

KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE GÜNCEL DURUM

Tansu YAMAZHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
tansu.yamazhan@ege.edu.tr

ÖZET

Siroz ve kanser gibi komplikasyonlara bağlı olarak her yıl ortalama 250,000 kişi hepatit B virüsüne bağlı olarak yaşamını yitirmektedir. Tedavide iki grup ilaç kullanılmaktadır. 1. İmmün sistem aracılığı ile etki gösterenler: klasik interferon-alfa ve pegile interferon-alfa, 2. Nükleozid, nükleotit analogları. Bu ilaçların hepsi HBV-DNA polimeraz enzimini ve virüs replikasyonunu hedef alan ilaçlardır.

Anahtar sözcükler: antiviraller, hepatit B, interferon, tedavi

SUMMARY

Current Status in the Treatment of Hepatitis B

Two hundred fifty thousand people per year lose their lives due to complications of hepatitis B virus infection such as cirrhosis and cancer. Two groups of drugs are used in treatment. 1. Showing the effect of the immune system through: conventional interferon-alpha and pegylated interferon-alpha, 2. Nucleoside and nucleotide analogues. These drugs target the HBV-DNA polymerase enzyme and virus replication.

Keywords: antivirals, hepatitis B, interferon, treatment

Hepatit B virüs (HBV) infeksiyonları, tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir. Dünya nüfusunun üçte biri virüsle karşılaşmıştır ve yaklaşık olarak 400 milyon kişinin bu etkenle kronik olarak infekte olduğu bilinmektedir. Bu etkenle kronik olarak infekte kişilerin % 40'ından fazlasında dekompanze siroz veya hepatoselüler kanser gelişimi beklenen bir durumdur ve bu nedenlerle her yıl ortalama 250,000 ölüm görülmektedir. Moleküler biyoloji tekniklerindeki gelişmeler, hastalığın doğal seyri ve patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlamış, bu durum da tedavi açısından yeni ilaçların kullanıma gir-

mesine olanak vermiştir^(2,7).

Tedavi kararının verilmesi

Kronik hepatit B infeksiyonlarında tedavi kararının verilmesinde Avrupa, Asya ve Amerika'da kullanılan rehber önerileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tedavide kullanılan ilaçlar

Günümüzde kronik hepatit B tedavisinde dünyanın çeşitli bölgelerinde ruhsat almış ya da alma aşamasında olan bir çok ilaç vardır (Tablo 2).

Tablo 1. HBV infeksiyonlarının tedavi endikasyonlarının değerlendirilmesi.

	AASLD Rehberi (2009)	US* Rehberi (2008)	EASL Rehberi (2009)
HBeAg pozitif	HBV-DNA>20,000 IU/ml ve ALT >2X NÜS	HBV-DNA≥20,000 IU/ml ve ALT yüksekliği (Normal değerler: erkek:30 IU/L, kadın 19 IU/ml)	HBV-DNA>2000 IU/ml ve/veya ALT yüksekliği ve önerilen biyopsi sonucu ile**
HBeAg negatif	HBV-DNA>20,000 IU/ml ve ALT >2X NÜS	HBV-DNA≥2000 IU/ml ve ALT yüksekliği (Normal değerler: erkek:30 IU/L, kadın 19 IU/ml)	HBV-DNA>2000 IU/ml ve/veya ALT yüksekliği ve önerilen biyopsi sonucu ile**

*US rehberi: American Gastroenterological Association.

** Biyopsi ile orta ya da ciddi nekroinflamasyon ve/veya fibrozis.

Tablo 2. Dünya’da kronik HBV infeksiyonlarının tedavisinde onay alan ve alma aşamasında olan ilaçlar.

Onay almış ilaçlar	Onay alma aşamasındaki ilaçlar
İnterferon-alfa	Emtristabin
Pegile interferon-alfa	Klevudin
Lamivudin	Valtorsitabin
Adefovir	Pradefovir
Entekavir	
Tenofovir	
Telbivudin	
Timozin-alfa*	

* Doğu-Güney Asya ülkeleri.

