

KRONİK HEPATİT B OLGULARINDA İNTERFERON TEDAVİSİ VE SONUÇLARI

Fatma SIRMATEL, Mehmet CANDAN, Gönül BAKIR, Öcal SIRMATEL, Kemal BAKIR

ÖZET

Hepatit B (HBV)'si pozitif, yaşları 18-65 (ortalama 29 ± 13.4) olan 32 erkek, 26 kadın hasta klinik, ve serolojik olarak incelendi. Karaciğer biyopsisi ve HBV-DNA pozitifliği ile kronik hepatit B tanısı olan, toplam 39 olgu klasik interferon tedavisine alındı. İlk grup (20 kişi) haftada beş gün (5 milyon i.ü), ikinci grup (19 kişi) haftada üç gün (4,5-5 milyon i.ü) interferonu altı ay süre ile kullandı. Tedavi bitiminden sonraki ve 6-12. aylarda hastalar tekrar değerlendirildi. Hastalar tedaviden sonraki iki altı ayda; tam yanıt (HBV-DNA negatif, HBs Ag kaybı, karaciğer enzimlerinin normal değere dönmesi), kısmi yanıt (HBV-DNA negatifliği, enzimler normal, HBe Ag negatifliği), cevapsızlık (tedavinin 3. ayında enzim yüksekliğinin devam etmesi ve HBV-DNA pozitifliği) ve relaps (tedavi bitiminden veya sonraki altı ay içinde enzim yüksekliği ve HBV-DNA pozitifliği) olarak değerlendirildi.

Tedavi alan hasta grubunun izlenmesinde: ilk bir yılda, bir kişide (%2.6) tam yanıt, 19(%50) kişide kısmi yanıt, 12(31.4) kişide cevapsızlık ve 6(%16) kişide relaps izlendi. Bir olgu takibe gelmedi. İkinci yılın sonunda kısmi yanıtı olan toplam 4 kişide tam yanıt, 6 kişide relaps izlendi.

Tam yanıt alınan hastaların yaşları 30'un altında idi.

Kronik HBV olgularında erken yaşta tedavi sonucu daha anlamlı kılmaktadır ($p < 0.05$). Relaps olgularında alkol alımı ve aile içinde HBV taşıyıcılığı oranı daha yüksekti ($p < 0.05$). İlaç tedavisi sırasında en fazla ateş basması, eklem ağrıları, saç dökülmesi ve trombositopeni gözlemlendi.

Cevapsız olgular interferon+lamivudun tedavisine alındı. Hastaların takibi halen devam etmektedir. Kısmi yanıt alınan iki olgunun tedaviden sonraki 24. ayında yapılan biyopsisinde herhangi bir ilerleme olmadığı saptandı. Diğer olgular biyopsi açısından değerlendirilemedi.

Tedavi almayan 19 kişilik HBV pozitif hasta grubu kontrol olarak değerlendirildi. Kontrol grubunun karaciğer enzimleri hep normal düzeyde kaldı ve hepsinin serum HBV-DNA düzeyi negatifti. Bu grup hasta tedavisiz iki olguda anti-HBs(10.5%) gelişti. Tedavi alan her iki grup arasında istatistiksel tedaviye cevap bakımından fark yoktu. Kronik HBV olgularının tedavisi için daha geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmaların yapılması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, interferon tedavisi, yaş, hepatit B taşıyıcısı

SUMMARY

INTERFERON TREATMENT AND ITS RESULTS IN CHRONIC HEPATITIS B

Thirty-two men and twenty-six women patients between the age of 18-65 (mean 29 ± 13.1) who were diagnosed as hepatitis B were clinically and serologically observed. Thirty-nine cases who were diagnosed as chronic hepatitis B with liver biopsy and HBV-DNA positivity were treated with classical interferon therapy. The first group (20) was given 5 m.i.u/ml five times a week, and second group (19) was given 4.5-5 m.i.u/ml three times a week, for 6 months. Following the treatment, in the 6.th and 12.th months the patients were reanalysed. Patients were classified into 4 groups according to response given to therapy as complete, partial, nonresponse and relapse groups. Complete response was accepted with HBV-DNA negativity, clearance of HBs Ag in the serum and returning of liver enzymes to normal values; Partial response was HBV-DNA negativity, liver enzymes were at the normal level, anti HBe positive and disappearance of HBe Ag from the serum; Nonresponse means, in third months of therapy, enzymes levels were still high, and HBV-DNA positive in the serum; Relaps means after six months or at the end of the therapy, HBV-DNA is still positive and levels of liver enzymes, are high. During the observation of the treatment group in the first year in one case there is complete response (%2.6). In 19 (%50) cases there were partial response, in 12 cases there is no response. One patient has not come to control. So, 4 cases out of 19(50%) cases who partially responded results turned into complete response, and 6 cases out of 19 cases who partially responded changed to relaps during the second year. Of the complete response all cases (13.1%) were under 30 years.

