

Kronik hepatit B ve C: yeni ümitler

Prof. Dr. Ebubekir Şenates



1978 yılında Şanlıurfa, Siverek'te doğdu. Siverek Selçuk İlkokulu, Siverek Anadolu Lisesi ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu (2002). İç hastalıkları uzmanlığını Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tamamladı (2007). Gastroenteroloji yan dal uzmanlığını İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yaptı (2011). 2012'de doçent, 2018 yılında profesör oldu. 2014'den itibaren İstanbul Medeniyet Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalında Öğretim Üyesi olarak çalışmaktadır.

Kronik hepatit B ve kronik hepatit C tüm dünyada ve ülkemizde çok sayıda insanı etkileyen ve asemptomatik enfeksiyondan karaciğer sirozu ve hepatoselüler kansere kadar çok farklı şekilde karşımıza çıkabilen başlıca iki önemli halk sağlığı sorunudur. Kronik hepatit B'nin önlenmesi için etkili ve güvenli bir aşı mevcut olmasına rağmen kronik hepatit C için bu şekilde bir aşı mevcut değildir. Bu her iki enfeksiyondan korunma için dünyada ve ülkemizde çeşitli uygulamalar yapılmaktadır. Son yıllarda kronik hepatit B ve özellikle de kronik hepatit C tedavisinde devrim niteliğinde yenilikler meydana gelmiştir. Kronik hepatit B ve kronik hepatit C epidemiyoloji, bulaşma, doğal gidişat ve tedavi yönünden farklı özelliklere sahip olduğundan ayrı başlıklarda irdelenecektir.

Kronik Hepatit B

Tüm dünyada yaklaşık olarak iki milyar insanda (geçmişte veya hâlihazırda) hepatit B virüsü ile karşılaşıldığı hesaplanmıştır. Bu insanlardan 248 milyon kişinin kronik hepatit B taşıyıcısı (HBsAg pozitif) olduğu tahmin edilmektedir. Tüm dünyadaki sıklık %3,6 olarak hesaplanmıştır. Dünyada coğrafik olarak en sık prevalans Afrika ve Asya'dadır. Türkiye'de ise kronik hepatit B sıklığı %3-4 olarak hesaplanmıştır. Bölgeler arasında farklı oranlar mevcut olup, bu oranlar %2 ilâ %8 ara-

sında değişmektedir. Kronik hepatit B'nin doğal gidişatı esas olarak dört aşamadan oluşur. İmmüntoleran faz, HBeAg pozitif immünreaktif faz, inaktif taşıyıcılık fazı ve HbeAg (-) immünreaktif faz.

Kronik hepatit B'den korunmak için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1991 yılında KHB endemitesinin yüksek olduğu bölgelerde/ülkelerde yenidoğan çocukların hepatit B aşısı ile aşılanmasını önermiş olup bu öneri daha sonra 1999 yılında tüm dünyada her yenidoğanın aşılanması şeklinde güncellenmiştir. Ülkemizde de 1999 yılının ağustos ayında tüm yenidoğanların aşılanması programı başlatılmıştır. Hâlâ tüm dünyada en etkili önleme yolu olarak aşı kullanılmaktadır. Kronik hepatit B taşıyıcısı olan anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi için yenidoğana aşının yanı sıra (özellikle HBV DNA 20000 IU/ml'nin üzerinde ise) hepatit B hiperimmünglobülini (HBIG) de yapılmalıdır. Aşı ve HBIG, bu şekildeki yüksek HBV DNA yüküne sahip anneden çocuğa hepatit B geçişini yüzde yüz başarıyla engellemektedir. Bunun yanı sıra, bulaşın önlenmesi için sağlık alanında kullanılan tıbbi ekipmanların uygun şartlarda sterilizasyonu, her ne-

amaçla olursa olsun (akupunktur, dövme, piercing, uyuşturucu madde, tıbbi uygulama amaçlı) hiçbir şekilde iğnelerin paylaşılması veya tekrar kullanılmaması şarttır.

Hepatit B'den korunma için aşidan başka, kişisel hijyen malzemelerinin (tırnaş bıçağı, tırnak makası, diş fırçası gibi) paylaşılmasından kaçınılması, kan ve kan ürünlerine çıplak elle temas edilmemesi, cinsel partnerle prezervatif kullanılması, her türlü iğne uygulaması sırasında (akupunktur, dövme, piercing, uyuşturucu madde, tıbbi uygulama amaçlı) steril iğne kullanılması çok önemlidir. Ülkemizde donör kanları 1983 yılında Resmi Gazete'de yayınlanan 2857 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu gereğince hepatit B açısından taranmakta ve HBsAg pozitifliği saptanan donörler bilgilendirilip sağlık kuruluşlarına yönlendirilmektedir. Ayrıca resmi nikah öncesinde de eş adaylarına hepatit B taraması uygulanmaktadır.

