



Kronik Hepatit B Tedavisinde Pegile İnterferon Alfa ile Lamivudin Monoterapilerinin Karşılaştırılması

Comparison of Peg-Interferon Alpha Monotherapy to Lamivudin Monotherapy for Hepatitis B

Rafet Mete¹, Mustafa Oran², M.Kürşad Türkdöğün³.

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, ²İç Hastalıkları AD, Tekirdağ, Türkiye
³Bezm-i Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç

Bu çalışmada, HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında Lamivudin (LAM) monoterapisi ile Pegile-İnterferon alfa (PEG-IFN α) monoterapisi etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, 2003-2007 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran ve kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı konup tedavi edilen toplam 61 hastanın tedaviye cevapları retrospektif olarak incelendi. 16 hasta HBeAg pozitif, 45 hasta HBe Ag negatif. 34 hastaya (HBeAg-pozitif = 8, HBeAg-negatif= 26) Lamivudin (LAM) monoterapisi ortalama 24.4 \pm 2.3 ay ve 27 hastaya (HBeAg-pozitif = 8, HBeAg-negatif = 19) Pegileinterferon alfa (PEG-IFN α) monoterapisi 12 \pm 0 ay verildi ve her iki grup tedavi sonrası 6 ay izlendi.

Bulgular

İki tedavi grubu için yaşlar arasında istatistiksel olarak fark yoktu (LAM grubu: 39.8, PEG-IFN α :38.2, p>0,05). Her iki tedavi grubunda HBeAg pozitifliği oranları arasında fark istatistik olarak anlamlı değildi (p>0,05). İki tedavi grubu arasında HAI (Hepatik Aktivite İndeksi) ve FİB (Fibrozis) özelliklerinin ortancaları (Medyanları) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05). Tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri; HBeAg pozitif hastalarda 10⁵ kopya/ml, negatiflerde 10⁴ kopya/ml den yüksek olan tüm hastalar tedavi kriteri taşımaktaydı. Tedavi öncesi hastaların ortalama ALT düzeyi 129.0 \pm 15.5 IU olup başlangıçtaki ALT ortalamaları iki grup arasında farklı değildi (p>0,05).

Sonuç

LAM ve PEG-IFN α tedavileri arasında kalıcı cevap benzerdir ve gruplar arasında istatistik olarak fark oluşturmamıştır. Literatürle karşılaştırıldığında bizim çalışmada kalıcı cevaptaki başarı oranı daha fazla olmakla beraber anlamlı fark oluşturmamıştır. Başarı oranımızdaki bu yüksekliği tedavi sonu izlem süremizin kısa olması ve hasta uyumunun tam olmasından kaynaklandığına bağlayabiliriz.

Abstract

Aim

This study aims to compare the efficacy of lamivudine (LAM) and interferon alpha (PEG-IFN α) monotherapies in HBeAg positive and HBeAg negative chronic hepatitis B.

Materials and Methods

This study was carried out between the years 2003 and 2007 at the Medicine Faculty of Yuzuncu Yil University (YYU). Totally, 61 patients, who applied to the Gastroenterology Clinic at YYU have been diagnosed as chronic hepatitis B, and their responses to the treatment were retrospectively analyzed. Whereas sixteen patients had HBeAg positive, 45 patients had HBeAg negative. Lamivudin (LAM) mono-therapy, an average 24.4 \pm 2.3 months, has been given to the 34 patients (HBeAg positive=8, HBeAg negative=26), PEG-IFN α monotherapy, an average 12 \pm 0 months, has been given to the 27 patients (HBeAg positive=8, HBeAg negative=19) and both of the treatment groups have been followed 6 months after the treatment.

Results

There was no difference between groups for age (LAM: 39.8 years: PEG-IFN α :38.2 years, p>0.05). In each two treatment group, the differences among the rates of HBeAg positivity weren't statistically significant. There was no statistically significant difference between two treatment groups for HAI (Hepatic activity Index) and FIB (Fibrosis) mean values (p>0.05). The levels of HBV DNA before treatment were accepted high if HbeAg positive patients have 10⁵ copy/ml DNA and HbeAg negative patients have 10⁴ copy/ml DNA. All of the patients have carried these criterions. The average ALT levels of the patients before the treatment were 129.0 \pm 15.5 and there was no statistically significant difference between two treatment groups for ALT (p>0,05).

