

# Kronik Hepatit C'li Hastalarda IFN- $\alpha$ 2b ile İndüksiyon ve Ribavirin Kombinasyon Tedavisi<sup>#</sup>

Yunus GÜRBÜZ<sup>1</sup>, Nihal PİŞKİN<sup>1</sup>, Ediz TÜTÜNCÜ<sup>1</sup>, Rüçhan TÜRKYILMAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SSK Ankara Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

## ÖZET

*Kombine tedavide interferon (IFN) indüksiyonunun kalıcı yanıtı biraz daha arttırılabileceği düşüncesiyle 34 naïv kronik hepatit C'li hastaya 48 hafta süreyle kombinasyon tedavisi ve IFN indüksiyonu uygulandı. Hastalara ilk sekiz hafta hergün 5 MU ve daha sonraki 40 hafta haftada üç gün 3 MU IFN- $\alpha$ 2b ve 1000-1200 mg/gün ribavirin tedavisi verildi. İki hasta kendi isteğiyle tedaviyi bıraktı. Tedaviyi tamamlayan 32 hastanın 21 (%65.6)'inde tedavi sonu yanıtı ve 19 (%59.3)'unda kalıcı yanıt elde edildi. İki hastada nüks ve bir hastada "breakthrough" saptandı.*

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit C, interferon, ribavirin, indüksiyon.

## SUMMARY

### IFN- $\alpha$ 2b Induction Treatment with Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C

*We aimed to investigate the efficacy of interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) 2b induction treatment in combination with ribavirin. In total, 34 naïve chronic hepatitis C patients were enrolled in the study. Patients received 5 MU/day of IFN for eight weeks followed by 3 MU three times a week for an additional 40 weeks. Ribavirin was administered 1000-1200 mg/day according to the body weight for the entire 48 week period. Two patients excluded from the study on their own demand. Among 32 patients completed the therapy, 21 (%65.6) had end of treatment response and 19 (%59.3) had sustained virologic response. Two patients relapsed and one had breakthrough.*

**Key Words:** Chronic hepatitis C, interferon, ribavirin, induction.

<sup>#</sup> Bu çalışma, VII. Viral Hepatit Kongresi (24-28 Kasım 2004)'nde poster olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonu tüm dünyada yaygın, oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde 300 milyon insanın HCV ile enfekte olduğu bildirilmektedir. Bir başka ifadeyle dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü kronik HCV taşıyıcısıdır. Hepatit C infeksiyonu gerek akut gerekse kronik aşamalarında büyük oranda asemptomatik sey-

retmektedir. Akut hepatit C'de iyileşme oranının ancak %15 kadar olması, kalan %85 vakada kronikleşme, siroz ve hepatoselüler karsinoma ilerlemesi nedeniyle önemli bir hastalıktır (1).

Kronik hepatit C tedavisinde standart ilaç olan interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) monoterapisi (6-12 ay, 3-10 MU/haftada üç gün) ile hastaların %15-20'sinde kalıcı HCV-RNA kaybı sağlanır. Bu oran ülkemizde

olduğu gibi genotip 1b ile infekte kişilerin çoğunlukta olduğu popülasyonlarda %10 civarındadır. Kalıcı yanıt oranlarının bu kadar düşük olması yeni tedavi arayışlarına yol açmıştır (2,3).

IFN- $\alpha$  ve ribavirin kombine tedavisi kronik hepatit C tedavisinde önemli bir aşama olmuş ve kalıcı yanıt oranlarında ciddi yükselmeler sağlanmıştır. Poynard ve McHutchinson yaptıkları çok merkezli çalışmalarda, 48 haftalık kombine tedavi ile kalıcı yanıt oranlarının genotip 1 hastalarda %29, genotip non-1 hastalarda da %65'lere yükseldiğini göstermişlerdir (4,5).

IFN- $\alpha$ 2b indüksiyon ve ribavirin kombinasyonu ile ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçların daha ümit verici olması ve o dönemde pegile IFN'lerin ülkemizde henüz kullanımının olamaması nedeniyle biz de kombinasyonun etkinliğini araştırmak amacıyla bu çalışmayı başlattık.

#### MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri yüksek, son üç ay içinde serum HCV-RNA testleri pozitif ve yapılan karaciğer biyopsilerinde kronik hepatit bulguları olan, yaşları 18-60 arasında değişen 34 hasta alındı.

