

## **Kronik Hepatit Tedavisinde Yenilikler** *What's New in Chronic Hepatitis*

### **Öz**

Günümüzde kronik B ve C hepatitli çocuklar kalıcı virolojik yanıt oranları düşük ve virolojik direnç oranları yüksek olan az sayıdaki ilaçla tedavi edilmektedir. Çocukluk döneminde kronik B ve C hepatit virus enfeksiyonları genellikle hafif klinik seyirlidir. Ancak, bu hastalarda siroz ve karaciğer kanseri gibi önemli komplikasyonların gelişmesi riski yüksektir. Yeni antiviral tedavilerin geliştirilmesine karşın, kronik hepatit tedavisi halen önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Bu makalenin amacı çocukluk döneminde kronik hepatit tedavisindeki gelişmelerin gözden geçirilmesidir.

### **Abstract**

Today, children with chronic hepatitis B and C are treated with a few medications which have low sustained viral response rates and high virologic resistance rates. Chronic hepatitis B and C virus infections usually have a mild clinical course in childhood. However, there is a high risk of developing serious complications such as cirrhosis and liver cancer in these patients. Despite the development of new antiviral therapies, the treatment of chronic hepatitis still continues to be a major clinical problem. The aim of this article is to review of developments in the treatment of chronic hepatitis in childhood.

### **Giriş**

Günümüzde kronik hepatit B virus (HBV) ve hepatit C virus (HCV) enfeksiyonları dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda kronik HBV ve HCV enfeksiyonlarının tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır (1-3). Bu yazının amacı kronik hepatit tedavisindeki yeniliklerin ve çocukluk dönemindeki tedavi uygulamalarının gözden geçirilmesidir.

### **Kronik Hepatit B Tedavisi**

Erişkinlerde kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanımı onaylanmış olan ajanlar arasında interferon-alfa (IFN-alfa), pegile interferon alfa (PEG-IFN), lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin vardır. Bunlardan IFN-alfa, lamivudin, adefovir, entekavir ve tenofovirin çocuklarda kullanımı için onay alınmıştır (4,5).

**Prof. Dr. Erhun KASIRGA**

*Celal Bayar Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji,  
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı*

**Yazışma Adresleri /Address for  
Correspondence:**

*Celal Bayar Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji,  
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı,  
Manisa*

**Tel/phone:** +90 0 332 444 06 42

**mail:** erhunkasirga@hotmail.com

### **Anahtar Kelimeler:**

Çocuk, kronik hepatit, tedavi.

### **Keywords:**

Child, chronic hepatitis,  
treatment.

### **Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ajanlar**

**İnterferon alfa (IFN-alfa)** - İnterferonlar antiviral, antiproliferatif ve bağışıklık sistemini düzenleyici etkilere sahiptir. IFN alfa2b (Intron-A®), kronik HBV enfeksiyonu için onaylanmış ilk tedavidir. IFN alfa-2b, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir proteindir. Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda IFN tedavisiyle % 30-40 oranında yanıt alınır. Genellikle 6 aylık belirli bir tedavi süresinin olması ve dirençli viral suşların gelişmesine neden olmaması IFN tedavisinin en önemli avantajlarıdır. Yanıt olasılığı yüksek olan hastalar (ALT > normalin üst sınırı x 2, HBeAg pozitif) için iyi bir tedavi seçeneğidir. Ancak tedavi pahalıdır ve bazı yan etkilere neden olabilir. HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonlu çocuklara genellikle 6 aylık interferon alfa2b tedavisi uygulanır (24 hafta süreyle haftada 3 kez 6 milyon U (MU)/m<sup>2</sup>, en fazla 10 MU) ve hastalar 6-12 ay süreyle izleme alınır. HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonlular da ise 1 yıllık tedavi verilir (4,5).

**Pegile interferon (PEG-IFN)** - Kronik HBV'li erişkinlerde önemli bir tedavi seçeneğidir. Haftada bir kez deri altı enjeksiyonla uygulanır. Tedavi süresi 48 haftadır. Kronik HBV enfeksiyonlu çocuklardaki etkinliğinin henüz tam olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen bu konudaki klinik çalışmalar devam etmektedir. PEG-IFN, HBV enfeksiyonunun immün aktif fazındaki çocuklar için iyi bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak, prepubertal büyüme-yi baskılayabileceği unutulmamalıdır. Kronik HBV enfeksiyonunda kullanılması için lisansı olmamasına rağmen, aktif karaciğer hastalığı olan ve 18 yaşından küçük post-pubertal çocuklarda kullanılabilir. Karaciğer sirozlu hastalarda bu tedaviden kaçınılmalıdır (4,5).