Conclusion

Permanent viral response between LAM and PEG-IFN α treatments are similar. Both of the treatments have been successful when compared to the literature. We did not observe any differences between two treatment modality. We, also, believe that the shortness of the observation time after the treatment and the bad compliance of the patients to the treatment have affected the rate of the success of treatment.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, peg-IFN, lamivudin.

Key words: Kronik Hepatitis B, peg-IFN, lamivudin.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Yrd. Doç. Dr. Rafet Mete

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları AD,
Gastroenteroloji BD, Tekirdağ, Türkiye

Tel: 0 282 250 5220

E-mail: rafetmete@yahoo.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 06.04.2013

Date Accepted / Kabul Tarihi: 06.06.2013

Giriş

Dünyada 350 milyon Hepatit B Virüs (HBV) taşıyıcısı bulunmaktadır ve HBV dünyayı tehdit eden sağlık unsurları arasındadır¹. Hepatit B virüsü, siroz ve/veya siroz olmaksızın hepatosellüler kanser (HCC) gelişim riskini artırmaktadır. HBV'nin Akdeniz Ülkelerinde % 40-80 oranında prekor mutant olduğu bilinmektedir². Prekor mutant (HBeAg negatif) virüs ile enfekte kronik hepatit B (KHB) hastalarında, özellikle progresif kronik karaciğer hastalığı ve siroz oluşum riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir^{3,4}. Bu nedenle kronik hepatit B'de HBeAg'nin önemi vardır. Kronik B hepatitinin tedavisinde onaylı birçok ilaç vardır. Esasında hem kullanım hem de etki şekilleri yönünden 2 grup ilaçtan söz edilebilir; interferonlar ve nükleos(t)id analogları. Bu ilaçlar tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir. İnterferonlar antiviral, immunomodulator ve anti proliferatif etkiye sahipken, nükleozid/nükleotid analogları HBV polimerazını etkileyerek antiviral etki gösterirler^{1,5,6}.

Lamivudin

Sitozin analogudur. Bu ajanla tedavi ile, HBeAg pozitif hastalarda Anti-HBe serokonversiyonu; 3.ayda % 10-15; 12.ayda % 15-20; 18.ayda % 20; 36.ayda % 40'dır. Serokonversiyon, hastaların 2/3'ünde kalıcıdır; bu hastaların bir kısmında zaman içerisinde HBsAg'de negatifleşebilir. HBeAg negatif kronik HBV hepatitinde HBV- DNA ve ALT yanıtı, HBeAg pozitif hastalıkla aynıdır. Ancak tedavi kesildiğinde hastaların büyük çoğunluğunda nüks söz konusudur. Tedaviye devam edilmesi ise lamivudine direnç gelişmesi riski taşır. Direnç gelişimi 1.yılda % 15-25, 2.yılda % 35-40 iken, 4.yılda % 70'e erişir. Lamivudin şu ana kadar, en emniyetli

nükleozid analogu olmasına karşılık, yanıt kaybı ve histolojik progresyon ile neticelenen direnç gelişimi en önemli sorundur.

PEG-IFN α -2b

Janssen ve ark.'nın⁷ 2005 yılında Lancet'te yayınlanan çok merkezli, randomize uluslararası çalışmalarında HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında PEG-IFN α -2b'nin tek başına kullanımı ile PEG-IFN α -2b ve lamivudin (LAM) kombinasyonunun etkinliği karşılaştırılmıştır. PEG-IFN α -2b'ye lamivudin eklenmesi tedavi sonu başarıyı arttırmakla birlikte kalıcı yanıtta PEG-IFN α -2b monoterapisine kıyasla bir üstünlük sağlamamıştır. Sonuçta; PEG-IFN α -2b'nin kronik hepatit B tedavisinde etkin ve iyi tolere edilen bir ajan olduğu, kalıcı HBeAg temizlenmesi ve viral yükteki azalma oranlarının bu endikasyonda daha önce yapılmış ve rapor edilmiş olan tüm tedaviler düzeyinde, ya da daha yüksek olduğu ifade edilmiştir.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya, 2003-2007 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 16-63 yaş arasındaki, klinik, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik olarak kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı konan toplam 61 hasta alındı. 34 hastaya LAM monoterapisi, 27 hastaya PEG-IFN α monoterapisi verildi. LAM monoterapisi; hastalara ortalama 24.4±2.3 ay, PEG-IFN monoterapisi ise 12±0 ay verilerek her iki grup tedavi sonrası 6 ay izlendi.