Dekompanse sirozu olanlar, düzenli alkol alanlar, hemoglobin düzeyi erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL'nin altında, lökosit sayısı 3000/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 100.000/mm<sup>3</sup>'ten az olanlar, kronik böbrek hastaları, daha önce organ transplantasyonu yapılanlar, depresyon tanısı alan, epilepsi, kardiyovasküler hastalık, otoimmün hastalığı olanlar tedaviye alınmadı.

Tedavi öncesi bütün hastalardan aydınlatılmış onamları alındı. Bu çalışmada, 22 Eylül 1999-26 Ekim 2002 tarihleri arasında tedavi gören hastalar değerlendirildi.

Hastalara ilk sekiz hafta her gün 5 MU, sonraki 40 hafta haftada 3 MU IFN- $\alpha$ 2b (Intron A, Schering-Plough, Kenilworth, NJ, USA) subkütan ve ribavirin (Rebetol, Schering-Plough, Kenilworth, NJ, USA) 1000-1200 mg/gün (< 75 kg 1000 mg/gün, > 75 kg 1200 mg/gün) peroral 48 hafta boyunca uygulandı.

Tedavinin sekizinci haftasında HCV-RNA negatifliği erken yanıt, 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 altı aylık izlemin sonunda ALT normal ve HCV-RNA negatif ise kalıcı yanıt, yanıtlı hastalarda tedaviden sonraki altı ay içinde ortaya çıkan ALT yükselmesi ve HCV-RNA

pozitifliği nüks, tedavi devam ederken ALT normal ve HCV-RNA negatif olan hastalarda ALT yükselmesi ve HCV-RNA pozitifliği gelişmesi "breakthrough" olarak değerlendirildi.

Hastalar ilk hafta kliniğimizde yatırılarak, daha sonra ayaktan takip edildi. Tedavinin ilk haftasının sonunda ve sonra her ay kontrole çağrıldı. Kontrollerde ALT, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ve hemoglobin, lökosit ve trombosit sayılarına bakıldı. HCV-RNA tedavi öncesi ve tedavinin 8. ve 48. haftalarında ve tedavi sonrası altıncı ayda bakıldı.

Biyokimyasal testler hastanemiz laboratuvarında otoanalizörde (Olympus 5200), hepatit göstergeleri ELISA yöntemiyle (Beckman Coulter Access Immunassay) ve HCV-RNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle (Roche Cobas AmpliCor) bakıldı.

Karaciğer biyopsileri tedavi öncesi yapıldı ve hastanemizdeki tek patoloğ tarafından Knodell yöntemiyle değerlendirildi.

#### BULGULAR

Çalışma popülasyonu 34 naiv (daha önce tedavi almamış) hastadan oluşmaktaydı. İki hasta tedavinin birinci ve beşinci aylarında kendi istekleriyle tedaviyi bıraktıklarından, tedavinin tamamını alan 32 hasta değerlendirmeye alındı. Protokole uygun tedavi alan bu 32 hastadan 21 (%65.6)'i erkek, 11 (%34.3)'i kadındı. Tedavi alan hastalar 26-58 yaş arasında ve yaş ortalamaları 42.3 idi.

Hastaların tümünde özellikle ilk haftalarda ateş, titreme, baş ağrısı gibi grip benzeri yan etkiler görüldü. Tedaviye başlanan üç hastada birinci aydan sonra aşırı halsizlik, iştahsızlık gibi semptomlar nedeniyle tedavi IFN- $\alpha$ 2b 3 MU/gün, haftada üç gün olarak değiştirildi. İki hastada hemoglobin düşüklüğü nedeniyle ribavirin dozu %50 azaltıldı. Ribavirin bu etkisi bir hastada ikinci ayda, bir hastada ise altıncı ayda saptandı. İki hasta ise herhangi bir yan etki olmadan birer hafta ribavirin almadı. Protokolü tamamlayan bir hastada da tedavi sonu kontrolde hipotiroidi geliştiği gözlemlendi.