Pegile-interferon

Kronik hepatit B tedavisinde pegile interferonlar, hem daha etkili olması hem de uygulama kolaylığı nedeniyle standart interferonların yerini almıştır. Tolerans ve yan etkiler standart interferon ile aynıdır. HBeAg pozitif hastalarda 6 ay, negatif hastalarda ise 12 ay olan standart kullanma süresi, antiviral tedavilere göre bir avantajdır. Direkt antiviral etkinliğin yanı sıra immun sistem üzerine de etkili olması nedeniyle, antiviral tedavilere göre daha yüksek oranda HBeAg kaybı ve serokonversiyonu ile HBsAg kaybı söz konusudur. Direnç gelişiminin de olmaması önemlidir. Ancak antiviral tedavilere göre HBV-DNA’yı daha düşük oranda baskılaması, subkutan enjeksiyon sıkıntısının yanında interferon kullanıma bağlı oluşan yan etkiler bu tedavinin en önemli dezavantajlarıdır. Kısa vadede; grip benzeri sendrom ile kemik iliği supresyonuna bağlı, anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi yan etkilerle karşılaşılırken, uzun vadede psikiyatrik yan etkiler, tiroid fonksiyon bozuklukları, saç dökülmesi ve gastrointestinal yan etkilerle karşılaşmaktadır. Ciddi depresyon, otoimmun hastalık, kontrol altında olmayan hipo veya hipertiroidi varlığı interferon tedavisi için kontraendikasyon oluşturmaktadır. Oral antivirallerle karşılaştırıldığında pegile interferon tedavilerinin daha yüksek oranda HBsAg ve HBeAg kaybı sağladığı, ancak HBV-DNA’nın saptanamaz düzeye indirilmesinde oral antivirallerin daha etkili olduğu görülmektedir^(3,13).

Pegile interferon tedavilerine iyi yanıtta bir takım faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar; kadın cinsiyet, düşük HBV-DNA düzeyi, yüksek ALT düzeyi, karaciğerde yüksek inf-

lamatuvar skor ile düşük fibroz skorlarının varlığıdır. Son yıllarda bu faktörlerin içine HBV genotipleri de eklenmiştir. Yapılan çalışmalarda HBV genotiplerinin diğer faktörlerden bağımsız olarak özellikle pegile interferon tedavisine yanıtta etkili olduğu bildirilmektedir. Buna göre tedaviye en iyi kalıcı yanıt Avrupa ve Kuzey Amerika’da sıklıkla saptanan genotip olan A ile, daha sonra da genotip B ve C’de sağlanmaktadır. Ülkemizde, Hindistan ve Kuzey Afrika’da daha yaygın olarak saptanan genotip D’de ise pegile interferon tedavisine kalıcı yanıt, diğer genotiplerle karşılaştırıldığında daha kötüdür.

Lamivudin

Lamivudin, 1998 yılında kronik hepatit B tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiş olan ilk L-nükleozit analogudur. Bir siklik nükleozit analogu olan lamivudin, intraselüler hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktive metaboliti trifosfata dönüşür. Bu form, HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozit trifosfatla yarışmaya girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve böylece viral replikasyon durmaktadır. Lamivudinin HBeAg’i pozitif ve negatif kronik HBV infeksiyonlarında, kompanze ya da dekompanze sirozlu hastalarda ve çocuklardaki kronik HBV infeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir^(8,11).

Lamivudin kullanan hastalarda zaman içinde bu ilaca karşı gelişen direnç, kronik hepatit B tedavisinin en temel konularından birisini oluşturmaktadır. Polimeraz geninin reverz transkriptaz proteini üzerindeki C ve B bölgele- rindeki mutasyonlar lamivudin direncinden sorumlu temel mutasyonlardır. Genotipik direnç, bir yıldır lamivudin alan hastalarda % 14-32 arasında görülmektedir ve tedavinin 5. yılında % 50-60’lara yükselmektedir^(10,12).

