

# Kronik Hepatit B Tedavisinde Başarıyı Etkileyen Faktörler

Dilek OĞUZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

**H**epatit B (HBV) bütün dünyada ve ülkemizde de önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya üzerinde 400 milyondan fazla taşıyıcı vardır ve bunların da % 75'i Asya ve Doğu Pasifik bölgesindedir (1). Buna rağmen Avrupa ve Amerika'da zannedildiğinden fazla olup düşük prevalans olan bölgelerde de göç ile değişiklik göstermektedir (2).

Hepatit B virüsünü hayatın erken dönemlerinde alan bireylerde karaciğer sirozu ve yetmezliği ile karaciğer kanserine (HCC) neden olmaktadır. Aşılama ilgili çalışmalara rağmen çocukların ve genç erişkinlerin universal aşılama yeterince gerçekleşmemiştir (3). Bu nedenle de daha etkili tedavilerin geliştirilmesi ve mevcut tedavilerin başarısının önemi ortaya çıkmaktadır.

## Tedavinin amacı

Halen geçerli olan tedaviler HBV enfeksiyonunu ortadan kaldırmamaktadır. Klinisyenler vakaların çoğunda elde edilen inkomplet virolojik yanıtla yetinmektedirler. Tedavinin kısa ve uzun dönem hedefleri vardır. Kısa hedefler; HBeAg serokonversiyonu, HBV DNA seviyesinin düşürülmesi ve ALT düzeyinin normal değerlere çekilmesidir. İdeal olanı HBV DNA'nın PCR ile saptanamamasıdır. Çünkü sürekli viremi tedaviye cevapsızlığın yanı sıra viral direnç riskinin artması demektir. Uzun dönemde hedef ise; yaşam kalitesini iyileştir-

mek, siroz ve hastalığın komplikasyonlarını önlemektir. HBsAg serokonversiyonu halen mevcut olan tedavilerde nadirdir ancak başarılırsa virolojik son noktadır ve relaps ile hastalık komplikasyonları daha az görülür (3).

## Tedavi başarısını etkileyen faktörler

Hepatit B immun temelli bir hastalıktır. Hastalığın kontrolü konağın immunolojik yanıtının kalitesine bağlıdır (4). Akut enfeksiyonu izleyerek doğal ve uyarılmış immun yanıt yeterli olursa immunolojik iyileşme başarılamaz ve kronikleşme gerçekleşir (5).

--Tekrarlayan bütün gözlemler İnterferonlar ve Nükleozid/tid analogları (NA) ile tedavide tedavi öncesi ALT düzeyinin yüksekliğinin tedaviye cevabı predikte ettiğini göstermiştir (6-7).

--AASLD, EASL ve APASL kılavuzları ALT ve HBV DNA değerini gözönüne alarak yapılmıştır.

Ancak ALT ve HBV DNA için bazı noktalar akılda tutulmalıdır (Tablo 1) (2).

## İnterferon tedavisi

Alfa interferonlar (IFN) ile tedavi hücrel immun yanıtın uyarılması ile başarılıdır. Pegylated biçimleri daha güçlüdür (8-9). Çalışmalar tedavi sırasında ALT alevlenmelerinin HBeAg kaybının ve kalıcı HBV DNA düşüşünü öngören en önemli göstergedir. Aynı şekilde HBeAg ve HbsAg serokonversiyonu

pegylated IFN'larla tedavide de ALT yükselmeleri olan hastalarda gerçekleşir (10).

HBeAg kaybı genotiplere bağlı bulunmuştur. Genotip A'da HBeAg kaybı %47, Genotip B'de %44, Genotip C'de %28 ve D'de %25 bulunmuştur (9). HBsAg temizlenmesi de genotiplere bağlıdır. Genotip A'da %14, B'de %9, C'de %3 ve D'de %2 olarak bulunmuştur (11).