Yukarıda belirtilen uygulamaların çoğu, çeyrek asırdan fazladır ülkemizde ve dünyanın 110'dan fazla ülkesinde uygulanan, yaygın etkili ve standardize olmuş uygulamalardır. Son iki yıldır ülkemizde hastanelerdeki hekimlerin önerisiyle hastane yönetimlerinin de açık desteğiyle hepatit B farkındalığının artması ve dolayısıyla aşı veya tedavi açısından uygun kişilerin saptanması için yeni bir uygulama hayata geçirilmiştir.



Bu uygulama çerçevesinde hastada (pre-operatif dönemde, tarama amaçlı veya herhangi bir amaçla) hepatit B testleri yapılmış ve HbsAg testi pozitif saptanmışsa, hemen akabinde ilk muayene eden hekimin bilgisayar ekranında otomatik olarak bir uyarı belirlemekte ve hastanın Gastroenteroloji veya Enfeksiyon Hastalıkları bölümüne başvurusu önerisi çıkmaktadır. Bu şekilde hepatit B olup farkında olmayan kişilerin farkındalığı sağlanmakta ve uygun hekime yönlendirmesi yapılmaktadır. Kronik hepatit B tanısı konulduğunda tedavi endikasyonları EASL, AASLD, APASL, TKAD gibi derneklerin yayınladığı kılavuzlarda detaylı şekilde belirtilmiştir. Ülkemizde ve dünyada kronik hepatit B tedavisinin zaman içindeki gelişimi aşağıdaki şekilde özetlenmiştir.

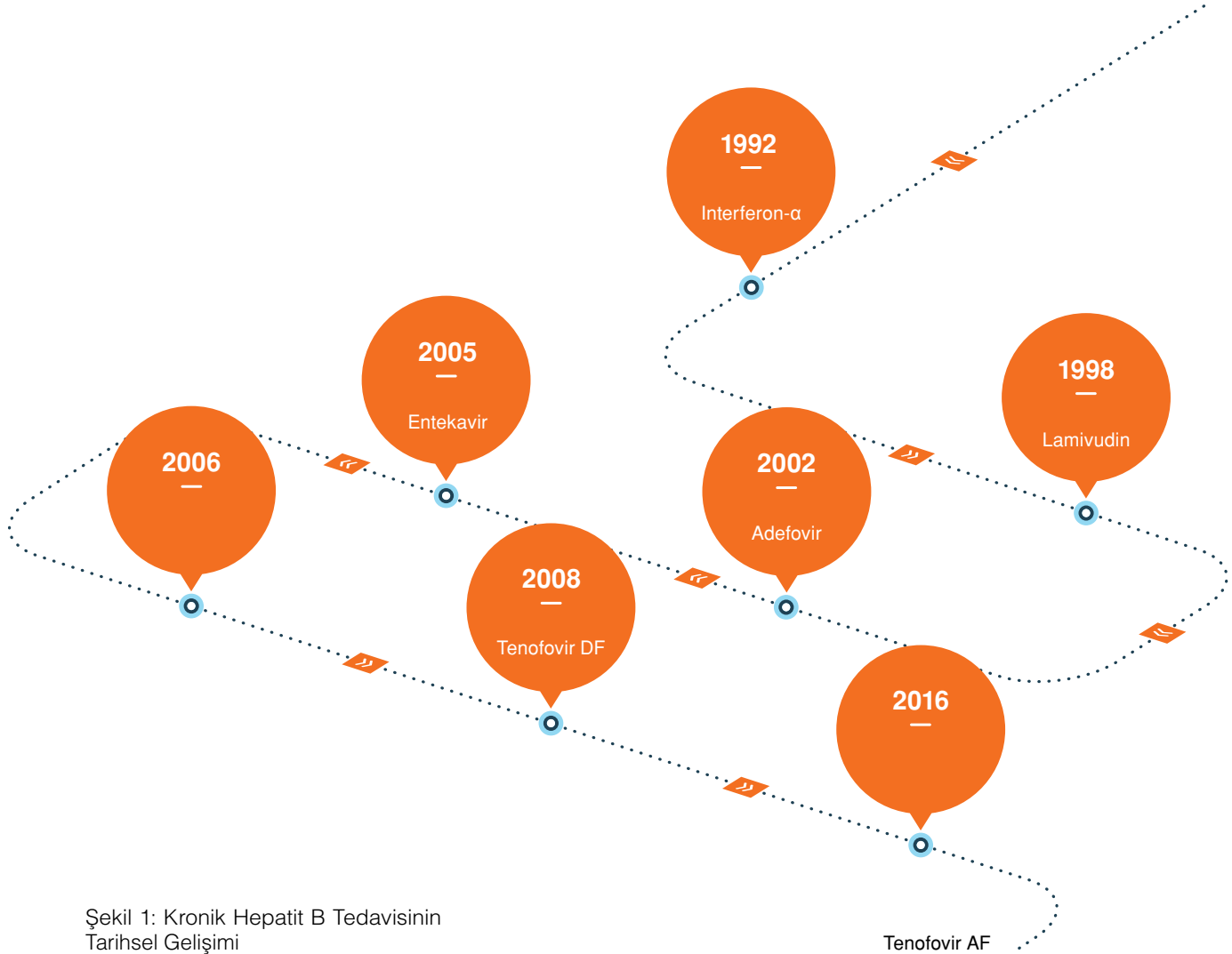
Kronik hepatit B tedavisinin tarihsel gelişiminde 2008 yılında tenofovir disoproksil fumaratın (TDF) 2008 yılında onaylanmasından sonra yaklaşık sekiz yıl durgunluk meydana geldi. Yeni ilaç geliştirilmedi. Ülkemiz ve dünya kılavuzları da mevcut tedavilerin içinden entekavir, TDF

