

# Kronik Hepatit B İnfeksiyonunda Antiviral Tedavinin Değerlendirilmesi#

Özgür GÜNAL, Kenan HIZEL, Özlem GÜZEL, Murat DİZBAY, Fatma ULUTAN, Dilek ARMAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Kronik hepatit B (KHB) infeksiyonu tedavisinde interferon (IFN) ve nükleozid analogları olan lamivudin (LAM) ve adefovir (ADV) kullanılmaktadır. Bu çalışmada, hepatit B virüsü (HBV)'ne bağlı kronik hepatit tanısıyla en az bir yıl tedavi alan hastaların virolojik yanıtları değerlendirilmiştir. Çalışmaya 42 (35 erkek, 7 kadın) hasta alınmıştır. Bu hastaların 17 (%40.5)'si HBeAg pozitif, 25 (%59.5)'i HBeAg negatif idi. HBeAg pozitif 17 hastanın altısı IFN, altısı LAM, biri IFN + LAM, dördü ADV tedavisi kullanmıştır. On ikinci ayda HBV-DNA'sı negatifleşen hasta sayıları sırasıyla 4, 3, 0 ve 1 olarak bulunmuştur. HBeAg negatif 25 hastanın altısı IFN, 10'u LAM, üçü IFN + LAM ve altısı ADV tedavisi kullanmıştır. On ikinci ayda HBV-DNA'sı negatifleşen hasta sayıları sırasıyla 5, 10, 3 ve 6 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, tedavi sonuçlarına bakıldığında kullanılan tedavi seçenekleri arasında hasta sayısı az olmakla birlikte anlamlı bir fark olmadığı, IFN ve oral antivirallerin 12. ayın sonunda benzer yanıt oranı verdiği gözlenmiş, kronik hepatitli hastalarda tedavi kararının bireysel temelde ele alınması gerektiği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit B, tedavi, interferon, lamivudin, adefovir.

## SUMMARY

### The Evaluation of Antiviral Therapy in Chronic Hepatitis B

Currently, interferon (IFN) and nucleoside analogues (lamivudin-LAM and adefovir-ADV) are used in the treatment of chronic hepatitis B infection. In this study; virological responses of the patients who have taken at least one year treatment because of chronic hepatitis B were evaluated. Forty-two patients (35 male, 7 female) were involved in this study. Of these patients, 17 (40.5%) were HBeAg positive, 25 (59.5%) were HBeAg negative. Of 17 HBeAg positive patients; six of them were treated with IFN, six with LAM, one with IFN + LAM, and four with ADV. On 12<sup>th</sup> month, the rate of negative HBV-DNA levels of these patients were found as 66%, 50%, 0%, 25%, respectively. Of 25 HBeAg negative patients; six of them were treated with IFN, 10 with LAM, three with IFN + LAM, and six with ADV. On 12<sup>th</sup> month, the rate of negative HBV-DNA levels of these patients were found as 83%, 100%, 10%, 100%, respectively. In conclusion, although the number of the patients in the study is low, there was not significantly difference among the treatment options used. Similar therapeutic responses were observed with both IFN and oral antiviral agents at the end of one year. Adverse effects of IFN, and some conditions such as uncertainty of duration of



*antiviral treatment and development of resistance led us to consider that the decision of treatment in patients with chronic hepatitis had to be chosen on individuals base.*

**Key Words:** Chronic hepatitis B, treatment, interferon, lamivudine, adefovir.

# Bu çalışma, VIII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi (2-5 Eylül 2006, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Kronik hepatit B (KHB) infeksiyonu siroz, hepatoselüler karsinom (HSK) ve ölüme yol açan önemli bir hastalıktır. Dünya nüfusunun %5'i hepatit B virüsü (HBV) taşıyıcısıdır ve KHB infeksiyonu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada gösterilmektedir (1). Asya, Afrika ve Pasifik kıyılarında HBV'ye bağlı hastalıklar en önemli üç ölüm nedeninden biridir (2). Ülkemizde toplumun genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği %1.7-21 arasında bulunmuştur (3). Yine ülkemizde yapılan çalışmalarda, en yüksek oranda (%8.6) kronik HBV infeksiyonu 40-59 yaş arası erkeklerde görülmüştür (4).