Multivariate analizler; 1) başlangıç ALT, 2) HBV DNA ( $\leq 10^8$  kopya/ml), 3) düşük konsantrasyonda HBeAg düzeyinin HBeAg serokonversiyonunu öngörebildiğini göstermiştir (12). HBeAg negatif hastalarda ise başlangıç ve tedavi sonu HBV DNA, yaş ve genotip kalıcı viral cevabı öngörebilmektedir. Genotip B ve C'li hastalarda biyokimyasal ve virolojik yanıt şansı daha fazladır. Genotip D'de ise kombinasyon tedavileri en iyi görünmektedir (13).

Pegylated IFN ile tedavide geçerli olan tedavi süresi 48 haftadır. Ancak HBeAg serokonversiyonu açısından 24 hafta ile 48 hafta arasında fark olmamasına rağmen HBeAg negatif hastalarda 24 haftayı aşan tedavilerde standart interferonlarla kalıcı viral cevap daha yüksek oranda bulunmuştur (14-15). En düşük relaps yapacak olan virolojik cevap kriteri nedir sorusunun yanıtı hala bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda HBsAg düzeyi faydalı görünmektedir (16). Gelecek HBsAg düzeyinin izlenmesi ve tedavi süresinin belirlenmesini kapsayan çalışmalara doğru yönelmektedir.

Kombinasyon tedavisinin (pegylated IFN ve Lamivudin) tek başına tedavilerden daha fazla oranda viral baskılanma ve daha az ilaç direnci ile beraber olduğu gösterilmiştir. Daha sürpriz olan nokta ise PegIFN ile adefovir kullanıldığında HBsAg kaybının hayli yüksek oluşudur. Bu kombinasyonlar daha güçlü, direnç profili kabul edilebilir (dirence yüksek genetik bariyeri olan) nükleozid/t analogları tenofovir ve entecavir ile yapılmalıdır. Halen çözülmemiş olan sorun ise aynı anda

yapılan tedaviler yerine aşamalı tedavilerin daha iyi olabileceğidir (2).

### Hasta Seçimi

Hasta seçiminin önemi, bütün büyük kılavuzlarda IFN birinci basamak tedavide yer alsa da kullanımı %10'lardadır. Bunun nedeni yan etkilerinin fazla oluşu, antiviral etkisinin düşük oluşu ve enjeksiyon tedavisi olmasıdır.

Başlangıç ALT'si normalin iki katından yüksek, HBV DNA  $< 10^9$ 'un altında olan hastalarda IFN'un birinci basamak tedavi olarak seçilmesi uygun olacaktır. Diğer faktörler ise; yaşın 60'ın altında oluşu ve ko-morbid hastalığın olmamasıdır. HBeAg negatif ve genotip D hastalarda IFN'a yanıt kötüdür. Bu alt grupta kombinasyon PegIFN + nükleozid/t analogu (NA) kullanımının doğrulanmaya ihtiyacı vardır.

Özetle; IFN/pegIFN tedavisinde başarı;

1. Genotip
2. Yaş
3. Hastalığın süresi
4. Başlangıç ALT ve HBV DNA düzeyi
5. Tedavinin süresi
6. HBe durumuna bağlıdır.

### Nükleozid/t Analogları

Nükleozid/t analogları viral polimerazı inhibe ederek etki ederler. Deneysel çalışmalar hiçbir NA'nın cccDNA'ya etkili olmadığını göstermiştir. Yeni cccDNA oluşumunu da engellemektedirler (17). Bu durum rezidüel vireminin devam ettiğini ve bunun da yeni hepatosit enfeksiyonuna neden olduğunu göstermektedir. Bu yüzden de kronik olarak enfekte olan hücrelerde NA'ları nükleusda nükleokapsid döngüsünü tamamen bloke edememektedirler. Çünkü hepatosit gibi

