



## Kronik Hepatit B Tedavisine Güncel Yaklaşım

### Current Approach To Chronic Hepatitis B Therapy

<sup>1</sup> Ertuğrul GÜÇLÜ

<sup>2</sup> Mehmet Faruk GEYİK

<sup>1</sup> Ardahan Devlet Hastanesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği  
Ardahan

<sup>2</sup> Düzce Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji AD. Düzce

Submitted/Baskı 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

#### 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 hepatocellular 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

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 hepatosellüler kanser (HCC) gelişmekte ve her yıl 600.000’den fazla kişi HBV ile ilgili 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 yanıtı ulaşılmaya çalışılmalıdır. Kısa dönem hedefleri HBeAg serokonversiyonu ve karaciğer hasarı ile ilgili 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 başlanmalıdır. Ancak ALT düzeyi normalse; genç hastalar takip edilmeli, 35 yaşından büyük hastalara karaciğer biyopsisi yapılmalı ve orta – ileri inflamasyon veya anlamlı fibrozis tespit edildiğinde tedavi başlanmalıdır. 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

Karaci er Hastalıkları Derne i (EASL), bu grupta ki hastalarda da HBV DNA alt sınırının 2.000 IU/mL alınmasını önermektedir (4). Karaci er biyopsisinde aktif enflamasyon tespit edildi inde, HBV DNA düzeyinden ba ımsız olarak tedavi ba lanılmalıdır (6).

Tedaviye ba lama ba lamında; HBeAg negatif KHB hastaların, HBeAg pozitif KHB hastalardan tek farkı, tedaviye ba lama HBV DNA düzeyinin 2.000 IU/mL olarak alınmasıdır. Çünkü HBeAg negatif KHB hastalarında, HBeAg pozitif KHB hastalarına göre daha dü ük HBV DNA olmasına ra men hastalık aktivasyonu devam etmektedir (5).

Kompanse siroz te hisi konulan hastalar ALT düzeyleri normal ve/veya HBV DNA düzeyleri 2000 IU/ml'nin altında olsa bile klinik olarak önemli komplikasyonların riski arttı ı 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).

Di er hastalıklar için immun baskılayıcı veya kanser kemoterapisi alan inaktif HBsAg ta ıyıcılı ı safhasında olan hastalarda hepatit alevlenmesi riski daha fazla oldu u için tedavi ba lanılmalıdır. Bu hastalarda antiviral tedavinin immun baskılayıcı tedaviden önce ba lanılması önemlidir. Tedavi immun baskılayıcı tedavi devam etti i sürece devam ettirilmelidir (7).

KHB tedavisinde her hasta için birkaç tedavi seçene i mevcuttur. Bu durum hangi tedavinin ba lanaca ı konusunda gerçekçi tercihler yapılmasını zorla tırmaktadır. Pegile interferon alfa (peg FN) veya nükleoz(t)id (NUC) analogları ile süresi belirli tedavi ve NUC'lerle uzun süreli tedavi ekinde iki gruba ayrılabilen tedavi stratejileri hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif KHB hastalarında uygulanabilir (4).

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

Nükleoz(t)id analogları ile belirli süreli tedavi, tedavi döneminde HBe serokonversiyonu geli tiren HBeAg pozitif hastalarda uygulanabilir. Bununla birlikte, tedavi süresi HBe serokonversiyonunun ne zaman olu aca ına ba lı oldu undan tedavi öncesinde süre kestirilemez. HBe serokonversiyonu olu tuktan sonra tedaviye 6 (tercihen) ile 12 ay daha devam edilmelidir (4).

Nükleoz(t)id analogları ile uzun süreli tedavi

Tablo-1:Peg FN ve NUC'lerin ba lıca avantajları ve dezavantajları (9).

	Pegile interferon alfa	NUC'ler
Avantajlar	Belirli süre Direnc 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 Direnc riski Daha düşük HBe ve HBs serokonversiyonu oranları

stratejisi; tedavisiz sürekli virolojik cevap elde edemeyen ve uzatılmış tedavi gerektiren, yani HBeAg serokonversiyonu geli tirmeyen HBeAg-pozitif hastalar ile HBeAg-negatif hastalarda uygulanabilir (4).