Virüsün moleküler yapısının çözülmesiyle tedavi alanında son yıllarda önemli aşamalar kaydedilmiştir (5). Tedavide amaç viral replikasyonun baskılanması, siroz ve HSK gibi komplikasyonlar gelişmeden önce karaciğer hastalığında remisyon sağlanmasıdır. KHB tedavisinde interferon (IFN) ve nükleozid analogları olan lamivudin (LAM) ve adefovir (ADV) kullanılmaktadır (6). Önümüzdeki yıllarda tenofovir ve entekavir gibi yeni nükleozid analoglarının da kullanılmaya başlanmasıyla tedavi seçeneklerinin artacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, HBV'ye bağlı kronik hepatit tanısıyla en az bir yıl tedavi alan hastaların virolojik yanıtları değerlendirilmiştir.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmada altı ay süresince HBsAg pozitif, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi normalin üst sını-

ından en az 1.5 kat yüksek, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HBV-DNA pozitif (HBeAg pozitiflerde > 100.000 kopya/mL, HBeAg negatiflerde > 10.000 kopya/mL) olan ve histopatolojik olarak kronik aktif hepatit tanısı alan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastalar bir yıl boyunca tek başına IFN (9 MU haftada üç kez), IFN (9 MU haftada üç kez) ile LAM (100 mg/gün) birlikte, tek başına LAM (100 mg/gün) veya ADV (10 mg/gün) tedavisi aldı. Hastaların aldıkları tedavinin üçüncü ve 12. ayındaki viral yanıtları değerlendirildi. IFN tedavisi alan hastaların tedavisi 12. ayda sonlandırıldı ve tedavi bitiminden altı ay sonraki (kalıcı yanıt) HBV-DNA yanıtları kaydedildi. ADV ve LAM alan hastalarda ise tedaviye 12. aydan sonra da devam edildi.

## BULGULAR

Kronik aktif hepatit tanısı alan 42 [35 (%83) erkek, 7 (%17) kadın] hastanın yaş ortalaması 33.5 (yaş aralığı 18-62) idi. Bu hastaların 17 (%40.5)'i HBeAg pozitif, 25 (%59.5)'i HBeAg negatif idi. Hastaların hastalık süreleri ve aile öyküleri hakkında güvenilir bilgilere ulaşılamamıştır. Hastaların altta yatan ek bir hastalıkları ve alkol kullanım öyküleri ise bulunmamaktadır.

HBeAg pozitif 17 hastanın altısı IFN, altısı LAM, biri IFN + LAM, dördü ADV tedavisi almıştı. On ikinci ayda HBV-DNA'sı negatifleşen hasta sayıları sırasıyla 4, 3, 0 ve 1 olarak bulunmuştur. Bu hastaların HBV-DNA negatifleşme sayıları ve tedavi sonu biyokimyasal yanıtları Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1.** HBeAg pozitif hastalarda HBV-DNA negatifleşme sayıları ve biyokimyasal yanıtlar.

Tedavi	Hasta sayısı	Viral yanıt			Biyokimyasal yanıt	
		3. ay	12. ay	Kalıcı yanıt* (Tedavi sonu 6. ay)	12. ay	(Tedavi sonu 6. ay)*
IFN	6	4	4	4	3	2
LAM	6	2	3	-	4	-
IFN + LAM	1	0	0	0	0	0
ADV	4	1	1	-	1	-

\* IFN için.



HBeAg pozitif hastaların üçünde IFN ve IFN + LAM tedavileri sonrasında relaps gelişmesi üzerine ADV tedavisi başlanmıştır. Bu hastaların ikisinde ADV tedavisine klinik yanıt alınmış iken, bir hastada ADV tedavisine yanıt alınamamış ve tedavisi kesilmiştir. Başlangıç tedavisi olarak ADV başlanan bir hastada ise 12. ayda viral yanıt alınmazken, tedavinin 18. ayında viral yanıt alınmış ve tedavisine devam edilmiştir.

HBeAg negatif 25 hastanın altısı IFN, 10'u LAM, üçü IFN + LAM ve altısı ADV tedavisi kullanmıştır. On ikinci ayda HBV-DNA'sı negatifleşen hasta sayıları sırasıyla 5, 10, 3 ve 6 olarak bulunmuştur. Bu hastaların HBV-DNA negatifleşme sayıları ve tedavi sonu biyokimyasal yanıtları Tablo 2'de görülmektedir.

