında kantitatif ölçüm esas olmakla beraber bu testlerin duyarlılığının düşük olması nedeniyle, kalitatif testlerle başlayıp pozitifliği saptadığımızda kantitatif ölçüm yapmamız gerekmektedir. Vireminin düşük düzey-

de olması durumunda HCV RNA yalancı negatiflik gösterebilmektedir<sup>(1,5,9)</sup>.

HCV'nin 6 genotipi bulunmakta olup, tedaviye yanıt kriteri olarak ve tedavi süresinin belirlenmesinde HCV genotipleri yol göstericidir. Karaciğer biyopsisi ise karaciğerde fibrozis ve hepatik inflamasyonun derecelendirilmesi açısından yararlıdır. Ancak hepatit C tedavisinde, tedavi için aciliyet taşımamaktadır<sup>(7,8)</sup>.

### Tedavi

Akut hepatit C'li hastaların yaklaşık % 55-85'inde kronik hepatit C gelişmektedir. Bu hastaların da % 5-20'sinde 20-25 yıllık bir süreç içinde siroz gelişmektedir. HCV ilişkili siroz gelişen hastalarda 10 yıllık süreçte hepatoselüler karsinoma gelişme riski % 30 civarındadır. Bu da yıllık riski % 1-2 civarında göstermektedir. Buna karşın akut hepatit C tanısı alıp iyileşenlerde

uzun süreli karaciğer komplikasyonları görülmemektedir. İleri yaş, erkek cinsiyet, günde > 50 g alkol kullanım alışkanlığının olması, şişmanlık, hepatik steatoz, HIV koinfeksiyonunun olması kronik hepatit C gelişimi için risk faktörleridir. Karaciğer biyopsisinde Metavir 2 ya da Ishak 3 üzerinde fibrozisin olması, gelecekte ilerleyici karaciğer hasarının gelişmesi ve HCV infeksiyonu tedavisinin gerekliliği ile ilgili önemli belirteçlerdir<sup>(6,9)</sup>.

HCV infeksiyonunda çeşitli ekstrahepatik bulgular görülebilmektedir. Mikst kriyoglobulinemi ve vaskülit görüldüğünde, deri bulgularının yanı sıra özellikle böbreklerde olmak üzere iç organ hasarı da olabilmektedir. Bu hastalarda hastalığın dönemine bakılmaksızın HCV tedavisi planlanmalıdır<sup>(7,8)</sup>.

#### **Tedavi hedefleri**

Tedavide hedef HCV infeksiyonu ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve infeksiyonun eradike edilmesidir. Tedaviye yanıt HCV RNA sonuçlarına göre yapılır<sup>(1,2)</sup>.

Tedaviye yanıtı etkileyen faktörler şunlardır:

1. Yaş
2. Cinsiyet
3. Genotip
4. HCV RNA düzeyi
5. Fibrozisin ciddiyeti, özellikle F3, F4.

Tedavi sonrasında 6 aylık dönemde duyarlı yöntemlerle serumda HCV RNA'nın negatifleştiğinin gösterilmesi durumunda kalıcı viral yanıt ve infeksiyonun eradike edildiğinden bahsedebiliriz. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın kaybolması veya düzeyinde 2 log'luk azalma olması durumu ise erken virolojik yanıt olarak tanımlanır (EVR) ve bu hastalarda kalıcı viral yanıtın yüksek oranda oluşabileceğinden bahsedebilir. Tedavi sonunda HCV RNA negatifliğinin devam etmesi tedavi sonu cevap olarak adlandırılır. Tedaviyle HCV RNA negatifleşip, tedavi sonrasında yeniden pozitifleştiğinde nüks olarak adlandırmak gerekmektedir. HCV RNA pozitifliği devam eden hastalar cevapsız hastalar olup, HCV RNA düzeyi en az 2 log azalmakla beraber pozitif olan hastalar ise kısmi

cevaplı hastalardır. Kalıcı viral yanıtı olan hastalarda interferon ya da pegile interferon ile ribavirin kombinasyonu kullanıldığında karaciğer histolojisinde de düzelme olmaktadır<sup>(5,9)</sup>.

