

# Naiv Kronik Hepatit C'li Hastalarda Standart IFN- $\alpha$ Tedavisi ile Standart IFN- $\alpha$ ve Ribavirin Tedavisinin Etkinliğinin Karşılaştırılması

Nail ÖZGÜNEŞ<sup>1</sup>, Fatma SARGIN<sup>1</sup>, Saadet YAZICI<sup>1</sup>, Ayşe Canan ÜÇİŞİK<sup>1</sup>, Nüket CEYLAN<sup>1</sup>,  
Pınar ERGEN<sup>1</sup>, Özlem AYDIN<sup>1</sup>, Arzu DOĞRU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

## ÖZET

*Bu çalışma, naiv kronik hepatit C'li hastalarda standart interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) ve standart IFN- $\alpha$  ile ribavirin kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmek amacıyla 1999-2003 yılları arasında kliniğimizde yapılmıştır. Tedavide, 20 hastaya standart IFN- $\alpha$ 2a veya IFN- $\alpha$ 2b tek başına (monoterapi grubu), 30 hastaya ise ribavirin ile kombine edilerek (kombinasyon grubu) verilmiştir. Tedaviler 12 aya tamamlanmıştır. Kalıcı yanıt, monoterapi grubunda %31.5, kombinasyon grubunda %41.3 olarak bulunmuş, tedavi bitiminden sonraki 6-36 aylık izlemde, monoterapi alanlarda %45.4, kombine tedavi alanlarda %31.5 oranında nüks izlenmiştir. Sonuç olarak; her iki grupta da tedavinin etkin olduğu, ancak iki grup arasında kalıcı yanıt ve nüks açısından istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı sonucuna varılmıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** Naiv kronik hepatit C, IFN- $\alpha$ , ribavirin.

## SUMMARY

### Comparison of the Effect of Standard IFN- $\alpha$ Treatment and Standard IFN- $\alpha$ plus Ribavirin Therapy in Patients with Naive Chronic Hepatitis C

*This study was done in order to evaluate the effect of standard interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) therapy and standard IFN- $\alpha$  + ribavirin combination therapy in patients with naive chronic hepatitis C between 1999-2003 years in our clinic. In the treatment protocol, standard IFN- $\alpha$ 2a or IFN- $\alpha$ 2b was given as monotherapy in 20 patients and combined with ribavirin (combination group) in 30 patients. Duration of treatment was 12 months. Sustained response was 31.5% in monotherapy group and 41.3% in combination group. After the end of the treatment, recurrence rate was seen 45.4% in monotherapy group and 31.5% in combination group. In conclusion, treatment protocols was effective in both groups and there was not a statistically significant difference between both groups according to the sustained response and recurrence rate.*

**Key Words:** Naive chronic hepatitis C, IFN- $\alpha$ , ribavirin.

## GİRİŞ

Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü hepatit C virüsü (HCV) taşıyıcısıdır. Tüm dünyadaki kronik karaciğer hastalığı, hepatoselüler karsinoma (HSK), karaciğer nakli adayları ve karaciğer nakli olanlar ile karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin %35-75'inden HCV enfeksiyonu sorumludur (1). İnterferon (IFN)- $\alpha$  monoterapisi ile (6-12 ay, 3-10 MU/haftada 3 gün) hastaların %15-20'sinde kalıcı HCV-RNA kaybı sağlanır (2). Bu oranın düşüklüğü sebebiyle yeni tedavi arayışları devam etmiş, IFN- $\alpha$ 'nın bir nükleozid analogu olan ribavirin ile kombinasyonu gündeme gelmiştir. Bu kombine tedaviyle kalıcı yanıt oranlarında iki-üç kat artış sağlanmıştır (3). Bu çalışmada, iki tedavi yönteminin etkinliği değerlendirilmiştir.

## MATERYAL ve METOD

Çalışma 1999-2003 yılları arasında kliniğimizde yapıldı. Çalışmaya anti-HCV'si ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HCV-RNA pozitif, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi normalin üst sınırından en az 1.5 kat yüksek, histopatolojik olarak kronik hepatit tanısı almış 50 (21'i kadın, 29'u erkek) hasta alındı. Malign hastalığı olan, alkol-ilaç bağımlılığı bulunan, ciddi depresyon ve kardiyak sorunu, antinükleer antikör (ANA) pozitifliği, anti-HIV ve HBsAg pozitifliği veya gebeliği olan, daha önce HCV enfeksiyonu ile ilgili tedavi görmüş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yaşları 18-61 arasında değişen (ortalama  $42.7 \pm 11.1$ ) 20 hastaya IFN- $\alpha$ 2a (Roferon A-Roche-Basel, İsviçre) veya IFN- $\alpha$ 2b (Intron A-Schering Plough, İrlanda) haftada üç gün, günde 3 MU veya 4.5 MU, subkütan (SC); yaşları 21-63 arasında değişen (ortalama  $43.2 \pm 9.6$ ) 30 hastaya ise IFN tedavisinin yanı sıra 800-1200 mg/gün ribavirin (Rebetol-Schering-Las Piedad, Portoriko) 12 ay boyunca uygulandı.