**Lamivudin (Epivir®)** - Lamivudin (3TC) bir nükleosid analogu olup, 2', 3'-dideoksi 3'-tiyasitidin'in enantiyomeridir. Çocuklarda, 3 mg/kg/gün dozunda, en fazla 100 mg/gün olarak verilir. Lamivudin, çocuklarda güvenilir ve etkili bir ajandır. Ancak tedavi sırasında dirençli suşların ortaya çıkabilir (5). İlaç direnci, tedavinin ilk yılı içinde erişkin hastaların % 25'inde gelişir ve beş yıl içinde %65'e kadar çıkar. Bu nedenle, IFN veya entekavir içeren tedaviler lamivudin tercih edilmelidir. IFN ve lamivudin ile kombinasyon tedavisi IFN monoterapisine göre ek bir yarar sağlamamaktadır. Lamivudin karşı direnç gelişimi ile ilgili kaygılar nedeniyle, lamivudin veya diğer nucleos(t)id analogu antiviral tedavi alan çocukların HBV-DNA ve ALT seviyeleri tedavi sırasında yakından izlenmelidir. Lamivudin tedavisi sırasında HBV-DNA'daki 1 log artış virusun lamivudine dirençli hale gel-

diğini düşündürmelidir. Bu gibi durumlarda hastada hafif karaciğer hastalığı varsa, lamivudin kesilebilir. Eğer hastada şiddetli karaciğer hastalığı varsa adefovir gibi ikinci bir ajan eklenmeli ya da entekavir veya tenofovir tedavilerine geçilmelidir. Lamivudin, viral direnç sorunu nedeniyle kronik HBV enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen bir ajan değildir (5,6).

**Entekavir (Baraclude®)** - Entekavir, HBV'ye karşı güçlü etkinliğe sahip ağızdan uygulanan bir siklopentil guanozin analogudur. Entekavir, oral bir ajanla uzun süreli tedavinin tercih edildiği hastalar için uygundur. Entekavir, daha düşük direnç oranlarına sahip olduğundan lamivudin ve adefovire göre tercih edilen bir ajandır. IFN tedavisine yanıt-sız veya IFN tedavisinin otoimmün hastalık, organ transplantasyonu ve şiddetli nöropsikiyatrik hastalık gibi nedenlerle kontrendike olduğu hastalar için de iyi bir seçenektir. Nükleozid analogu tedavisi almamış erişkinlerde entekavire karşı ilaç direnci oranları düşüktür. Özellikle hastalık aktivitesi düşük olan veya tedaviye uyumsuz hastalarda, lamivudin tedavisi sırasında yüksek oranda direnç gelişir. Daha önce lamivudin tedavisi alan hastalarda entekavir direnç oranları önceden tedavi almamış hastalara göre daha yüksektir. Daha önceden nükleosid/nükleotid analogları ile tedavi edilmemiş HBeAg pozitif kronik hepatit B enfeksiyonlu erişkinlerde entekavir tedavisi ile HBV-DNA düzeylerinde azalma, karaciğer histolojisinde düzelme ve hastaların yaklaşık olarak %20'sinde HBeAg serokonversiyonu sağlanır. Serokonversiyon gelişmeyen erişkin hastaların tedavisi süresiz devam eder. Serokonversiyon gelişen hastalarda ise tedaviye bir yıl daha devam edilir. Virolojik direnç oranı beş yıllık izlemde en fazla %1 civarındadır. Entekavir, aktif HBV replikasyonu ve sürekli yüksek aminotransferaz aktivitesi olan iki yaş üzerindeki çocuklar için Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) lisanslıdır. Önceden tedavi almamış hastalarda en fazla 0.5 mg/gün verilir. Lamivudin tedavisi almış çocuklarda da kullanılabilir. Ancak önerilen doz lamivudin tedavisi almamış kişilerin iki katıdır (1 mg/gün) ve direnç gelişimi açısından hastanın yakın izlemi gerekir (5). Entekavir ile 48 haftalık tedaviden sonra plasebo ile kıyaslandığında anlamlı yüksek yanıt oranları elde edilmiştir. HBV-DNA <50 IU/ml olması entekavirle %49 iken plasebo ile %3; HBeAg serokonversiyonu entekavirle %24 iken plasebo ile %10; ALT normalizasyonu entekavirle %67 iken plasebo ile %22 bulunmuştur (7).

