

Araştırma

Kronik Hepatit B Olgularının Uzun Dönem İzlem Sonuçları: Cerrahpaşa Deneyimi

Ferhat ASLAN¹, Ömür TABAK², Reşat ÖZARAS³, Ali MERT³, Fehmi TABAK³, Hakan ŞENTÜRK⁴

¹Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,

²Yenimahalle Kadın-Doğum ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği,

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Kronik hepatit B tedavisinin en önemli hedefi hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) seroklirensinin sağlanmasıdır. Yeni geliştirilen potent antiviral ilaçlar viral yükü çok iyi baskılamalarına rağmen bu hedefin uzağındadırlar. İnterferon bazlı tedavilere yanıtı hasta gruplarında ise HBsAg kaybı ve yaşam beklentisinin arttığı gözlemlenmiştir. Biz bu çalışmamızda en az 4 yıl süre (4-18 yıl) ile izlediğimiz kronik hepatit B hastalarımızda HBsAg kaybı gelişim oranını ve bunu tetikleyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: HBV, interferon, antiviral, kronik hepatit B

SUMMARY

The Long Term Follow-up Results of Chronic Hepatitis B Cases: Cerrahpasa Experience

The most important goal of chronic hepatitis B treatment is hepatitis B surface antigen (HBsAg) seroclearance. The newly developed potent antiviral drugs are far from that goal even though they perfectly reduce the viral load. Increased HBsAg loss and life expectancy were observed in patients with response to interferon-based therapy. In this study, we aimed to evaluate the rate of HBsAg loss and to detect the triggering factors in chronic hepatitis B patients who were followed-up at least 4 years (4-18 years).

Keywords: HBV, interferon, antiviral, chronic hepatitis B

GİRİŞ

Kronik hepatit B (KHB) tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olup, yaklaşık 400 milyon kişinin taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemiz de %4-5 taşıyıcılık oranı ile orta derecede endemik olan coğrafik bölgeler arasında bulunmaktadır.

Ayrıca ülkemiz KHB olguları arasında tedavisi sorunlu olan genotip D'nin baskın olduğu (~%100) bir ülkedir. KHB tedavisinde güncel tedavilerle virusun eradikasyonu ve hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) serokonversiyonu henüz arzu edilen oranlarda değildir. Bu çalışmada kronik hepatit B

tanısı ile interferon bazlı ve/veya nükleozid analogları (lamivudin) ile tedavi edilen hastalardaki HBsAg serokonversiyonu ve serokonversiyonu tetikleyen faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dallarının ortaklaşa olarak izledikleri en az 4 yıl süre ile izlemi yapılan 366 KHB tanılı olgu alınmıştır. Bu olguların izlem dosyası tarandıktan sonra güncel izlemi olmayan hastalar kronik hepatit polikliniğine çağrılarak karaciğer fonksiyon testleri, hemogram, seroloji (HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, HBV DNA) ve görüntüleme (US/BT/MR) ile değerlendirilmiştir.

HCV veya HDV ile ko-enfekte olan ve ulaşılamayan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Çalışma sonucunda çalışma kapsamında 211 hastanın dosyası değerlendirmeye alındı. HBsAg kaybı gelişen hastalar yaş, cins, izlem süresi, aldıkları tedaviler, HBeAg durumu ve Anti-HBs titreleri açısından değerlendirildi.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 211 hastanın 155'i (%73) erkek, 56'sı (%26) kadın olup 139 (%65) hasta HBeAg negatif, 72 (%34) hasta HBeAg pozitif idi. Hastaların ortanca yaşı 48 (sınırlar: 17-74) ve or-

tanca izlem süreleri 8 yıl (4-18 yıl) olarak bulundu. Hastaların izlem süreçlerinde aldıkları ilk tedaviler 71 (%32.9) hastada interferon alfa-2b veya interferon alfa-2a, 57 (%27) hastada lamivudin 150 mg veya 100 mg, 12 (%6) hastada interferon ve lamivudin kombinasyonu, 15 (%7) hastada lamivudin+hepatit B aşılması, 14 (%6) hastada hepatit B aşılması, 3 hastada pegile interferon idi.