Sekizinci haftanın sonunda yapılan kontrollerde (erken virolojik yanıt) 19 (%59.3) hastada yanıt alınırken, 13 (%40.7) hastada yanıt alınmadı. Çalışmaya alınan hastalardan 21 (%65.6)'inde tedavi sonu yanıt saptandı. Tedavi sonrası kalıcı yanıtı saptamak için altıncı ayda yapılan tetkiklerde 19 (%59.3) hastada ALT-AST'nin normal değer-



leri ve HCV-RNA negatifliği saptandı. Onbir (%34.3) hastada yanıtızlık saptanırken, 2 (%6.2) hastada tedavi sonrası takiplerde nüks geliştiği gözlemlendi. Erken virolojik yanıt göstermeyen 4 (%12.5) hastada tedavi sonu yanıt gelişti (late responders). Bir (%3.1) hastada "breakthrough" ortaya çıktı (Tablo 1).

Çalışmayı tamamlayan kadın hastalarda 7/11 (%63.6) hem tedavi sonu hem de kalıcı yanıt alınırken, 4/11 (%36.3) yanıt alınmadı. Erkek hastalarda tedavi sonu yanıt 14/21 (%66.6), kalıcı yanıt 12/21 (%57.1), nüks 2/21 (%9.5) oranında görüldü. 7/21 (%33.3) erkek hasta yanıtız olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalardan sadece 9 (%28.1)'u 50 yaşın üzerindediydi. Tedavi sonu yanıtız ve nüks olarak saptanan 13 hastadan 5 (%38.4)'i 50 yaş üzerindediydi.

### TARTIŞMA

IFN'lerin günlük kullanımlarının, haftada üç kez kullanımlarıyla kıyaslandığında hem viral yükü daha hızlı düşürdükleri hem de klinik yanıtı arttırdıkları birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (6-10).

Ancak tedavi süresince günlük ilaç kullanımı yan etkiyi ve maliyeti arttırmaktadır. Bu nedenle tedavinin başlangıçta günlük ve yüksek doz başlanması ve sonrasında klasik tedavi ile 48 haftaya tamamlanması daha mantıklı görülmektedir. Bu amaçla birçok merkez, yapılan viral kinetik çalışmaların sonucunu da dikkate alarak 2, 4, 8, 12 hafta sürelerle indüksiyon tedavisi uygulamışlardır. Ancak iki hafta gibi kısa süreli indüksiyon tedavilerinin yanıtı fazla arttırmadığı, daha yüksek yanıt için daha uzun süreli indüksiyon gerektiği yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır. IFN tedavisi-

ne ribavirin ilavesi özellikle kalıcı yanıtı arttırmaktadır (11-14).

İndüksiyon tedavisi ve ribavirin kombinasyonu ile ilgili literatürde birçok olumlu ve olumsuz çalışma mevcuttur. Örneğin; Şentürk ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, ribavirinle kombine indüksiyon tedavisinin erken yanıt ve kalıcı yanıtta tek başına indüksiyon tedavisine üstünlüğünü (%52'ye karşın %36 ve %39'a karşın %17) göstermişlerdir (15). Bir başka çalışmada, Van Vlietberghe ve arkadaşları 454 naiv hastada 48 haftalık kombinasyon tedavisi ve sekiz hafta indüksiyonlu kombinasyon tedavisini kıyaslamışlar ve erken virolojik yanıtın kombinasyon tedavisinde iyi olmasına rağmen (%66 vs. %47), tedavi sonu ve kalıcı yanıtın farklı olmadığını (%53 vs. %50, %41 vs. %33) bulmuşlardır (16). Bu iki çalışmanın ortak yanı bizim bulgularımıza kıyasla kalıcı yanıt oranlarının düşüklüğüdür.

Perez ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmayla, ribavirinle birlikte indüksiyon tedavisinin kullanımının özellikle genotip 1'de ve yüksek viral yükte daha etkili olduğunu göstermişlerdir (17).

Akbar ve arkadaşlarının Suudi Arabistan'da yaptıkları bir çalışmada, bir aylık indüksiyon tedavisi + ribavirin tedavisiyle elde ettikleri sonuçlar standart IFN + ribavirin tedavisiyle kıyaslandığında tedavi sonu yanıt %48.7'ye karşın %40.7, kalıcı yanıt ise %36.2'ye karşın %18.5'tir. Bu çalışmacıların bulguları indüksiyon tedavisinin kalıcı yanıtı arttırdığı yönündedir (18).