ve Peg-İnterferon-a'yı önermeye başladılar. Bu tedaviler ile aslında HBV-DNA etkili bir şekilde baskılanmasına rağmen, zamanla özellikle TDF'ye bağlı kemik ve böbrek ile ilgili sorunlar olabileceği ve özellikle osteoporozu olan, kemik kırığı olan ve yaşlı hastalarda, kronik böbrek hastalığı/riski olan hastalarda bu risklerin daha fazla olduğuna dair çalışmalar yayınlandı. Süreç için 2016 yılında tenofovir alafenamide (TAF), bu risklerin elimine edilmesi amacıyla geliştirildi ve 2016 yılında onaylandı. Ülkemizde de halihazırda belli kısıtlar çerçevesinde, riskli hastalarda onaylı şekilde kullanılmaktadır. Hepatit B virüsü hücre içindeki DNA'ya entegre olduğu için, mevcut ilaçlarla eradikasyonu mümkün olmamaktadır. Ancak son zamanlarda hepatit B'nin eradikasyonu amacıyla yeni ilaçlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu ilaçların hâlen faz çalışmaları devam etmektedir.

Kronik Hepatit C

Tüm dünyada 71 milyon insanın hepatit C ile enfekte olduğu hesaplanmıştır ki

Hepatit B'den korunma için aşıdan başka, kişisel hijyen malzemelerinin (tırnaş bıçağı, tırnak makası, diş fırçası gibi) paylaşılmasından kaçınılması, kan ve kan ürünlerine çıplak elle temas edilmemesi, cinsel partnerle prezervatif kullanılması, her türlü iğne uygulaması sırasında (akupunktur, dövme, piercing, uyuşturucu madde, tıbbi uygulama amaçlı) steril iğne kullanılması çok önemlidir.



Şekil 1: Kronik Hepatit B Tedavisinin Tarihsel Gelişimi



Kronik hepatit C'nin aşısı olmadığı için tüm dünyada bütün çabalar etkili ve güvenli tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine odaklanmıştır. Günümüzde geliştirilmiş ve geliştirilmekte olan birçok molekülün amacı viral replikasyonu durdurmak olmuştur. Bu sebeple yukarıda söz edilen viral replikasyon proteinleri, geliştirilen anti-HCV ilaçlarının hedefindedir. İnterferon ve ribavirin gibi hepatit C virüsüne spesifik olmayan moleküllerin aksine direkt etkili antiviral ajanlar bu proteinlere özgüdür ve replikasyonu inhibe eder.

bu rakam dünya nüfusunun %1'ine tekabül etmektedir. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hepatit C prevalansı %0,5-0,95 arasında bulunmuştur. İçerisinde bulunduğu organizmada çoğalma esnasında hepatit C virüsü E2, NS3/4A ve NS5A gibi viral replikasyon proteinlerini kullanır. Virüs, bu sayede hızla çoğalır ve içerisinde bulunduğu organizmanın immün sisteminden de kaçır. Hepatit C virüsü ile enfekte olmuş bir kişinin vücudunda her 24 saatte 1 milyar hepatit C virüsü ürer ve yok edilir. Hızlı ve mutasyona açık hepatit C virüs replikasyonu vücuttaki virüs popülasyonunda antiviral ajanlara karşı dirençli varyantlar oluşmasına yol açabilir.