Lökosit sayısı <3000/mm³, hematokrit <% 30, trombosit sayısı <75.000/mm³, protombin zamanı kontrole göre 3 saniye daha uzun olan ve anti-HDV, Anti-HCV veya anti-HIV, antinükleer antikor (ANA), antimitokondrial antikor (AMA) pozitifliği olan hastalar ile Karaciğer

sirozu, Wilson hastalığı, hemokromatoz, HCC veya başka bir malign hastalığı olanlar, kontrolsüz diyabet, tiroid hastalığı, ileri evre kalp veya böbrek yetmezliği gibi ciddi sistemik hastalığı olanlar; ilaç-alkol alışkanlığı, psikoz-depresyon gibi ciddi psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar ile gebelik ve laktasyon dönemindeki kadınlar çalışma dışında tutuldu.

Verilerin Toplanması

Tedavi öncesi dönemde tam kan sayımı, total biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı, protrombin zamanı, viral hepatit serolojisi, HBV-DNA, ANA, AMA, tiroid fonksiyon testleri çalışıldı. Hastalar tedavi süresince ilk ay her hafta, daha sonra PEG-IFN α tedavisi sonuna kadar her ay ve LAM tedavisi döneminde üç ayda bir kez hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle izlendi. Aynı dönemlerde hastaların kullanılan ilaca bağlı yan etkileri kaydedildi. Ayrıca, tedavi sırasında üç ayda bir ve izlem döneminde 3. ve 6. ayda bir kez HBV-DNA ve viral hepatit serolojisi araştırıldı. Hepatit markerları ABBOTT AXSYM system (USA), HBV DNA ise Real time PCR Taqman 48 Roche ile çalışıldı. Tedavi öncesi toplam 46 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. 15 hasta biyopsiyi kabul etmedi. Histopatolojik değerlendirilmede Knodell skorlama sistemi kullanıldı. Tedavi sonunda ise hiçbir hasta karaciğer biyopsisini kabul etmediği için tedavi sonu histopatolojik değerlendirme yapılamadı.

Tedavi grupları

Kronik hepatiti B tanısı konulan hastalar iki gruba ayrıldı:

- a) PEG-IFN α -2b grubu; (Oniki ay süreyle, haftada bir gün 1.5 mcg/kg subkutan)
- b) Lamivudin grubu; (Ortalama 24.4 ay süreyle, günde 100mg oral).

Hastalara tedavi başlama kriterleri

1. HBsAg pozitifliği (altı aydan daha fazla süren)
2. Serum ALT seviyesi 1,5 kat daha yüksek olan (altı aydan daha uzun süreli)
3. Başlangıç DNA düzeylerinin PCR ile pozitifliği
4. Histopatolojik incelemede kronik aktif hepatit (KAH) tanısı konması [Knodell skoru ile HAI (Hepatik Aktivite İndeksi) 4 puan ve üstü] (Biyopsiyi kabul etmeyen hastalarda histopatolojik kriter dikkate alınmamıştır)

