

HEPATİT C TEDAVİSİNDE YENİLİKLER

Hakan Şentürk, Ali Mert

ÖZET

Toplum sağlığı için önemli bir tehdit olan hepatit C'nin tedavisi son yıllardaki pek çok çalışmanın konusu olmuştur. Olguların çoğunda subklinik seyir izleyen akut hepatit C'de % 75 kronikleşme söz konusudur. Kronik hepatit C, yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Global olarak olguların % 30'unda siroza ilerleme olmaktadır. İnfeksiyöz ajanın alınmasından 10-15 yıl sonra kronik hepatit, 20 yıl sonra siroz, 30 yıl sonra ise hepatoselüler karsinom ortaya çıkabilmektedir. Tedavide en etkili ajan interferon-alfa'dır. Bu ajanın haftada 3 kez 3 MU olarak 6 ay kullanılmasıyla elde edilen ortalama kalıcı yanıt oranı % 20'dir. Aynı dozla 12 aylık tedavinin daha başarılı olduğu iddia edilmektedir. Yanıtsız veya nüks olgularda doz artırımının yararı olmadığı düşünülmektedir. Genotip 1 ile infekte olanların ve tedavi öncesi serum HCV-RNA düzeyi yüksek olanların tedaviye iyi yanıt vermedikleri bilinmektedir. Karaciğerde fibroz ne kadar ileri derecede ise tedaviye yanıt da o kadar kötü olmaktadır. Tedaviye yanıtı etkileyen en önemli parametre infeksiyonun yaşıdır. Erken tedavide başarı oranı yüksektir. Akut hepatit C'de 3 aylık tedavi ile, olguların çok önemli bir kısmında, virus elimine edilmektedir. Interferon-alfa'nın Ribavirin ile kombine kullanımıyla kalıcı yanıt oranının % 40-50'ye yükseldiği bildirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit C, Tedavi

Hepatit C'nin doğal seyri

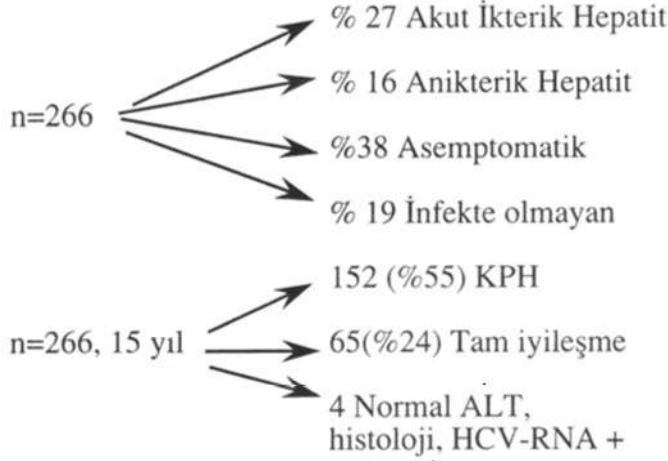
Hepatit C infeksiyonu, akut devrede, genellikle anikterik ve çoğu zamanda subklinik seyrettiği için, tanısını, genellikle kronik devrede koymaktayız. Toplumda bu infeksiyonun çok yaygın olduğunu ve bizim tanısını koyabildiğimiz kronik C hepatitlerinin, varolanların ancak % 1'ini oluşturduğunu tahmin etmekteyiz.

Hepatit C'nin bulaşma yolları da halen sis perdesi ardındadır. Her ne kadar bu ajanın HCV ile kontamine kan ve kan ürünlerinin tatbiki ile bulaştığı konusunda şüphe yoksa da, kronik hepatit C (KHC) tanısı konulan hastaların önemli bir kısmında bu şekil bir uygulama hikayesi yoktur(1). Almanya'da, daha sonra HCV ile kontamine olduğu anlaşılan, Rho(D) immunglobulini uygulanan 266 genç kadının % 27'sinde akut ikterik hepatit, % 16'sında anikterik hepatit, % 38'inde subklinik hepatit ortaya çıkarken % 19'u infekte olmamıştır(2), (Şekil 1). HCV ile kontamine iğnenin kazai olarak batması ile infeksiyon oluşma riskinin % 5'in altında olduğu bilinmektedir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada 122 kronik C hepatitli hastanın 309 aile bireyinden 5'inde(% 1.6) HCV infeksiyonu saptan-

mış, ve bunlardan genotipleme yapılan 3 indeks-aile bireyi çiftinde aynı genotip bulunmuştu. Bu oran, kan nakli merkezimizden alınan donör popülasyonundaki % 0.8'lik orana göre anlamlı olarak yüksektir. 93 KHC'li hastanın eşlerinden ancak birinde(% 1.1) HCV infeksiyonu saptandı. Bu veriler aile-içi bulaşmanın söz konusu olabileceğini, ancak riskin çok düşük olup HBV infeksiyonundaki aile-içi bulaşmayla karşılaştırılmaz durumda olduğunu göstermektedir(3,4). Sonuçta denilebilir ki: HCV infeksiyonunun bulaşması HBV infeksiyonuna kıyasla çok daha güçtür. Muhtemelen bulaşan viral kantite arttıkça, infeksiyon riski de artmaktadır.

Akut HCV infeksiyonunun olguların % 70-80'inde kronikleştiğini biliyoruz. Yukarıda söz edilen Rho(D) immunglobulini ile bulaşmada, 15 yıl içinde olguların % 24'ünde tam iyileşme saptanmıştır(2), (Şekil 1). Genel olarak, akut hepatit C olgularının en az % 20'sinin tam iyileşmeyle sonuçlandığını söyleyebiliriz.