Hepatit C enfeksiyonu hepatit B'den farklı olarak %80'e varan oranlarda kronikleşmektedir. Kronik hepatit C asemptomatik durumdan siroza ve hepatoselüler kansere kadar geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilir. Bulaşması esas olarak kan yoluyla, Anneden bebeğe perinatal geçiş ve cinsel aktivite ile bulaşma son derece düşüktür (%5'den az). Bulaşmanın önlenmesi için yukarıda hepatit B için belirtilen önlemler önerilir. Ancak hepatit C için etkili bir aşı geliştirilememiştir. Günümüzde hepatit C'nin esas bulaşma yolu intravenöz (IV) uyuşturucu ilaç kullanımı olan kişilerde iğne paylaşımı ve/veya steril olmayan iğne kullanımı yoluyla gerçekleşmektedir. Ayrıca hapisaneler, askerlik, öğrenci yurtları, AMATEM'ler

(Alkol ve Madde Tedavi Merkezi) ve yaşlı bakım merkezleri de hepatit C bulaşması açısından riskin yüksek olduğu yerlerdir. Burada yaşayan veya barınan kişiler için gerekli önlemlerin alınması önerilmektedir.

Son zamanlarda uyuşturucu madde kullananlarda bulaşmanın önlenmesi için kamu otoriteleri tarafından steril enjektör temin edilmesi gündeme gelmiştir. Bu uygulama yaygınlaşırsa, hepatit C'nin bulaşma insidansı önemli derecede azalacaktır. Kronik hepatit C'nin aşısı olmadığı için tüm dünyada bütün çabalar etkili ve güvenli tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine odaklanmıştır. Günümüzde geliştirilmiş ve geliştirilmekte olan birçok molekülün amacı viral replikasyonu durdurmak olmuştur. Bu sebeple yukarıda söz edilen viral replikasyon proteinleri, geliştirilen anti-HCV ilaçlarının hedefindedir. İnterferon ve ribavirin gibi hepatit C virüsüne spesifik olmayan moleküllerin aksine direkt etkili antiviral ajanlar bu proteinlere özgüdür ve replikasyonu inhibe eder.

Özellikle 2013 yılında oral yoldan kullanılan direkt etkili antiviral (DEA) ajanların piyasaya çıkmasıyla kronik hepatit C'nin tedavisinde devrim sayılacak bir başarı elde edilmiştir. Gün geçtikçe çeşitlenen ve daha etkin yeni molekülleri bulunup piyasaya sunulan DEA'ler ile tüm hasta gruplarında ve tüm alt genotiplerde (yaşlı, dekompanse siroz, son dönem kronik böbrek yetmezliği, böbrek nakli,

karaciğer nakli, genotip 3 ile enfekte hastalar, HIV/HCV ko-enfekte hastalar, IV ilaç kullanan hastalar) 8-12 haftalık süre tedavi ile %100'e varan başarı oranları elde edilmektedir (Şekil 2). 1991 yılında kronik hepatit C tedavisi ilk defa standart interferon ile yapıldığında başarı oranı %6 gibi olduğu hatırlandığında, günümüzdeki yüzde yüze yakın başarı oranının ne anlama geldiği daha iyi anlaşılmaktadır. DEA ajanlarla elde edilen bu başarı oranları üzerine DSÖ 2016 yılında bazı hedefler ortaya koymuştur. Bu hedeflere göre 2030 yılına kadar hepatit C tanılı hastaların %90'ında tanı konulması, %80'inin tedavi edilmesi ve mortalitenin de %65 azaltılması hedeflenmiştir. Ülkemizde de 2018 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı (2018-2023) kabul edilip uygulanmaya başlanmıştır. Bu program çerçevesinde farkındalığın artması, aile hekimlerini eğitimi, tedaviye ulaşımın kolaylaştırılması, paydaş derneklerle iş birliğinin artırılması gibi çalışmalar yapılmaktadır.