Değerlendirme ve Takip

LAM monoterapisi alan grup ortalama 24.4 ay, PEG-IFN α grubu ise ortalama 1 yıllık tedavi aldı ve her iki grup tedavi sonrası 6 ay takip edildi. Toplam 46 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. 15 hasta biyopsiyi kabul etmedi. Bütün hasta grupları tedavilerinin her 3 ayında, tedavi sonu ve izlemin 6. ayında değerlendirildi. PEG-IFN α alan tüm hastalarda ilk ayda 2 haftada bir kez rutin laboratuvar testleri kontrol edildi. Hematolojik yan etki (ciddi trombositopeni, anemi, lökopeni) görülmeyen olgularda tedaviye devam edildi ve 3 ayda bir kontrole çağrıldı. LAM tedavisi alan hastalarda lökosit, trombosit, hematokrit, ALT, AST, üre ve kreatinin düzeyleri 3 ayda bir defa ölçüldü. Tüm hastaların HBV DNA düzeyleri tedavi sırasında üç ayda bir ve izlem döneminde 3-6 ayda bir kez değerlendirildi. Yine her iki grup için aynı sürelerde bütün hastaların HBeAg, Anti HBe ve HBsAg ile serum albümin, globülin, ALT AST, protrombin zamanı, trombosit ve tiroid fonksiyonları değerlendirildi. ALT düzeylerinin normal sınırlar içerisine dönmesi (biyokimyasal cevap), DNA'nın PCR ile negatif hale gelmesi (virolojik cevap) ve HBeAg pozitif olan olgularda anti-HBe oluşumu (serokonversiyon) tedavi cevabını değerlendirmede kullanıldı.

Serolojik Viral Markırlar ve Biyokimyasal Testler

Hastalardan alınan serum Anti-HBe, HBeAg, HBsAg, Anti HCV, Anti HDV ve Anti HIV ELISA yöntemi ile çalışmak üzere YYÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Seroloji laboratuvarlarında değerlendirildi. Hastaların serum ALT değerleri aynı merkezde biyokimya laboratuvarlarında standart kitler ile spektrofotometrik olarak değerlendirildi. HBV DNA ölçümü, duyarlılığı 10^2 copy/ml olan 'in house' PCR metodu kullanılarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistik değerlendirmeler SPSS 10.0 (Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Grup içi değişkenlerin analizinde paired t- testi, grup ortalamalarını karşılaştırmada t testi, grup oranlarını karşılaştırmada ise z-testi uygulandı

Tedaviye cevap kriterleri

Tedavi sonu tam cevap: Tedavi sonunda biyokimyasal ve virolojik cevabın olması ve/veya HBsAg'nin kaybı.

Kalıcı cevap: Tedavisi kesildikten altı ay sonra biyokimyasal ve virolojik cevapların devam etmesi.

Cevapsızlık: Tedavinin üç-altı ayında yüksek serum ALT düzeyi ve HBV-DNA pozitifliğinin devam etmesi.

Nüks: Tam cevap veren hastalarda tedavi kesildikten altı ay sonra serum ALT düzeyinin yükselmesi ve /veya HBV-DNA'nın pozitifleşmesi olarak tanımlandı.

Tedaviyi sonlandırma kriterleri

PEG-IFN α tedavisi alan grupta hastaların ilacı tolere edememeleri, ortaya çıkan hematolojik değişikliklerin doz modifikasyonlarıyla düzelmemesi, karaciğer sirozu, dekompanse karaci-

ğer hastalığı veya HCC gelişmesi, hastaların ilaçları kullanmaması veya düzensiz kullanması ya da kontrollere gelmemesi tedaviyi sonlandırma kriterleri olarak kabul edildi.