Tenofovir disoproksil fumarat (Viread®) - Tenofovir, bir nükleotid analogu olup mükemmel bir viral süpresyon ve iki yıllık kullanımda iyi bir güvenlik profili göstermiştir. Oniki yaş ve üzerindeki ergenlerde kullanılma-

şı için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından ruhsat verilmiştir. Birincil tedavi olarak ya da lamivudin direnci durumunda kullanılabilir. Viral direnç tenofovir için önemli bir sorun değildir (5). Randomize bir çalışmada, 12-18 yaş arasındaki ergenler tenofovir ya da plasebo ile 72 hafta süreyle tedavi edilmiştir. Tenofovir verilen hastaların %89'unda (46/52) HBV-DNA <400 kopya/mL'nin altına inerken bu oran plasebo verilenlerde %0 (0/54) bulunmuştur (8). Tedaviye alınan yanıt önceki tedavilerden etkilenmemiş olup tedavi süresince tenofovir direnci gelişmemiştir. ALT normalizasyon oranları tenofovir ile %74 iken plasebo ile %31 olarak bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Ancak, HBeAg serokonversiyonu nadirdir. HBeAg serokonversiyonu ile ilgili daha uzun süreli tedavi verileri eksiktir ve optimal tedavi süresi tanımlanmamıştır. Bu nedenle, diğer ajanlarda olduğu gibi, tenofovir tedavisi için de uygun hastaların seçilmesi önemlidir.

**Adefovir dipivoksil (Hepsera®)** - Adefovir dipivoksil, reverz transkriptaz ve DNA polimeraz aktivitesini inhibe eden adenosin monofosfatın bir nükleotid analogudur. Erişkinlerde HBV-DNA düzeylerini azaltma ve serokonversiyonu sağlamada lamivudine göre biraz daha az etkili bulunmuştur. Ancak viral dirence neden olma olasılığı daha azdır. Adefovir kronik HBV'li ergen ve erişkinlerin tedavisinde sınırlı bir role sahiptir. Adefovirin başlıca kullanım alanı lamivudin dirençli HBV hastalarının tedavisidir (5). Adefovir, günümüzde yerini virolojik yanıtın daha hızlı ve tam olduğu tenofovir gibi yeni ajanlara bırakmıştır. 2-17 yaş arasındaki HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonlu 173 hastanın dahil edildiği bir çalışmada adefovirin 12-17 yaş grubunda plaseboya göre anlamlı şekilde daha yüksek antiviral etki göstermesine karşın, 2-11 yaş grubunda adefovirin etkisi plasebodan farklı bulunmamıştır (9). Lamivudin dirençli kronik hepatit B enfeksiyonlu çocuklarda lamivudin ile adefovir kombinasyonunun ve entekavir tedavisinin adefovir monoterapisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (10).

Nükleozid/nükleotid analogu tedavisine HBeAg serokonversiyonu ortaya çıktıktan sonra en az 12 ay daha devam edilmelidir. IFN veya nükleosid/nükleotid analogu tedavileri arasında seçim yapmak için HBV genotip testine gerek yoktur. Ancak, HBeAg pozitif hastaların IFN yanıtı, genotip A ve B olanlarda genotip C olanlardan daha iyidir. IFN tedavisi verilen hastaların büyük çoğunluğunda serokonversiyon sağlanamaz. Bu tür hastalar için tedavi seçenekleri arasında entekavir ve tenofovir vardır. İkinci kür IFN tedavisinin serokonversiyon oranlarını artırmadığı saptanmıştır (5).

Kronik HBV enfeksiyonlu çocuklar dikkatle seçilerek tedavi edilmelidir. Bunun nedeni mevcut tedavilerin çok etkili olmamasıdır. Ayrıca bazı koşullarda tedaviye bağlı ilaç direnci olasılığı yüksektir. Buna göre hangi hastanın tedavi edileceğine, tedavinin etkinliğini öngören hastaya özgü bazı karakteristiklere göre karar verilir. Bunlar arasında sürekli yüksek ALT değerleri ve karaciğer biyopsisi ile gösterilen aktif hastalık vardır. Kronik hepatitin immün toleran fazında olan hastalar tedavi edilmemelidir. Bu hastalar 6-12 aylık dönemlerle immün aktivasyon açısından transaminaz değerlerine bakılarak izlenmelidir. İmmün aktif evredeki hastalar tedavi edilmelidir. Bu hastalar ALT > 2 x normalin üst sınırı ve HBV-DNA > 20,000 IU/mL (105 kopya/mL) olarak tanımlanır. Bu profile uyan hastaların çoğunda HBeAg pozitifdir. Normalin üst sınırının 10 katından daha yüksek ALT ve düşük HBV-DNA düzeyleri olan hastalarda spontan serokonversiyon gelişme olasılığı yüksektir. Böyle hastalar tedavi verilmeden önce birkaç ay kadar izlenmelidir (1-5).