İzlem süresince 211 hastanın 11'inde (% 5.2) HBsAg kaybı geliştiği, 9'unda (%4.2) anti-HBs oluştuğu, 1'inde ise izlemin 2.ayı HBsAg reversiyonu geliştiği gözlemlendi. HBsAg kaybı gelişen hastaların 8'i erkek, 3'ü kadın idi. Başlangıç değerlendirmesinde olguların 8'inde HBeAg negatif, 3'ünde HBeAg pozitif idi. Bu hastaların ortanca yaşı 38 (sınırlar: 17-65) ve ortanca izlem süreleri 11 yıl (9-13 yıl) olarak görüldü.

HBsAg negatifleşmesi saptanan 11 olgunun 6'sında anti-HBs titresi kantitatif olarak değerlendirildi. Bu titreler sırasıyla 8 IU (nüks), 10 IU, 66 IU, 1000 IU, 1480 IU, 1550 IU olarak saptandı. Hastaların aldıkları tedavilere bakıldığında, 5 hastanın interferon alfa-2b (haftada 3 kez, 10 MÜ), 3 hastanın interferon alfa-2b (haftada 3 kez, 10 MÜ)+hepatit B aşılması, 1 hastanın lamivudin (100 mg/gün)+hepatit B aşılması, 1 hastanın lamivudin (150 mg/gün) ve 1 hastanın da hepatit B aşılması aldığı görüldü (Tablo 1). Hepatit B aşılması 1. ay 20 mcg, 2.ay 40 mcg, 3.ay 60 mcg olacak şekilde artan dozlarda, 4.ay 20 mcg, 5.ay 20 mcg ve 6.ayda 20 mcg olacak şekilde sabit dozlarda uygulanmıştır (1).

Tablo 1. HBsAg kaybı olan KHB olgularının özellikleri

Yaş	Cins	HBeAg	İzlem süresi	Tedaviler	Anti-HBs	HBsAg reversiyonu
50	E	Negatif	11 Yıl	IFN- α -2b + Aşı	Pozitif (1550 IU)	-
36	E	Negatif	11 Yıl	IFN- α -2b + Aşı	Pozitif (66 IU)	-
28	K	Negatif	9 Yıl	Lamivudin + Aşı	Pozitif (1000 IU)	-
27	E	Pozitif	11 Yıl	IFN- α -2b + Aşı	Pozitif	-
17	K	Negatif	12 Yıl	IFN- α -2b	Pozitif (10 IU)	-
50	E	Negatif	11 Yıl	IFN- α -2b	Pozitif (8 IU)	+
37	E	Negatif	12 Yıl	IFN- α -2b	Negatif	-
36	E	Pozitif	11 Yıl	IFN- α -2b	Negatif	-
30	E	Negatif	13 Yıl	IFN- α -2b	Pozitif	-
65	K	Pozitif	11 Yıl	Aşı	Pozitif (1480 IU)	-
49	E	Negatif	11 YIL	Lamivudin	Pozitif	-

TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonunda tam iyileşme, HBV'nin eradikasyonu ve HBsAg serokonversiyonu nadir görülen bir durumdur. KHB'nin güncel tedavi yaklaşımlarının amacı arzu edilmeyen komplikasyonların (siroz, son dönem karaciğer hastalığı, KSH) gelişimini engellemektir. Mevcut tedavileri düşündüğümüzde KHB bugün için baskılanabilir bir hastalık konumundadır. Ancak kullanıma yeni giren, kolay direnç geliştirmeyen mevcut antivirallerle (entekavir, tenofovir) yapılan çalışmalara ait uzun dönem sonuçları bulunmamaktadır. Bu antivirallerden entekavir ile 6, tenofovir ile 4.yıl verileri mevcut olduğundan uzun izlem sonuçlarını tahmin etmek için elimizde fazla veri yoktur. Yapılan çalışmalarda HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu arzulanan sonlanım noktalarından biridir. Mevcut antivirallerle HBsAg kaybı ise nadiren görülmektedir. KHB tedavisinde HBsAg kaybı ve anti-HBs oluşumu arzu edilen düzeylerde değildir. Bununla birlikte inaktif taşıyıcılarda yıllık spontan HBsAg kaybı %1-2 düzeyindedir. KHB tedavisine yanıt vermiş olgularda da herhangi bir immun baskılanma durumu olmaksızın reaktivasyon görülmesi çok nadirdir. Elde edilen başarılı yanıt genellikle uzun yıllar boyunca sürdürülmektedir. Uzun dönemde bu yanıtın olgularda hepatik dekompanseasyon (siroz), hepatoselüler karsinom (HSK) ve karaciğer ilişkili ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir (2-4).