Adefovir

Adefovir dipivoxil (PMEA yani 9-2-phosphonylmethox-yethyl adenine), asiklik nükleosit fosfonatın oral biyoyararlanımı yüksek bir üyesidir. Eylül 2002 tarihinden itibaren kronik hepatit B tedavisinde günde 10 mg dozu ile kullanılmaktadır. Aktif formu, hem reverz transkriptazı hem de DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincirinin sonlanmasına

neden olur. İn-vitro ve klinik çalışmalarda hem vahşi tip virüsü hem de lamivudin dirençli kökenleri inhibe ettiği gösterilmiştir⁽⁴⁾.

Adefovir günde 10 mg dozu ile iyi tolere edilmektedir. Dört-beş yıllık adefovir tedavisi sonrası kompanze karaciğer hastalığı olanların % 3'ünde, transplant hastalarının % 12'sinde, dekompanze sirozlu hastaların ise ilk yıl içinde % 28'inde nefrotoksisite saptanmıştır. Son iki grupta yüksek nefrotoksisite oranlarının, adefovirin direkt toksik etkisi ya da diğer nefrotoksik ilaçların bir arada kullanılması veya primer hastalığın ilerlemesi ile ilgili olup, olmadığı netleşmemiştir. Adefovir kullanan hastalarda her 3-4 haftada bir kreatinin düzeylerinin kontrolünden ayrı, bir yılın üzerinde ilaç kullanılacak her hastanın, renal yetmezlik açısından predispoze faktörlerin varlığı yönünden araştırılması önerilmektedir⁽¹⁴⁾.

Bazı çalışmalarda günde 10 mg adefovir alan hastaların % 20-50'sinde primer yanıtızlığa rastlanmasının, onay alan adefovir dozunun suboptimal olmasına bağlanmaktadır. Son yıllarda onay olarak kullanımda olan bir diğer nükleotit analogu olan tenofovirle ilgili çalışmalarda, HBeAg negatif ve pozitif hastalarda, etkinlik açısından adefovirden üstün olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle son yıllarda yayınlanan tedavi rehberlerinde adefovirin, yerini tenofovirle bıraktığı gözlenmiştir⁽⁶⁾.

Entekavir

Entekavir, A.B.D.'de 2005, Türkiye'de ise 2007 yılında ruhsat olarak kronik hepatit B tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 2-deoksiguanozinin bir karbosiklik analogudur ve konak hücre selüler kinazları tarafından 3 kez fosforillenerek aktif formu olan entekavir trifosfat formuna dönüşür. Yarılanma ömrü, lamivudine benzer olarak 15 saattir. ETV-TP, HBV replikasyonunu, diğer nükleozid ya da nükleotit analoglarından farklı olarak, 3 ayrı basamakta inhibe etmektedir. HBV'nin üç basamaklı inhibisyonu, HBV-DNA'nın yüksek baskılanma oranlarını sağlamış, in-vitro çalışmalarda entekavirin lamivudin ve adefovire oranla daha güçlü bir antiviral olduğu gösterilmiştir. Hepatoma hücrelerinden oluşan hücre kültürlerinde entekavirin, lamivudine göre 30-2200 kat daha fazla oranda

viral replikasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Entekavir direncinin gelişmesi için lamivudin direnç mutasyonlarının yanında (rt M204V ve rt L180M) HBV polimerazda ek mutasyonların (rt I169T, rtT84S/A/I/LG/C/M, rt S202G/C/I, rt M205I/V) da olması gerektiği bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 5 yıldan uzun süredir entekavir kullanan hastalarda düşük direnç oranlarının (<% 1), entekavirin daha potent bir antiviral olmasının yanında birkaç basamaklı mutasyon gerektiren güçlü genetik bariyer yapısına da bağlı olduğu bildirilmektedir^(1,5).