### Kronik Hepatit C Tedavisi

Kronik HCV enfeksiyonunun tedavisi büyük bir hızla değişmektedir. İlk çalışmalarda, IFN monoterapisi ile HCV'li çocuklarda %33-45 arasında değişen oranlarda kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir. Bu kalıcı virolojik yanıt oranları erişkinlere göre çocuklarda daha yüksektir. Bununla beraber, IFN monoterapisi ile elde edilen kalıcı virolojik yanıt oranları IFN ve ribavirin kombinasyonuna göre daha düşük olduğundan IFN tek başına kronik HCV tedavisinde kullanılmamaktadır. Günümüzde daha uzun süreli etkisi ve daha az sıklıktaki doz sayısı nedeniyle kombinasyon tedavisinde IFN yerine PEG-IFN kullanılmaktadır (1,2). Yakın zamana kadar erişkinlerdeki standart tedavi, HCV genotip 1, 4, 5 ve 6 için 48 haftalık, genotip 2 ve 3 için 24 haftalık PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonu idi. PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonu ile genotip 1 hastalarının %40-50'sinde ve genotip 2, 3, 5, 6 hastalarının %80'inde kalıcı virolojik yanıt elde edilir. Doğrudan etkili antiviral ajanların ve kombinasyon ilaç rejimlerinin geliştirilmesi erişkinlerdeki HCV tedavisinde önemli bir kilometre taşı olmuştur. Doğrudan etkili antiviral ajanlar sayesinde etkili, iyi tolere edilen, ağızdan uygulanan ve IFN içermeyen tedavi rejimlerinin kullanılması mümkün olmuştur. Yakın gelecekte bu yeni tedavilerin çocuklarda da uygulamaya girmesi beklenmektedir (1,2). 2015 yılında erişkin hastalarda HCV genotiplerine göre önerilen yeni tedavi rejimleri Tablo 1, 2 ve 3'de verilmiştir (11,12).

**Tablo 1.** Kronik HCV genotip 1 enfeksiyonunda tedavi.

Tedavi öyküsü	Siroz	IFN'siz Tedaviler	IFN'li Tedaviler
Önceden tedavi almamış	Yok	<sup>1</sup> SOF/LDV 8-12 hafta* <sup>2</sup> PTV <sub>R</sub> /OBV/DSV (+ RBV GT1a) 12 hafta (GT1a için Q80K – ise)	SOF+PEG+RBV 12 hafta SIM+PEG+RBV 24 hafta
	Var	SOF/LDV 12 hafta PTVR/OBV/DSV + RBV 12 hafta (GT1a için Q80K – ise)	SOF+PEG+RBV 12 hafta SIM+PEG+RBV 24 hafta
Önceden tedavi almış	Yok	SOF/LDV 12 hafta PTV <sub>R</sub> /OBV/DSV (+ RBV GT1a) 12 hafta (GT1a için Q80K– ise)	SOF+PEG+RBV 12 hafta SIM+PEG+RBV 24-48 hafta
	Var	SOF/LDV + RBV 12 hafta PTV <sub>R</sub> /OBV/DSV + RBV 12-24 hafta** (GT1a için Q80K– ise)	SOF+PEG+RBV 12 hafta SIM+PEG+RBV 24-48 hafta

<sup>1</sup> Günlük sabit dozda ledipasvir (LDV) (90 mg)/sofosbuvir (SOF) (400 mg) kombinasyonu.

<sup>2</sup> Günlük sabit dozda paritaprevir (PTV) (150 mg)/ritonavir(R) (100 mg)/ombitasvir (OBV) (25 mg) ve günde iki defa dasabuvir (DSV) (250 mg) ve ribavirin (RBV) (< 75 kg olanlarda 1000 mg/gün, ≥75 kg olanlarda 1200 mg/gün). IFN: interferon, PEG: pegile-interferon, SIM: simeprevir, GT1a: genotip 1a.

\*HCV RNA ≥6 milyon IU/mL ise 12 haftalık tedavi verilir. \*\* GT1a'da 24 haftalık tedavi verilir.

