DÜZCE TIP DERGİSİ
DUZCE MEDICAL JOURNAL

DERLEME / REVIEW

Kronik Hepatit B Tedavisine Güncel Yaklaşım

Current Approach To Chronic Hepatitis B Therapy

[1] Ertuğrul GÜÇLÜ

[2] Mehmet Faruk GEYİK

ÖZET

Kronik hepatit B (KHB) karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler kanser gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilen ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır. KHB tedavisinin ana hedefi bu komplikasyonların önlenmesi ve viral yükün azaltılmasıdır çünkü mevcut antiviral tedaviler, Hepatit B virüs enfeksiyonunu tamamen temizlemekte yetersizdir. Bu makalede KHB'de uygulanan antiviral tedavinin güncel durumu ve antiviral ilaçlar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, Antiviral tedavi, Pegile interferon

SUMMARY

Chronic hepatitis B (CHB) is a serious infectious diseases, leading to life threatening complications such as liver cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocelluler carcinoma. The main goal for treatment of CHB is to prevent these complications, and to reduce the viral load, because current antiviral therapies are inadequate to eradicate Hepatitis B virus infection. In this article, current state of antiviral therapy of CHB and antiviral drugs were summarized.

Key words: Chronic hepatitis B, Antiviral therapy, Pegylated interferon

[1] Ardahan Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Ardahan

[2] Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Düzce

Submitted/Başvuru tarihi: 02.11.2010
Accepted/Kabul tarihi: 13.07.2011
Registration/Kayıt no: 10 11 166

Corresponding Address /Yazışma Adresi:

Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Ardahan Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Ardahan

E-mail: ertugrulguclu@hotmail.com

© 2012 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

Hepatit B virüsü (HBV) dünya'da 2 milyar insanı enfekte etmekte ve 350 milyondan fazla insanda kronik karaciğer hastalığına neden olmaktadır. HBV ile enfekte hastaların %15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği veya hepatoselüler kanser (HCC) gelişmekte ve her yıl 600.000'den fazla kişi HBV ilişkili kronik ve akut hastalıklar sonucunda hayatını kaybetmektedir (1, 2). Bu nedenler, ciddi bir enfeksiyon hastalığı olan kronik hepatit B (KHB)'de tedavi zorunluluğunu doğurmaktadır.

Mevcut antiviral tedaviler ile hepatit B enfeksiyonunun eradikasyonu mümkün değildir. Onun için hastaların büyük çoğunluğunda, belirlenen kısa ve uzun dönem hedefler ile tam olmayan virolojik yanıta ulaşılmaya çalışılmalıdır. Kısa dönem hedefleri HBeAg serokonversiyonu ve karaciğer hasarı ile ilişkili HBV DNA seviyelerinin düşürülmesi yanında karaciğer enzimlerinin normal düzeye indirilmesidir. Uzun dönem hedefler ise, hastalığın siroz, dekompanse siroz, son evre karaciğer hastalığı, HCC ve ölüme progresyonunu önleyerek yaşam kalitesini ve sağ kalımı artırmaktır (3).

Antiviral tedaviye başlama kararı hem HBeAg-pozitif hem de HBeAg-negatif KHB hastaları için genellikle aynıdır. Serum alanin transaminaz (ALT) düzeyi, HBV DNA düzeyi ve karaciğerin histopatolojik incelemesi kriterlerinin kombinasyonuna göre tedaviye başlamaya karar verilmektedir (4).

HBeAg pozitif KHB hastalarında HBV DNA ≥20.000 IU/mL ve ALT seviyesi yüksekse tedavi başlanılmalıdır. Ancak ALT düzeyi normalse; genç hastalar takip edilmeli, 35 yaşından büyük hastalara karaciğer biyopsisi yapılmalı ve orta – şiddetli enflamasyon veya anlamlı fibrozis tespit edildiğinde tedavi başlanılmalıdır. HBV DNA düzeyi <20.000 IU/mL olan hastalara tedavi önerilmemekte ancak bu hastalarda da klinik ve histolojik progresyon riski olduğu için HBV DNA düzeylerinin yakından takibi gerekmektedir (5). Avrupa

Karaciğer Hastalıkları Derneği (EASL), bu grupta ki hastalarda da HBV DNA alt sınırının 2.000 IU/mL alınmasını önermektedir (4). Karaciğer biyopsisinde aktif enflamasyon tespit edildiğinde, HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak tedavi başlanılmalıdır (6).

