

Kronik Hepatit B Tedavisi

Prof. Dr. Ramazan İdilman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

ABSTRACT

Hepatitis B virus remains a major cause of liver-related morbidity and mortality in Turkey and all over the world. Two different types of antiviral agents can be used in the treatment of Chronic Hepatitis B (CBH). Conventional (IFN) or pegylated interferon alpha (PegIFN), nucleoside (lamivudine [LMV], telbivudine, emtricitabine, entecavir [ETV]) and nucleotide analogs (adefovir dipivoxil [ADV] and tenofovir disoproxil fumarate [TDF]). Antiviral agent must ensure a degree of HBV viral suppression and will lead to biochemical, serological remission and histological improvement. Current treatment strategies are discussed in present brief report.

Keywords: Chronic hepatitis B, Nucleos(t)ide analog, Entecavir, Tenofovir disoproxil fumarate

ÖZET

Hepatit B virüs enfeksiyonu, Türkiye’de ve dünyada major bir sağlık problemi olup karaciğer hastalıklarına bağlı morbidite ve mortalitede önemli bir yer tutmaktadır. İnterferonlar (konvansiyonel interferon ve pegile interferon alfa [PegIFN]) ve oral antiviral ajan olan nükleotid (adefovir dipivoksil [ADV] ve tenefovir disoproksil fumarat [TDF]) ve nükleozid (lamivudin [LMV], telbivudin, emtrisitabin, entekavir [ETV]) analogları HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılmaktadır. Bu antiviral ajanlar HBV viral baskılanmayı, biyokimyasal ve serolojik düzelmeyi ve histolojik iyileşmeyi sağlarlar. Bu derlemede yukarıda bahsedilen tedavi rejimleri, uygulamaları ve sonuçları ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Giriş

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, Türkiye'de ve dünyada major sağlık problemlerinden biri olup karaciğer hastalıklarına bağlı morbidite ve mortalitede önemli bir yer tutmaktadır. Sürekli viral replikasyon karaciğer hastalığı progresyonu ile ilişkilidir. Antiviral tedavi ile viral süpresyonun sağlanması kronik hepatit B (KHB)li bireylerde hastalık progresyonunun engellenmesinin, hepatik dekompanzasyonun azaltılmasının sonucu olarak klinik başarı sağlar. Kronik HBV enfeksiyonunun yönetiminde oldukça önemli gelişmeler mevcuttur. Bu derlemenin amacı kronik HBV enfeksiyonu yönetimindeki son güncellemelere odaklanmaktır.

Epidemiyoloji

Tüm Dünya'da yaklaşık 350 milyon birey kronik KHB ile enfektedir [1]. Türkiye'de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, hepatit B yüzey antijen (HBsAg) sıklığı %4 oranında bulunmuştur [2]. HBV enfeksiyonu hepatosellüler kanserli (HSK) hastaların yaklaşık % 50'sinde bulunur ve bunların çoğunda siroz kliniği mevcuttur. 2013 yılında Türkiye'de karaciğer transplantasyonlu olgularının yaklaşık %40-50'sini, HSK olan ya da olmayan HBV ilişkili son dönem karaciğer yetmezliği hastaları oluşturmaktadır. HBV ilişkili hastalık spektrumu inaktif HBV taşıyıcılığından; siroz, portal hipertansiyon ve HSK'ye ilerleyen bir yelpazede yer almaktadır. Her yıl, yaklaşık 1 milyon birey HBV ilişkili son dönem karaciğer hastalığı ve komplikasyonları nedeni ile ölmektedir [3].

Hastalığın Doğal Seyri

KHB enfeksiyonu dinamik bir süreçtir. HBV ile ilişkili hastalığın doğal seyri 5 fazdan oluşur [4]. KHB hastalarının bu açıdan dikkatle değerlendirilmesi gereklidir.

immün Toleran Faz

Yüksek HBV replikasyonuna düşük hepatik inflamasyonunun eşlik ettiği fazdır. Bu fazda, HBeAg pozitifliği, yüksek serum HBV DNA seviyesi, normal serum alanin aminotransferaz (serum ALT seviyesi) ve minimal histoloji karaciğer hasarı mevcuttur. Bu hasta grubu, horizontal ve vertikal geçişin önemli kaynağını temsil

eder. HBeAg pozitif, immun toleran fazdaki bireyler düzenli takip edilmeli ve serum ALT seviyelerinde iki katından daha fazla artış ve/veya en az ılımlı karaciğer hasarının (Histolojik aktivite indeksi [HAI] ≥ 6 ve/veya fibrozis skoru ≥ 2) eşlik ettiği aktif karaciğer hastalığı durumunda tedavi başlanmalıdır.