Treatment of chronic HBV cases especially in the early age period are important and prognosis is better ($p < 0.05$). In these cases alcohol use and hepatitis B carriage in their family, were frequently seen in relaps cases ($p < 0.05$). During the treatment with interferon, fever, pain in the joints, alopecia, impotans, thrombocytopenia were most frequently observed adverse effects. The cases who had relaps their therapy programme to change to interferon plus lamivudine. The patients therapy have still been followed. In the liver biopsy which was performed 24 months after therapy no change histopathologic score is observed for the two cases who are partially response. Other cases were not reevaluated with liver biopsy.

In 19 cases who had carriers HBV, did not take any interferon therapy, and was enrolled control group. The group which did not take therapy had normal liver enzymes levels and their HBV-DNA is negative. In this group two cases developed spontaneous anti-HBs(10.5%) without therapy. There were no statistically difference between two groups as far as the response to therapy was concerned. It is clear that for the treatment of chronic HBV more extensive and longer lasting studies should be performed.

Key words: Chronic hepatitis B, therapy of interferon, age, carrier hepatitis B

Giriş

Dünyada 350-400 milyon insan Hepatit B virüsü (HBV) ile infektir(1). HBV'nin kronikleşmesi sonucu karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatosellüler kanser görülür. Kronik HBV olgularında karaciğer bozukluğunu önlemede dünyaca kabul gören interferon tedavisidir (1-5). Kullanım sırasında yan etkilerinin fazlalığı ve pahalı olması interferon için en önemli sorundur. İmmuno-modülatör, antiviral ve antiproliferatif etkisi olan interferonun tedavisi sonunda, emzimlerin normale dönmesi, serokonversiyon (serumda HBe Hg kaybolması ve antiHBe gelişmesi) ve anti HBs pozitifliği görülebilir. Hastaların tedaviye cevabını etkileyen bir çok faktör vardır (2). Ülkemizde her üç kişiden biri HBV ile karşılaşmıştır. Primer hepatosellüler kanser ve siroz etiolojisinde en önemli role sahip olan HBV ülkemizde bölgelere göre değişen sıklıkta rastlanır(3). Bölgemizde HBV taşıyıcılığı %5-7.5 arasındadır (3).

Seroloji, virolojik ve histolojik olarak kronik HBV tanısı olan, düzenli takibe gelen toplam 38 hasta tedaviden sonra 2 yıllık bir süre içerisinde takip edildi. İnterferon tedavisinin kronik HBV'deki cevabı araştırıldı.

Materyal ve metod

Bu çalışma Gaziantep ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi polikliniklerinden takip edilen hastalardan 1995-1999 yılları arasında seçildi. Toplam HBV pozitif 74 hasta iki yıldan daha fazla süre izlendi. Ancak bunların 16 tanesi bu sürede kontrole gelmedi. Takip edilen hastaların 19 tanesi enzim yüksekliliği olmayan HBV-DNA'sı negatif asemptomatik HBV taşıyıcısı idi. Tedavi alan HBV-DNA'sı pozitif ve karaciğer enzimleri yüksek, düzenli takibe gelen toplam 39 hasta çalışma kapsamına alındı. Gebelik, laktasyon, 16 yaşın altı, diyabet gibi metabolik, kalp, böbrek yetmezliği, dekompanse siroz ve kollejenoz gibi kronik bir hastalığı olanlar, HCV, HDV ve HIV pozitifliği olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların rızaları alınarak tedavi öncesi hepatit belirleyicilerin açısından serolojik ve (karaciğer biyopsileri yapılarak) histolojik olarak incelendi. Patolojik olarak kronik HBV tanısı alan hastaların, tüm kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri, psikiyatri konsültasyonları yapıldı. Kan biyokimyasında rutin biyokimyasal tetkiklerin (tam kan, sedim, protrombin zamanı, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, total protein, total albümin, total bilirubin, direk bilirubin, alkalen fosfataz, gama-glutamil transpeptidaz) yanısıra, ferritin, demir ve demir bağlama kapasitesi, protein elektroforezi, alfa-1 antitripsin ve seruloplazmin de araştırıldı. Hastalara tedavi öncesi tiroid ve abdominal ultrasonografi, özafoga-gastroduodenoskopi, rektoskopi ve akciğer grafisi rutin inceleme kapsamı içerisinde yapıldı. Tedavi öncesi hastaların karaciğer enzimlerinin son altı ayda en az normalden 1-1.5 misli fazla olması, serumda HBV-DNA'nın pozitif olması ve karaciğer biyopsisinin kronik hepatit olarak rapor edilmesi tedavi kriteri olarak kabul edildi.

