

KRONİK HEPATİT C'Lİ HASTALARDA İNTERFERON ALFA 2b-RİBAVİRİN KOMBİNASYON TEDAVİSİ

İsmail BALIK, Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Bu çalışma 9-11 Kasım 2000 Ankara, V. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu'nda tebliğ edilmiştir.

Özet

Hepatit C virüs infeksiyonları dünyada ve ülkemizde yaygın görülen infeksiyonlar arasındadır. Siroz ve karaciğer kanserinin en sık nedenleri arasında yer alır. Son zamanlara kadar kronik hepatit C tedavisinde interferon alfa tek seçenek idi. Bu tedaviye yanıt ortalama %20 dolaylardaydı ve sıklıkla nüks görülüyordu. İnterferon alfa 2b ve ribavirin (INF+RİB) kombinasyonu çalışmalarından elde edilen sonuçlar daha ümit verici görülmeye başlaması nedeniyle biz de kombinasyonun etkinliğini araştırmak için bu çalışmayı 1996 yılında başlattık. Bu çalışmaya 14 kadın, 12 erkek toplam 26 hasta alındı. Çalışma popülasyonu 16'sı hiç tedavi almayan (naive), 10'u da interferon tedavisine rağmen yanıt alınamayan ya da nükslü kronik hepatik C'li hastalardan oluşuyordu. Hastalarda HCV RNA'sı PCR ile pozitif ve ALT-AST düzeyleri normalin 2-3 katı yükseklikteydi. Hastalara rekombinan interferon alfa-2b (Intron A) haftada 3 günde 3MÜ subkutan ve ribavirin 1000-1200 mg peroral 6 ay boyunca uygulandı. Altıncı ayın sonunda (tedavi sonu yanıt) 22 hastada yanıt (HCV RNA negatif, ALT-AST normal) alınırken, üç hasta yanıtızdı. (HCV RNA pozitif, ALT-AST yüksek). On ikinci ayda yapılan kontrolde tedaviye yanıt veren 22 hastanın 3'ünde nüks (HCV RNA pozitif, ALT-AST yüksek) görüldü. Daha önce tedavi almamış 16 hastanın 13'ünde kalıcı yanıt alınırken, 1'inde hiç yanıt alınamadı, 1'inde nüks görüldü. Daha önceden interferon tedavisi alan 10 hastanın 6'sında tam yanıt alınırken, 2'sinde nüks görüldü, 2'sinde de yanıt alınamadı. Sonuç olarak, INF+RİB kombinasyon tedavisinin, INF monoterapisine göre daha etkin olduğu ve kadın ve genç hastalarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik viral hepatit C, interferon, alfa, ribavirin.

Summary

CHRONIC HEPATIT C TREATMENT WITH INTERFERON ALPHA 2b-RİBAVİRİN COMBINATION THERAPY

Hepatitis C virus (HCV) infections have been a common health problem not only all over the world but also in Turkey as well. It is the most common etiologic agent of hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Interferon alpha is the only choice of treatment of chronic hepatitis C infections till nowadays. The result of this treatment is about %20 and relaps is commonly seen. Results of combination therapy with interferon alpha2b and ribavirin (IFN+RİB) are more successful, so we aimed to efficiency of combination therapy and then start investigate in 1996. The study group is consist of 26 patients in which 16 patients did not initially received a course of interferon monotherapy and in which 10 patients were relapsed. The patients' HCV RNA were positive by PCR and AST-ALT were 2-3 folds than normal. Three million units of recombinant interferon alpha2b (Intron A) is given subcutaneously three times a week and ribavirin 1000-1200 mg is administered orally for 6 months. 22 patients responded at the end of 6 months (HCV RNA negative, ALT-AST high). 3 of 22 patients relapsed at the end of 6 months (HCV RNA positive, AST-ALT high). Thirteen of 16 patients that are not take any interferon treatment before are

sustained responders. The remaining 3 patients are; 1 was nonresponder, 1 was relapsed and 1 was excluded from the study because of adverse effects. Six of 10 patients who were initially failed to respond a course of interferon monotherapy achieved a sustained response 2 of 10 patients were relapsed and the remaining 2 patients failed to achieve any response. As a result, INF+ RIB combination therapy is more effective than a course of INF monotherapy and female and young patients response is better than others.

Key Words: Chronic hepatitis C, interferon-alpha, ribavirin.