immün reaktif HBeAg-pozitif faz

Bu faz, HBeAg pozitifliği ve düşük HBV replikasyon seviyeleri ile karakterizedir. Bu periyod boyunca, yüksek veya dalgalı serum ALT seviyeleri görülür, orta ve şiddetli nekroinflamasyon gözlenir. Bu durum uzun yıllar devam eden immun toleran faz sonrası ortaya çıkabilir, birkaç hafta ile yıllar sürebilir ve antiHBe serokonversiyonla biter.

İnaktif HBV taşıyıcılığı

Bu fazda serum ALT seviyeleri normal, HBV DNA seviyeleri oldukça düşük (<2.000 IU/ml) ya da tespit edilemeyen seviyelerdedir. Bu grup hastayı inaktif HBV taşıyıcısı olarak sınıflamadan önce en az 1 yılda 3-4 ayda bir serum HBV DNA ve ALT seviyeleri ile takip edilmelidir. Bazı inaktif taşıyıcılarda normal serum ALT seviyeleri ile birlikte serum HBV DNA seviyeleri 2.000 IU/ml üzerindedir (sıklıkla < 20.000 IU/ml) ve bu durum KHB'ye ilerleyebilir. Ayrıca, inaktif taşıyıcı hastalar çok düşük riskli olsa da siroz/HSK gelişimi açısından izlemelidirler. Bu gruptaki hastaların yılda %1-3'ünde spontan antiHBs antikorları gelişebilir ve genellikle bu hastalar uzun yıllar boyunca serum HBV DNA negatif olarak takip edilen hastalardır.

HBeAg negatif KHB

Bu faz, immün reaktif fazı takiben HBeAg'nin antiHBe'ye serokonversiyonuyla veya yıllarca inaktif HBV taşıyıcı durumundan sonra gelişebilir. Aktif hepatit ile serum ALT ve HBV DNA (genellikle >2000 IU/ml) seviyelerinin değişken seviyelerde seyretmesi ile karakterizedir. Bu gruptaki bireylerin en az 1 yıl boyunca her 3-4 ayda bir ALT ile takibi önerilir. Aktif hastalık ile seyreden bu fazda ilerlemiş karaciğer hastalığının gelişme riski yüksektir.

HBsAg negatif faz

HBsAg kaybı sonrası karaciğerde düşük seviyeli HBV replikasyonu saptanabilir. Bu

bireylerde, serum HBV DNA'sı genellikle ölçülemeyecek seviyededir. Ancak antiHBc ve hepatit B yüzey antikoru (antiHBs) pozitifdir.

Tedavi

Antiviral tedaviye başlamadan önce HBV ilişkili karaciğer hastalığının şiddetinin değerlendirilmesi yapılmalıdır. KHB hastaları ayrıntılı öykü ve fizik muayene bulguları ile değerlendirilmelidir. Alkol kullanımı, ailede HBV ve HSK öyküsü araştırılmalıdır. Serum ALT, aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil traspeptidaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), bilirubin, albümin, protrombin zamanı, hemogram değerlerine bakılmalı, serolojik (serum HBV belirteçleri, HBV DNA tespiti) ve histolojik değerlendirme yapılmalıdır. Standardizasyonu sağlamak için serum HBV DNA seviyeleri IU/ml cinsinden ifade edilmelidir. Hepatit C virüsü (HCV), hepatit delta virüsü (HDV) ve insan bağışıklık eksikliği virüsü (HIV) enfeksiyonları ile birlikte ko-enfeksiyonlar da dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalığının diğer nedenleri ekarte edilmelidir. Bu hastalara fibrozis ve nekroinflamasyonun derecesini değerlendirmek için biyopsi yapılmalıdır [5]. Sirozun klinik bulgusu olan hastalarda karaciğer biyopsisine gerek yoktur.

Tedavinin amacı; HBV ile ilişkili hastalığın ilerlemesini, siroz ve HSK gelişimini önlemek ve sağ kalımı artırmaktır. Ayrıca, antiviral tedavi ile sağlanan viral baskılanma, hastalık progresyonunu azaltır ve klinik sonuçların iyileşmesine katkıda bulunur [6-11].