Bulgular

Hasta popülasyonu

Çalışmaya her iki grupta da tedavilerini tamamlamış ve tedavi sonrası izlemleri gerçekleştirilmiş olan toplam 16-63 yaş arasındaki 61 hasta dahil edildi. Bunların 48'i erkek, 13'ü kadın ve yaş ortalamaları 39,4 idi. Her iki grubun yaşları arasında istatistik olarak anlamlı fark yoktu (E: 39,8; K: 38,2; $p < 0.05$) 16 hasta HBeAg pozitif, 45 hasta HBeAg negatif idi. HBeAg pozitif hastaların 8'ine LAM 8'ine de PEG-IFN α verildi. HBeAg negatif 45 hastanın ise 26' sına LAM, 19'una PEG-IFN α tedavisi verildi. Her iki tedavi grubunda HBeAg yüzdeleri arasında fark istatistik olarak anlamlı değildi. Hastaların HAİ ortalaması 9p (puan) (LAM alanlarda 8p, PEG-IFN α alanlarda 10p), fibrozis (FİB) ortalaması 1p (LAM alanlarda 1p, PEG-IFN α alanlarda 1p) olup her iki tedavi grubunda HAİ ve FİB özelliklerinin medyan değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi ($p < 0.05$). Tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri: HBeAg pozitiflerde 10^5 kopya/ml, negatiflerde 10^4 kopya/ml nin üzerindeki değerler yüksek olarak tanımlanmış olup tüm hastalar bu kriterleri taşımaktaydı. Ancak düzeyler sınırlı ölçümler nedeniyle kantitatif olarak verilememiştir. Tedavi öncesi hastaların ortalama ALT düzeyleri: 129.0 ± 15.5 IU (LAM alanlarda $136,7 \pm 24.1$ IU, PEG-IFN α alanlarda $119,3 \pm 17,7$ IU) olup başlangıçtaki ALT ortalamaları iki grup arasında farklı değildi ($p > 0.05$). Tedavi sonrası ortalama ALT düzeyi 51.3 ± 9.2 (LAM alanlarda 54.3 ± 15.7 , PEG-IFN α alanlarda $47,6 \pm 6,75$) olup aralarında istatistik olarak

anlamli fark yoktu. Tedavi öncesi ve sonrası ALT ortalamaları karşılaştırıldığında her iki tedavi grubunda da fark istatistik olarak

anlamliydi (p<0,05). Tedavi sonrası cevaplar Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Kronik HBV hastalarında tedavi sonuçları (%))

Kronik HBV hastaları	LAM (34 hasta)			Peg – İFN (27 hasta)		
	HBeAg (+) (n=8)	HBe Ag(-) (n=26)	Toplam (n=34)	HBeAg (+) (n=8)	HBeAg(-) (n=19)	Toplam (n=27)
HBeAg serokonversiyonu	3 (37,75)	-	3 (37,75)	3 (37,75)	-	3 (37,75)
HBV-DNA negatifleşmesi (Viral Klirens)	3 (37,75)	17 (65)	20(59)	3 (37,75)	13 (68)	16 (59)
Biyokimyasal cevap (ALT normalleşmesi)	3 (37,75)	21 (81)	24 (70,5)	5 (62,5)	13 (68)	18 (66,6)
HBs Ag kaybı	0	-	0	0	-	0
Tedavi sonu cevap	3 (37,75)	17 (65)	20 (59)	3 (37,75)	13 (68)	16 (59)
Nüks	1 (12,5)	3 (11,5)	4 (11,7)	0	2 (10,5)	2 (7,5)
Kalıcı cevap	2 (25)	14 (54)	16 (47)	3 (37,75)	11 (58)	14 (52)

1. *Serokonversiyon:* LAM alanlarda 3 (% 37,5), PEG-IFNα alanlarda 3 (% 37,5) olmak üzere toplam 6 hastada gözlemlendi.

2. *Virolojik cevap:* LAM ve PEG-IFNα tedavileri eşit oranlarda HBV DNA klirensi sağlamıştır (% 59).

3. *Biyokimyasal cevap:* Her iki tedavi grubu arasında anlamlı olarak farklı bulunmadı (% 70.5’a karşı % 66.6; p>0.05).

4. *HBs Ag kaybı:* Hiçbir hastada HBs Ag kaybı olmadı.

5. *Tedavi sonu cevap:* LAM tedavisi alanlarda % 59, PEG-IFNα alanlarda % 59 olup eşitti.

6. *Nüks:* LAM tedavisi alanlarda 4(% 11.7), PEG-IFNα alanlarda 2 (% 7.5) hastada gözlemlendi. Her iki tedavi grubu arasında nüks oranları açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05).

7. *Kalıcı cevap:* LAM alanlarda % 50, PEG-IFNα alanlarda % 55 olup istatistik fark yoktu (p>0,05).

Sonuç olarak, her iki grup arasında tedavi parametreleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05).