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

nterferon alfa ( FN) tedavisini olumlu yönde etkileyen faktörler; HBeAg pozitif olmak, enfeksiyonun vertikal yol dı nda bir yolla bula mı olması, genç ya , kadın cinsiyet, dü ük viral yük (<107 IU/ml), yüksek serum ALT de erleri (laboratuvar üst sınırının >3 katı), yüksek nekroenflamatuvar 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 disoproksil fumarate) (9). Çocuklarda standart interferon alfa ve lamivudin kullanım onayı almı tır (7). Ülkemizde KHB tedavisi için yedi ilaç kullanılmaktadır. Bunlar; standart interferon alfa, peg FN alfa-2a, peg FN alfa-2b, lamivudin, telbivudin, entekavir ve adefovir'dir.

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

**nterferonlar:** nterferonlar, çok çe itli aktivitelere sahip do al hücrel proteinlerdir. Hedef hücrelerin yüzeyindeki yüksek afiniteli reseptörlerin üzerine spesifik olarak ba lanır. Enfekte hücrelerde 2'-5' oligoadenilat sentetaz sistemi, Mx proteinleri ve çift sarmallı RNA ba ımlı protein kinaz aracılı ıyla viral replikasyonu inhibe eder. Bunun yanısıra immünomodülatör etki de gösterir. MHC I antijenlerinin ekspresyonunu uyarır, makrofajlar, do al öldürücü hücreler ve sitotoksik T lenfositleri gibi efektör hücreleri de aktive eder. Aynı zamanda sitokin kaskadı ile kompleks bir yol ile etkile ir. Son olarak periferde IL-1, IL-8, ve tümör nekrozis faktörü- üretiminin inhibisyonu ve IL-10 üretiminin stimülasyonu yoluyla da antienflamatuvar özellikler göstermektedir (12).

**Pegile interferon-alfa:** FN'un büyük molekül a ırlıklı bir protein olan polyethylene glycol ile kombine edilmesiyle elde edilmektedir. Bu ekilde FN'un yarılanma ömrü on kat uzatılmakta, renal atılım süresi uzatılarak dola ımda daha uzun süre kalması sa lanmaktadır. Böylece haftada üç kez ya da günlük uygulamalar yerine haftada bir kez uygulanması yeterli olmaktadır. Ayrıca serum düzeyleri uzun süre sabit kaldı ı için antiviral etkide artı olmaktadır (11).

**Lamivudin (LAM):** Sitozin analo udur. nterferondan farklı olarak LAM tedavisi sırasında HBV DNA ve ALT azalmaları nispeten e zamanlıdır; sirotik hastalarda rahatlıkla kullanılabilir (13). Mükemmel güvenlik profili ve en ucuz NUC olmasına ra men, uzun süre kullanıldı ında direnç geli iminin 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 geli imini de kolayla tırır (13).

**Adefovir dipivoksil:** Adefovirin ön ilacı olan adefovir dipivoksil 2003 yılında KHB tedavisinde lisans alan ilk nükleotid analo udur. Plazma ve dokularda hızla ADF'ye dönü ür ve yarı ömrü 5-7 saattir. drar yolu ile atılır. Viral polimerazı inhibe eder ve viral DNA'ya ba landıktan sonra DNA zincir sonlanmasına neden olur. Viral replikasyonu selektif olarak inhibe eder. Viral replikasyonun oldu u kompanse karaci er hastalı ı ve dekompanse karaci er hastalı ında kullanım endikasyonu almı tır. LAM gibi FN tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ikincil tedavide kullanılabilen i gibi LAM'a direnç geli en olgularda da kullanılabilir (14).

**Telbivudin (LdT):** L-nükleozit analo udur. Viral polimerazla etkile erek viral replikasyonu inhibe eder. LAM'dan farklı bir yol kullanıp birinci DNA zincirinden ikinci DNA zincirinin transkripsiyonunu daha güçlü inhibe etti i için direnç geli iminin de LAM'den daha az olması beklenmektedir (15).