Bizim hasta serimize benzer HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalar arasında yapılan bir çalışmada hastalar pegile interferon alfa-2a, pegile interferon alfa-2a+lamivudin (100 mg) ve yalnız lamivudin (100 mg) ile tedavi edilmişlerdir. Bu hasta gruplarından interferon temelli tedavi alan 356 hastanın 12'sinde (%3.4) HBsAg kaybı gelişirken, yalnız lamivudin tedavisi alan 181 hastada HBsAg kaybı görülmemiştir (5).

Üçyüzonbeş HBeAg negatif kronik hepatit B'li hasta ile yapılan pegile interferon, pegile interferon+lamivudin ve 48 hafta yalnız lamivudin rejimlerinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise hastalar tedavi sonrası 3 yıl izlenmişlerdir. ALT normalleşmesi, HBV DNA seviyesinin ≤ 10000 kopya/mL altına çekilmesi açısından pegile interferon tedavisi alan grupta istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur. Pegile interferonlu tedavi rejimi alan grupta hastaların %9'unda HBsAg kaybı gerçekleşirken, lamivudin alan grupta HBsAg kaybı gözlenmemiştir (6).

Yeni geliştirilen oral antiviraller olan entekavir ve

tenofovir ile yapılan çalışmalarda bağımsız olarak HBsAg kaybının pegile interferon tedavilerindeki HBsAg kaybı oranlarına benzer sonuçlandığı gösterilmiştir. 1 yıllık süre sonunda pegile interferon ve tenofovir tedavilerinde %3, entekavir tedavisinde ise %2 oranında HBsAg kaybı gerçekleşirken, 2. yılın sonunda entekavir ve tenofovir tedavilerinde bu oranın %5 olduğu gösterilmiştir (7-9).

Retrospektif çift kör bir çalışmada ise 96 haftalık entekavir ve lamivudin tedavilerinin HBsAg kaybı açısından karşılaştırılması yapılmıştır. Entekavir tedavisi alan 354 hastanın 18'inde (%5.1), lamivudin tedavisi alan 355 hastanın 10'unda (%2.8) HBsAg kaybı gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada HBsAg kaybının viral yükün baskılanması ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (10).

Uzun dönemli antiviral ve interferon tedavileri sonrasında interferon temelli tedavilerin etkinliği immuno-modulatuar özelliklerine bağlanmıştır. İkiyüzaltmışaltı hastayı kapsayan ve pegile interferon±lamivudin tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada tedavi sonu HBeAg kaybı %37 olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası 172 hastanın takibi yapılabilmmiştir. Bu hasta grubunda tedavi sonrası 3. yıla kadar olguların %81'inde HBeAg kaybı devam etmiş olup bu olguların %30'unda HBsAg kaybı gerçekleşmiştir. HBsAg kaybı gerçekleşen olguların %58'inin genotip A ile enfekte olgular olduğu dikkat çekmiştir. Uzun dönemli tedavi sonrası izlemlerinde HBsAg kaybının lamivudinle tedavi edilenlere oranla anlamlı yüksek saptanmasının sebebi bu immuno-modulatuar etkiye bağlanmıştır (11, 12).