Tartışma

PEG-IFNα ile yapılan bir faz II çalışmasında, HBe Ag pozitif hastalarda % 33’lük lük bir HBeAg serokonversiyonu, başka bir çalışmada ise % 29-32 arasında bir serokonversiyon bulunmuştur. Aynı çalışmalarda % 32-41 oranlarında ALT normalleşmesi ve % 42 HBV DNA negatifliği elde edilmiştir. Bu hastalar 12 ay izlendiğinde, HBeAg serokonversiyonu oranının % 45’e ulaştığı bildirilmiştir⁸⁻¹⁰. Benzer şekilde HBeAg negatif hastalarda 12 aylık PEG-IFNα tedavisi sonrası % 45 HBV DNA negatifliği ve % 66 ALT normalleşmesi sağlanmıştır⁹. Ülkemizde yapılan çok merkezli HBe Ag negatif hastalarda 12 aylık PEG-IFNα tedavisinde % 26 HBV DNA negatifleşmesi, % 42 ALT normalleşmesi gözlenmiştir. HBeAg negatif hastalarda yapılan çalışmanın uzun süreli takibinde PEG-IFNα monoterapi alanlarda tedavi sonrası 24.ayda HBV DNA

negatifliği % 28 ve ALT normalleşmesinin % 32 oranında devam ettiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar, elde edilen cevabın PEG-IFN α tedavisi alan HBeAg pozitif hastalarda, HBeAg negatif hastalara göre daha fazla oranda korunabildiğini göstermektedir. Ayrıca PEG-IFN α çalışmalarında % 3-9,5 arasında değişen HBsAg kaybı olduğu bildirilmiştir¹¹.

HBeAg pozitif hastalarda PEG-IFN α ile yapılan başka bir çalışmada, HBeAg kaybı % 35 ve HBeAg serokonversiyonu % 29 olarak görülmüştür^{11,12}. Çok uluslu, çok merkezli bir çalışmada HBeAg pozitif 814 hastada Peg IFN-alfa, 48 hafta süreyle uygulandığında, 6. ayın sonunda ALT normalleşmesi % 41, HBeAg serokonversiyonu % 32, HBV-DNA düzeyinde azalma (<10⁵ kopya/ml) % 32 ve HBsAg seroklirens % 3 olarak görülmüştür^{11,13}. PEG-IFN α ile HBeAg pozitif hastalarda LAM tedavisine göre de üstün tam cevap elde edilmiştir (% 32'e % 19)¹⁴.

HBeAg negatif hastalarla yapılan tam karşılaştırma çalışmasında, PEG-IFN α , LAM dan daha üst düzeyde bir etkinlik göstermiştir (% 59'a % 44 ALT normalleşmesi, % 43'e % 29 HBV-DNA kaybı). Marcellin ve ark.¹⁵'nin yürüttüğü çok merkezli çalışmada kalıcı cevap % 40'ların üzerinde bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda Peg-IFN alan HBeAg pozitif hastalardaki serokonversiyon, HBV DNA negatifleşmesi ve ALT normalleşmesi sırasıyla % 37,75, % 37,75 ve % 62,5; kalıcı cevap ise % 37,5 olarak bulunmuştur. PEG-IFN α alan HBeAg negatif hastalarda, HBV DNA negatifleşmesi ve ALT normalleşmesi eşit oranda olup % 68, kalıcı cevap ise % 58'dir. PEG-IFN α alan toplam hastada kalıcı cevap % 52'dir. Literatüre baktığımızda HBV DNA kaybında ve kalıcı cevapta daha başarılı

olunmuştur (% 52 ye karşı % 40)¹⁶. Ancak izlem süremiz 6 ay iken literatürde bir yıllık izlem söz konusudur (uzun süre izlemde kalıcı cevap oranı düşmektedir). PEG-IFN α tedavisi alan HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında; HBV DNA negatifleşmesi, ALT normalleşmesi, tedavi sonu tam cevap ve kalıcı cevap oranları HBeAg negatiflerde daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Ancak istatistik olarak anlamlı değildi (p>0.05). Nüks açısından bakıldığında ise bu oran HBeAg negatiflerde fazla bulundu ve istatistik olarak anlamlıydı (p<0.05).