Tenofovir

Öncelikle HIV/AIDS ve HIV/HBV koenfekte hastalarda kullanıma giren tenofovir, yapılan çalışmalarda hem vahşi hem de lamivudin dirençli kökenlere karşı etkili olduğunun saptanması üzerine 2008 yılında A.B.D. ve ülkemizde kronik hepatit B'nin tedavisinde ruhsat olarak kullanıma girmiştir. Tenofovir ile ilgili ilk klinik deneyimler, HIV/HBV koenfekte hastalar ile lamivudin dirençli HBV hastalarındadır. Tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotit analogudur ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabilmesi, daha güçlü bir antiviral olarak kullanımına imkan sağlamıştır. Kırk sekiz haftalık tenofovir veya adefovir tedavisi sonunda HBV-DNA düzeyinin <10⁵ kopya/ml olması yönünden iki ilaç karşılaştırıldığında, tenofovirin adefovirden daha üstün olduğu saptanmıştır (% 100'e karşı % 44). Nükleozit analoglarına karşı çapraz direnç göstermemesi avantajının yanında DNA polimerazdaki mutasyonlara karşı yüksek genetik bariyere sahip olması, direnç açısından daha az sorun yaşanacağını düşündürmektedir⁽¹⁵⁾.

Telbivudin

Telbivudin ya da L-deoksitimidin (LdT), timidinin L deoksi modifikasyonu olan nükleozid analogu bir antiviraldir. Fosforilasyon sonrası, aktif formu HBV-DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışır. 2006 yılında A.B.D.'de kronik hepatit B hastalarının tedavisinde ruhsat olarak kullanıma girmiştir. Klinik çalışmalarda, telbivudinin lamivudine oranla hepatit B repli-

kasyonunu baskılamada daha potent bir antiviral olduğu gösterilmiştir. Ancak antiviral direnç telbivudin için de bir sorundur ve lamivudine göre daha düşük oranlarda direnç geliştiği bildirilmektedir. Lamivudin dirençli kökenlerin, telbivudine de çapraz direnç gösterdikleri bilinmektedir. Günlük onay alan dozu 600 mg'dır ve kreatinin klirensi <50 ml/dk olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir. İyi tolere edilir ve yan etki profili lamivudine benzerdir. Telbivudin için önemli bir özellik prelinik toksikolojik testlerde embriyo üzerine mutajenik ya da karsinogenik etkinliği olduğu saptanmamıştır. Bu nedenle gebelikte kullanımı açısından B grubunda yer alan ilaçlar içindedir⁽⁹⁾.

KAYNAKLAR

1. Colonna R, Rose R, Pokornowski K et al. Four year assesment of ETV resistance in nucleoside naive and lamivudine refractory patients (Abstract), *J Hepatol* 2007;46(10):294.
2. European Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B, *J Hepatol* 2009; 50(2):227-42.
3. Fontana RJ, Hann HW, Perillo RP et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy, *Gastroenterology* 2002;123(3):719-27.
4. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B, *J Hepatol* 2006;44(2):283-90.
5. Gish RG, Lok AS, Chang TT et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBsAg positive chronic hepatitis B, *Gastroenterology* 2007;133(5):1437-44.
6. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote J et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B, *N Engl J Med* 2003;348(12):800-7.
7. Haris RA, Chen G, Lin WY, Shen FM, London WT, Evans AA. Spontaneous clearance of high-titer serum HBV DNA and risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population, *Cancer Causes Control* 2003;14(10):995-1000.
8. Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N et al. Response to long-term lamivudine treatment in patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B and C, *J Med Virol* 2006;78(10):1276-83.
9. Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B, *N Engl J Med* 2007;357(25):2576-88.
10. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT et al. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations, *Antiviral Ther* 2004;9(2):257-62.
11. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease, *N Engl J Med* 2004;351(15):1521-31.
12. Lok AS, Lai CL, Leung N et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B, *Gastroenterology* 2003;125(6):1714-22.
13. Lok AS, McMahon B. Chronic hepatitis B, AASLD Practice Guidelines, *Hepatology* 2007;45(2):507-39.
14. 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.
15. Van Bömmel E, Wünsche T, Schürmann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication, *Hepatology* 2002;36(2):507-8.

Eş Zamanlı Oturum: Panel 16 sunularından

DIYABETİK AYAK: YAKLAŞIM NASIL OLMALIDIR ?

Yöneten: **Fatih Ata GENÇ**

- Diyabetik ayak sorunlarına genel yaklaşım
Nevin DİNÇÇAĞ
- Diyabetik ayakta cerrahi yaklaşım
Fatih Ata GENÇ