HBeAg negatif hastaların birinde IFN sonrası kalıcı yanıt alınamamış, tedavisi IFN + LAM olarak düzenlenmiş ve viral yanıt alınmıştır. Bir hastada ise IFN + LAM tedavisi sonrası relaps gelişmesi nedeniyle ADV tedavisine geçilmiş ve viral yanıt alınmıştır. Bu hasta da ADV kullanan hastalar arasında çalışmaya dahil edilmiştir.

Tedavi sonunda HBeAg pozitif hastalardan IFN kullanan iki hastada, LAM kullanan iki hastada ve ADV kullanan iki hastada HBeAg serokonversiyonu gözlenmiştir. Tedavi sonunda HBsAg serokonversiyonu veya negatifleşmesi hiçbir hastada tespit edilmemiştir.

İlaç yan etkilerine bakıldığında, tek başına IFN ya da IFN içeren kombinasyon tedavisi alan hastalarda en sık sırasıyla; halsizlik, lökopeni, miyalji, kaşıntı, iştahsızlık, bulantı, saç dökülmesi, ateş, libido kaybı ve oral aft olarak saptanmıştır. Oral antiviral kullanan hastalarda ise; halsizlik, iştahsızlık, miyalji ve kilo kaybı gibi yan etkiler saptanmıştır. Hastalardaki yan etkiler ve görülme sıklıkları Tablo 3'te görülmektedir.

**Tablo 3.** Hastalardaki yan etkiler ve görülme sıklığı.

Yan etki	Görülme sıklığı	
	IFN (16)	Oral antiviral (26)
Halsizlik	8	5
Lökopeni	5	-
Kaşıntı	4	-
Miyalji	4	1
İştahsızlık	3	5
Bulantı	3	-
Saç dökülmesi	3	-
Ateş	2	-
Libido azalması	1	-
Oral aft	1	-
Kilo kaybı	-	1

### TARTIŞMA

Akdeniz ülkelerinde sık rastlanan prekor mutant kronik HBV infeksiyonlarında anti-HBe varlığına karşın viral replikasyon ve karaciğer hasarı devam etmektedir. Prekor mutant kronik HBV gelişmesine katkıda bulunan olası faktörler; HBV'nin vertikal bulaşması, infeksiyon süresinin uzun olması ve cinsiyetin erkek olmasıdır (7). Bizim çalışmamızda da ülkemizin coğrafi konumuna uygun olarak prekor mutantlar daha sık saptanmıştır. Toplam hasta sayımızın 17 (%40.5)'ini HBeAg pozitif, 25 (%59.5)'ini HBeAg negatif olgular oluşturmaktaydı. Tedaviye yanıtları farklı olabileceğinden, her iki grubu ayrı değerlendirmeyi uygun gördük. Ülkemizden bildirilen çalışmalara benzer, ancak yurt dışı çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda HBeAg negatif hastalardaki tedavi yanıtı

**Tablo 2.** HBeAg negatif hastalarda HBV-DNA negatifleşme sayıları ve biyokimyasal yanıtlar.

Tedavi	Hasta sayısı	Viral yanıt			Biyokimyasal yanıt	
		3. ay	12. ay	Kalıcı yanıt* (Tedavi sonu 6. ay)	12. ay	(Tedavi sonu 6. ay)*
IFN	6	6	5	5	3	2
LAM	10	7	10	-	7	-
IFN + LAM	3	3	3	2	3	2
ADV	6	5	6	-	2	-

\* IFN için.

mutant olmayanlardan (HBeAg pozitif) daha yüksek saptanmıştır (8,9). Bu durum, hasta sayımızın az olması nedeniyle şüpheli karşılanmakla birlikte, ülkemize özgü bir alt türün olabileceği uzak bir düşünce olarak akla gelebilir ve daha geniş çaplı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Günümüzde kronik viral hepatitlerin standartlaşmış ve tüm dünyada kabul görmüş tedavi şekli IFN'dir. IFN'ler vücudumuzda doğal olarak oluşan endojen glikoproteinlerdir. Virüs infeksiyonlarına yanıt olarak hücrelerde üretilirler. IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  ve IFN- $\gamma$  olmak üzere üç tipi vardır. Viral hepatitlerin tedavisinde kullanılan, IFN- $\alpha$ 'dır. IFN hem RNA hem de DNA hepatit virüslerinin replikasyonunu engeller. Bu etkisini; virüsün hücreye yapışmasını, kılıfını bırakmasını inhibe ederek ve antiviral ürünleri hücrelere taşıyan ribonükleaz ve proteinleri indükleyerek gösterir (10). IFN'nin belirtilen bu etkilerine karşın 10 yılı aşkın süredir KHB hastalarındaki tedavi başarısı ancak %30-35 oranında görülmektedir (11). Ülkemizde yapılan çalışmalarda KHB infeksiyonunda IFN monoterapisinin sonuçları çok farklıdır. Bu çalışmalarda tedavi sonu viral yanıt %36.4-60.4 arasında değişmektedir (12). Bizim çalışmamızda, HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda tedavi sonu viral yanıt sayıları sırasıyla altı hastanın 4 (%67)'ü ve altı hastanın 5 (%83)'i olarak saptanmıştır. Çalışmamızda sonuçların daha iyi çıkmasının hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