İnterferon tedavisi: İlk grubu oluşturan toplam 20 hastaya haftaya beş gün 5 m.i.ü, verildi. İkinci grubu oluşturan 19 hasta haftada 3 gün 4.5-5 m.i.ü interferon tedavisine alındı. Tüm hastaların tedavileri hasta-

nede başlandı ve hastaların rutin kan biyokimyası tedavi öncesi, tedavinin 7. ve 15. günü, daha sonraki takip edilen her ay incelenerek not edildi. Her iki grup hastanın da tedavisi 6 ay sürdü. Tüm hastalar tedaviden sonraki 6. ve 12. aylarda tekrar kontrole çağrıldı. Her iki grup hasta, hepatit belirleyicileri, HBV-DNA, karaciğer fonksiyon testleri ve abdominal ultrasonografi açısından tekrar değerlendirildi. Sonuçların değerlendirilmesi:

1. Tedavinin 3. ayında emzimleri yüksek ve HBV-DNA'sı pozitif olan hastalar cevapsız;

2. Tedavi bittikten sonra anti HBs gelişen hastalar tam cevap,

3. Tedavi bitiminden 6 ay veya daha fazla süre, emzimleri normal sınırlarında, HBV-DNA'sı negatif ve HBe antijeni kaybolan kısmı cevap;

4. Tedavi bittikten sonraki ilk altı ayda emzimleri tekrar yükselen ve HBV-DNA'sı pozitif hastalar, nuks olarak kabul edildi.

Tedaviye verilen cevabı değerlendirmede; tedavi başlangıcında HBe pozitif iken antiHBe gelişmesi (serokonversiyon) serolojik, karaciğer enzimlerinin normal değere dönmesi biyokimyasal, HBV-DNA'nın negatif olması virolojik cevap olarak tanımlandı.

Tedavi almayan toplam 19 HBV pozitif hasta, altı ayda bir kontrole çağrılarak karaciğer enzimleri ve HBV açısından incelendi. Sonuçlar ikare testinde SPS istatistiksel programı ile bilgisiyarda değerlendirildi.

Bulgular

Tedavi alan ve almayan hastaların demografik verileri tablo 1'de görülmektedir.

Tedavi alan 38 kişilik grubun tedavi sonucu değerlendirimi tablo 2'de görülmektedir. Hafatada beşgün 5 milyon i.ü. (5 m.i/d) interferon alan 20 olgu ile, haftada 3 gün 4.5-5 m.i.ü (4.5-5 m.i/tw) interferon tedavisine alan 19 hastada tedaviye cevap açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Tedavi alan hastaların HBe Ag 28(%71.7), anti-HBe 9 (%23) ve ikisi bir arada 2 (%5.1) olguda pozitifliği. Bir olgu devamlı kontrole gelmediği için değerlendirmeden çıkarıldı. Tedaviye alınan hastaların 10 kişinin doku biyopsisinde HBV antijeni bakıldı. Bunların HBV-DNA kantitatif değeri yüksek olanlarda (6/10) doku antijeni immunfluoresan ile pozitif bulundu. İnterferon tedavisinin bitiminden 6 ay sonraki değerlendirilmesinde: 12 (%31.5) cevapsız, 19(%50) kısmi yanıt, 6 (%15.7) nuks ve sadece bir olguda (%2.6) tam yanıt gözlemlendi. Tedavi bittikten sonraki 12. aydaki takibinde; kısmi yanıt alan 19 hastanın 6'sında relaps izlenirken 4 hastada tam yanıt gelişti. Tam yanıt gelişen olguların (%13.1) hepsinin başlangıçta HBe Ag pozitif, yaşları <30, alkol alım öyküsü yok ve aile içi HBV taşıyıcılığı söz konusu değildi (p<0.05). Aile içi HBV taşıyıcılığı olan 10 olgunun 4'ünde cevapsızlık, 3'ünde nuks, birinde tam yanıt saptandı. Toplam 28 (%71) HBe pozitif hasta tedaviden sonra 15 (%39.4) serokonversiyon gösterdi.