KHC'nin doğal seyri konusundaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Transfüzyon sonrası KHC oluşan 258 kişiyi, transfüzyon yapıp KHC gelişmeyen 984 kişiyle karşılaştıran bir çalışmada, 18



Şekil 1. Daha sonra HCV ile kontamine olduğu anlaşılan Rho (D) immunglobulin uygulandı 266 kadına ait veriler

Müller R. J Hepatol 1996; 24(Suppl 2): 52-54

yıllık izlemede(takibe başlandığında ortalama yaş: 50), her iki grupta ölüm oranı % 51 bulunmuştur (5). İlk grupta karaciğere bağlı ölüm nedenleri, ikinci gruba göre, hafifçe, daha sıktır(% 3.3 vs. % 1.6). Yine yukarıda söz edilen, HCV ile kontamine Rho(D) immunglobulinini uygulanan 226 olgunun 15 yıl sonraki kontrollerinde % 55'inde kronik persistan hepatit(KPH) saptanmış, kronik aktif hepatit(KAH) veya siroz'a rastlanmamıştır(2). Madalyonun öteki yüzündeki bir çalışmada ise post-transfüzyon KHC ile başvuran 131 hastanın(ortalama yaş: 57) % 21'inde KPH, % 23 KAH, % 51 siroz, % 7 hepatoselüler karsinom(HSK) saptanmış, 4 yıllık izlemede hastaların % 15'i karaciğer hastalığı nedeniyle kaybedilmiştir(6). Bu çalışmada, transfüzyon ile HCV alınmasından itibaren, kronik hepatitin 13.7+10.9 yıl, kronik aktif hepatitin 18.4+11.2 yıl, sirozun 20.6+10.1 yıl, HSK'un ise 28.3+11.5 yıl içinde geliştiği hesaplanmıştır. Çeşitli verilerin ortalaması göstermektedir ki: KHC'de, hayat boyu, % 30'a varan siroz riski söz konusudur. HCV'ne bağlı sirozda % 8.8/yıl HSK riski olduğu bildirilmektedir(7). Çeşitli merkezlerde tüm dekompanse sirozların % 20-40'ının, HSK olgularının ise % 20-80'inin nedeni olarak HCV bulunmuştur. Kliniğimizde ise, 1992-1996 arasında, bu oranlar sırasıyla, % 17 ve % 24'dür. Sonuçta KHC'nin yavaş ilerleyen, ancak olguların % 25'inde siroz ve HSK gibi ciddi sonuçlar yaratan bir hastalık olduğunu söyleyebiliriz.

HEPATİT C TEDAVİSİ

1996 yılı itibarıyla "Hepatit C tedavisi = İnterferon-alfa(IFN- α)" demek yanlış olmaz. Son zamanlarda IFN- α 'nın "Ribavirin" isimli nükleosid analogu ile kombine edilmesiyle alınan sonuçların oldukça ümit verici olduğu görülmektedir.

SABİT DOZ

IFN- α tedavisinin dozu ve süresini optimize etme yolunda çok sayıda, ve geniş hasta gruplarını içeren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarının sonuçları Şekil 2'de özetlenmiştir. Poynard'ın çalışması optimal doz ve sürenin sırasıyla 3 MU, haftada üç kez(hük), ve 18 ay olduğunu göstermektedir(8). Craxi, ilk 2 ay 5 MU, hük daha sonra 3 MU hük IFN- α uygulanan hastalarda, tedavinin 6 ayda kesilmesi ile 12 aya uzatılması arasında kalıcı yanıt(KY) yönünden anlamlı fark bulunmadığını bildirmiştir(9). Hastaların çoğunda genotip 1 bulunan bir diğer çalışmada ise 12 ay süreyle 3 MU, hük, ile aynı süreyle 6 MU hük IFN- α uygulananlar arasında KY açısından anlamlı fark bulunmuştur(% 8 vs. % 30), (10). Diğer bazı çalışmalar ise 10 MU'lik dozun 3-6 MU ile anlamlı farkının olmadığını, ve bazı hastalarda 1.5 MU gibi düşük dozlarla bile sonuç alınabildiğini göstermişlerdir(11-13). Türk çok merkezli çalışmasında 6 ay ile 12 ay tedavi uygulananlar arasında KY açısından

		Geçici yanıt %	Kalıcı yanıt %
3 MU, 6 ay (n=303)	Tedavi kesiliyor	%30	%8
	+1 MU, 12 ay	%27	%9
	+3 MU, 12 ay	%45	%22
Poynard et al. N Eng J Med. 1995; 332: 1457-62.			
n=116 (gen I)	5 MU, 2 ay + 3 MU, 6 ay		%18.3
	5 MU, 2 ay + 3 MU, 10 ay		%18.2
Craxi et al. J Hepatol 1996; 24: 539-46.			
n=80	6 MU, 12 ay		%30
	3 MU, 12 ay		%8
Ascione et al. AASLD 1994; A234.			

Şekil 2. IFN- α tedavisinin sonuçları

	n	Kalıcı yanıt %
Uzunalimoğlu ve ark. Gastroenteroloji 1992; 3: 477-82	38	%42
Ersöz ve ark. Gastroenterohepatoloji 1995; 6: 113-118	19	%16
Kaymakoğlu ve ark. Gastroenterohepatoloji 1995; 6:107-12	20	%15
Şentürk ve ark. Mediteranean Chem Congress 1996: A 395	40	%20
Çok merkezli, UEGW 1996	108	%18
Toplam ve ortalama	225	%22

Şekil 3. Türkiye'de çok-merkezli çalışmaların sonuçları.

anlamli fark bulunmamıştır(14). Beşyüze yakın batı Avrupa kökenli hastaya ait sonuçları içeren bir derlemede ortalama KY oranının % 21 olduğu, bildirilmektedir. Bunların çoğu standart tedavi(3 MU, hük, 6 ay) uygulanan hastalardır(15).

Ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları da ortalama % 22(15-42)'lik bir KY oranını ortaya koymaktadır(14,16-19), (Şekil 3).

Günümüzde, eğer sabit doz uygulanacaksa, en optimal rejim 12 ay süreyle 3 MU hük, gibi görünmektedir.

DOZ TİTRASYONU

Son yıllarda popülerite kazanan bir diğer uygulama metodu, doz titrasyonudur. Burada, 4.5-6 MU hük ile tedaviye başlanmakta ve serum ALT düzeyi normal sınırlar içine düştükten sonra(eğer düşerse), IFN- α dozu serum ALT düzeyini normal sınırlar içinde tutacak en düşük düzeye titre edilmektedir, ki bu 1.5-3 MU hük gibi bir dozdur, ve bu tedavi 12 aya tamamlanmaktadır. Bu uygulamanın KY oranını arttırdığını veya daha ekonomik olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(20,21). Bir diğer ça-

lişmada ise HCV-RNA sirkülasyondan kayboluncaya kadar(birer aylık aralarla üç kez konfirmasyon) sabit doz(hergün) uygulanmış, bilahare titrasyona gidilmiş ve nüksün sabit doza göre çok daha az olduğu bildirilmiştir(22). Aslında, hergün IFN uygulanmasının haftada üç kez(hük) uygulamaya üstünlüğü olmadığı ortaya konulmuştur(23).

Aslında genel görüş tedaviye başlandıktan sonra 1. ayın sonunda sirkülasyonda HCV-RNA'sı kaybolmamış veya 2. ayın sonunda serum ALT düzeyi normal sınırlar içine inmemiş olan bir kişide KY olasılığının % 5 olduğu yolundadır. Dolayısıyla 1. veya 2. ay sonunda kimlerin tedaviye yanıt vereceği zaten anlaşılabilir olmaktadır. Bundan sonra yanıtlılarda titrasyona gidilmesi, yanıtızlarda ise alternatif tedavi metodlarının aranması rasyonel olabilir. Ancak şu ana kadarki veriler titre edilen doz ile tedavi konusunda karara varabilmek için yetersizdir.

YANITSIZ VEYA NÜKS VAKALARDA DOZ ARTTIRIMI YARARLI MI?

Çeşitli çalışmalar göstermektedir ki: standard tedavi(3 MU hük, 6 ay)'ye yanıt vermeyen hastalarda doz arttırımı ancak hastaların % 5'inde KY ile sonuçlanmaktadır(14,24-26). 10 MU, hük gibi dozlara çıkılanların % 25'inde yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesmek zorunda kalınmaktadır. Dolayısıyla yanıtızsız veya nüks vakalarda doz arttırımının etkisi marjinaldir, ve 10 MU, hük gibi dozlarda yan etkiler intolerabl hale gelebilmektedir.

PREDİKTİF FAKTÖRLER

IFN- α tedavisine kimlerin yanıt verme ya da vermeme olasılığının yüksek olduğunu, tedavi öncesinde bazı klinik ve patolojik kriterlerle belirleme arzusu pek çok çalışmanın konusu olmuştur. İki faktörün yüksek prediktif değeri olduğu kuşkusuzdur: 1. Genotip, 2. Serum HCV-RNA düzeyi(27). Standard tedavi ile, Genotip 1'de KY oranının % 14, Genotip 2,3, ve mikst tipte ise % 40-50 arasında olduğu bildirilmektedir(15). Serum HCV-RNA düzeyi ne kadar yüksekse KY oranı o kadar düşüktür. 2×10^6 eq/ml'nin üzerindeki serum viremi düzeylerinde standard IFN- α tedavisi ile KY ihtimalinin olmadığı iddia edilmektedir(28). Dolayısıyla, tedavi öncesinde ve belki de tedavi seyrinde serum HCV-RNA düzeyinin ölçülmesi oldukça yol göstericidir. Serum HCV-RNA düzeyi için "Quantiplex"

ve "Amplicor" sistemleri kullanılmaktadır.

Virusun "hypervariable" bölgesinde yüksek sekans değişkenliği olumsuz bir parametre olarak bildirilmiştir(29). Sekans değişkenliği ile infeksiyonun yaşı arasında, muhtemelen, doğrusal bir ilişki mevcuttur. Uzak Doğu'daki bazı çalışmalarda NS5A bölgesinde kodon 2218'de aminoasit residüsü olarak histidin bulunan genotip 1b virusla infekte olanların yanıtızsız oldukları, yine bu genotipin HCV-J (doğal tip) alt tipinin tedaviye genellikle dirençli olduğu, buna karşılık, mutant tipler infekte olanların tedaviye daha iyi yanıt verdiği, bildirilmiştir(30,31).

Hastanın yaşının 40-45'in üzerinde olmasının tedavi sonucuna olumsuz etkisi olduğunu bildiren çalışmalar varsa da(15,32), bizim klinik gözlemlerimiz bunu doğrulamamaktadır. Hastanın yaşından daha önemlisi infeksiyonun yaşı olsa gerektir. HCV'nin alınması ile tedavi arasındaki süre ne kadar uzunsa yanıt o kadar kötüdür.