**Entekavir (ETV):** Entekavir HBV'ye, ADF ve LAM'dan 100 kat daha güçlü etkinli e sahip olan bir deoksiguanozin analo udur (16). Naif hastalarda 0.5mg/gün, lamivudin direnci geli en hastalarda 1 mg/gün oral kullanılmaktadır (17). LAM'a göre daha fazla histolojik iyile me, ALT normalizasyonu ve HBV DNA baskılanması sa lamaktadır (6). LAM dirençli hastalarda yüksek doz kullanılmasına ra men

Tablo-2. Ba langıç NUC tedavisine direnç geli ti inde önerilen devam tedavisi

Direnç	VHSD <sup>3</sup>	AASLD <sup>5</sup>	EASL <sup>4</sup>	Keefe EB. ve ark. <sup>5</sup>
<b>Lamivudin</b>	TDF eklenir veya ETV'ye geçilir	- ADF veya TDF eklenir	- TDF ekde - TDF yoksa ADF ekde	- ADF veya TDF* eklenir; - ETC/TDF'ye geç
<b>Adefovir</b>	LAM naif: - ETV'ye geç veya ekde; - LAM eklenir; LAM dirençli: - TDF ye geçilir	- LAM ekde - ETV'ye geç veya ekde	- TDF'ye geç - Çapraz direnç göstermeyen ikinci bir ajan ekde N236T direnci varsa - LAM, ETV veya LdT ekde - ETC/TDF'ye geçilir A181T direnci varsa - ETV eklenir** - ETC/TDF'ye geçilir	- LAM veya LdT ekde - ETV ekde veya geç (LAM direnci yoksa) - ETC/TDF'ye geçilir
<b>Entekavir</b>	- TDF'ye geç veya ekde	TDF'ye geç	- TDF ekde**	- ADF veya TDF ekde veya geç - ETC/TDF'ye geç
<b>Telbivudin</b>	Öneri yok	- ADF veya TDF ekde - ETC/TDF'ye geç	- TDF ekde - TDF yoksa ADF ekde	- ADF veya TDF ekde - ETC/TDF'ye geç
<b>Tenofovir</b>	Öneri yok	Öneri yok	- Henüz direnç yok - Çapraz direnç profili belirlenerek ETV, LdT, LAM veya ETC eklenir	Öneri yok

birinci ve ikinci tedavi yılı sonrasında naif hastalara göre daha az oranda HBV DNA negatifle mesi elde edilmektedir (17). Ayrıca LAM'a dirençli olgularda, ETV tedavisinin be inci yılında ETV direnci %51'lere çıkmaktadır. Bunun için LAM dirençli olgularda ETV tedavisine geçilmemesi de önerilmektedir (18).

**Tenofovir (TDF):** Yapısal olarak adefovir dipivoksile benzer ve 2008 yılında Amerikan Gıda ve laç Dairesi (FDA) tarafından KHB tedavisi için onay almı tır (6). Reverse transkriptazın kompetitive inhibitörüdür ve DNA zincirinin uzamasını durdurur (19). HBV DNA negatifle mesi, ALT'nin normal düzeylere inmesi, ve nekroinflamasyonda iyile me sonlanım noktaları açısından adefovire göre üstün bulunmu tur. Etkinli i naif hastalarda ve daha önce tedavi almı olanlarda benzerdir ve HBV genotipinden ba ımsızdır. Direnç geli imi 72 haftaya kadar devam eden faz 3 çalı malarda görülmemi tir (17).

İlk seçenek olarak ba lanılan NUC tedavisine direnç geli ti inde, çe itli rehberler tarafından önerilen devam tedavisi Tablo-2'de görülmektedir.

#### KAYNAKLAR

- World Health Organization (WHO) Hepatitis B. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/print.html> (eri im: 19.06.2010).
- 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](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. Bektaş F. Kronik B hepatiti tedavisinde nukleozid analogları. , 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. Amarpurkar 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.