Kaynaklar

J Hepatol, Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection, 2017, Aug; 67(2): 370-398. Epub 2017 Nisan 18. PubMed PMID: 28427875.

Altındaş M, Koçoğlu F., Afyon Bölgesi Kan Donörlerinde Viral Enfeksiyon Etkenlerinin Araştırılması, Türk Hij Den Biyol Derg 2001 Cilt 58, No 2, s. 61-66.

Cacoub P, vd. Dig Liver Dis 2014; 46 (Suppl 5): S165-S173; Negro F, vd. Gastroenterology 2015; 149:1345-1360;

J Hepatol, EASL CPG HCV, 2018;69:461-511.

Englert Y. vd., Fertil Steril 2007; 88:607-11; Samuel DG & Rees IW. Frontline Gastroenterol 2013; 4:249-254.

ESRD on Haemodialysis (CKD Stage 4/5) without an Indication for Liver Transplant; With HCV RNA Level \leq 800,000 IU/mL (GT 1a/4).

European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C Virus Infection, J Hepatol. 2014 Feb; 60(2): 392-420.

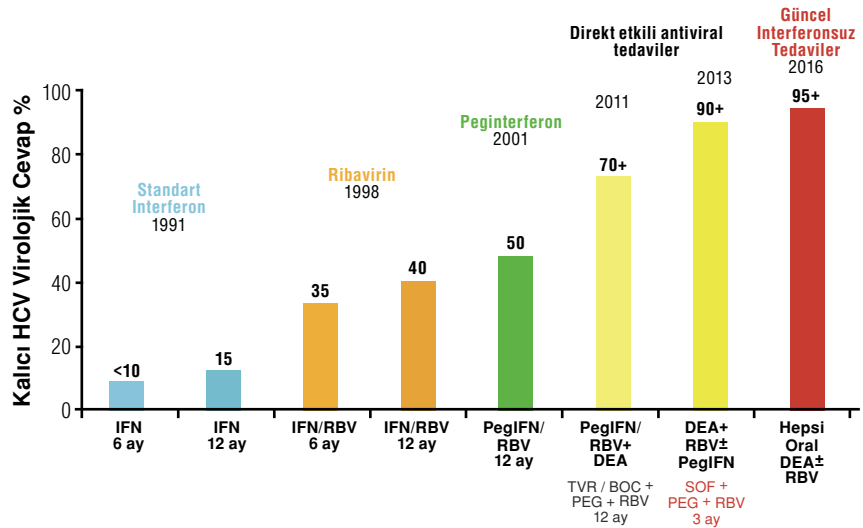
European Association for the Study of the Liver.

Groeger J, Wiersma ST. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection: New Estimates of Age-specific HBsAg Seroprevalence and Endemicity. Vaccine 2012; 30: 2212.

Neumann AU, Lam NP, Dahari H, vd. Hepatitis C Viral Dynamics in Vivo and the Antiviral Efficacy of Interferon-alpha Therapy. Science. 1998;282:103-107.

Nizar N. Zein. Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes. Clin Microbiol Rev. 2000 Nisan; 13(2): 223-235

Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection: New Estimates of Age-specific HBsAg Sero-Prevalence and Endemicity. Vaccine 2012;30:2212-2219.



Şekil 2: Kronik Hepatit C Tedavisinin Tarihsel Gelişimi

Polaris Observatory HCV Collaborators. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:161-76; 2. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017.

Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, vd. Estimations of Worldwide Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review of Data Published between 1965 and 2013. Lancet 2015; 386:1546.

Seeff LB. The History of the "Natural History" of Hepatitis C (1968-2009). Liver Int. 2009; 29(suppl 1): 89-99.

T. Jake Liang. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2013;368:1907-17.

Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Hepatology. 2016 Jan;63(1): 261-83.

Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Hepatology. 2018 Nisan; 67(4):1560-1599.

Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergonul O. Seroprevalence of Hepatitis B and C Virus Infections and Risk Factors in Turkey: A Fieldwork TURHEP Study Clin Microbiol Infect. 2015 Kasım; 21(11): 1020-6.

Türkiye Hepatit B Yol Haritası - Hepatit B Çalışma Grubu Ott JJ, Stevens GA,

WHO Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis2016-2021.

Wyles DL. Antiviral Resistance and the Future Landscape of Hepatitis C Virus Infection Therapy. J Infect Dis. 2013;207(suppl 1):S33-S39.