#### **Pegile interferon ve ribavirin tedavisi**

Günümüzde hepatit C tedavisinde kabul edilmiş ve uygulanan tedavi pegile interferon ile ribavirin kombine tedavidir. Pegile interferonlar interferon (Peg INF) molekülününün bir polietilen glikole bağlanmasıyla oluşturulmuştur. Bu şekilde oluşan molekülün renal klerensi azalmış, yarılanma süresi uzamıştır. Ülkemizde de lisanslı 2 ürün bulunmaktadır: 12-kd-peginterferon alfa-2b ve 40-kd peginterferon alfa-2a. Yarılanma sürelerinin uzun olması nedeniyle haftada tek doz subkütan enjeksiyon olarak uygulanırlar. Büyük, randomize ve kontrollü çalışmalarda, peginterferon (haftada bir kez) + ribavirin kombinasyonu, kalıcı viral yanıtın interferon (haftada 3 kez) + ribavirin kombinasyonundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda Peg IFN alfa-2b kiloya göre doz belirlenerek (1.5 µg/kg) 800 mg/ribavirin ile; Peg IFN alfa-2a ise 180 µg sabit dozda, ribavirin ise yüksek dozlarda (<75 kg hastalarda 1000 mg, >75 kg hastalarda 1200 mg) kullanılmıştır. Mevcut Peg IFN moleküllerinin tedavi yanıtları ve istenmeyen etkiler benzerdir. HCV genotip 2 ya da 3 ile infekte kişilerde 6 aylık tedavi süresi yeterli bulunmuştur<sup>(4,6)</sup>.

#### **Etkinlik ve yanıt**

Peg IFN + ribavirin kombine tedavisinde yanıtı belirleyen faktörler genotip, başlangıç HCV RNA düzeyleridir. Hastanın tedavi öncesindeki özellikleri ve erken virolojik yanıtın oluşup oluşmaması kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörlerdir. Tüm prospektif çalışmalarda tedaviye yanıtı etkileyen en önemli faktörün genotip olduğu gösterilmiştir. Genotip 2 ve 3'de kalıcı yanıt oranları diğer genotiplerden daha yüksektir. Tedavi öncesinde HCV RNA düzeyinin düşük olması, genç yaş, düşük vücut ağırlığı, köprüleşme fibrozu ya da sirozun olmaması tedaviye yanıtı olumlu yönde etkileyen faktörlerdir<sup>(2,5)</sup>. Genotip 1 infeksiyonunda kalıcı viral yanıt % 42-46 arasında değişirken, genotip 2 ve 3'de oran-

lar % 76-82 arasında değişmektedir. Peg IFN alfa-2a ile yapılmış bir çalışmada genotip ve viral yükün yanıt etkisi birlikte araştırılmıştır. Genotip 1 ile enfekte olup, yüksek viral yükü ( $>2 \times 10^6$  kopya/ml,  $>800000$  IU/ml) olan hastalarda kalıcı viral yanıt % 41 olarak bulunurken, viral yükü düşük ( $<2 \times 10^6$  kopya/ml) olan genotip 1 hastalarında yanıt % 56 olarak görülmüştür. Buna karşın genotip 2 ya da 3 ile enfekte ancak viral yükü yüksek hastalarda kalıcı viral yanıt % 74, viral yükü düşük olan genotip 2 ve 3 hastalarında ise kalıcı viral yanıt % 81 olarak bulunmuştur<sup>(5,9)</sup>.

Tedavinin 12. haftasında başlangıç HCV RNA düzeyinde en az 2 log azalma olduğunda, kalıcı viral yanıt ulaşma % 65 oranında gerçekleşmektedir. Bu hastalara erken virolojik yanıt hastalar denilmektedir. Buna karşılık EVR olmayan hastalarda % 97 oranında kalıcı viral yanıt gelişmemektedir<sup>(9)</sup>.

#### **Tedavinin süresi ve ribavirin dozu**

Çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmada Peg IFN alfa-2a'yı 180 mikrogram alan hastalarda ribavirin dozu farklı şekillerde belirlenmiştir. 24 ya da 48 hafta süren tedavilerde ribavirin 800 mg, kiloya ayarlı olmak üzere 1000 mg ya da 1200 mg kullanılmıştır. HCV genotipi, tedavi öncesi viral yük ( $<$  veya  $> 2 \times 10^6$  kopya/ml) değerlendirmeye alınmıştır. Genotip 1 ve düşük viral yükü olan hastalarda yüksek ribavirin dozu ve 48 haftalık tedavi süresiyle kalıcı yanıt daha yüksek (% 61) bulunmuştur. Genotip 1 ve yüksek viral yükü olan hastalarda ise kalıcı yanıt ancak % 46 oranında saptanabilmektedir. Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda ise viral yüke bakılmaksızın ribavirinin tüm dozlarında etkinlik aynı bulunmuş, bu nedenle bu grupta 800 mg dozda ribavirin ve 24 haftalık tedavi süresi yeterli bulunmuştur<sup>(4,9)</sup>.