**Tablo 1.** Kılavuzla karşılaştırıldığında Hepatit B tedavisi için dikkate alınması gerekli noktalar

ALT $< 2 \times \text{ULN}$ ise	HBV DNA $< 20\,000$ IU/ml ise
Alta ciddi bir karaciğer hastalığı mevcut olabilir.	HBeAg (+) hastalarda ALT dalgalanması izlenmelidir.
Uzun dönem komplikasyonların daha az ciddi olduğu söylenemez.	HBeAg (-) hastalarda dalgalanma sıkıdır.
HBeAg serokonversiyonu düşük oranda da olsa tedavinin süresine bağlı olarak yanıt mümkündür.	HBV DNA düzeyi ile karaciğer histolojisi arasında HBeAg (-) hastalarda bağlantı yoktur.
İleri fibrozisli hastalarda NA ile tedaviye devam edilmesi ilerleyişi yavaşlatır.	2000 IU/ml ( $10^4$ kopya) değeri uzun dönemde görülen siroz ve HCC gibi komplikasyonlarla ilişkili olabilir.

cccDNA'nın yaşam süresi de uzundur. cccDNA düzeyinin azalışı hepatosit döngüsüne bağlıdır (18). Adefovir ile PegIFN verilmesinin intrahepatik cccDNA düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Bu kombinasyonun veya diğer olası kombinasyonlarının doğrulanması gerekir.

### Tedavi cevabı

Tedavi cevabı, tedavinin süresine bağlıdır (19). Başlangıç yanıtı viral yükün azalışıdır ve 12 haftada başlangıç değerine göre 1 log = 10 kopya/ml azalış kalıcı cevabın göstergesidir. Bu azalma tespit edilemezse primer yanıtızsızlık söz konusudur. Bir çok uzman bu noktada daha güçlü bir ajana dönmeyi seçer, bu nedenle tedavinin bu noktasının izlenmesi tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörlerdendir. Öte yanda 24. haftadaki HBV DNA düzeyi ise direnci öngören faktördür.

Farklı çalışmalardan elde edilen sonuca göre 6-12 ay içinde HBV DNA 1000 kopya/ml'nin altında değilse kısmi cevap söz konusudur. Bu noktada viral baskılanmayı arttıracak ve direnci azaltacak strateji geliştirilmelidir (20).

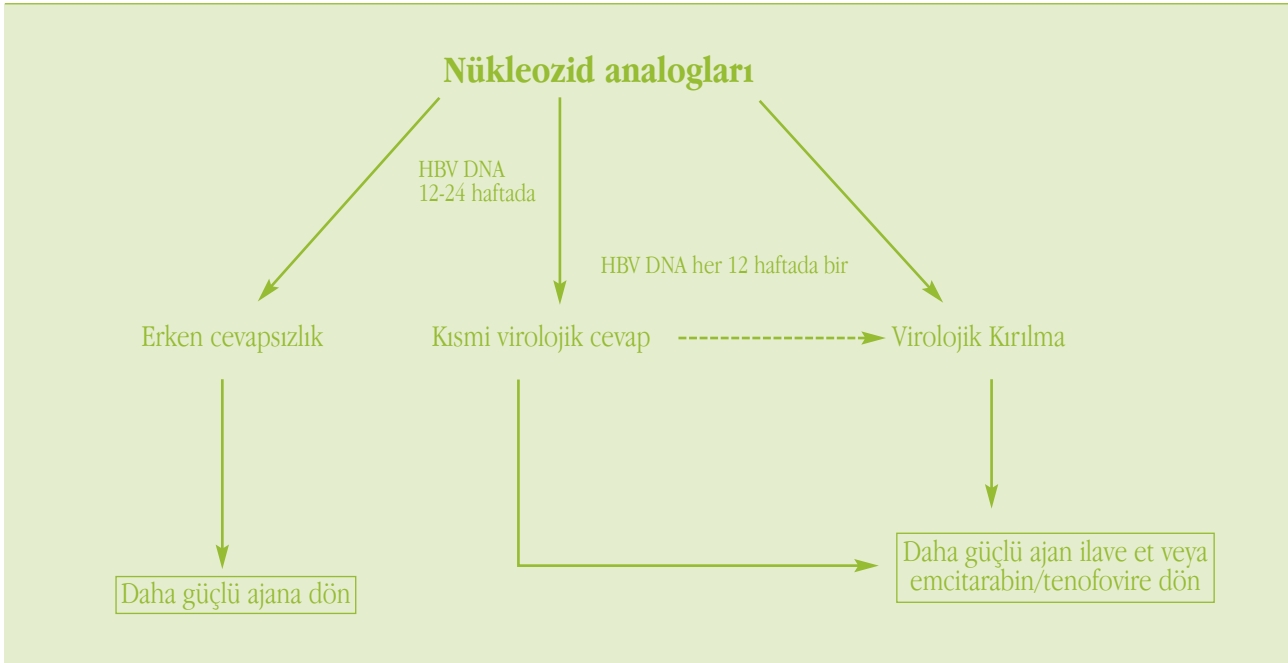
Çapraz direnç: aynı aminoasit dizilimini kullanarak birden fazla antiviral ilaca karşı oluşan direnç demektir. Tablo 2'de NA'nın çapraz direnç profili gösterilmiştir.