LAM, bir sitozin analogudur. Monofosfat formu HBV-DNA'ya eklenerek zincir sentezini sonlandırır. IFN'den farklı olarak, LAM tedavisi sırasında HBV-DNA ve ALT azalmaları nispeten eş zamanlıdır; sirotik hastalarda rahatlıkla kullanılabilir (13). Yapılan çalışmalarda bir yıl süreyle LAM kullanan hastalarda tedavi sonu yanıt oranları yaklaşık olarak %65 bulunmuştur (14). Bizim çalışmamızda LAM kullanan HBeAg pozitif altı hastanın 3 (%50)'ünde, HBeAg negatif 10 hastanın tamamında (%100) tedavi sonu yanıt saptanmıştır. LAM tedavisinin uzun dönem etkinliği çok iyi bilinmemekle birlikte, iki yıl veya daha uzun süreli tedavi rejimleri daha güvenli ve yüksek yanıt oranları sağlamaktadır (15). Bu nedenle biz de, hastalarımızın tedavisini 12. ayda kesmeyerek devam ettirdik. Ancak, LAM'ın uzun süre kullanımında en önemli sorunlardan biri, direnç gelişimidir. Çeşitli çalışmalar LAM kullanan hastaların %8-17'sinde HBV-DNA'nın yeniden pozitifleştiğini göstermek-

tedir (16,17). Direnç genellikle tedavinin altıncı ayından sonra gelişmektedir. Direnç, LAM kullanan hastalarda özellikle *pol* geninin YMDD motifiindeki mutasyonlar sonucu olmaktadır (18). LAM'a karşı zaman içinde gelişen bu direncin önümüzdeki yıllarda bu ilacın kullanımında en büyük sorun olacağı açıktır. Direnç sorununu aşmak ve tedavi başarısını artırmak amacıyla IFN ve LAM'ın birlikte kullanımı denenmiş, ancak tekli ilaç tedavilerine bir üstünlüğü olmadığı saptanmıştır (6,8). Bizim çalışmamızda da hasta sayısı az olmasına karşın, tek başına IFN alanlarla benzer yanıt oranları gözlenmiştir. LAM tedavisi alan hasta grubumuzda bir yıllık tedavi sonunda direnç gelişimi ise saptanmamıştır.

ADV dipivoksil, antiretroviral etkili bir revers transkriptaz inhibitörü (nükleozid)'dür. Adenozin monofosfatın fosfonat nükleotid analogu olan ADV'nin oral etkili prodrugudur. Bağırsaklardan hızla aktif metaboliti olan ADV'ye çevrilir (13). Hepadnavirüs, retrovirüs ve herpes virüslerinde DNA polimerazı önemli oranda kompetitif olarak inhibe ederek DNA'nın zincirini sonlandırır ve viral replikasyona engel olur. HBeAg pozitif kronik aktif hepatitli 515 hastada yapılan randomize çalışmada ADV 10 mg/gün, 30 mg/gün ve plasebo grubunun 48 haftalık tedavi için karşılaştırıldığı bir çalışmada, tedavi sonu HBV-DNA negatifleşmesi sırasıyla %21, %39 ve %0 olarak bildirilmiş ve plasebo grubuna göre anlamlı fark bulunmuştur (19). HBeAg negatif kronik aktif hepatitli 185 hastada 48 haftalık ADV tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise tedavi sonu HBV-DNA negatifliği %51'e karşılık %0 bulunmuş ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (20). Tedavi öncesi ALT seviyesi düşük, hepatik aktivite indeksi düşük ve HBV-DNA seviyesi yüksek olan hastalarda tedaviye cevap oranları düşük olmaktadır (21). Çalışmamızda ADV tedavisi alan hastalarda, 12. ayda viral yanıt sayıları HBeAg pozitif dört hastanın 1 (%25)'i, HBeAg negatif altı hastanın tamamı (%100) olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, HBeAg negatif hastalarda 144 hafta süreyle ADV kullanımının daha kısa süreli kullanımlara oranla daha başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir (22). Bizim çalışmamızdaki hastalarda da ADV tedavisi 12. ayda sonlandırılmayıp sürdürülmüştür.