**Tablo 2.** Kronik HCV genotip 2 ve 3 enfeksiyonunda tedavi.

Tedavi öyküsü	Genotip	Siroz	IFN'siz Tedaviler	IFN'li Tedaviler
Önceden tedavi almamış	2	Yok veya var	SOF + RBV × 12 hafta	SOF+PEG+RBV × 12 hafta PEG+RBV × 24 hafta
Önceden tedavi almış	2	Yok Var	SOF + RBV × 12 hafta SOF + RBV × 16 hafta	SOF+PEG+RBV × 12 hafta SOF+PEG+RBV × 12 hafta
Önceden tedavi almamış	3	Yok veya var	SOF + RBV × 24 hafta SOF/LDV + RBV × 12 hafta	SOF+PEG+RBV × 12 hafta
Önceden tedavi almış	3	Yok veya var	SOF + RBV × 24 hafta SOF/LDV + RBV × 12 hafta	SOF+PEG+RBV × 12 hafta

SOF: sofosbuvir, RBV: ribavirin, LDV: ledipasvir, PEG: pegile-interferon.

**Tablo 3.** Kronik HCV genotip 4, 5 ve 6 enfeksiyonunda tedavi.

Tedavi öyküsü	Genotip	Siroz	IFN'siz Tedaviler	IFN'li Tedaviler
Önceden tedavi almamış veya almış	4	Yok veya var	PTVR/OBV+RBV × 12 hafta SOF/LDV × 12 hafta SOF + RBV × 24 hafta	SOF+PEG+RBV × 12 hafta
Önceden tedavi almamış veya almış	5	Yok veya var	–	SOF+PEG+RBV × 12 hafta
Önceden tedavi almamış veya almış	6	Yok veya var	SOF/LDV × 12 hafta	SOF+PEG+RBV × 12 hafta

PTVR: paritaprevir + ritonavir, SOF: sofosbuvir, RBV: ribavirin, LDV: ledipasvir, PEG: pegile-interferon.

Yeni tedavi rejimleri sayesinde kronik HCV enfeksiyonlu hastaların büyük çoğunluğunda kalıcı virolojik yanıt sağlanır. HCV-RNA'nın 12 hafta veya daha fazla devam eden yokluğu olarak tanımlanan kalıcı virolojik yanıt tedavinin başarılı olduğunu gösterir. Tedavisi başarı-

lı olan HCV enfeksiyonlu hastalarda karaciğer inflamasyonu ve fibrozis geriler. Kalıcı virolojik yanıt karaciğer kanseri riskinde %70'den fazla, karaciğerle ilişkili mortalitede ve karaciğer transplantasyonunda %90'luk bir azalma sağlar (11,12).

**Genotip 1 HCV enfeksiyonu** - Genotip 1’li çocuk ve ergenlerde genellikle tedavinin ertelenmesi önerilmektedir. Geleneksel IFN içeren rejimlerin etkinliği nispeten daha düşük olduğundan tedavinin ertelenmesi özellikle genotip 1 için uygundur. Etkili ve iyi tolere edilen tedavi rejimleri artık erişkinlerde yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu rejimlerin birkaç yıl içinde çocuklarda da kullanılabilir olması beklenmektedir. Ancak yakın gelecekte doğrudan etkili antiviral ajanların temin edilmesi olası değilse 48 hafta boyunca PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonu kullanılabilir. Ancak, bu genotiple enfekte olan hastaların yalnızca %40-50’inde klasik tedaviye yanıt alındığı unutulmamalıdır (13).

**Genotip 2 ve 3 HCV enfeksiyonu** - Genotip 2 veya 3 HCV’li çocuk ve ergenlerde, IFN’siz tedavi rejimleri onaylanmaya kadar tedavinin ertelenmesi önerilmektedir. Sofosbuvir ile beraber ribavirin kombinasyonu erişkinlerde bu genotipler için tercih edilen tedavidir. Yakın bir gelecekte, çocuklarda da doğrudan etkili antiviral ajanlar kullanılabilir. Klinik durumu uygun olan hastalarda yeni tedaviler 18 yaşından sonra başlanabilir veya sofosbuvirin pediatrik yaş grubu için onaylanmasına kadar beklenebilir. Pediatrik hastalarda çoğunlukla hafif ve yavaş seyirli bir karaciğer hastalığı olduğundan birkaç yıllık tedavi ertelemeleri sorun yaratmaz. Geleneksel PEG-IFN ve ribavirin rejiminin sık rastlanan ve bazen de önemli yan etkileri vardır. Buna rağmen, PEG-IFN ve ribavirin tedavisi bazı seçilmiş hastalar için uygun olabilir. Bu tedavinin uygun olduğu durumlar arasında hastanın ve ailenin tedavinin ertelenmesini kabul etmemesi, organ nakli ihtiyacı nedeniyle gelecekte kronik immün süpresyon gereksinimi olması, yakın gelecekte yüksek maliyetleri nedeniyle doğrudan etkili antiviral ajanlara erişim şansının bulunmaması, karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış şiddetli veya ilerleyici karaciğer hastalığının varlığı vardır (13).