Bu süre içerisinde takip edilen HBV hastalarının, tedavi almayan, emzim yüksekliliği olmayan 19 kişilik grubun yaşları 15-75 (ortalama 25.6±13.5) olup, sadece bir kişide HBe antijeni ve HBV-DNA'sı pozitif saptandı. Tedavisiz olguların, ikisinde spontan olarak antiHBs geliştiği gözlemlendi (%10.5). Bu olgulardan biri başlangıçta viral replikasyonu

(HBe antijeni serumda pozitif) olan 24 yaşında kadın hasta olup takibin 12. ayında, diğeri 54 yaşında erkek hasta ve 14 yıldır HBs Ag pozitif olan, hiç enzim yüksekliği olmayan, takipte HBV-DNA'sı negatif olan hastalar idi. Halen 17 kişi, 6-12 ayda bir kontrole gelmektedir. Enzim yüksekliği olmayan olguların iki yıllık takiplerinde hepatit göstergelerinde herhangi bir değişiklik olmadığı saptandı.

Bu olguların hepsinin HBs Ag, anti-HBc(total)'si pozitifliği.

Tedavi sonucu değerlendirme tablo 3'de görülmektedir. İnterferon tedavisi alan toplam 38 hastanın şikayetleri tablo 4'de görülmektedir. Hiçbir hastada yan etki nedeni ile interferon tedavisi kesilmedi.

Tartışma

Erişkin yaştaki hastaların HBV viral replikasyonu devam ediyorsa, bu olguların 5 yıllık süre içerisinde karaciğer sirozu olma olasılığı %15-20'dir (2). Kronik HBV'de siroz gelişmesini önlemek için interferon tedavisi kullanılır. İnterferon tedavisi ile hastalarda serokonversiyon görülmesi antiHBe'de 1/3, antiHBs de 1/10 oranındır (1). Dünya ve ülkemiz de, kronik HBV olgularında interferon kullanımı, doz ve süreye göre değişmek üzere, birçok çalışmalarla desteklenmiştir (1,4-9). Tedaviye cevap ülkelere, konağın cevabı ve HBV genom miktarına göre değişmektedir (1,2). Ülkemizde yapılan çalışmalarda interferon tedavisine verilen cevap, %30-50 arası değişir (10). Koçak ve ark. yaptığı bir çalışmada, 6 aylık haftada üç gün 4.5 milyon i.ü (4.5 m.i/tw), kullanılan interferon tedavisi ile %2.4 tam yanıt, %11.9 parsiyel yanıt ve %2.4 geçici yanıt almıştır. Bir derlemede interferon tedavisi ile serokonversiyon %15-61 arası belirtilmektedir (11).

Bizim yaptığımız çalışmada anti HBs gelişmesi tedavi verilen grupta 5/38 (%13.1), tedavi almayan grupta 2/19 (%10.5) olarak bulunmuştur. Tedavi alan grupta serokonversiyon (HBe'nin anti HBe'ye dönüşmesi) %53.5 (15/28), HBV-DNA'nın serumda negatifleşmesi %50(19/38) olarak bulunmuştur. Tedavi almayan hastaların hiç birinde (ALT ve AST) karaciğer enzim yükselmesi bu 24 aylık takipte olmamıştır. Ancak tedavi almayan 14 yıllık HBV (+) bir olgu ve 24 yaşındaki bir diğer olguda spontan antiHBs oluşması enzim yüksekliği olmayan olguların da takip edilmesinin doğru olacağını göstermektedir.