Bütün bu çalışmalar ışığında, klinisyenler bugün için kalıcı viral yanıt ve uzun dönemli etkin antiviral baskılama tedavileri arasında seçim yapmak durumundadırlar. Genç ve ilk kez tedavi alacak bir hastada kalıcı viral yanıt şansının interferon temelli bir tedavi ile yakalanması ile presirotik, sirotik bir hastada etkin antiviral baskılanmanın sağlanması klinisyenin tüm bu tedavi modalitelerinden yararlanması açısından önemli örneklerdir. Uzun yıllardır kullanılmakta olan interferon tedavisinin yan etkileri ve kullanım zorluğu nedeni ile antiviral tedaviler karşısında daha az kullanılabilir olması kalıcı viral yanıt ve uzun dönem etkileri ile birlikte değerlendirildiğinde pek anlamlı gözükmemektedir. Pegile interferon tedavisi ile diğer antiviral ilaçların 1 yıllık tedavi sonucunda karşılaştırıldığında kalıcı viral yanıtta en etkin ilaç olarak pegile interferonlar gözükmektedir. HBeAg pozitif hastalarda %30-35, HBeAg negatif hastalarda %20-25 sıklığın-

da elde edilen inaktif taşıyıcı durumuna gelme ve 3-4 yıllık takiplerde %11 HBsAg kaybı saptanması pegile interferon tedavisinin hâlâ etkin tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir (13).

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisi ve izlemi güncel bilgiler ışığında devam eden bir süreçtir. 1990'lı yılların başında konvansiyonel interferon tedavisi ile başlayan bu süreçte, ardarda geliştirilen oral antiviraller kullanıma girmiştir. Tüm bu gelişmelere karşın bugün hâlâ kronik HBV enfeksiyonunda kürden bahsetmek olanaksızdır. Bizim yıllar içinde o günün koşullarında tedavi etmeye çalıştığımız hastalarda da gözlemlediğimiz sonuç yapılan yorumlarla uyumludur. Retrospektif olarak değerlendirebildiğimiz hastalarımızdan çok az sayıda, sadece uzun süreli izlemi olanlarda ve çoğunlukla interferon ve aşı temelli tedavi almış olanlarda HBsAg serokonversiyonunu gözlemledik.

Çalışmamızda uzun dönemli izlediğimiz kronik HBV hastalarımızda HBsAg kaybı değerlendirilmiştir. Burada yapılan; uzun süreli kronik hepatit tedavisi uygulanan kliniğimizde arzuladığımız temel sonlanma noktalarından biri olan HBsAg kaybı ve Anti- HBs oluşumunun ne oranda olduğunu tespit etmektir. Sonuç olarak kronik HBV tedavisinde bugün için hâlâ kür şansından uzaktayız. HBV replikasyonun baskılanmasını hedef alan potent antivirallerin ilk geliştirilen interferonlardan uzun dönemli sonuçlar açısından farklı olmadığı ve ucu açık kullanım sürelerine sahip olmaları tedavide karşılaşılan problemlerdendir. İmmuno-modulator yönlü antiviral tedavilerin yeni geliştirilecek tedavi stratejilerinde yer bulması, karmaşık bir immün sürece sahip kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde önemli rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Senturk H, Tabak F, Akdogan M, et al. Therapeutic vaccination in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 72-6.
2. Piratvith T, Lau GKK, Marcellin P, et al. Association between HBeAg seroconversion and sustained HBV-DNA suppression in patients treated with peginterferon alpha-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): S23.
3. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglia AM, Hoofnagle JH Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 629-34.
4. Lau DT, Everhart J, Kleiner D, et al. Long-term

follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997; 113: 1660-7.

5. 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.
6. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009; 136: 2169-79.
7. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-55.
8. Van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010; 51: 73-80.
9. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 422-30.
10. Gish RG, Chang TT, Lai CL, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2010; 17: 16-22.
11. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008; 135: 459-67.
12. Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 39: 804-10.
13. Buster EH, Schalm SW, Janssen HL. Peginterferon for the treatment of chronic hepatitis B in the era of nucleos(t)ide analogues. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 1093-108.

YAZIŞMA ADRESİ

Prof. Dr. Fehmi TABAK
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
İSTANBUL
e-mail: fehmitabak@yahoo.com