Karaciğerdeki histolojik bulguların tedavinin sonucu üzerinde çok önemli etkisi olduğu tartışmasızdır. Çeşitli çalışmalar, kronik hepatit bulunan hastalarda KY oranını % 20-35 olarak bildirirken bu oran, siroz bulunanlarda % 5-10'a düşmektedir (15,32).

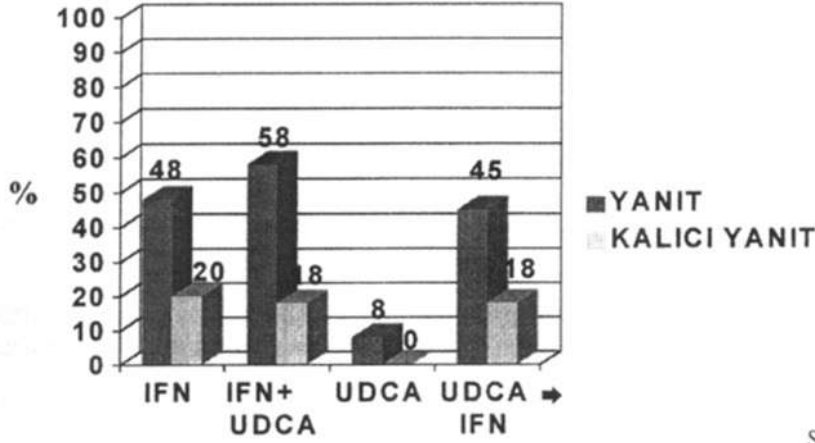
Hastanın cinsinin ve bulaşma yolunun tedavi sonucu üzerinde etkisi olmadığı bilinmektedir. Hastanın obez olmasının ise olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir.

Tedavi öncesi fibroz skorunun derecesi ile tedaviye yanıt arasında ters korelasyon olduğu bildirilmektedir(19).

Karaciğer demir konsantrasyonu ve serum ferritin konsantrasyonu yüksek olanların da tedaviye iyi yanıt vermedikleri iddia edilmektedir. Ancak flebotomi ile bu olumsuzluğun düzeltilemediği bildirilmektedir(33-35).

ANTI-HCV +, SERUM TRANSAMİNAZ DÜZEYLERİ NORMAL OLAN KİŞİLER

Kan merkezlerinde potansiyel donörlerin Anti-HCV için araştırılmaya başlanmalarını takiben, bu şekilde prezante olan hastaların sayısı da süratle artmaktadır. Prieto, 97 kişide yaptığı histolojik çalışmada % 2 normal, % 22 minimal hepatit, % 41 KPH, ve % 33 KAH saptamıştır(36). Buna karşılık Shindo, 21 kişinin ikisinde normal histoloji bulunken, 19'unda minimal hepatit/KPH saptamış, KAH'a rastlamamıştır(37). Aslında bu koşullardaki transaminaz değerlerini statik olarak düşünmek



Şekil 4. Türk-çok merkezli çalışmasının sonuçları

yanlıştır. 1-3 yıllık izlemede, hepatit bulgusu olanların % 80'inde transaminazların yükseldiği bildirilmiştir(38). Bir başka çalışmada 17 yıllık izlemede başlangıçta hafif-orta nekroinflamasyonu olanların % 30'unun siroza ilerlediği bildirilmiştir (39). Minimal hepatit olgularının bir kısmının dahi siroza ilerleyebildiği iddia edilmektedir(40).

Bu kişilerin, % 65'inde HCV-RNA'nın pozitif bulunduğu ve bunların histolojik olarak çeşitli derecelerde hepatit bulgusu gösterdikleri saptanmıştır(36).

Serum transaminaz değerleri normal olan bu kişilerde IFN- α tedavisinin etkinliğinin transaminazları yüksek olanlardan farklı olmadığı bildirilmektedir(41)

Genel görüş, minimal hepatit bulgusu olanların transaminaz değerleri açısından 6 ay, histolojik bulgular açısından ise 2-3 yıllık aralarla izlenmelerinin uygun olacağı şeklindedir(42).

AKUT HEPATİT C

Yukarıda da belirttiğimiz gibi, hepatit C'yi genellikle akut safhada saptayamamaktayız. Saptayanların yaptığı çalışmalar IFN- α tedavisinin çok başarılı olduğu ve optimal doz ve sürenin 3 MU hük, ve 3 ay olduğu şeklindedir(44). Bizim böyle bir uygulamamızda 64 yaşındaki hastada 1 haftalık tedavi ile serum transaminaz değerleri 600-700 U/ml'den normal sınırlar içine inmiş ve 3 ay sonunda tedavi kesildikten sonraki 18 ayı aşan izlemede nüks saptanmamıştır. İğne batması kazasına maruz kalanlarda da ALT açısından izleme, ve yükseklik saptanır saptanmaz IFN- α tedavisi başlanması gerektiği konusunda fikir birliği vardır.

ÇOCUKLARDA HEPATİT C

Bu konudaki bir çalışmada, 2-14 yaş arası 27 çocuk, 12 ay 5 MU hük ile tedavi edilmiş, ve % 31 oranında kalıcı yanıt elde edilmiştir(45).