Giriş

Viral orjinli karaciğer hastalıkları ülkemizin en önemli sağlık sorunlarından biridir. Tüm dünyada, yaklaşık 500 milyon insanın hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Hepatit C enfeksiyon gerek akut, gerekse kronik aşamalarında büyük oranda asemptomatik seyretmektedir. Akut hepatit C'de iyileşme oranının ancak %15 kadar olması, kalan yaklaşık %85 vakanın kronikleşme, siroz ve hepatosellüler karsinoma ilerlemesi nedeniyle önemli bir hastalıktır (1).

Kronik C hepatit tedavisinde standart ilaç olan interferon-alfa (IFN-a) ile kalıcı yanıt oranının %10-20 gibi tatmin edici olmaktan uzak boyutlarda olması, doğal olarak yeni potansiyel antiviral ajanlarının tek başlarına veya IFN-a ile birlikte denemesi sonucunu getirmiştir. Bir nükleozid anaoğlu olan ribavirinin kronik C hepatitinde kullanımına dair 1991'den bu yana yayınlar mevcuttur. Ribavirinin tek başına kullanımının yarar sağlamadığı konusunda şüphe yoktur. Ancak IFN-a ile kombine kullanımı, daha önceden tedavi görmemiş hastalarda tek başına IFN-a ile elde edilen kalıcı yanıt oranının iki katının üzerine çıkarmakta ve daha önceden IFN-a tedavisi ile yanıt alınıp nüks olmuş hastalarda da %70-80'e varan oranlarda kalıcı yanıt elde edilmesini sağlamaktadır (2).

IFN-a 2b ve ribavirin kombinasyonu çalışmalarından elde edilen sonuçlar daha ümit verici görülmeye başlaması nedeniyle biz de kombinasyonun etkinliğini araştırmak için bu çalışmayı henüz bu kombinasyonla ilgili çalışmaların dünyada devam ettiği dönemlerde, 1996 yılında başlattık. Elde ettiğimiz verileri meslektaşlarımızla paylaşmanın yararlı olacağı düşüncesiyle bu makaleyi ele aldık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya anti HCV veya HVC RNA'sı pozitif, karaciğer enzim yüksekliği normalin 2-3 katı olan, bilinen başka hastalığı olmayan (TSH normal, HIV ve HBsAg seronegatif, hemoglobin A1c <%8, alfa fetoprotein normal sınırlarda, hamilelik testi negatif) yaşları 25-65 arasında değişen hastalar çalışmaya alındı.

1996-1999 arasında yaşları 28-64 arasında değişen (ortalama 47.1) 14 kadın, 12 erkek toplam 26 hasta alındı. Çalışma popülasyonu 16'sı naive (daha önceden tedavi almamış) 10'u IFN-a 2b tedavisine rağmen yanıt alınmayan ya da nükslü hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların HCV RNA'sı PCR ile pozitif ve ALT-AST düzeyleri normalin 2-3katı (117.9-76 U/L) yükseklikteydi. Hastalara rekombinan IFN-a 2b (Intron A) haftada 3 gün, günde 3 Milyon Ünite (MÜ) subkutan ve ribavirin 1000-1200 mg (<60kg 1000mg, >60kg 1200mg) peroral 6 ay boyunca uygulandı.

Tedavi sonunda ALT normal ve HCV-RNA negatif ise tedavi sonu yanıt, ALT yüksek ve HCV RNA pozitif ise yanıtızlık, hem tedavinin hem de tedavi sonrası 6 aylık izlemenin sonunda ALT normal ve HCV RNA negatif ise kalıcı yanıt, yanıtı hastada tedaviden sonraki 6 ay içinde ortaya çıkan ALT yükselmesi ve HCV RNA pozitifliği nüks olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma sırasında, daha önceden tedavi almamış bir kadın hasta hemoglobin düzeyinde ciddi bir düşme görüldüğü için 5. ayda çalışmadan çıkarıldı. Altıncı ayın sonunda 22 hastada (%88) yanıt

