

# Naiv Kronik Hepatit C Hastalarında İnterferon-Alfa 2b ile İndüksiyon Tedavisi

Hakan LEBLEBİCİOĞLU<sup>1</sup>, Mustafa SÜNBÜL<sup>1</sup>, Bilgehan AYGEN<sup>2</sup>, Fatma SIRMATEL<sup>3</sup>,  
Yasemin ERSOY<sup>4</sup>, Kemalettin AYDIN<sup>5</sup>, İlyas DÖKMETAŞ<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, KAYSERİ

<sup>3</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, GAZİANTEP

<sup>4</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA

<sup>5</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, TRABZON

<sup>6</sup> Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, SİVAS

## ÖZET

Hepatit C virüs (HCV) infeksiyonu dünyada yaklaşık 200 milyon kişiyi etkileyen önemli bir sorundur. İnterferon (IFN)'lar kronik hepatit C (KHC) hastalarının tedavisinde etkili ilk seçenek ilaçtır. Yapılan çalışmalar IFN- $\alpha$ 'nın her gün verilmesinin haftada üç kez verilen şemadan daha etkili olduğunu göstermektedir. Çalışma KHC hastalarında indüksiyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya biyopsi ile doğrulanmış, ALT düzeyi normalden 1.5 kat yüksek ve serumda HCV RNA pozitif toplam 56 naiv KHC hastası (25 erkek, 31 kadın) alındı. Bir ay süresince her gün 5 MU IFN- $\alpha$  2b, daha sonra 11 ay boyunca aynı doz haftada üç gün verildi. İndüksiyon süresinin sonunda 37 (%66.1) hastada IFN tedavisine yanıt saptandı. Oniki aylık tedavi sonunda hastalarda virolojik yanıt %39.2, biyokimyasal yanıt %44.6 olarak belirlendi. Altı aylık takip sonunda kalıcı yanıt (virolojik ve biyokimyasal yanıt) oranı %37.5 olarak bulundu. Sonuç olarak; IFN- $\alpha$  2b'nin KHC hastalarında bir ay 5 MU/gün, daha sonra 11 ay haftada üç kez aynı dozda kullanımı yüksek kalıcı yanıt sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit C, interferon-alfa, indüksiyon.

## SUMMARY

### Induction Therapy with Interferon-Alpha 2b in Naive Chronic Hepatitis C Patients

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major health burden affecting estimated 200 million people worldwide. Interferon (IFN) is the first drug shown to be effective in patients with chronic hepatitis C (CHC). Current data suggest that daily administration of IFN- $\alpha$  in CHC is more effective than the thrice weekly (tiw) scheme. The aim of the present study was to evaluate the efficacy of induction therapy in CHC patients. A total of 56 naive biopsy proven CHC patients (25 male, 31 female) with ALT levels > 1.5 x IU and positive HCV RNA in serum were included. 5 MU IFN- $\alpha$  2b was administrated every day for one month, followed by a maintenance period of 11 month with the same dose tiw. At the end of the induction period, of patients 37 (66.1%) had response to IFN therapy. Among the patients studies, the virological response with clearance of HCV RNA was achieved in 39.2% and the biochemical response with normalisation of ALT in 44.6% at the end of 12 month-therapy. Overall, sustained response (virological and

biochemical response) rate was found to be 37.5% at the sixth month in follow-up period. IFN treatment was well tolerated without significant side effects. In conclusion, daily administration of 5 MU IFN- $\alpha$  2b for one month, followed by a maintenance period of 11 month with the same dose tiw in CHC is associated with high rate of sustained response.