Tedaviye başlama bağlamında; HBeAg negatif KHB hastaların, HBeAg pozitif KHB hastalardan tek farkı, tedaviye başlama HBV DNA düzeyinin ≥2.000 IU/mL olarak alınmasıdır. Çünkü HBeAg negatif KHB hastalarında, HBeAg pozitif KHB hastalarına göre daha düşük HBV DNA olmasına rağmen hastalık aktivasyonu devam etmektedir (5).

Kompanse siroz teşhisi konulan hastalar ALT düzeyleri normal ve/veya HBV DNA düzeyleri 2000 IU/ml'nin altında olsa bile klinik olarak önemli komplikasyonların riski arttığı için tedavi edilmelidir (7, 8).

Dekompanse siroz bulunan hastalarda acil antiviral tedavi gerekir. Hızlı ve belirgin viral supresyon ve direncin etkili bir biçimde önlenmesi bu grupta özellikle gereklidir (4).

Diğer hastalıklar için immun baskılayıcı veya kanser kemoterapisi alan inaktif HBsAg taşıyıcılığı safhasında olan hastalarda hepatit alevlenmesi riski daha fazla olduğu için tedavi başlanılmalıdır. Bu hastalarda antiviral tedavinin immun baskılayıcı tedaviden önce başlanılması önemlidir. Tedavi immun baskılayıcı tedavi devam ettiği sürece devam ettirilmelidir (7).

KHB tedavisinde her hasta için birkaç tedavi seçeneği mevcuttur. Bu durum hangi tedavinin başlanacağı konusunda gerçekçi tercihler yapılmasını zorlaştırmaktadır. Pegile interferon alfa (pegİFN) veya nükleoz(t)id (NUC) analogları ile süresi belirli tedavi ve NUC'lerle uzun süreli tedavi şeklinde iki gruba ayrılabilen tedavi stratejileri hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif KHB hastalarında uygulanabilir (4).

PegİFN veya NUC'lerle belirli süreli tedavide, tedavisiz sürekli virolojik cevap elde edilmesi hedeflenmektedir. PegİFN ile 48 haftalık tedavi kürü, esasen HBeAg-pozitif hastalara önerilmekle beraber, tedavisiz sürekli cevap şansına sahip olan HBeAg-negatif hastalarda da kullanılabilir (4).

Nükleoz(t)id analogları ile belirli süreli tedavi, tedavi döneminde HBe serokonversiyonu geliştiren HBeAg pozitif hastalarda uygulanabilir. Bununla birlikte, tedavi süresi HBe serokonversiyonunun ne zaman oluşacağına bağlı olduğundan tedavi öncesinde süre kestirilemez. HBe serokonversiyonu oluştuktan sonra tedaviye 6 (tercihen) ile 12 ay daha devam edilmelidir (4).

Nükleoz(t)id analogları ile uzun süreli tedavi stratejisi; tedavisiz sürekli virolojik cevap elde edemeyen ve uzatılmış tedavi gerektiren, yani HBeAg serokonversiyonu geliştirmeyen HBeAg-pozitif hastalar ile HBeAg-negatif hastalarda uygulanabilir (4).

Tablo-1:PegİFN ve NUC'lerin başlıca avantajları ve dezavantajları (9).

	Pegile interferon alfa	NUC'ler
Avantajlar	Belirli süre Direnç yokluğu Daha yüksek HBe ve HBs serokonversiyonu oranları	Potent antiviral etki İyi tolerans Oral uygulama
Dezavantajlar	Orta düzeyde antiviral etki Kötü tolerans Subkütan enjeksiyonlar	Belirsiz süre Direnç riski Daha düşük HBe ve HBs serokonversiyonu oranları

KHB tedavisinde kullanılan pegİFN ve NUC'lerin avantaj ve dezavantajları Tablo-1'de görülmektedir.

İnterferon alfa (İFN) tedavisini olumlu yönde etkileyen faktörler; HBeAg pozitif olmak, enfeksiyonun vertikal yol dışında bir yolla bulaşmış olması, genç yaş, kadın cinsiyet, düşük viral yük (<107 IU/ml), yüksek serum ALT değerleri (laboratuvar üst sınırının >3 katı), yüksek nekroenflamatuar aktivite ile A ve B genotipidir (4, 10, 11).

HBV tedavisine yönelik NUC'ler, üç sınıfa aittir: L-nükleozidler (lamivudin ve telbivudin), deoksiguanozin analogları (entekavir) ve asiklik nükleozid fosfonatlar (adefovir dipivoxil ve tenofovir disoproxil fumarate) (9). Çocuklarda standart interferon alfa ve lamivudin kullanım onayı almıştır (7). Ülkemizde KHB tedavisi için yedi ilaç kullanılmaktadır. Bunlar; standart interferon alfa, pegİFN alfa-2a, pegİFN alfa-2b, lamivudin, telbivudin, entekavir ve adefovir'dir.