### **Kronik hepatit C tedavisinde kullanılan ajanlar**

Pegile interferon ve ribavirin kombinasyonu - PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonu, ABD’de kronik HCV enfeksiyonlu çocuklarda halen lisanslı tek tedavi yöntemidir. Bu kombinasyon doğrudan etkili viral ajanların gelişimine kadar pek çok erişkin için de tercih edilen tedavi olmuştur. PEG-IFN alfa-2b (PEG-Intron®), tek bir 12-kd’luk PEG zincirine bağlanmış IFN alfa-2b’den oluşur. PEG-IFN, böbreklerden atılır. Standart IFN’ye göre daha uzun süreli emilime, daha yavaş klirens ve daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Bu durum daha kullanışlı olan haftalık doz uygulamasına izin verir ve hasta-

ların yaşam kalitesini önemli ölçüde artırır. PEG-IFN alfa-2b (60 mikrogram/m<sup>2</sup>, haftada 1 kez, en yüksek 1.5 mikrogram/kg doz) 3 yaş ve üzeri çocuklarda ribavirin ile kombine (15 mg/kg/gün, bölünmüş iki dozda) kullanılır. PEG-IFN alfa-2a (Pegasis®), 40-kd’luk dalı bir PEG molekülüne bağlanmış IFN alfa-2a’dan oluşur. Ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize edilir. PEG-IFN alfa-2a (180 mikrogram/1.73 m<sup>2</sup> haftalık, en yüksek doz 180 mikrogram), ribavirin ile kombinasyon halinde 5 yaş ve üzeri çocuklarda kullanılabilir. Tedavi süresi, erişkinlerde olduğu gibi genotipe göre değişir. Genotip 2 veya 3’de genellikle 24 haftalık tedavi verilir. Genotip 1’de 48 haftalık bir tedavi planlanır, ancak erken virolojik yanıt ulaşılamayanlarda (12. haftada HCV RNA seviyesinde başlangıca göre en az 2 log’luk azalma) tedavi daha erken sonlandırılır veya yavaş virolojik yanıt verenlerde 72 haftaya kadar uzatılabilir. Ribavirin (Rebetol®, Copegus®), antiviral bir nükleosid analogudur. Kimyasal adı, D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-karboksamid’dir. Tek başına verildiğinde hepatit C’nin seyri üzerinde çok az etkisi vardır. IFN ile beraber verildiğinde kalıcı viral yanıt oranını önemli ölçüde arttırmaktadır. Erişkin dozu 10.6 mg/kg olup ağızdan günde bir kez verilir. Çocuklarda 15/mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır (11). Kronik HCV’li 114 çocuğun yer aldığı çok merkezli bir çalışmada PEG-IFN alfa-2a (180 mikrogram/1.73 m<sup>2</sup>/hafta) ve ribavirin (15 mg/kg/gün, ağızdan) kombinasyonu, PEG-IFN ve plasebo ile kıyaslanmıştır (14). Kalıcı virolojik yanıt oranı kombinasyon tedavisi alanlarda (%53), ribavirin olmadan PEG-IFN alan (%21) çocuklardan anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. PEG-IFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi hem genotip 1 (kalıcı viral yanıt %47’ye karşı %18) hem de genotip 1 dışı gruplarda (kalıcı viral yanıt %80’e karşı %36) PEG-IFN ve plasebo kombinasyonundan daha etkili olmuştur. Kronik HCV’li 107 çocuğun yer aldığı çok merkezli bir başka çalışmada PEG-IFN alfa-2b (60 mikrogram/m<sup>2</sup>/hafta) ve ribavirin (15 mg/kg/gün ağızdan) etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir (15). Viral yükü düşük (<600,000 IU/mL) ve genotip 2, 3 olan çocuklar 24 hafta boyunca, viral yükü yüksek ve genotip 1, 3, 4 olanlar 48 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Kalıcı virolojik yanıt genotip 2 veya 3 olan hastalarda %93 ve genotip 1 olanlarda %53 bulunmuştur.