**Key Words:** Chronic hepatitis C, interferon-alpha, induction.

## GİRİŞ

Hepatit C virüs (HCV) infeksiyonu dünyada yaklaşık 200 milyon kişiyi etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. İnterferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) kronik hepatit C (KHC) hastalarında etkili ilk ajandır (1). KHC'nin haftada üç kez (tiw) 3 MU ve altı ay süreyle standart tedavisiyle, hastaların yaklaşık %15'inde kalıcı viral yanıt elde edilmektedir (2). Tedavinin süresi genotip ve viral yüke göre değişmektedir. Genotip 1 hastalarda eğer viremi düşük ise (< 2 milyon kopya/mL) altı aylık tedavi yeterli olurken, viral yükü yüksek olan (> 2 milyon kopya/mL) hastalarda 12 ay süreyle tedavi önerilmektedir (3). Daha uzun süre (12-18 ay) veya ribavirin ile kombinasyon tedavisi, tedavi sonu yanıtta sonra relaps oranını azaltarak etkili olmaktadır (2). Yapılan çalışmalar IFN- $\alpha$ 'nın günlük verilmesinin haftada üç kez verilen şemadan daha etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmanın amacı bir ay süreyle günde 5 MU IFN- $\alpha$  2b, daha sonra 11 ay süreyle haftada üç kez aynı doz vererek tedaviye yanıtı değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Çalışma Mart 1999-Temmuz 2001 tarihleri arasında altı üniversite hastanesinin katılımı ile yapılmıştır. Daha önceden IFN tedavisi almamış, 25 (%44.6) erkek ve 31 (%54.4) kadın olmak üzere toplam 56 KHC hastası çalışma kapsamına alındı. Yaş ortalaması  $48.0 \pm 1.2$  (yaş aralığı 21-68) yıl idi. Çalışmaya en az altı aydır serum alanin aminotransferaz (ALT)

değeri normal limitin 1.5 kat ve üzeri sürekli yüksek saptanan, anti-HCV testi pozitif, kalitatif olarak HCV RNA pozitif ve son 12 ay içerisinde karaciğer biyopsisi ile kronik hepatit tanısı konan hastalar alındı. Onsekiz yaşından küçük ve 70 yaşından büyük, daha önce IFN- $\alpha$  veya hepatit C için diğer antiviral tedavi alan, alkolizm, dekompanse siroz, otoimmün hepatit, kronik hepatit B veya "human immunodeficiency virus (HIV)" ile koinfeksiyonu olan, intravenöz ilaç alışkanlığı olan ve gebe olgular çalışma dışı bırakıldı (4). Yapılan karaciğer biyopsisi Knodell ve arkadaşları tarafından belirtilen kriterlere göre puanlandı (5). IFN- $\alpha$  2b (Intron-A, Schering Corporation, Kenilworth, NJ) bir ay süreyle günde 5 MU IFN- $\alpha$  2b, daha sonra 11 ay süreyle haftada üç kez subkütan verildi. Tüm hastalar tedavi sırasında ilk ay haftada bir, daha sonra her ay kontrole çağrıldı. İlaça bağlı yan etkiler kaydedildi. Tedavi tamamlandıktan sonra birinci, üçüncü, altıncı aylarda kontrol edildi. Tedaviye biyokimyasal ve virolojik yanıt birinci, üçüncü, altıncı aylarda, tedavi sonunda ve tedavi bittikten sonraki takip döneminde değerlendirildi. Serum ALT normalizasyonu biyokimyasal yanıt olarak kabul edildi. Tedavinin üçüncü ayında serum ALT düzeyleri yüksek olan ve HCV RNA pozitif saptananlar yanıtız olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmede paired t-testi kullanıldı ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Tablo 1'de hastaların demografik, biyokimyasal ve virolojik özellikleri verilmiştir.

**Tablo 1.** KHC hastalarının demografik, biyokimyasal ve virolojik özellikleri.

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş (yıl)	21	68	$48.0 \pm 1.2$
Lökosit /mm <sup>3</sup>	3400	11.000	$6236.6 \pm 240.8$
Trombosit /mm <sup>3</sup>	63.000	359.000	$178446.4 \pm 814.1$
Protrombin zamanı (saniye)	11.0	19.0	$13.1 \pm 0.1$
Tedavi öncesi AST (IU/mL)	54	292	$90.8 \pm 5.9$
Tedavi öncesi ALT (IU/mL)	59	336	$111.0 \pm 8.4$
Total IFN dozu (MU)/hasta	50	880	$681.5 \pm 32.9$

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, MU: Milyon ünite.

Tedavi öncesi dönemde, tedavinin birinci, üçüncü, altıncı, onikinci aylarında ve takibin altıncı ayında aspartat aminotransferaz (AST) ve ALT değerleri Şekil 1'de verilmiştir.