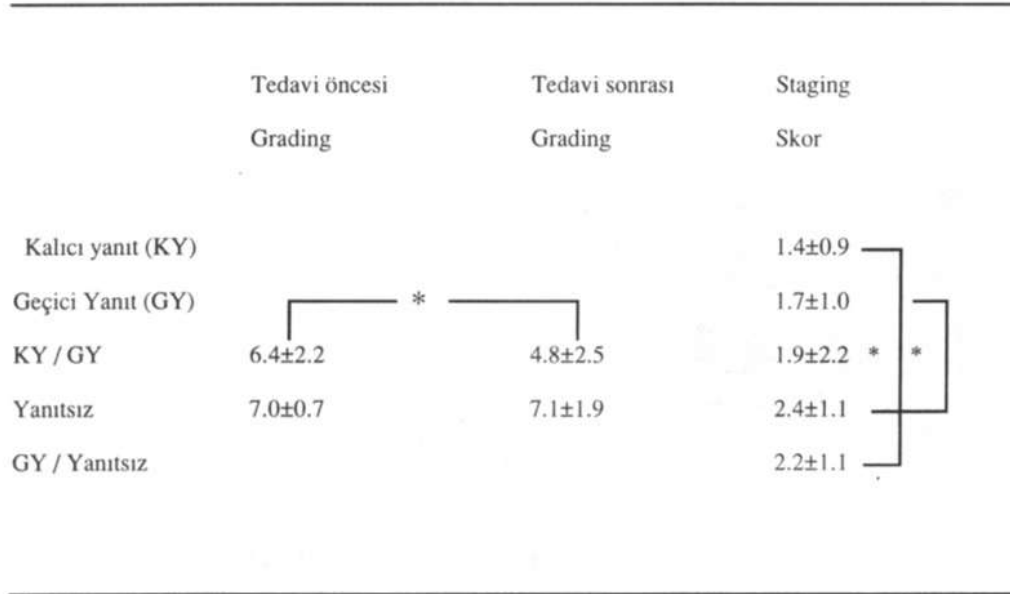
MUTAD DIŞI YAKLAŞIMLAR

İnterferonun, doz kademeli olarak düşürülerek kesilmesinin nüks oranını azalttığı iddia edilmiştir: 6 ay 5 MU hük IFN- α tedavisinin ani olarak kesilmesinde nüks oranının % 90 olduğu, buna karşılık doz azaltılarak kesilenlerde bunun % 60'a indiği bildirilmiştir.

Kronik hepatit B'de, özellikle serum ALT düzeyi düşük olanlarda 3 hafta prednisolon tedavisi uygulanıp 4 hafta istirahat periyodundan sonra IFN- α başlanılanlarda yanıt oranının anlamlı olarak yükseldiği yolundaki başlangıç verileri, pek çok diğer çalışmada desteklenmemiştir. Aynı sistemi KHC'de deneyen bir çalışmada da anlamlı bir yarar saptanmamıştır(46).

IFN- α ile Ursodeoksikolik asid(UDKA) veya non-steroidal antiinflammatuvar(NSAID):

UDKA'nın tek başına kullanımında dahi serum ALT düzeyini anlamlı olarak düşürdüğü, IFN- α ile kombine kullanılmasında ise nüksü geciktirdiği iddia edilmiştir(47-49). Nihayet bu konudaki kapsamlı bir çalışma, UDKA'in, tek başına, KHC'de etkisiz olduğunu, kombine kullanımda ise IFN- α ya bir katkısı olmadığını göstermiştir(15), (Şekil 4). NSAID + IFN- α kombinasyonu ile IFN- α yanıtızların % 25'e varan oranında yanıt alınabildiği, ve bu kombinasyonun naive hastalarda da tek başına IFN kullanımına göre daha başarılı olduğunu



Şekil 5. IFN-α tedavisinin histolojik sonuçları

bildiren çalışmalar vardır(50,51). Karaciğer Araştırmaları Derneğinin bu alanda yürüttüğü çok-merkezli çalışma bu konuya kesin bir yanıt getirecektir.

MUTAD-DIŞI HASTA GRUPLARI

Terminal renal yetersizlikte IFN-α tedavisi:

Bu konudaki iki çalışma bu hastalarda tedaviye yanıtın beklenenden de iyi olduğunu(!) göstermiştir. % 70-100 oranında kalıcı yanıt alınanların yarısında renal transplantasyon yapılmış, ve resipiyentlerde nüks olmadığı iddia edilmiştir(52,53). Bu sonuçlar, ister istemez, "too good to be true" özdeyişini akla getirmektedir.

Karaciğer transplantasyonu ve Hepatit C

KHC nedeniyle gelişen terminal hepatik yetersizlik için yapılan karaciğer transplantasyonu sonrasında hastaların % 100'ünde vireminin geri döndüğü, transplantasyonu izleyen 5 yıl içinde % 33-56'sında KHC, % 8-20'sinde ise siroz geliştiği bildirilmiştir(54). Transplantasyon sonrası KHC için IFN-α tedavisi uygulanan 14 hastanın, ancak birisinde kalıcı yanıt elde edilmiş, red ortaya çıkan 5 hastanın 3'ünde retransplantasyon gerekmiştir(55).

Otoimmün işaretleyiciler bulunan KHC hastalarında IFN-α tedavisi:

Bu konudaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. 12(3 erkek 9 kadın) anti-LKM + hasta prednisolon ile tedavi edildiklerinde hepsinde alevlenme olmuş. Takiben IFN-α tedavisi ile hepsinde kontrol sağlanmıştır(56). İlginç olarak, bu çalışmadaki hastaların çoğunda otoimmün antikor titreleri oldukça yüksektir. Bir diğer çalışmada ise otoimmün işaretleyiciler bulunan 7 kadında IFN-α tedavisi ile alevlenme olmuş, ve prednisolon ile başarı sağlanmıştır(57). Burada hastaların tümünde otoimmün karaciğer hastalıklarında daha sık rastlanan DR 3,4 veya Drw52 gibi doku grupları tesbit edilmiştir. Bu iki çalışmada da hastaların gamma-globulin düzeylerinde bariz bir yükseklik olmadığı bildirilmiştir.