KHB tedavisinde iki farklı grup antiviral ajan kullanılmaktadır. Konvansiyonel IFN ya da PegIFN ile oral antiviral ajanlar olan nükleotid (ADV, TDF) ve nükleozid (LMV, telbivudin, emtrisitabin, ETV) analogları tedavide uygulanmaktadır. Antiviral ajan; HBV viral baskılanmayı, biyokimyasal ve serolojik remisyonu, histolojik iyileşmeyi sağlamalıdır.

HBeAg pozitif ya da negatif hastalar için antiviral tedaviye başlama endikasyonu aşağıdaki gibidir [4];

- Serum ALT seviyesi (normal ya da normalin iki katı)
- Serum HBV DNA seviyesi (> 20.000 IU/mL)

- Karaciğer hastalığının derecesi (orta ve şiddetli nekroinflamasyon [HAI ≥ 6] ve/ veya en az orta derecede fibrozis [fibrosis score ≥ 2]).

Hastanın yaşı, sağlık durumu, HSK ve siroz açısından aile öyküsü ve ekstrahepatik bulguları tedavi başlamadan önce ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Tedavi yanıtı biyokimyasal, serolojik, virolojik ve histolojik açıdan değerlendirilmelidir. Biyokimyasal yanıt, ALT seviyesinin normalleşmesidir. Serolojik yanıt, HBeAg pozitif bireylerde; HBeAg negatifleşmesi ve antiHBe serokonversiyonunun gelişmesi, HBsAg negatifleşmesi ve AntiHBs gelişmesidir. IFN ve PegIFN tedavisi için virolojik yanıt, tedavi bitiminde ve sonrasında en az 1 yıl boyunca serum HBV DNA seviyelerinin 2000 IU/ml'den az olmasıdır. Nükleozid/nükleotid analogları (NA) ile tedavi sonrası tespit edilemeyen HBV DNA seviyeleri virolojik yanıt kabul edilmektedir [4]. Histolojik yanıt, ilk histolojik değerlendirmedeki fibrozis skorunda kötüleşme olmadan nekroinflamatuvar aktivitede HAI'e göre 2 puan ve/veya daha fazla azalma olmasıdır.

Antiviral tedavinin nihai amacı; HBsAg kaybı ve antiHBs serokonversiyonudur. HBsAg seroklirensi sağlanması; uzun süreli viral baskılanma, hastalığın progresyonunun yavaşlamasının yanı sıra siroz ve HSK riskini azaltmayı öngörür. HBsAg seroklirensi IFN-bazlı antiviral tedavi sonrası elde edilebilirken, oral antiviraller altında yetersizdir [6,10].

Kronik hepatit B tedavileri kısa ve uzun dönem randomize kontrollü çalışmalar ile değerlendirilmiştir (Tablo-1). Temel olarak iki farklı tedavi stratejisi vardır: süresi belirli PegIFN/ IFN tedavisi ya da uzun dönem NA tedavisidir.

PegIFN tedavisi, IFN tedavisine göre daha güvenilir ve tolere edilebilir olması nedeni ile daha sık tercih edilir. HBeAg pozitif hastaların yaklaşık %30'u 48 haftalık PegIFN tedavisine yanıt verir. Genç yaş, HBV genotipi (genotip A>B>C>D), düşük serum HBV DNA seviyeleri tedaviye yanıtı öngörmede önemli faktörlerdir. İmmün modülatör ve direnç profilinin oldukça güvenilir olması PegIFN tedavisinin avantajlarını oluştururken, subkutan enjeksiyon ile uygulanması ve sık yan etki görülmesi dezavantajlarındandır. HBeAg-negatif hastalarda (özellikle genotip D-

ülkemizde en sık görülen tip) tedavi yanıtı oldukça düşüktür. PegIFN tedavisi; Child-Pugh B ve C olan siroz hastalarında, otoimmün hastalığı olanlarda, gebelerde ve ciddi psikiyatrik problemleri olanlarda kontrendikedir [6].