#### **İstenmeyen etkiler**

Peg IFN + ribavirin kombinasyonunda istenmeyen etkiler IFN + ribavirin kombinasyonu ile benzerdir. Hastaların % 75'inde en az 1 ya da daha fazla yan etki görülmektedir.

IFN tedavisinde nötropeni, trombositopeni, depresyon, hipotiroidizm ve hipertiroidizm,

huzursuzluk, konsantrasyon ve hafıza bozuklukları, görme bozuklukları, zayıflama, kas ağrıları, baş ağrısı, bulantı-kusma, ateş, uykusuzluk, iştih kaybı, kulakta çınlama, interstisyel fibrozis ve saçlarda incelme görülebilir. Daha az olarak gribe benzer semptomlar ve depresyon görülebilmektedir. IFN kullanımında intihar teşebbüsü, miyokard infarktüsü, sepsis ve stroke gelişebileceği ve ölüme sonuçlanabileceği raporlar arasındadır<sup>(10)</sup>.

İstenmeyen etkiler tedavinin başlangıcında daha ciddi olabilir. Asetaminofen gibi analjezikler ( $>2$  g/gün), nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, antidepresanlar ve bazen büyüme faktörleri kullanılabilir<sup>(10)</sup>.

Ribavirin ilişkili anemi, halsizlik, kaşıntı, döküntü, sinüzit, doğum defektleri veya gut gelişebilir. Tedavi boyunca ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar hastanın gebe kalmaması önerilmektedir<sup>(3,9)</sup>.

Büyüme faktörleri, epoetin ve G-CSF ribavirin ve IFN yan etkilerine karşı kullanılabilir. Halen rutin kullanımlarıyla ilgili öneriler bulunmamaktadır<sup>(3,9)</sup>.

#### **Hasta seçimi**

HCV ile enfekte hastaların tedavisinde hasta seçiminde komorbid durumların belirlenmesi gerekmektedir. Depresyon, aktif ilaç kullanımı, çocuk hastalar ve infantlarla ilgili durumların gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bu noktada özel tedavi grupları ve tedavinin kontrendike olduğu grupların belirlenmesi gerekmektedir (Tablo 1, 2, 3).

**Tablo 1:** Tedavi seçiminde özellik taşıyan gruplar<sup>(5)</sup>.

---

Normal ALT'li hastalar
Cevapsız hastalar
Damariçi ilaç ya da alkol kullanım alışkanlığı olanlar
Karaciğer biyopsisinde fibrozis olmayan ya da hafif fibrozisi olan hastalar (metavir $< 2$ , Ishak $< 3$ )
Akut hepatit C
HIV koinfeksiyonu
$< 18$ yaş
Kronik renal hastalık (diyalize giren ya da girmeyen)
Dekompanse siroz
Karaciğer transplantasyon hastaları

---

#### **Tedavinin izlemi**

Tedaviye alınan hastalarda tam kan sayımı tedavi başlangıcında 2, 4 ve 6. haftalarda, da-

**Tablo 2:** Tedavinin kontrendike olduğu hastalar<sup>(5)</sup>.

---

Majör kontrol edilemeyen depresyon
Renal, kalp veya akciğer transplantasyonu
Otoimmün hepatit
Tedavi edilmemiş hipertiroidi
Gebe ya da kontrasepsiyona uygun olmayan hasta
Zemindeki ciddi hastalıklar-hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, diyabet, obstrüktif akciğer hastalığı, <3 yaş
Kullanılan ilaçlara aşırı duyarlılık reaksiyonu