SORULAR

IFN-α ya geçici yanıtın anlamı ne?

IFN-α tedavisine hastaların yarısında yanıt alındığı, ancak bunların yarısından fazlasında nüks olduğunu bilmekteyiz. Bu hastalar, yanıtsızlardan ziyade kalıcı yanıtlılara daha yakındırlar ve bunlardaki histolojik gerileme ile KY'ları arasında anlamlı fark bulunmamıştır(15), (Şekil 5). Genel gö-

Naive hastalar	→	1.5 mg/Kg/gün ribavarin	KY
	→	IFN 3 MU, 6 ay	0
	→	IFN +Ribavarin	%13
			%47

Chemello et al J Hepatol 1995; 23(Suppl 2): 8-12.

Interferona yanıtızsız (n=14)	→	Kombinasyon	0
Interferon sonrası nüks (n=16)	→	Kombinasyon	%47, KH:%67, Siroz: % 17.

Brillanti et al. J Hepatol 1995; 23(Suppl 2): 13-16

IFN'a yanıtızsız (n=10)	→	Kombinasyon	%30
IFN sonrası nüks (n=10)	→	Kombinasyon	%100

Schvarcz et al. İsvaç deneyimi, J Hepatol, 1995; 23(Suppl 2): 17-21

Şekil
6.Ribavirin tek başına ve INF-α ile kombine olarak kullanımına ait sonuçlar

rüş, nüks olguların herhangi bir şekilde tedaviye (ör. Ribavirin + IFN-(kombinasyonu) tam yanıt verme olasılıklarının yüksek olduğu yolundadır.

IFN-α tedavisi hepatoselüler karsinom (HSK) riskini azaltıyor mu?

Bu konudaki iki, kapsamlı çalışma, IFN-α tedavisinin tedaviye yanıtızsız olanlarda dahi HSK riskini azalttığını göstermiştir(58,59). Ortalama 5 yıllık izlemede, tedavi edilenlerin % 4'ünde, buna karşılık tedavi edilmeyenlerin % 38'inde HSK geliştiği bildirilmiştir(58).

IFN-α + RİBAVİRİN KOMBİNASYONU

Bir nükleozid analogu olan ribavirinin IFN-α ile kombinasyonu KHC tedavisinde en umut verici yaklaşım gibi görünmektedir. Daha önce tedavi görmemiş(naive) hastalarda 6 ay süreyle 15 mg/Kg/gün ribavirinin tek başına uygulanmasıyla kalıcı yanıt oranı % 0, tek başına 3 MU hük IFN-α ile KY % 13 bulunurken, kombine tedavi uygulananlarda bu oran % 47 olarak bulunmuştur(60). Nüks olgulara kombinasyon tedavisi uygulandığında da % 47 oranında KY< KH olanlarda % 67, sirozlu-larda % 17) elde edildiği bildirilmektedir(61). IFN-α ya yanıtızsızlarda kombinasyon fazla başarılı değildir. Ancak bunlarda dahi kombinasyonla % 30 KY bildirenler vardır(62). Bu üç çalışmanın sonuç-

ları Şekil 6'da özetlenmiştir. Enteresan olarak, aslında bir anti-viral ajan olan bu ilaç, tek başına kullanımda viral aktiviteyi ortadan kaldıramamakta ancak serum ALT düzeyini normal sınırlar içine indirebilmektedir. Bu etki de tedavi kesildikten hemen sonra ortadan kalkmaktadır(63). Son zamanlarda uzun süreli tek başına kullanımla KY elde edilen hastalar olduğu bildirilmektedir, ancak yayınlanmış veri yoktur. Bu kombinasyonun yanıtızsız ve nüks olgulardaki etkinliğini araştıran ülkemizin de içinde bulunduğu çok-uluslu bir çalışma başlamak üzeredir.

SONUÇLAR

- 1- Toplumda HCV ile kronik olarak infekte olan kişilerin ancak % 1'ini tesbit edebiliyoruz, ve bunların çoğu tesadüfi. Halen Fransa'da yürütülmekte olan genel toplumda HCV taraması bu oranı yükseltmeyi amaçlıyor.
- 2- Akut hepatit C olgularının en az % 20'si spontan olarak iyileşiyor. Kronikleşenlerde olay yavaş olarak ilerliyor. Ancak hastaların en az % 20'sinde siroz ve hepatoselüler karsinom gibi ciddi sonuçlar ortaya çıkabiliyor. Günümüzde tüm dekompanse sirozların dörtte birinde, ve tüm hepatoselüler karsinomların yarısında etyolojik neden

- KHC.
- 3- Hepatit C tedavi edilmeli. HCV'nun alınması ile tedavi arasında geçen süre ne kadar kısa ise tedaviye yanıt o kadar iyi. Histolojik bulgusu minimal hepatit olan hastalar, eğer hastalık progresyon göstermiyorsa, tedavisiz izlenebilir.
 - 4- IFN- α nın kalıcı etkinliği % 10-20 arasıdır. Ribavirin kombinasyonu ile bu oran % 40-50'ye çıkabiliyor. IFN- α tedavisi sonrası nüks olguların, büyük bir kısmında, ve tedaviye yanıtız olguların da bazılarında bu kombinasyonla kalıcı yanıt elde edilebiliyor.
 - 5- HCV ile infekte olduğu anlaşılan tüm hastalar bir Hepatoloji Merkezi'ne sevk edilmelidirler. Bu merkezin yapısı içinde, hepatolog, konuyla ilgili infeksiyon hastalıkları uzmanı ve mikrobiyolog, ve hepatopatolog bulunmalıdır.
 - 6- Ülkemizdeki tüm tedavilerin belirli(mümkünse çok merkezli: ulusal veya uluslararası) protokoller dahilinde yapılması gerekir.