(HCV-RNA negatif, ALT-AST normal sınırlarda) alınırken, üç hastada (%12) yanıt alınamadı (HCV-RNA pozitif, ALT-AST yüksek). On ikinci ayda yapılan kontrollerde tedaviye yanıt veren 22 hastanın 19'unda (86.4) kalıcı yanıt (ALT normal ve HCV RNA negatif), 3'ünde (%13.6) nüks (HCV-RNA pozitif, ALT-AST yüksek) gözlemlendi. Daha önceden tedavi almamış 15 hastanın 13'ünde (%86.7) kalıcı yanıt alınırken, birinde (%6.7) yanıt alınamamış, birinde de (%6.7) nüks görülmüştür. Daha önceden interferon tedavisi alan ancak yanıt alınamayan 10 hastanın 6'sında (%60) kalıcı yanıt alınırken, ikisinde (%20) nüks gözlemlenmiş, ikisinde de (%20) yanıt alınamamıştır. Çalışmayı tamamlayan kadın hastaların 12/15 (%80) tam yanıt alınırken, 2/15 (%13.3) yanıt alınamadı ve 1/15 (%6.7) hastada da nüks görüldü. Erkek hastalarda bu oran sırasıyla 9/12 (%75), 1/12 (%8.3) ve 2/12 (%16.7) olarak bulundu. Altıncı ayın sonunda tedaviye yanıt alınan hastalardan 13'ü (%59.9) 50 yaşın altındayken, 9'u (%41.1) 50 yaşın üstündeydi. 6.ayın sonunda hiç yanıt alınamayan hastaların ve yanıt alınıp 12. ayda nüks görülen hastaların hepsi de 50 yaşın üstündeydi.

Tartışma

Epidemiyolojik ve klinik bilgilere göre HCV, dünyada kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli sebeplerinden birisidir. Türkiye'de anti HCV seropozitifliği %1 dolayındadır. Ancak kronik hepatit-sirozlu hasta havuzunda HCV'nin kapladığı yer giderek artmaktadır (%25)(3).

Anti HCV pozitif ve ALT 6 aydan fazla yüksek ve histolojik tanısı kronik hepatit olan ve karaciğer hastalığı kompanse dönemde olan her hasta tedaviye alınmalıdır. Hepatit C'li hastada tedavinin amacı kalıcı yanıt (hem tedavinin hem de tedavi sonrası 6 aylık izlemenin sonunda ALT normal ve HCV RNA negatif) sağlamaktır. HCV RNA'nın negatifliğini esas alan kalıcı yanıt sağlanmış hastalarda daha sonra nüks olma ihtimali %10'nun altındadır. (3). Hepatit C tedavisinde tek başına etkin olduğu gösterilmiş ilaç grubu interferon, özellikle interferon alfa'dır. Ancak hızlı gelişmelerin yaşandığı hepatit C tedavisi konusunda yeni yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlardan en önemlisi, interferon ile kombine ribavirin tedavisidir. Antiviral ilaçlar içinde bir guanozin analogu olan ribavirin ile çalışmalar yapılmış ancak tedavinin kesilmesinden sonra hastaların büyük çoğunluğunda erken nüks geliştiği görülmüştür (3, 4).

İnterferon alfa ve ribavirin kombine tedavisinin gerek naive hastalarda gerekse IFN-a tedavisine yanıtı olmayan ve nüks eden hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan pilot çalışmalarda nüks görülen hastalarda %80 devamlı kalıcı cevap sıklığı görülürken, cevap sıklığı görülürken, cevap vermeyenlerde bu oran %10-25 bulunmuştur (3).

Chamello, Bracoiner, Lai M-Y ve Reichard ile arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda naive hastalarda devamlı kalıcı yanıt sıklığı sırasıyla %47, 50, 43 ve 36 bulunmuştur (5,6,7,8).

Ülkemizde, IFN-a tedavisine cevapsız veya nükslü ve gerekse naive hastalarda IFN-a ve ribavirin kombine tedavisi uygulaması çok merkezli bir çalışma olarak devam etmektedir. Yüz yetmiş sekiz hastayı içeren erken sonuçlara göre; bu hastalarda kombine tedavi ile tedavi sonrası cevap oranı yüksektir (%64) ancak bu yanıt alınan hastaların da yarısından çoğunda (%65) tekrar nüks gelişmektedir (3).

Biri Avrupa'da diğeri ABD'de yapılan ve toplam 1744 hastayı içeren 2 büyük merkezli, randomize ve kontrollü çalışmaların sonuçları Tablo-2-3'de özetlenmiştir (9-10).