Tedaviye yanıt alınmayan hastaların hepsi erkek olup, tedavi süresi ve ilaç dozlarına uyum gösterdikleri gözlenmiştir. Tedavi sonuçlarına bakıldı-



ğında, kullanılan tedavi seçenekleri arasında hasta sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamakla birlikte, farklılık gözlenmemiştir. IFN ile LAM ve ADV'nin 12. ayın sonunda benzer yanıt oranı verdiği gözlenmiştir. Çalışmamızda LAM ve ADV kullanan hastaların tedavilerinin halen devam etmesi nedeniyle kalıcı viral yanıt (KVV) değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, KHB tedavisinde kullanılan ilaçların benzer başarı göstermesi nedeniyle tedavi kararını bireysel ele alınmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Taşova Y, Saltoğlu N, Erbudak Ö, Aksu HSZ. Kronik hepatit B enfeksiyonlarında interferon tedavisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; 1: 46-50.
2. Curry MP, Chopra S. Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 1426-41.
3. Taşyaran M. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 121-8.
4. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E ve ark. Kırıkale'de yaşa ve cinsiyete göre HAV, HBV ve HCV seropozitiflik sonuçları. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 160-5.
5. Badur S, Akgün A. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment. *J Clin Virol* 2001; 21: 229-37.
6. Akkuş M, Sünbül M, Esen Ş, Eroğlu C, Leblebicioğlu H. Kronik hepatit B enfeksiyonunda antiviral tedavinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9: 5-11.
7. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 617-24.
8. Kaymakoğlu S, Donakoğlu A, Aksoy N ve ark. Native anti-HBe pozitif kronik B hepatitinde tek başına interferon ile interferon + lamivudin kombine tedavisinin karşılaştırılması. 19. Ulusal Gastroenteroloji Haftası PB7/30. 1-6 Ekim 2002 Antalya.
9. Sünbül M, Leblebicioğlu H, Köksal İ ve ark. Prekor mutant ve mutant olmayan kronik hepatit B enfeksiyonlarında interferon tedavisine yanıt. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 2: 286-9.
10. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for the clinical use of interferon. *J Hepatol* 1990; 11: 5-10.
11. Fried MW. Therapy of chronic viral hepatitis. *Med Clin North Am* 1996; 80: 957-72.
12. Uygun A, Bağcı S, Erdil A ve ark. Kronik B hepatitinde interferon tedavisi ile elde edilen sonuçlar. 17. Ulusal Gastroenteroloji Haftası (3-8 Ekim 2000) Özet Kitapçığı. Antalya, 2000; 343: 96.
13. Beşışık F. Kronik B hepatit tedavisinde nükleozid analogları. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit 2007*. İstanbul: Ohan Matbaası, 2007; 196-205.
14. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41.
15. Buti M, Cotrina M, Jardi J. Two years of lamivudine therapy in anti-HBe-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2001; 8: 270-5.
16. Honkoop P, Niesters HG, de Man RA, Osterhaus AD, Schalm SW. Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B. Incidence and patterns. *J Hepatol* 1997; 26: 1393-5.
17. Aye TT, Bartholomeusz A, Shaw T, et al. Hepatitis B virus polymerase mutations during antiviral therapy in a patient following liver transplantation. *J Hepatol* 1997; 26: 1148-53.
18. Tipples GA, Ma MM, Fischer KP, et al. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* 1996; 24: 714-7.
19. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-16.
20. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-7.
21. Dusheiko G. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: A review of the major clinical studies. *J Hepatol* 2003; 39: 116-23.
22. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673-81.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Özgür GÜNAL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ANKARA

e-mail: ozgurgunald@yahoo.com.tr