KAYNAKLAR

- 1- Şentürk H, Sonsuz A, Özdemir S, ve ark. Çeşitli karaciğer hastalıklarında ve yüksek risk gruplarında anti-HCV prevalansı. *Gastroenteroloji* 1991; 2: 334-337.
- 2- Müller R. The natural history of hepatitis C: clinical experiences. *J Hepatol* 1996;24(Suppl 2):52-54.
- 3- Seyhan EC, Mert A, Otağ F, Şentürk H. Hepatit C Virusunun aile içi geçişi. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu. P-68, 7-9 Kasım 1996, Anakara.
- 4- Mert A, Tabak F, Şentürk H ve ark. Hepatit B virusunun aile içi geçişi. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu. P-29, 7-9 Kasım 1996, Ankara.
- 5- Seeff L, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327:1906-11.
- 6- Tong M, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-6.
- 7- Oka K, Kurioka N, Kim K, et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990; 12:680-87.
- 8- Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1457-62.
- 9- Craxi A, Di Marco V, Lo Iacono O, et al. Transfusion-associated chronic hepatitis C: alpha-n1 interferon for 6 vs. 12 months. *J Hepatol* 1996; 24:539-46.
- 10- Ascione A, De Luca M, Canestrini C. Three versus six MU interferon-alfa-2b in the therapy of hepatitis C virus-related chronic liver disease: randomized multicenter study. *Gastroenterology* 1994; 106(Suppl):A234.
- 11- Hokazaki Y, Shirshama T, Katou M, Nakagawa K, Oba K, Mitamura K. A controlled study to determine the optimal dose regimen of interferon- α 2b in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1246-49.
- 12- Tassopoulos NC, Karvountzis G, Toulomi, et al. Comparative efficacy of a high or low dose of interferon-(2b in chronic hepatitis C: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1734-38.
- 13- Sanchez-Tapias JM, Planas R, Fornis X. Low-dose alpha-interferon therapy can be effective in chronic active hepatitis C. Results of a multicenter randomized trial. *Gastroenterology* 1995;106(Suppl):A1162.
- 14- Senturk H, Uzunalioglu O, Batur Y. UDCA alone or in combination with interferon-(, in the management of chronic HCV infection. *Gut* 1996; 39(Suppl 3):A113.
- 15- Simmonds P, Mellor J, Craxi A, et al. Epidemiological, clinical, and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. *J Hepatol* 1996;24:517-24.
- 16- Uzunalioglu Ö, Dönderici, Karayalçın S, et al. Interferon treatment in chronic hepatitis C. *Türk J Gastroenterol* 1992;3:477-482.
- 17- Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y, Türkoğlu S, ve ark. Kronik C hepatitinde interferon tedavisi: Histopatoloji, aminotransferaz seviyeleri ve HCV-RNA'ya etkisi. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1995; 6:107-112.
- 18- Ersöz G, İşler M, Sanul AR, Batur G. Kronik hepatit C'de interferon alfa-2B'nin klinik etkinliği ve patolojik iyileşmeye katkısının değerlendirilmesi. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1995; 6:113-118.
- 19- Senturk H, Mert A, Tabak F, et al. Treatment of chronic hepatitis C infection with IFN- α long term results and predictive factors. In: Berkarda B, Ed. Proceedings of the 10th Mediterranean Congress of Chemotherapy. Antalya: Mediterranean Congress of Chemotherapy, 1996:397-400.
- 20- Chemello L, Bonetti P, Cavaletto L, et al. Randomized trial comparing three different regimens of Alpha-2a-Interferon in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1995;22:700-706.
- 21- Reichen J, Bianchi L, Bühler H, et al. Fixed versus titrated interferon-(2B in chronic hepatitis C. A randomized controlled multicenter trial. *J Hepatol* 1996;25:275-82.
- 22- Friedlander L, Van Thiel DH, Faruki H, Molloy PJ, Kania RJ, Hassanein T. New approach to HCV treatment. *Dig Dis Sci* 1996;41:1678-81.
- 23- Toyoda H, Nakano S, Kumada T, et al. Effect of daily administration period of natural (-interferon in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996;91:743-747.
- 24- Ferenci P, Stauber R, Propst A, et al. Dose increase augments the response rate to interferon- α in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995;108(Suppl):A1064.
- 25- Marcellin P, Pouteau M, Martinot-Peignoux M, et al. Lack of benefit of escalating dosage of interferon alfa in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995;109:156-65.
- 26- Bonkovsky HL, Clifford BD, Smith LJ, Allan C, Banner B. High-dose Interferon-(2b for re-treatment of non-responders or relapsing patients with chronic hepatitis C: A controlled randomized trial. *Dig Dis Sci* 1996;41:149-154.
- 27- Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, et al. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995;22:1050-56.
- 28- Yamada G, Takatani M, Kishi F, et al. Efficacy of interferon alfa therapy in chronic hepatitis C patients depends primarily on hepatitis C virus RNA level. *Hepatology* 1995;22:1351-54.
- 29- Moribe T, Hayashi N, Kanazawa Y, et al. Hepatitis C viral complexity detected by single-strand conformation