## Tedaviye Yanıt Kriterleri

**Erken virolojik yanıt (EVY):** Üçüncü veya altıncı ayda HCV-RNA'nın PCR ile negatif saptanması.

**Tedavi sonu biyokimyasal yanıt (TSBY):** Tedavi sonunda ALT düzeyinin normal sınırlar içinde olması.

**Tedavi sonu virolojik yanıt (TSVY):** Tedavi sonunda HCV-RNA değerinin negatif olması.

**Kalıcı yanıt (KY):** Tedavi kesildikten altı ay sonra virolojik yanıtın devam etmesi.

**Nüks:** TSVY veya TSBY alınmış olan hastaların 6-36 aylık izlemleri sonunda ortaya çıkan ALT yükselmesi ve HCV-RNA pozitifleşmesi.

## İstatistiksel Analiz

Bulguların değerlendirilmesinde ki-kare testi ve Student's t-testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Monoterapi grubunda ortalama yaş  $42.7 \pm 11.1$  iken, kombinasyon grubunda  $43.2 \pm 9.6$ , histolojik aktivite indeksi (HAİ) monoterapi grubunda ortalama olarak  $5.94 \pm 3.5$ , kombinasyon grubunda  $8.35 \pm 3.4$ , fibrozis monoterapi grubunda  $1.33 \pm 1.2$ , kombinasyon grubunda  $1.78 \pm 1.2$  ve başlangıç ALT değeri monoterapi grubunda  $98 \pm 91.9$ , kombinasyon grubunda  $1.78 \pm 1.2$  olarak bulundu. İki grup arasında yaş, fibrozis ve başlangıç ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). HAİ, kombinasyon grubundaki hastalarda daha yüksek bulundu ve farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0.05$ ). Yaş, başlangıç ALT, HAİ ve fibrozis ile EVY arasındaki ilişki değerlendirildi. Yapılan regresyon analizinde bütün bu değişkenlerin EVY üzerine etkisi olmadığı saptandı ( $p > 0.05$ ). Vakaların karakteristik özellikleri, başlangıç histopatolojik bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Vakaların karakteristik özellikleri ve başlangıç histopatolojik bulguları.

	Monoterapi	Kombinasyon	p
Cinsiyet (K/E)	6/14	15/15	
Yaş	$42.7 \pm 11.1$	$43.2 \pm 9.6$	AD
HAİ	$5.94 \pm 3.5$	$8.35 \pm 3.4$	$< 0.05$
Fibrozis	$1.33 \pm 1.2$	$1.78 \pm 1.2$	AD
Başlangıç ALT	$98 \pm 91.9$	$86.2 \pm 38.1$	AD

AD: Anlamlı değil ( $p > 0.05$ ), K/E: Kadın/erkek, HAİ: Histolojik aktivite indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz.

Monoterapi grubundaki 20 hastadan (6'sı kadın, 14'ü erkek) %65 oranında EVY elde edildi. EVY elde edilen hastalardan birinin tedavisi, kan şekeri düzeyinde regülasyonun sağlanamaması nedeniyle üçüncü ayda sonlandırıldı. Tedaviye devam eden 19 hastada TSBY %57.8, TSVY %63.1, KY %31.5 ve nüks %45.4 oranında saptandı.

Kombinasyon grubundaki 30 (15'i kadın, 15'i erkek) hastadan birinin tedavisine IFN'ye bağlı yan etkileri tolere edememesi sebebiyle beşinci günde son verildi. Tedaviye devam eden 29 hastada EVY %82.7, TSBY %65.5, TSVY %75.8, KY %41.3 ve nüks %31.5 oranında saptandı.

Her iki grup, yanıt ve nüks açısından karşılaştırıldığında kombinasyon grubunda yanıt oranlarının monoterapi grubuna göre daha yüksek, nüks oranlarının ise daha düşük olduğu görüldü. Ancak yanıt ve nüks oranları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Tablo 2'de hastaların tedaviye yanıt ve nüks oranları verilmiştir.

Her iki tedavi grubunda tedavi öncesindeki ve sonrasındaki ALT düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 3). Tedavi sonu ALT düzeylerindeki düşme, istatistiksel olarak monoterapi grubunda anlamlı ( $p < 0.05$ ), kombinasyon grubunda ise ileri derecede anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ).