---

**Tablo 3:** Tedavinin kabul edildiği hastalar<sup>(5)</sup>.

---

>18 yaş
ALT yüksekliği
Karaciğer biyopsisinde belirgin fibrozis: Metavir <2, Ishak >3
Kompanse karaciğer hastalığı (total serum bilirubin > 1.5 g /dl, INR: <1.5, albumin <3.4 g/dl, trombosit > 75000, ensefalopati ya da asit yok)
Kabul edilebilir hematolojik ve biyokimyasal sonuçlar (Hb: erkeklerde >13 g, kadınlarda >12 g, nötrofil sayısı: >1500, kreatinin <1.5 mg/dl)
Daha önce tedavi almış HCV'li hasta
Depresyon tanısı ama kontrol altında
Tedaviye istekli

---

ha sonra her 4 haftada bir yapılmalıdır. Serum ALT ve AST değerlerine her 4 haftada bakılmaktadır. Tiroid fonksiyon testleri tedaviye başlamadan önce ve sonrasında 3-6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Hastayla her görüşmede psikiyatrik yakınmalar araştırılmalıdır. Şikayet durumunda akciğer grafisi, oftalmolojik muayene, odyogram, kardiyak incelemeler yapılabilir. Tedavi boyunca gebelik açısından da dikkatli olunmalıdır<sup>(1)</sup>.

#### **Tedaviye yanıtız hastalar**

Bu hastaların yeniden değerlendirilmesinde önceki tedavi, tedavi yanıtı ve konak faktörleri gözden geçirilmelidir. Bu gruptaki hastalar primer cevapsız hastalar ve nüks hastaları olmak üzere iki grupta incelenebilir.

**Tedaviye yanıtız ya da kısmi yanıtız hastalar:** IFN alfa monoterapisine yanıtız hastalarda Peg IFN + ribavirin kombinasyonu uygulandığında kalıcı yanıt % 25-40 arasında değişmektedir. IFN + ribavirin kombinasyonunda yanıtızlık durumunda ise Peg IFN + ribavirin tedavisine yanıt % 10 civarındadır. Bir çalışmada bu grup hastalarda kalıcı yanıtın sadece parsiyel yanıtız hastalarda oluşabileceğine dikkat çekilmiştir. Cevapsız hastalarda kalıcı yanıt yoktur. Genotip 1 dışındaki genotiplerle infeksiyon, düşük HCV RNA, fibrozis derecesinin dü-

şük olması yanıtı arttıran faktörlerdir<sup>(1,5)</sup>.

**Nüks hastaları:** Bu hastalarda genellikle yeniden tedaviye yanıt alınabilir. Ribavirinsiz IFN tedavileri sonunda nüks geliştiğinde, IFN alfa + ribavirin kombinasyonu ile olguların % 50'sinde 24 haftanın sonunda kalıcı yanıt alınabilir.

Genotip 2 ve 3, düşük viral yük yanıtı arttıran faktörlerdir. Peg IFN + ribavirin tedavilerindeki nükslerle ilgili çalışmalar tamamlanmamış olmakla beraber, yeniden tedavide optimal yanıtın alınması için optimal tedavi seçeneğinin başlanması gerekmektedir<sup>(1,5)</sup>.

#### **KAYNAKLAR**

1. Consensus statement on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific Region. Core Working Party for Asia-Pacific Consensus on Hepatitis B and C, J Gastroenterol Hepatol 2000;15(8):825-41.
2. Dhumeaux D, Marcellin P, Lerebours E: Treatment of hepatitis C. The 2002 French consensus, Gut 2003;52(12):1784-7.
3. Dienstag JL, McHutchison JG: American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C, Gastroenterology 2006;130(1):225-30.
4. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan T et al: Peginterferon alpha-2-a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose, Ann Intern Med 2004;140(5):346-55.
5. National Institutes of Health: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C, Hepatology 2002;36(5):3-20.
6. Pradat P, Alberti A, Poynard T et al: Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study, Hepatology 2002;36(4 Pt 1):973-7.
7. Regev A, Berho M, Jeffers LJ et al: Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection, Am J Gastroenterol 2002;97(10):2614-8.
8. Simmonds P: Viral heterogeneity of the hepatitis C virus, J Hepatol 1999;31(Suppl 1):54-60.
9. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C, Hepatology 2004;39(4):1147-71.
10. Wejstal R, Alaeus A, Fischler B et al: Chronic hepatitis C: updated Swedish consensus, Scand J Infect Dis 2003;35(8):445-51.