- polymorphism and response to interferon therapy. *Gastroenterology* 1995; 108:789-95.
- 30- Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and -resistant hepatitis C virus 1b. *J Clin Invest* 1995; 96:224-230.
- 31- Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J med* 1996;334:77-81.
- 32- Alberti A, Chemello L, Bonetti P, et al. Treatment with interferon(s) of community-acquired chronic hepatitis and cirrhosis type C. *J Hepatol* 1993(Suppl 3):123-126.
- 33- Olynyk J, Reddy R, DiBisceglie A, et al. Hepatic iron concentration as a predictor of response to α -interferon therapy in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995;108:1104-1009.
- 34- Ikura Y, Morimoto H, Johmura H, Fukui M, Sakurai M. Relationship between hepatic iron deposits and response to interferon in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1367-73.
- 35- Piperno A, Sampietro M, D'Alba R, et al. Iron stores, response to (-)interferon therapy, and effects of iron depletion in chronic hepatitis C. *Liver* 1996;16:248-54.
- 36- Prieto M, Olaso V, Verdu C, et al. Does the healthy hepatitis C virus carrier state really exist? An analysis using polymerase chain reaction. *Hepatology* 1995;22:413-417.
- 37- Shindo M, Arai K, Sokawa Y, Okuno T. The virological and histological states of anti-hepatitis C virus-positive subjects with normal liver biochemical values. *Hepatology* 1995;22:418-425.
- 38- Okanue T, Yasui K, Sakamoto S, et al. Circulating HCV-RNA, HCV genotype, and liver histology in asymptomatic individuals reactive for anti-HCV antibody and their follow-up study. *Liver* 1996;16:241-247.
- 39- Yano M, Kumada H, Kage M, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334-1340.
- 40- Hopf U, Moller B, Kuther D, et al. Long-term follow-up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis NANB and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus(HCV). *J Hepatol* 1990;10:69-76.
- 41- Rossini A, Ravaggi A, Biasi L, HCV carriers with normal ALT: Response to Interferon(IFN) treatment. *Gut* 1996;39(Suppl 3):A114.
- 42- Booth JCL, Brown JL, Thomas HC. The management of chronic hepatitis C virus infection. *Gut* 1995;37:449-54.
- 43- Camma C, Almasio P, Craxi A. Interferon as treatment for acute hepatitis C: A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1996;41:1248-51.
- 44- Bortolotti F, Giacchino R, Vajro P, et al. Recombinant interferon-alfa therapy in children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22:1623-27.
- 45- Shiffman ML, Hofmann CM, Luketic VAC, Sanyal AJ, Contos MJ, Mills AS. Improved sustained response following treatment of chronic hepatitis C by gradual reduction in the interferon dose. *Hepatology* 1996;24:21-26.
- 46- Chayama K, Tsubota A, Kobayashi M, et al. A pilot study of corticosteroid priming for lymphoblastoid interferon alfa in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:953-57.
- 47- Takiwaka H, Yamanaka M, Miyake K, et al. Ursodeoxycholic acid therapy for chronic type C hepatitis-a multicenter dose dose-finding trial. *Current therapeutic research* 1994;55:16-21.
- 48- Boucher E, Joanolle H, Andre P, et al. Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic viral hepatitis: results from a controlled randomized trial in 80 patients. *Hepatology* 1995;21:322-27.
- 49- Angelico M, Gandin C, Pescarmona E. Recombinant interferon-alpha and ursodeoxycholic acid versus interferon-alpha alone in the treatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:263-9.
- 50- Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, et al. IFN α +ketoprofen or IFN α +ribavirin in patients with HCV chronic active hepatitis (CAH) non-responders (NR) to IFN α alone: results of a pilot study. *International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease:D-184, 21-25 April, 1996, Rome, Italy.*
- 51- Cakaloglu Y, Kaymakoglu S, Okten A, et al. Interferon-alfa-2b plus indomethacin combined therapy for chronic hepatitis C: A pilot study. *Gut* 1995;37(Suppl 2):A254.
- 52- Ozyilkan E, Simsek H, Uzunalimoğlu B, Telatar H. Interferon treatment of chronic active hepatitis C in patients with end-stage chronic renal failure. *Nephron* 1995;71:156-59.
- 53- Duarte R, Huraib S, Said R, et al. Interferon-alpha facilitates renal transplantation in hemodialysis patients with chronic viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 1995;25:40-45.
- 54- Belli LS, Silini E, Alberti A. Hepatitis C virus genotypes, hepatitis, and hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1996;2:200-205.
- 55- Feray C, Samuel D, Gigou M, et al. An open trial of interferon alfa recombinant for hepatitis C after liver transplantation: Antiviral effects and risk of rejection.
- 56- Todros L, Saracco G, Durazzo M, et al. Efficacy and safety of interferon alfa therapy in chronic hepatitis C with autoantibodies to liver-kidney microsomes. *Hepatology* 1995;22:1374-78.
- 57- Garcia-Buey L, Garcia-Monzon C, Rodriguez S. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995;108:1770-77.
- 58- Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-(on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-55.
- 59- Mazzella G, Accogli E, Sottili S, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996;24:141-47.
- 60- Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, Guido M, Pontisso P, Alberti A. The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1995;23(Suppl 2):8-12.
- 61- Brillanti S, Miglioli M, Barbara L. Combination antiviral therapy with ribavirin and interferon alfa in interferon alfa relapsers and non-responders: Italian experience. *J Hepatol* 1995;23(Suppl 2):13-16.
- 62- Schvarcz R, Ando Y, Sönnnerborg A, Weiland O. Combination treatment with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone: Swedish experience. *J Hepatol* 1995;23(Suppl 2):17-21.
- 63- Dusheiko G, Main J, Thomas H, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo controlled study. *J Hepatol* 1996;25:591-8.