PegİFN, entekavir ve tenofovir HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olgularda ilk seçilecek ilaçlardan olabilir (5, 9).

İnterferonlar: İnterferonlar, çok çeşitli aktivitelere sahip doğal hücresel proteinlerdir. Hedef hücrelerin yüzeyindeki yüksek afiniteli reseptörlerin üzerine spesifik olarak bağlanır. Enfekte hücrelerde 2'-5' oligoadenilat sentetaz sistemi, Mx proteinleri ve çift sarmallı RNA bağımlı protein kinaz aracılığıyla viral replikasyonu inhibe eder. Bunun yanısıra immünomodülatör etki de gösterir. MHC I antijenlerinin ekspresyonunu uyarır, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T lenfositleri gibi efektör hücreleri de aktive eder. Aynı zamanda sitokin kaskadı ile kompleks bir yol ile etkileşir. Son olarak periferde IL-1, IL-8, ve tümör nekrozis faktörü-α üretiminin inhibisyonu ve IL-10 üretiminin stimülasyonu yoluyla da antienflamatuar özellikler göstermektedir (12).

Pegile interferon-alfa: İFN'un büyük molekül ağırlıklı bir protein olan polyethylene glycol ile kombine edilmesiyle elde edilmektedir. Bu şekilde İFN'un yarılanma ömrü on kat uzatılmakta, renal atılım süresi uzatılarak dolaşımda daha uzun süre kalması sağlanmaktadır. Böylece haftada üç kez ya da günlük uygulamalar yerine haftada bir kez uygulanması yeterli olmaktadır. Ayrıca serum düzeyleri uzun süre sabit kaldığı için antiviral etkide artış olmaktadır (11).

Lamivudin (LAM): Sitozin analoğudur. İnterferondan farklı olarak LAM tedavisi sırasında HBV DNA ve ALT azalmaları nispeten eş zamanlıdır; sirotik hastalarda rahatlıkla kullanılabilir (13). Mükemmel güvenlik profili ve en ucuz NUC olmasına rağmen, uzun süre kullanıldığında direnç gelişiminin fazla olması, ilk seçenek tedaviler arasında yer almasını engellemektedir (3). LAM dirençli mutantlar adefovir (ADF) ve tenofovire (TDF) duyarlıdır. Bu hastalarda entakavir (ETV) direnci daha az olmakla beraber mevcuttur. LAM direnci ETV'ye direnç gelişimini de kolaylaştırır (13).

Adefovir dipivoksil: Adefovirin ön ilacı olan adefovir dipivoksil 2003 yılında KHB tedavisinde lisans alan ilk nükleotid analoğudur. Plazma ve dokularda hızla ADF'ye dönüşür ve yarı ömrü 5-7 saattir. İdrar yolu ile atılır. Viral polimerazı inhibe eder ve viral DNA'ya bağlandıktan sonra DNA zincir sonlanmasına neden olur. Viral replikasyonu selektif olarak inhibe eder. Viral replikasyonun olduğu kompanse karaciğer hastalığı ve dekompanse karaciğer hastalığında kullanım endikasyonu almıştır. LAM gibi İFN tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ikincil tedavide kullanılabileceği gibi LAM'a direnç gelişen olgularda da kullanılabilmektedir (14).

Telbivudin (LdT): L-nükleozit analoğudur. Viral polimerazla etkileşerek viral replikasyonu inhibe eder. LAM'dan farklı bir yol kullanıp birinci DNA zincirinden ikinci DNA zincirinin transkripsiyonunu daha güçlü inhibe ettiği için direnç gelişiminin de LAM'den daha az olması beklenmektedir (15).

Entekavir (ETV): Entekavir HBV'ye, ADF ve LAM'dan 100 kat daha güçlü etkinliğe sahip olan bir deoksiguanozin analoğudur (16). Naif hastalarda 0.5mg/gün, lamivudin direnci gelişen hastalarda 1 mg/gün oral kullanılmaktadır (17). LAM'a göre daha fazla histolojik iyileşme, ALT normalizasyonu ve HBV DNA baskılanması sağlamaktadır (6). LAM dirençli hastalarda yüksek doz kullanılmasına rağmen birinci ve ikinci tedavi yılı sonrasında naif hastalara göre daha az oranda HBV DNA negatifleşmesi elde edilmektedir (17). Ayrıca LAM'a dirençli olgularda, ETV tedavisinin beşinci yılında ETV direnci %51'lere çıkmaktadır. Bunun için LAM dirençli olgularda ETV tedavisine geçilmemesi de önerilmektedir (18).