LAM'ın HBeAg pozitif ve negatif vakalardaki etkinliği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur^{16,17}. Bu ajan ile bir yıllık tedavi, HBV DNA'yı ortalama 4 log düşürür, vakaların % 25 ile % 35'inde HBeAg kaybına, ortalama % 17 oranında da serokonversiyona neden olur^{18,19}. LAM ile HBeAg pozitif vakalarda 5 yıllık serokonversiyon oranı % 50'yi bulmaktadır. ALT oranı ne kadar yüksekse elde edilen başarı oranı o kadar fazla olmuştur. Örneğin ALT'si normalin 5 katından daha yüksek olanlarda, 2-5 kat yüksek olana göre serokonversiyon daha yüksektir (% 49 'a karşı % 47)²⁰.

Tedavinin uzatılması cevap oranını artırmaktadır^{21,22}. Bizim çalışmamızda LAM tedavisi alan hastalarımızda ALT düzeyleri normalin ortalama 3 katıydı ve ortalama 2.5 yıllık tedavi sonu HBeAg serokonversiyon oranı % 37 olmuştur. Bu literatür ile uyum sağlamaktadır. HBeAg negatif prekor /kor promoter mutant HBV enfeksiyonunda LAM ile elde edilen ALT ve HBV DNA cevabı HBeAg (+) hastalardan farklı değildir. Bu grup hastada tedavinin hedefi belli değildir ve genellikle ALT normalleşmesi ile HBV DNA negatifleşmesine dayanır. Kalıcı antiviral cevap bir yıl sonunda vakaların ancak

% 15-20'sinde bildirilmiştir²³. Bizim çalışmada bu oran % 25 olarak bulunmuştur.

HBeAg negatif hastalarda LAM'ın kısa süreli kullanımı (48 hafta) ile yapılan çalışmalarda yüksek oranlarda (% 60 ve üzeri) cevap elde edilmesine rağmen, bu hastaların izlemlerinde yüksek oranlarda nöksler görülmüştür. Marcellin ve ark.¹⁵'nin çok merkezli çalışmasında LAM, LAM ile PEG-IFN α kombinasyonu ve PEG-IFN α tedavileri sonunda gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Shouval ve ark.,²⁴ 648 HBeAg negatif hastada, 100mg/gün LAM verildiğinde; 48 haftanın sonunda, % 73 HBV DNA negatifleşmesi (400 kopya/ml'nin altında) gözlemlenmiştir. Bu çalışmada LAM alan HBeAg pozitif hastalardaki serokonversiyon, HBV DNA negatifleşmesi, ALT normalleşmesi değerlerinin 3'ü de % 37,75 olup kalıcı cevap % 25 olmuştur. Kalıcı cevap oranı literatür verilerine uyum sağlamakta ise de HBeAg negatif hastalara göre oldukça düşüktür (% 25'e karşı % 54). Ancak bu istatistik fark oluşturmamıştır. Bu durum, HBeAg pozitif hasta sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabilir. Literatürle karşılaştırıldığında serokonversiyon oranı benzerdir. LAM alan HBeAg negatiflerde ise HBV DNA negatifleşmesi % 65, ALT normalleşmesi % 80, kalıcı cevap ise % 54 olmuştur. LAM alan toplam hastada kalıcı cevap ise % 47 olmuştur. Literatür ile karşılaştırıldığında HBV DNA negatifleşmesi daha yüksek oranda (% 80) bildirilmiştir. Kalıcı cevap bizim çalışmamızda daha yüksek bulunmasına rağmen tedavi grupları arasında istatistik olarak fark yoktu. Ancak bizim izlem süremiz tedavi sonrası 6 ay olduğundan bu oran bir yıl ve sonrası daha azalabilir. LAM alan HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalar

kendi aralarında karşılaştırıldığında, LAM tedavisi HBeAg negatif hastalarda daha başarılı bulunmuştur. Özellikle ALT normalleşmesi ve kalıcı tam cevaptaki başarısı istatistik olarak anlamlıdır (p<0.05). Düzelmemesi yada karaciğer sirozu, dekompanse karaciğer hastalığı veya HCC gelişmesi, hastaların ilaçları kullanmaması veya düzensiz kullanması ya da kontrollere gelmemesi tedaviyi sonlandırma kriterleri olarak kabul edildi. Özetle, Kronik Hepatit B infeksiyonunda HBeAg serokonversiyonu, LAM alan hastalarda %37,5, PEG-IFN α alanlarda %37,5; Viral klirens LAM alan hastalarda %59, PEG-IFN α alanlarda da benzer şekilde %59 bulunmuştur. ALT normalleşmesi ise her iki tedavi grubu arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (%70,5 vs %66,6). Çalışmamızda LAM ve PEG-IFN α tedavilerinde kalıcı cevaplar benzerdir (%47 ve %52) ve literatürle karşılaştırıldığında bu tedavi oranları daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, her iki tedavi grubu arasında Kronik Hepatit B infeksiyonunun iyileşme parametreleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Özellikle, kalıcı cevabın yurt içi ve yurt dışı literatür verilerine göre daha yüksek bulunması HBV infeksiyonunun endemik olduğu bölgemiz için sevindirici bir gelişmedir ve hastaların uzun süreli takibini gerekli kılmaktadır. Bunun yanında, tedavi boyunca hastaların iyi eğitimi ve tedaviye uyum sağlanmasının tedavi başarısında etkili olduğu kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Eddleston ALWF, Dixon B. Interferons in treatment of chronic viral infection of the liver. 1st ed. UK: Pennine press; 1990;2:123-125.
2. Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. Viral Hep Rev 1995;1(1):7-36.

3. Naoumov NV, Schneider R, Groetzinger T, et al. Precore mutant hepatitis B virus infection and liver disease. *Gastroenterology* 1992;102(2):538-43.
4. Brunetto MR, Giarin E, Oliveri F et al. Wild-type and e antigen- minus Hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA*.1991;88(10):4186-90.
5. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for the clinical use of interferon. *J Hepatol* 1990;11(1):5-10.
6. Rogers et al. Hepatitis B virus:clinical disease. Richard AW (ed).*Viral Hepatitis*,1st. edit, New York, Marcel Dekker 1997;1:134-46.
7. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HbeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365(9454):123-9.
8. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(8):936-62.
9. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peg-interferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10(4):298–305.
10. Perrillo RP. Therapy of hepatitis B –viral suppression or eradication? *Hepatology* 2006;43(1):182-93.
11. Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y, Danalioğlu A et al. Long term results of alpha interferon monotherapy. *J Hepatol* 2003;38(2):149.
12. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD et al: Peginterferon alpha-2a (40kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10(4):298-305.
13. Mateos ML, Tato M, Moreira V. Lamivudine and adefovir resistance in a patient with HBeAg negative chronic hepatitis B *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29(2):71-3.
14. Hadziyannis S, Lau GKK, Marcellin P, et al. Sustained HBsAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B treated with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®). *J Hepatol* 2005;42(2):178.
15. Marcellin P, Lau GKK, 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(12):1206-17.
16. Dienstag JL, Schiff E, Wright T, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341(17):1256-1263.
17. Lai CL ,Chien RN ,Leung NW , et al. A one year trial of Lamivudine for chronic hepatitis B. *Asia Hepatitis Lamivudine Study Group*.*New Engl J Med* 1998;339(2):61-8.
18. Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* .2001;33(6):1527-153.
19. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precure mutant) chronic hepatitis B. *Lamivudine Precure Mutant Study Group*.*Hepatology* .1999;29(3):889-896.
20. Chien RN, Liaw YF, Akins M et al. Pretherapy ALT level as a determinant for hepatitis B and antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Asian Lamivudine Trial group*. *Hepatology* 1999;30(3):770-4.
21. Guan R, Lai CL, Liaw YF et al. Efficacy and safety of 5 year lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:60-61.
22. Liaw YF. Results of Lamivudine trials in Asia. *J Hepatol* 2003;39(1):111-5.
23. Lai CL, Shouval D, Lok AS et al: Entecavir versus lamivudine for patients with HbeAg-negative chronic hepatitis B, *N Engl J Med* 2006;354(10):1011-20.
24. Shouval D, Lai CL, Cheinquer H, et al: Entecavir demonstrates superior histologic and virologic efficacy over lamivudine in nucleoside-naive HbeAg(-) chronic hepatitis B: results of phase III trial. *Hepatology* 2004;40(1):728