PEG-IFN’nin yan etkileri standart IFN’ye benzerdir. Yan etkiler arasında ateş, baş ağrısı, mide-bağırsak semptomları ve depresyon bulunur. PEG-IFN ile tedavi sırasında kilo kaybı veya kilo alımının azalması, doğrusal büyümenin yavaşlaması ve vücut kitle indeksinin azalma-

sı görülebilir (16). Bu etkiler genellikle tedavinin kesilmesinden sonra düzelir. Uzun süreli takipte, tedavi bitiminden iki yıl sonra hastaların yaklaşık %15’inde boy üzerindeki kalıcı etkiler saptanmıştır. Ancak tedavinin bitiminden altı yıl sonra boy üzerinde kalıcı herhangi bir etki saptanamamıştır (17). Genel yaşam kalitesi ve psikososyal işlevsellik önemli ölçüde etkilenmez (18). PEG-IFN alfa-2a ile tedavi edilen hastalarda %2-3 oranında retinopati veya üveit gelişir (19). Şiddetli nötropeni görülebilir, ancak nötropeni ile ilişkili enfeksiyonlar nadirdir. Ribavirin’in önemli yan etkileri arasında hemolitik anemi ve teratojenisite bulunmaktadır (20).

İnterlökin-28B (IL28B) geninin yakınında saptanan tek nükleotid polimorfizmleri ile PEG-IFN ve ribavirin tedavisiyle kalıcı viral yanıtın sağlanması arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. IL28B genotipi pediatrik popülasyonda yanıtın bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (21). Bu polimorfizm ile yeni ajanlarla uygulanan tedavilere alınan yanıt arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

### Doğrudan Etkili Antiviral Ajanlar

**HCV Proteaz İnhibitörleri** - Bu ajanlar NS3/4A serin proteazı inhibe ederek HCV replikasyonunu engellerler. Telaprevir ve boceprevir birinci jenerasyon, simeprevir ve paritaprevir ise ikinci jenerasyon proteaz inhibitörleridir. Birinci jenerasyon antivirallerin ciddi yan etkileri vardır ve kolaylıkla dirençli suşların gelişmesine neden olurlar. Simeprevir (Olysio®), PEG-IFN alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde HCV genotip 1 enfeksiyonlarının tedavisinde 150 mg/gün dozunda kullanılır (11,12).

**HCV NS5A İnhibitörleri** - NS5A, HCV-RNA’nın replikasyonu için çok önemlidir. Ledipasvir, ombitasvir ve daclatasvir NS5A inhibitörü olan güçlü antiviral ajanlardır. Genellikle bütün HCV genotiplerine etkilidirler, ancak bu ajanlara karşı kolaylıkla direnç gelişir. Ledipasvirin sofosbuvirle kombine preparatı vardır (Harvoni®). Ombitasvir ise paritaprevir ve ritonavirle kombinasyon halinde kullanılır. Ritonavir, sitokrom P450 (CYP3A4) enziminin güçlü bir inhibitörüdür ve paritaprevir için farmakolojik bir güçlendirici olarak kullanılır. FDA tarafından HIV proteaz inhibitörü olarak onaylanmış olup HCV üzerinde etkisi yoktur. Daclatasvirin (Daklinza®), kronik HCV genotip 3 enfeksiyonlarında sofosbuvir ile birlikte kullanılması Temmuz 2015’de FDA tarafından onaylanmıştır. Kronik HCV genotip 3 enfeksiyonlarında 60 mg/gün daclatasvir ve 400 mg/gün sofosbuvir 12 hafta süreyle ağızdan verilir (11,12).

**NS5B HCV Polimeraz İnhibitörleri** - HCV NS5B polimeraz HCV replikasyonunda önemli bir rol oynar. Sofosbuvir (Sovaldi®) HCV replikasyonunu baskılayan ve HCV yaşam döngüsü kesen nükleotid NS5B polimeraz inhibitörüdür. Kronik HCV enfeksiyonu genotip 1, 2, 3, ve 4’ün tedavisinde antiviral kombinasyon rejiminin bir parçası olarak kullanılır. Daha önce uygulanmış olan tedavilerden bağımsız olarak yüksek etkinliktedir. Dasabuvir ise bir non-nükleozid NS5B polimeraz inhibitörüdür. Etkinliği daha düşük olup temel olarak daha güçlü bileşiklere yardımcı olarak geliştirilmiştir (11,12).