Naive hastalarda kombinasyon tedavisini tercih etmenin nedenlerini arasında, tedaviye yanıtı en çok etkileyen iki faktör; HCV genotipi ve viral yük başta gelmektedir. Genotip 1b ve 4'de tek başına IFN-a tedavisinin etkinliğinin çok az olduğu bilinmektedir ve ülkemizde de genotip 1b'nin görülme oranı %90 civarındadır. IFN-a tedavisinin tek başına yetersizliğinin bir diğer nedeni de viral yükün 2 Eq/m1 veya üzerinde olmasıdır. Ülkemizde de hastaların %50'sinden fazlasında HCV-RNA yükü bu değerin üzerindedir (3,11). Bu verilere dayanarak çalışmamızda genotip tayini ile viral yük tayini ekonomik nedenlerle yapılmamıştır. Ancak tedavi sonunda yanıt oranlarımızın iyi olması bize genotip 1b dışındaki tiplerle infekte olma ve viral yükün düşük olması ihtimalini düşündürmektedir.

Çeşitli çalışmaların sonuçları 40 yaş altındaki kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da yanıt alınan hastaların yaş ortalaması 46.3 olarak bulunmuştur. Bu da bizim çalışmamızdaki iyi oranlar bulmamızdaki bir diğer neden olabilir. Yanıt alınamayan ve nüks görülen hastaların yaş ortalaması sırasıyla 60 ve 60.6 bulunmuştur. Kronik hepatit C tedavisinde olumlu prediktif faktörlerden birisi de kadın cinsiyettir (3). Çalışmamıza katılan 14 kadın hastanın 12 tanesinde tedavi sonu yanıt alınmıştır. Nüklü hastalarda yapılan çok merkezli 345 hasta içeren bir çalışmada, 6 aylık IFN-a 2b (3MU/haftada 3 gün) ve ribavirin (1000-1200 mg/gün oral) kombine tedavisi ele sağlanan tedavi sonu ve kalıcı yanıt oranları sırasıyla %82 ve %49, tek başına IFN-a 2b ile tedavi edilenler sırasıyla %47 ve %5 bulunmuştur (11).

Yanıtsız hastalarda İFN-a ve ribavirinle kombine yapılan bir çalışmada genotipe ve hastalık evresine bağlı olarak %5 ile 29 arasında değişen kalıcı yanıt bildirilmektedir (3).

Sonuç olarak Türkiye’de hastaların çoğunluğunun genotipi 1b ve viral yük 2×10^6 Eg/ml’nin üzerinde olması; bugüne kadar yapılan çalışmada interferon monoterapisi ile alınan olumsuz sonuçları açıklamaktadır. Artık ülkemizde hem naive hem de nüklü hastalarda mutlaka interferon ve ribavirin kombine tedavisinin uygulanması, kronik C hepatitinin standart tedavisi olarak kabul edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Birengel S. Akut Viral Hepatit C. Gastroenterohepatoloji (Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology). 2001, 12 (2): 129-133.
2. Şentürk H. Kronik C Hepatit Tedavisinde Ribavirin+İnterferon Kombinasyonu, Çakaloğlu Y, Ökten A, Kronik Viral Hepatitlerde Tedavi Yaklaşımları. Bilimsel Tıp Yayınevi. 1998:63-68
3. Çakaloğlu Y. Kronik C Hepatit Tedavisi. Kılıçturguy K, Badur S, Viral Hepatit 2001. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2001: 213-225.
4. Reichard O, Anderson J, Schvarcz R, Weiland O. Ribavirin treatment for chronic hepatitis. C. Lancet 1991, 337: 1058-1061.
5. Chamello L, Cavaletto L, bernardello E, et al. The effect of interferon-alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 1995, 23 (suppl.2): 17-21.
6. Bracoiner J, Paulsen O, Engman K, Widell A. Combined alpha-interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection. Scand j Infect Dis. 1995, 27: 325-329.
7. Lai M-Y, Kao J-H, Yang P-M, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. Gastroenterology 1996, 111: 1307-1312.
8. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alfa-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. Lancet 1998, 351: 83-87.
9. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo, G, Bain V, Heathcote J, Zuezem S, Trepo C, Albrecht J, for the International Hepatitis Interventional Group (IHIT). Randomised trial of interferonalfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or of 24 weeks versus interferon alfa2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virüs. Lancet 1988, 352: 1426-1432.
10. McHutchinson Jg, Gordon SC, Schiff ER, Schiffman ML, Lee WM, Rutgi VK, Goodman ZD, Ling M-H, Cort S, Albrecht JK, for the hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Nengl Med 1998, 339: 1485-1492.
11. Davis G, Esteban_Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Schiffman ML, Zuezem S, Craxi A, Ling M-H, Albrecht J, for the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2 balone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998, 339: 1493-1499.