Tablo-2. Başlangıç NUC tedavisine direnç geliştiğinde önerilen devam tedavisi

Direnç	VHSD [9]	AASLD [8]	EASL [4]	Keeffe EB. ve ark. [5]
Lamivudin	TDF eklenir veya ETV'ye geçilir	- ADF veya TDF eklenir	- TDF ekle - TDF yoksa ADF ekle	- ADF veya TDF* eklenir; - ETC/TDF'ye geç
Adefovir	**LAM naiv:** - ETV'ye geç veya ekle; - LAM eklenir; **LAM dirençli:** - TDF ye geçilir	- LAM ekle - ETV'ye geç veya ekle	- TDF'ye geç - Çapraz direnç göstermeyen ikinci bir ajan ekle **N236T direnci varsa** - LAM, ETV veya LdT ekle - ETC/TDF'ye geçilir **A181Tv direnci varsa** - ETV eklenir ** - ETC/TDF'ye geçilir	- LAM veya LdT ekle - ETV ekle veya geç (LAM direnci yoksa) - ETC/TDF'ye geçilir
Entekavir	- TDF'ye geç veya ekle	TDF'ye geç	- TDF ekle **	- ADF veya TDF ekle veya geç - ETC/TDF'ye geç
Telbivudin	Öneri yok	- ADF veya TDF ekle - ETC/TDF'ye geç	- TDF ekle - TDF yoksa ADF ekle	- ADF veya TDF ekle - ETC/TDF'ye geç
Tenofovir	Öneri yok	Öneri yok	- Henüz direnç yok - Çapraz direnç profili belirlenerek ETV, LdT, LAM veya ETC eklenir	Öneri yok

Tenofovir (TDF): Yapısal olarak adefovir dipivoksile benzer ve 2008 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından KHB tedavisi için onay almıştır (6). Reverse transkriptazın kompetitive inhibitörüdür ve DNA zincirinin uzamasını durdurur (19). HBV DNA negatifleşmesi, ALT'nin normal düzeylere inmesi, ve nekroinflamasyonda iyileşme sonlanım noktaları açısından adefovire göre üstün bulunmuştur. Etkinliği naif hastalarda ve daha önce tedavi almış olanlarda benzerdir ve HBV genotipinden bağımsızdır. Direnç gelişimi 72 haftaya kadar devam eden faz 3 çalışmalarda görülmemiştir (17).

İlk seçenek olarak başlanılan NUC tedavisine direnç geliştiğinde, çeşitli rehberler tarafından önerilen devam tedavisi Tablo-2'de görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO) Hepatitis B. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/print.html (erişim: 19.06.2010).
2. Alexander J, Kowdley KV. Epidemiology of Hepatitis B–Clinical Implications. MedGenMed. 2006;8(2):13.

3. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B. Reflections on the current approach to antiviral therapy. J Hepatol. 2008;48 Suppl 1:2-19.
4. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2009;50(2):227-42.
5. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(12):1315-41.
6. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28(2):167-77.
7. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis B. Hepatology. 2009;49(5 Suppl):4-12.
8. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology. 2009;50(3):1-36.
9. Hepatit B infeksiyonunda tanı ve tedavi (Kronik hepatit B güncelleme toplantısı raporu). Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Antalya 2008. http://www.vhsd.org/index_.htm (erişim: 20.09.2010).
10. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and CJ Hepatol. 2008;49(4):634-51.
11. Demirtürk N. Yeni milenyumda kronik aktif hepatit-B tedavisi. T Klin Gastroenterohepatoloji. 2003;14:107-13.
12. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to antiviral therapy. Hepatology. 2000;32(5):889-96.
13. Beşışık F. Kronik B hepatiti tedavisinde nukleozid analogları. İ, Tekeli E. Eds. Viral Hepatit 2007.Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2007:196-205
14. Shepherd J, Jones J, Takeda A, Davidson P, Price A. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2006;10(28):1-183.
15. Amarapurkar DN. Telbivudine: a new treatment for chronic hepatitis B. World J Gastroenterol. 2007;13(46):6150-5.
16. Keeffe EB, Dieterich DT, Pawlotsky JM, Benhamou Y. Chronic hepatitis B: preventing, detecting, and managing viral resistance. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(3):268-74.
17. Delaney WE, Borroto-Esoda K. Therapy of chronic hepatitis B: trends and developments. Curr Opin Pharmacol. 2008;8(5):532-40.
18. Yuen MF, Lai CL. Treatment of chronic hepatitis B: Evolution over two decades. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26 Suppl 1:138-43.
19. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 2004;43(9):595-612.