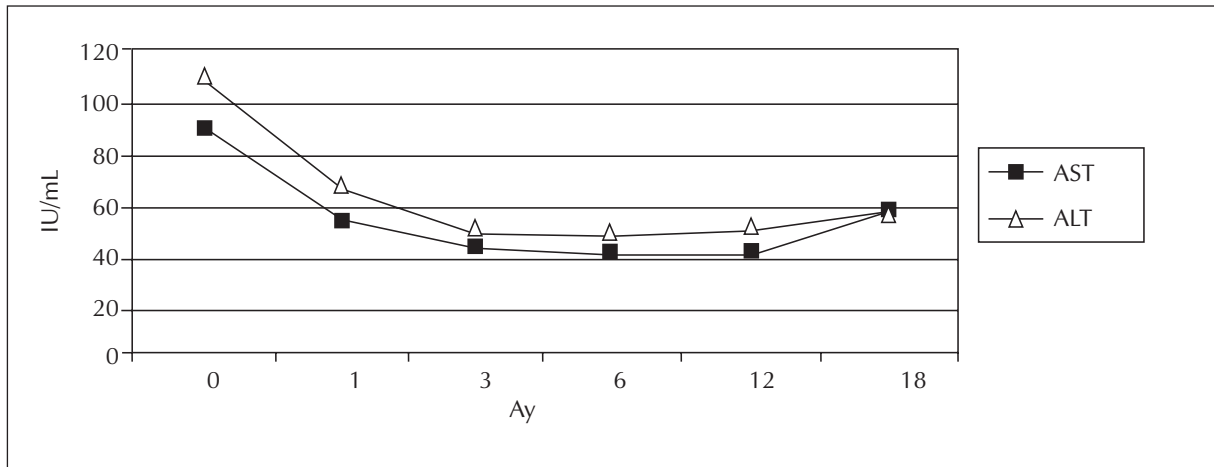
Tedavi öncesi serum ALT ve AST düzeyi ile tedavinin birinci, üçüncü, onikinci aylarında ve tedavi sonrası dönemdeki ALT düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0.01$ ) (Şekil 1). İndüksiyon periyodunun sonunda hastaların %66.1'inde HCV RNA klerensi sağlandı. Tedavi sonu virolojik yanıt %39.2, biyokimyasal yanıt %44.6 olarak bulundu. Takibin altıncı ayında kalıcı yanıt oranı ise %37.5 idi. IFN iyi tolere edildi ve önemli yan etkiler gözlenmedi.

### TARTIŞMA

İnterferon tedavisine yanıtın göstergeleri olan viral yük, genotip, türümsü mutasyonu ve muhtemelen IFN'ye duyarlılığı belirleyen bölgenin varlığı gibi birçok virolojik parametre vardır. Birçok hastanın haftada üç kez kullanılan IFN tedavisine yanıt verememesine karşın, genotip 1 veya viral yükü yüksek olan diğer hastalarda daha farklı tedavilere ihtiyaç vardır (7). KHC'de IFN'nin standart dozu haftada üç kez 3 MU veya eşdeğeridir. Hastaların yaklaşık %33-50'sinde bu doz ile yanıt elde edilir. Ne yazık ki tedavi kesildikten sonra birçok hasta nüks eder, standart tedavi verilen hastalarda uzun süreli kalıcı yanıt %10-15'tir (8). IFN tedavisinin yanıt oranını arttırmak için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Son zamanlarda Lam ve arkadaşları KHC hastalarının başlangıç tedavisinde daha yüksek bir doz gerektiğine dikkati çekmişlerdir (5). Bu çalışma IFN'nin daha yüksek dozda kullanıldığında genotip 1 hastalarda daha yüksek viral baskılanma sağladığını göster-