Klinik deneyimlere bakıldığında tedavi sırasında ortaya çıkan çapraz direnç ve viral quasi-species ardarda uygulanan tedavilerde multi-drug resistant nesillerin seçimine yol açar. Çapraz direnç profili add-on stratejisinde dikkatli olunması gereken bir durum olup multi-drug resistance nesillerin daha kolay seçilmesine neden olur. Bu nedenle ilk basamak tedavinin seçimi dikkatli yapılmalıdır. Çapraz direnç olabilecek yük-

**Tablo 2.** Nükleozid/t analoglarının çapraz direnç profili

	Lamivudin	Telbivudin	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Vahşi tip	S	S	S	S	S
M204I	R	R	R	S	S
L180M+M204V	R	I	S	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
1169T+V173L+M250V <sup>a</sup>	R	R	R	R	S
T184G+S202I/G <sup>b</sup>	R	R	R	S	S

**Tablo 3.** Virolojik izleme göre tedavi planı



sek risk gruplarında da direnci en aza indirmek için de no-vo kombinasyon tedavileri düşünülmelidir (21).

Çapraz direnç yoksa add-on stratejisi tercih edilebilir. Tablo 3'de Nükleozid analogları ile başarı için izlenebilecek algoritim gösterilmiştir.

### **Nükleozid analogları ile tedavinin izlenmesi ve belirli noktalarda tedaviye müdahale edilmesi tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktördür. Başarılıyı sağlamak için;**

1. Viral yükün ölçülmesi iki kez önemlidir:
  - viral yükün baskılandığının izlenmesi ( tedavinin 12. ayında)
  - viral kırılmanın olabildiğince erken saptanabilmesi

## **KAYNAKLAR**

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
2. Zoulim F, Perillo R. Hepatitis B: Reflections on the current approach to antiviral therapy. *J of Hepatol* 2008;48(Supple 1):2-19.
3. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:50-8.
4. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:1009-22.
5. Rehermann B. Immune responses in hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2003;23:21-38.
6. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186-94.
7. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
8. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990;323:295-301.
9. 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;351:1206-17.
10. Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during peg-interferon {alpha}-2b therapy. *Gut* 2005;54:1604-09.
11. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, et al. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297-303.
12. Cooksley G, Manns M, Lau G, et al. Effect of genotype and other baseline factors on response to peginterferon a-2a (40 kDa) (Pegasys) in HBeAg-positive chronic hepatitis B: Results from a large, randomized study. *J Hepatol* 2005;42:31.
13. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705.
14. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.
15. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 2003;37:756-63.
16. Gish RG, Lau DT, Schmid P, Perrillo R. A pilot study of extended duration peginterferon alfa-2a for patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2718-23.
17. Delmas J, Schorr O, Jamard C, et al. Inhibitory effect of adefovir on viral DNA synthesis and covalently closed circular DNA formation in duck hepatitis B virus-infected hepatocytes in vivo and in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:425-33.
18. Summers J, Mason WS. Residual integrated viral DNA after hepadnavirus clearance by nucleoside analog therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:638-40.
19. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004;9:679-93.
20. Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-7.
21. Villet S, Pichoud C, Villeneuve JP, et al. Selection of a multiple drug-resistant hepatitis B virus strain in a liver transplanted patient. *Gastroenterology* 2006;131:1253-61.