### Kronik hepatit C Tedavisinde Kullanılan Kombinasyon Preparatları

**Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)** - Kullanımı 2014 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Kalıcı viral yanıt oranları %94-99 arasındadır. Tedavi süresi ortalama 12 hafta olup 1 tablet/gün dozunda kullanılır. Bu oral kombinasyon preparatı özellikle kronik HCV genotip 1 enfeksiyonlu erişkinlerde kullanılmaktadır (11,12).

**Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir (Viekira Pak®)** - Bu ürün kompanse sirozu olan hastalar da dahil olmak üzere kronik HCV genotip 1 enfeksiyonu tedavisinde kullanılır. 2014 yılında onaylanmıştır. Kalıcı yanıt oranı %91-100’dür. Bazı hastalarda ribavirin ile kombine edilebilir (11,12).

**Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Technivie®)** - Bir kombinasyon preparatı olan ombitasvir / paritaprevir / ritonavirin (Technivie®) kullanımı Temmuz 2015’te FDA tarafından onaylanmıştır. Sirozu olmayan genotip 4 kronik HCV enfeksiyonu için ribavirin ile kombinasyon halinde kullanılır (11,12).

### Sonuç

Kronik HBV veya HCV enfeksiyonlu çocukların tedavisi ile ilgili tartışmalar günümüzde devam etmektedir. Kronik hepatit B’li çocuklarda, ilk basamak tedavide direnç oranları daha düşük olan güçlü antiviral ajanlar kullanılmalıdır. Kronik hepatit C’li çocuklarda, özellikle genotip 1 ve 4 için, kalıcı viral yanıt oranlarının standart tedaviye göre çok daha yüksek olduğu yeni tedavi yaklaşımlarına gereksinim vardır.

### Kaynaklar

1. Vajro P, Veropalumbo C, Maddaluno S, Salerno M, Parenti G, Pignata C. Treatment of children with chronic viral hepatitis: what is available and what is in store. *World J Pediatr* 2013; 9 (3): 212-20.

2. Hierro L, Fischler B. Treatment of pediatric chronic viral hepatitis B and C. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38 (4): 415-18.
3. Murray KF, Shah U, Mohan N, et al; Chronic Hepatitis Working Group. Chronic hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47 (2): 225-33.
4. Jonas MM, Block JM, Haber BA, et al; Hepatitis B Foundation. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010; 52 (6): 2192-205.
5. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013; 59 (4): 814-29.
6. Kasirga E. Lamivudine resistance in children with chronic hepatitis B. *World J Hepatol* 2015; 7 (6): 896-902.
7. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, et al. Randomized controlled trial of entecavir versus placebo in children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2015 Jul 29. doi: 10.1002/hep.28015.
8. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012; 56 (6): 2018-26.
9. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47 (6): 1863-71.
10. Chu M, Cho SM, Choe BH, Cho MH, Kwon S, Lee WK. Virologic responses to add-on adefovir dipivoxil treatment versus entecavir monotherapy in children with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55 (6): 648-52.
11. Chung RT, Davis GL, Jensen DM, et al. Hepatitis C guidance: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62 (3): 932-54.
12. Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015; 29 (1): 19-34.
13. <http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-c-virus-infection-in-children>
14. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, et al; Peds-C Clinical Research Network. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140 (2): 450-58.
15. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010; 52 (4): 501-507.
16. Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, et al. Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (PEDS-C) trial. *Hepatology* 2012; 56 (2): 523-31.
17. Jonas MM, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta R, et al. Long-term growth outcomes in children treated for chronic hepatitis C. *J Pediatr* 2014; 165 (6): 1252-54.
18. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B, et al. Peginterferon with or without ribavirin has minimal effect on quality of life, behavioral/emotional, and cognitive outcomes in children. *Hepatology* 2011; 53 (5): 1468-75.
19. Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, Drack A, Margolis T, Repka MX; PEDS-C Study Group. Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51 (2): 183-86.
20. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49 (4): 1335-74.
21. Indolfi G, Azzari C, Resti M. Polymorphisms in the IFNL3/IL28B gene and hepatitis C: from adults to children. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (28): 9245-52.

**Not:** Klinik Tıp Pediatri Dergisi Ocak - Şubat 2016 Cilt: 8 Sayı: 1 tıpkısının aynısı olarak yayımlanmıştır.