Bizim elde ettiğimiz yüksek tedavi sonucu (%65.6) ve kalıcı yanıt (%59.3) oranları, genel olarak literatürde yapılan benzer çalışmalardan daha yüksektir. Özellikle kalıcı yanıt oranında bu farklılık daha belirgindir. İndüksiyon tedavisinin uzun tutulması (iki ay), tedaviye uyumun yüksek olması, tedavi grubunda sirozlu hastaların olmaması ve yaş ortalamasının düşük olmasının bu yüksek tedavi başarısında rolü olduğu düşüncesindeyiz.

### KAYNAKLAR

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SL, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-68.
2. Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomised trials in treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778-89.

**Tablo 1.** IFN- $\alpha$ 2b indüksiyon ve ribavirin tedavisi sonuçları.

Yaş	26-58 (ortalama 42.3)
Kadın/erkek	11/21
Erken virolojik yanıt	19 (%59.3)
Tedavi sonu yanıt	21 (%65.6)
Kalıcı yanıt	19 (%59.3)
Yanıtız	11 (%34.3)
Nüks	2 (%6.2)
"Breakthrough"	1 (%3.1)

3. Nguyen MH, Wright TL. Therapeutic advances in management of hepatitis B and hepatitis C. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 593-601.
4. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al; for the International Hepatitis Interventional Group (IHIT). Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
5. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, et al; for the hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alpha 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
6. Lam NP, Neumann AU, Gretch DR, et al. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alpha therapy. *Hepatology* 1997; 26: 226-31.
7. Fried MW, Shiffman M, Sterling RK, et al. A multicenter, randomized trial of daily high-dose interferon-alpha 2b for the treatment of chronic hepatitis c: Pretreatment stratification by viral burden and genotype. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3225-9.
8. Adams G, Casey DL, Trivendi M, et al. High dose induction therapy with interferon alpha-2b for chronic hepatitis C patients unresponsive to conventional therapy. *Hepatology* 1996; 24: 273 A. Abstract 587.
9. Cotler SJ, Gretch DR, Carithers RL Jr. Efficacy of escalating to daily interferon dosing in patients who do not respond to intermittent dosing regimens. *Hepatology* 1996; 24: 400 A. Abstract 1095.
10. Nakamura H, Ito H, Kimura Y, et al. The importance of initial daily administration of interferon alpha for the eradication of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C: A multicenter randomised trial. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1045-55.
11. Kotzev I, Ivanova I, Atanassova M, et al. High initial dose combination regimen with interferon-alpha and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 463-6.
12. Carlson T, Weiland O, Reichard O. Viral kinetics and treatment response in patients with hepatitis C during induction and standard interferon therapy in combination with ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1228-34.
13. Di Marco V, Ferraro D, Almasio P, et al. Early viral clearance and sustained response in chronic hepatitis C: A controlled trial of interferon and ribavirin after high-dose interferon induction. *J Viral Hepat* 2002; 9: 354-9.
14. Vrolojik JM, Bekkering FC, Brauwer JT, Hansen BE, Schalm SW. High sustained virological response in chronic hepatitis C by combining induction and prolonged maintenance therapy. *J Viral Hepat* 2003; 10: 205-9.
15. Şentürk H, Ersöz G, Özaras R, et al. Interferon alpha 2b induction treatment with or without ribavirin in chronic hepatitis C, a multicenter, randomized, controlled trial. *Digestive Diseases and Sciences* 2003; 48: 1124-9.
16. Van Vlierberghe H, Leroux-Roels G, Adler M, et al. Daily induction combination treatment with alpha 2b interferon and ribavirin or standard combination treatment in naive chronic hepatitis C patients. A multicenter randomised controlled trial. *J Viral Hepat* 2003; 10: 460-6.
17. Perez R, Jimenez M, Crespo J, et al. Comparative study of an induction dose of interferon-alpha 2b with ribavirin compared with standard combined treatment in naive patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2003; 10: 437-45.
18. Akbar HO. Effect of induction therapy on hepatitis C. *Saudi Med J* 2003; 24 (Suppl 2): 141-2.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Nihal PİŞKİN

1. Cadde 14. Sokak No: 50/4

Bahçelievler, ANKARA

e-mail: drettem42@hotmail.com