### TARTIŞMA

Kronik HCV enfeksiyonunda tedavinin asıl amacı virüsü eradike etmek ve ilerleyici hepatik fibrozişi önlemektir. Uzun yıllar tedavide IFN- $\alpha$  kullanılı-

mıştır. Bu tedavi ile hastaların %15-20'sinde kalıcı HCV-RNA kaybı sağlandığı görülmüştür (2). Mc Hutchison ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, KY oranı kombinasyon grubunda (IFN + ribavirin) tedaviyi 24 hafta alanlarda %31, 48 hafta alanlarda %38, monoterapi grubunda (IFN) ise 24 hafta tedavi alanlarda %6, 48 hafta alanlarda %13 olarak bulunmuştur (4). Imazeki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KY oranı IFN monoterapisi uyguladıkları 355 hastada %33 olarak bulunmuştur (5). Balık ve Memikoğlu'nun yaptığı bir çalışmada, IFN + ribavirin kombinasyonu uygulanan naiv 15 hastada KY oranı %86.7 iken, daha önce tedavi gören ve yanıt alınamayan 10 hastada %60 olarak bulunmuştur (6). Akkuş ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise IFN monoterapisi alan grupta KY oranı %21.8, IFN + ribavirin alan grupta ise %57.1 olarak bulunmuştur (7). Bizim çalışmamızda ise monoterapi grubunda KY oranı %31.5, kombinasyon grubunda %41.3 bulunmuştur.

Günümüzde kronik HCV enfeksiyonunun kabul gören tedavisi, etkinliği çalışmalarla da kanıtlanmış olan pegile interferon (PEG-IFN)- $\alpha$  + ribavirin kombinasyon tedavisidir (8,9). Bu çalışma, PEG-IFN'nin henüz kullanımda olmadığı 1999 yılında başlatılmıştır. Bugün için etkin tedavi yönteminin PEG-IFN + ribavirin olduğu kabul edilmiş olsa da geçmişteki tecrübelerimizin paylaşılması amacıyla bu makale ele alınmıştır.

Tedaviyi etkileyen faktörlerden yaş, fibrozis, başlangıç ALT değeri açısından istatistiksel farklılığı

**Tablo 2.** Kronik HCV hastalarının tedaviye yanıt ve nüks oranları.

	EVY		TSBY		TSVY		KY		Nüks	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Monoterapi (IFN)	13	65	11	57.8	12	63.1	6	31.5	5	45.4
Kombinasyon (IFN + ribavirin)	24	82.7	19	65.5	22	75.8	12	41.3	6	31.5

EVY: Erken virolojik yanıt, TSBY: Tedavi sonu biyokimyasal yanıt, TSVY: Tedavi sonu virolojik yanıt, KY: Kalıcı yanıt.

**Tablo 3.** Tedavi öncesi ve sonrası ALT düzeyleri.

	Sayı	Tedavi öncesi ALT (IU/L)	Tedavi sonrası ALT (IU/L)	p
Monoterapi	20	98 $\pm$ 91.9	42.9 $\pm$ 26.8	< 0.05
Kombinasyon	30	86.2 $\pm$ 38.1	32.8 $\pm$ 19.6	< 0.01



olmayan iki tedavi grubunun, tedaviyi etkileyen diğer faktörler olan genotip ve kantitatif serum HCV-RNA düzeyi açısından karşılaştırılmamış olması kombine terapiye yanıt oranlarının diğer çalışmalara göre daha düşük olmasını izah edebilir.

Bu çalışma sonunda; istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamasına rağmen kombinasyon tedavisinde kalıcı yanıt oranı, IFN monoterapisine göre daha yüksek bulunmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. Cottler SJ, Komanduri S. Hepatitis C. *Clinical Perspectives in Gastroenterology* 2002; 5: 91-9.
2. Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C. *Effects of dose and duration. Hepatology* 1996; 24: 778-89.
3. 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 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.
4. Mc Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
5. Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Saisho H. Favorable prognosis of chronic hepatitis C after interferon therapy by long-term cohort study. *Hepatology* 2003; 38: 493-502.
6. Balık İ, Memikoğlu O. Kronik hepatit C'li hastalarda interferon alpha 2b-ribavirin kombinasyon tedavisi. *Viral Hepatit Derg* 2001; 3: 360-3.
7. Akkuş M, Sünbül M, Esen Ş ve ark. Kronik hepatit C infeksiyonunda antiviral tedavinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* 2004; 9: 12-7.
8. Manns MP, Mc Hutchison JG, Gordon SC, 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: 958-65.
9. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Fatma SARGIN

S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

İSTANBUL

e-mail: fatmasargin2002@yahoo.com