mektedir. Fried ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli randomize çalışmada 104 KHC hastasında günlük 5 MU veya haftada üç kez 3 MU pozolojisinde IFN vermişlerdir (9). Günde 5 MU verilen grupta HCV RNA düzeyinin daha hızlı düştüğünü saptamışlardır. Yüksek doz IFN ile tedavi edilen hastalarda enjeksiyondan 24 saat sonra viral yükteki daha anlamlı azalma belirlemişlerdir. Enjeksiyondan 48 saat sonra etki azalmaktadır, buna karşın yüksek doz IFN erken dönem viral klerensi arttırmaktadır (9). İlk dozdan 24 saat sonra ikinci bir doz verilirse HCV RNA'daki sekonder artış engellenir ve tedaviye yanıt olarak viral yük azalmaya devam eder (8). Günlük IFN tedavisinin gerekçesi devamlı yüksek doz ilaç konsantrasyonu elde ederek viral replikasyonu engellemek ve haftada üç kez kullanılan pozoloji ile görülen mutasyon riskini azaltmaktır (7). Başlangıç tedavisinde indüksiyon tedavisi olarak tanımlanan ya yüksek doz ya da daha sık aralıklarla IFN verilmesi ile ilgili çalışmalar artmaktadır, böylece daha yüksek kalıcı yanıt oranları elde edilebilir (4). KHC tedavisinde daha yüksek günlük IFN ile yapılan çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Çalışmamızda tedavi sonu biyokimyasal yanıt %44.6, virolojik yanıt %48.2 olarak bulundu. Kalıcı biyokimyasal yanıt %39.2, virolojik yanıt %37.5 olarak saptandı. Nakamura ve arkadaşları 105 hastayı içeren çalışmalarında hastaları A ve B grubu olarak ikiye ayırmışlardır (17). A grubundaki hastalara iki hafta süreyle her gün, daha sonra 22 hafta haftada üç kez 6 MU IFN- $\alpha$  vermişler, B grubuna ise 26 hafta süreyle 6 MU/haftada üç kez IFN- $\alpha$  kullanmışlardır. Tedavi sonunda A grubundaki hastaların %63.8'inde, B grubundaki hastaların ise %55.3'ünde serum HCV RNA negatif sap-



Şekil 1. Tedavi öncesi, tedavi sırasında ve takip döneminde AST ve ALT değerlerindeki seri değişiklikler.

**Tablo 2.** KHC'de günlük yüksek doz interferon-alfa tedavi rejimi. \*

Çalışmalar	Sayı	Pozoloji	Yanıt	TSY (%)	KY (%)
Degos ve arkadaşları (10)	244	3 MU h.ü.k x 24 hafta 6 MU/gün x 2 hafta, sonra 6 MU h.ü.k x 22 hafta, sonra 3 MU h.ü.k x 24 hafta	Biyokimyasal	49	18
Imai ve arkadaşları (11)	88	6 MU/gün x 2 hafta, sonra 6 MU h.ü.k x 22 hafta 6 MU/gün x 2 hafta, sonra 6 MU h.ü.k x 22 hafta	Biyokimyasal	NA NA	29 26
Iino ve arkadaşları (12)	126	10 MU/gün x 8 hafta 10 MU/gün x 4 hafta, sonra 10 MU h.ü.k x 8 hafta 10 MU/gün x 2 hafta sonra 10 MU h.ü.k x 12 hafta	Biyokimyasal	94 82 66	29 41 48
Kagawa ve arkadaşları (13)	62	6 MU/gün x 4 hafta, sonra 6 MU h.ü.k	Virolojik	68	32
Stewart ve arkadaşları (14)	91	6 MU/gün x 3 ay, sonra 6 MU h.ü.k	Virolojik	22	NA
Toyoda ve arkadaşları (15)	63	6 MU/gün x 2 hafta, sonra 6 MU h.ü.k x 22 hafta 6 MU/gün x 8 hafta, sonra 6 MU/haftada iki kez x 12 hafta	Biyokimyasal	56 61	25 29
Yamakawa ve arkadaşları (16)	67	6 MU/gün x 2 hafta, sonra 6 MU h.ü.k x 22 hafta	Virolojik	NA	50
Leblebicioğlu ve arkadaşları	56	5 MU/gün x 1 ay, sonra 5 MU h.ü.k x 11 ay	Biyokimyasal Virolojik	44.6 48.2	39.2 37.5

TSY: Tedavi sonu yanıt, KY: Kalıcı yanıt, MU: Milyon ünite, h.ü.k: Haftada üç kez, NA: Veri yok.  
\* Kaynak 8'den modifiye edilmiştir.