Birçok çalışma ve rehberde ETV ve TDF, monoterapi olarak önerilmektedir. ETV ve TDF (henüz direnç saptanmadı) çok az direnç tespit edilen potent HBV polimeraz/reverse transkriptaz inhibitörleridir [12,13]. Bu iki ajan KHB hastalarının >%90'ından fazlasında aylar veya 1-2 yıl içinde serum HBV DNA seviyesinin tespit edilemeyecek değerlere düşmesini sağlar. HBeAg-negatif bireylerde başarı HBeAg-pozitif bireylerden daha yüksektir. Gerçek yaşam verileri, ETV ve TDF ile tedavi edilen ve tedaviye uyumlu bireylerin %100'ünde HBV replikasyonunda inhibisyon yanıtı alındığını göstermektedir. HBsAg kaybı yıllık takipte HBeAg-negatif olan hastaların yaklaşık % 1'inde gösterilmiştir.

Histolojik olarak, KHB hastalarının çoğunda nekroinflamasyon iyileşmekte ve fibrozis gerilemektedir. Mevcut fibröz septumda incelleme olması durumunda sirozun tersine çevrilmesi mümkündür. Ancak, siroz geniş spektrumlu, karmaşık bir hastalıktır ve her vakada hastalığın tersine çevrilmesi mümkün olmamaktadır.

Tedavi başarısızlığı; primer yanıtızsızlık, parsiyel virolojik yanıt ve virolojik başarısızlık olarak tanımlanır. NA tedavisinde primer yanıtızsızlık; serum HBV DNA seviyesinde 3 aylık tedavi sonrasında bazal seviyelere göre 1 log₁₀ IU/ml'den daha az düşme olmasıdır. Ancak, NA tedavilerinde primer cevapsızlık oldukça nadir görülür. Parsiyel virolojik yanıt; serum HBV DNA seviyesinde 1 log₁₀ IU/ml den daha fazla düşme olmasına rağmen tedaviye uyumlu hastada 6 ay ve 1 yıl sonrasında serum HBV DNA tespit edilmesidir. Viral alevlenme; antiviral tedavi altında tespit edilemeyen HBV DNA seviyelerinden 1 log₁₀ IU/ml ve daha fazla artış olmasıdır. Bu üç terminolojiyi birbirinden ayırmak oldukça önemlidir.

Tedavi başarısızlığı sırasında hastanın tedaviye uyumunun değerlendirilmesi oldukça önemlidir. LMV veya telbivudin başarısız olduğunda TDF veya ETV gibi daha güçlü bir ajana geçilmesi tercih edilir. ETV ve TDF başarısızlığı tartışmalıdır; bir çok vakada başka bir ajana geçmek bir seçenek iken zor vakalarda 48.haftada tedaviye yeni bir ajan eklemek de bir seçenektir. Hastalarda 48. haftada azalmış serum HBV

DNA düzeyleri sağlanırsa aynı ajanla tedaviye devam edilebilir.

LMV ve telbivudin direncinde TDF'e geçiş oldukça etkilidir. ADV direncinde TDF eklemek ya da TDF'e değiştirmek de oldukça etkili bir stratejidir. Direnç gelişen bireylerde tedaviye erken müdahalenin, mutasyonların birikimi ve hastalık ilerlemesinin önlenmesi için önem taşıdığı unutulmamalıdır.

Uzun dönem HBV süpresyonu, hastalığın siroza ve dekompanzasyona ilerlemesi yönünden koruyucudur. Kompanze sirozlu hastalarda HBV süpresyonu ile portal hipertansiyon gerileyebilir. KHB'si olan hastalarda yıllık HSK gelişim riski %0.8 iken kompanze sirozlu hastalarda bu risk %2.5 dur. Uzun süreli ETV ve TDF tedavisinin HSK gelişim riski üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Asya çalışmaları, siroz olan ya da olmayan KHB bireylerde uzun dönem nükleotid/nükleozid analogları ile tedavide HSK riskinin azaldığını gösterirken, Avrupa çalışmalarında sonuçlar tartışmalıdır. Ancak, kuvvetli NA'lardan olan ETV veya TDF ile başarıyla tedavi edilen KHB hastalarında HSK oranlarının düşme eğiliminde olduğu ileri sürülebilir [14].

Tüm NA analogları ile tedavi edilen hastalarda yan etki nedeniyle ilaç bırakma oranları düşüktür ve bu ilaçlar iyi tolere edilirler. ETV ve TDF tedavileri iyi güvenlik profiline sahiptir. Renal fonksiyonlar, özellikle dekompanze sirozlu ve komorbiditeleri olan bireylerde monitörize edilmelidir [13].