tanmıştır. Kalıcı yanıt ise A grubunda %46.6 iken, B grubunda %21.3 olarak bulunmuştur. Bekkering ve arkadaşları 3-6 MU haftada üç doz IFN'ye yanıt vermeyen 11 KHC hastasını günlük 10 MU IFN ile tedavi etmişler ve bu hastaların %25'inde yüksek doz IFN ile kalıcı yanıt sağlamışlardır (2). IFN tedavisi sırasında görülen en sık yan etkiler grip benzeri semptomlar (ateş, yorgunluk, baş ağrısı, kırgınlık ve miyalji) ve gastrointestinal semptomlardır (18). Genotip 1 hastalarında yüksek doz IFN önerilmektedir (19). Ülkemizde KHC hastalarında en sık bildirilen genotip 1'dir (20). Sonuç olarak; IFN- $\alpha$  2b'nin KHC hastalarında bir ay 5 MU/gün, daha sonra 11 ay haftada üç kez aynı dozda kullanımı yüksek kalıcı yanıt sağlamaktadır.

**Teşekkür:** İstatistiksel değerlendirmeyi yapan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Şennur TABAK'a teşekkür ederiz.

#### KAYNAKLAR

1. Karasu Z, Gurakar A, Emmett C, et al. Utilizing daily interferon (alpha 2b) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A preliminary report. *J Oklohoma Med Assoc* 1999; 92: 573-7.
2. Bekkering FC, Brouwer JT, Leroux-Roels G, Vlietberghe HV, Elewaut A, Schalm SW. Ultrarapid hepatitis C virus clearance by daily high-dose interferon in non-responders to standart therapy. *J Hepatol* 1998; 28: 960-4.
3. EASL International consensus conference on hepatitis C. Paris 26-28 February 1999. *J Hepatol* 1999; 30: 956-61.



4. Davis GL. New schedules of interferon for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl 1): 227-31.
5. Lam NP, Neumann AU, Gretch DR, Wiley TE, Perelson AS, Layden TJ. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alpha. *Hepatology* 1997; 26: 226-31.
6. Fontana RJ, Israel J, LeClair P, et al. Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis C: Results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2000; 31: 730-6.
7. EASL 97-HCV viral dynamics: Basis for new treatment strategies. EASL 97 conference.
8. Shiffman ML. Use of high-dose interferon in the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 25-32.
9. 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.
10. Degos F, Daurat V, Chevret S, et al. Reinforced regimen of interferon alfa-2a reduces the incidence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C: A multicentre randomised trial. Multicentre GER-CYT-04 Group. *J Hepatol* 1998; 29: 224-32.
11. Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Recombinant interferon-alpha-2a for treatment of chronic hepatitis C: Results of a multicenter randomized controlled dose study. *Liver* 1997; 17: 88-92.
12. Iino S, Hino K, Kuroki T, Suzuki H, Yamamoto S. Treatment of chronic hepatitis C with high-dose interferon alpha-2b. A multicenter study. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 612-8.
13. Kagawa T, Hosoi K, Takashimizu S, et al. Comparison of two interferon alfa treatment regimens characterized by an early virological response in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 192-6.
14. Stewart CA, Hofmann CM, Luketic VA, Sanyal AJ, Sterling RK, Shiffman ML. A randomized controlled trial of daily vs three times weekly interferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and either elevated or persistently normal ALT. *Gastroenterology* 1997; 114: A1345.
15. Toyoda H, Nakano S, Kumada T, et al. Effect of daily administration period of natural alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 743-47.
16. Yamakawa Y, Sata M, Suzuki H, et al. Monitoring of serum levels of HCV RNA in early phase of IFN therapy; as a predictive marker of subsequent response. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 133-6.
17. 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.
18. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-54.
19. Ferenci P, Brunner H, Nachbaur K, et al. Combination of interferon induction therapy and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 1006-11.
20. Türkoğlu S. *Viroloji ve seroloji: Tedavi. Tekeli E, Balık İ (editörler). Viral Hepatit 2003. İstanbul: Deniz Ofset, 2003: 186-98.*

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Mustafa SÜNBL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
SAMSUN  
e-mail: msunbul@omu.edu.tr