Uzun süreli NA tedavisi alan bireylerde en iyi ve güvenli tedaviyi kesme kuralı HBsAg kaybı ve AntiHBs serkonversiyonu (>100 IU/ml) oluşmasıdır[15]. Buna rağmen, uzun süreli NA tedavisi altında antiHBs serokonversiyonu oldukça nadir görülür. Uluslararası rehberler, herhangi bir tedavi kesme stratejisi önermemektedir. Bununla birlikte tedavinin kesilmesi, bireysel olarak hastaya ve klinisyenin tecrübesine bağlıdır. Kompanse ve dekompanze sirozlu bireylerde tedavinin kesilmesi denenmemelidir.

Sonuç olarak

- Hepatit B virüsü Türkiye’de karaciğer hastalığı ilişkili morbidite ve mortaliteye neden olan major sağlık problemlerinden biridir.
- ETV ve TDF; tüm KHB hastalarında virolojik ve biyokimyasal yanıtları etkili bir şekilde sağlar ve idame ettirir.
- Sirotik KHB bireylerde uzun süreli nükleozid/nükleotid analoglarının kullanımı karaciğer hastalığı ile ilişkili komplikasyonları azaltarak sağ kalımı artırmaktadır.
- Nükleozid/nükleotid analogları tedavisi altındaki KHB’li bireylerde viral spresyona rağmen, düşük oranda da olsa HSK gelişmesi mümkündür.

Kaynaklar

1. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212-19, doi: 10.1016.
2. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloğlu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study, *Clin Microbiol Infect.* 2015 Nov;21(11):1020-6. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.028.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–539.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012 vol. 57 j 167–185, doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
5. Lok A, McMahon B, Brown R, Wong JB, Ahmed HT, Wigdan F, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015; doi: 10.1002
6. Norah A Terrault, AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B *Hepatology*, Vol. 00, No. 00, 2015, doi: 10.1002/hep.28156
7. Chaung KT, Ha NB, Trinh HN, Garcia RT, Nguyen HA, Nguyen KK, et al. High frequency of recurrent viremia after hepatitis B e antigen seroconversion and consolidation therapy. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:865-70, doi: 10.1097/MCG.0b013e31825ceed9
8. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012;143:629-36.e, doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.039.
9. Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis

B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46:388–394.

10. Schiff E, Simsek H, Lee WM, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2776–83. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02086.
11. Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, et al. Tenofovir disoproxil fumarate is highly active for treatment of chronic hepatitis B in subjects with cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:S33.
12. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886–93, doi: 10.1002/hep.23785.
13. Idilman R, Gunsar F, Koruk M, et al. Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients in the real-world setting. *J Viral Hepatit* 2015;22;504-10, doi:10.1111/jvh.12358.
14. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010;53:348–56, doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.035.
15. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. *Z Gastroenterol* 2011;49:871–930, doi: 10.1055/s-0031-1273462.

Tablo 1 : Kronik B hepatitinde antiviral tedaviler [6].

İlaç	Doz	Gebelik Kategorisi	Potansiyel yan etkiler	Tedavi İzlemi
Lamivudin	100 mg/gün	C	Pankreatit Laktik asidoz	Semptomatik olursa amilaz Klinik şüphe halinde laktik asit seviyeleri
Telbivudin	600 mg/gün	B	Kreatin kinaz yüksekliği ve miyopati Periferik nöropati	Semptomatik olursa kreatin kinaz
Entekavir	0,5 or 1 mg/gün	C	Laktik asidoz	Klinik şüphe halinde laktik asit seviyeleri
Adefovir	10 mg/gün	C	Akut böbrek yetmezliği Fanconi sendromu Nefrojenik diyabetes insipidus	Başlangıç kreatin klirensi Eğer renal yetmezlik açısından risk varsa, kreatinin klirensi, serum fosfat, idrar glukozu ve proteinüri en az yılda 1 takip edilmeli
Tenofovir disoproxil fumarate	300 mg/gün	B	Nefropati, Fanconi sendromu Osteomalazi	Eğer renal yetmezlik açısından risk varsa, kreatinin klirensi, serum fosfat, idrar glukozu ve proteinüri en az yılda 1 takip edilmeli Tedavi başlangıcında ve tedavi boyunca osteopeni ve kırık riski olanlarda kemik mineral dansitesi değerlendirilmeli