İnterferon infekte karaciğer hücresinin T hücreleri tarafından daha kolay tanınıp yok edilmesine yardımcı olduğu kadar düşük antiviral etkiye de sahiptir. İnterferon tedavisi ile serokonversiyon ve ALT düzeyinde normalleşme gözlenir (9). Wong'un (12) yaptığı çalışmada interferon tedavisi ile HBs kaybı ülkelere göre değişkenlik göstermekte ve bu oran sırası ile İspanya'da %25, Almanya'da %11,6, Çin'de %6.9 olarak belirtilmektedir. Uzun süreli takiplerde interferon alan hastalarda kalıcı cevabın uzun sürdüğü ve histolojik olarak karaciğer hücre harabiyetinin azaldığı saptanmıştır (2,12). Yapılan randomize çalışmada Suk (13) interferon tedavisi ile HBe temizlenmesini %12-33, serum HBV-DNA negatifleşmesini %17-37, antiHBs gelişmesini %1.8- 7.8 oranında bulmuştur.

Olguların tedaviye cevabı değerlendirildiği zaman indüksiyon (haftada 5 gün hergün) ve klasik kullanımda (haftada üç gün) bir fark göz-

lenmemiştir ($p>0.05$). Tedaviye cevapta HBe antijeni ve karaciğer enzim yüksekliği de anlamlı bulanmamıştır. Tedavi bittikten sonraki 24. ay kontrolünde iki olgunun enzimleri yüksek olmasına rağmen serum HBV-DNA tetkiki negatif bulunmuştur. Taşova ve ark. yaptığı bir çalışmada HBV-DNA miktarının düşük olması tedavi cevabını artırmıştır. Bizim tüm olgularımızın hepsine kantitatif HBV-DNA bakılmadı. Ancak antiHBs gelişme oranı özellikle genç yaşta olanlarda, aile içi taşıyıcılığı olmayanlarda ve bilinmeyen nedenle HBV pozitif olgularda, cevabın daha iyi olduğu görüldü ($p<0.05$). Relaps ve cevapsızlık oranı, öyküsünde alkol alımı ve aile içi HBV pozitifliği olanlarda daha sık olarak saptandı.

İnterferon tedavisinin antiHBs oluşumunu anlamlı olarak etkilediği düşünülebilir. Ancak bizim çalışma grubumuzda viral klirensin genç yaşta daha sık olduğu gözlenmiştir. Kronik HBV tedavisinde cevapsız olgularda ikinci bir anti-viral ajan eklenmesi tedaviye cevabı olumlu olarak etkileyebilir (1,11-4). Olgularımızın cevapsız olanları kombine tedavi altındadır. Yapılan karaciğer biyopsilerinde tekrar inceleme sadece iki olgumuzda yapılmış olup diğerlerinde hasta rızası olmadığı için uygulanamamıştır. Tedaviye cevap veren olguların karaciğer biyopsi skorlaması çoğunluğunda yapılmış ve skor düzeyi düşük olanlarda anti HBs geliştiği görülmüştür.

Bu olguların bir kısmında dokuda HBV antijeni bakılmış HBV-DNA oranı yüksek olgularda doku antijeni pozitif saptanmıştır. Ancak çalışma grubunun hepsinde yapılamadığı için verileri istatistiksel olarak değerlendirilmedi.

Aile içi bulaşmanın olmadığı olgularımızın tedaviye daha iyi yanıt vermesi, HBV'nin daha genç yaşta aldığını doğrulanmaktadır. HBV kronikleşme ve tedaviye cevabın deneysel incelemesinde süre ve viral yük arasında ilişki saptanmıştır (8,15,16). Ancak anemmez sonuçları güvenilir olmadığı için, hepsinde viral yük tedavi öncesi ve sonrası olanlar doğrultusunda bakılmadığından bu konuda kesin bir değerlendirme yapılamadı.

Kronik HBV olgularında genç yaşta interferon tedavisi, ilerleyici karaciğer harabiyetini durduracaktır. Tedavinin etkinliği uzun süreli takip ve geniş hasta sayıları ile değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hofnagle Joy J. Therapy of viral hepatitis Digestion 1998; 59: 563-78
2. Fattowich G, Brollo L, Guistinia G et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. Gut 1991; 32: 294-98.
3. Taşyaran M, HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2001, Ed. K. Kılıçturgay, S. Badur, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1. baskı. sayfa 121-128
4. Sırmatel F, Baydar İ, Karataş M. Gaziantep yöresinde kan donörlerinde HBs Ag pozitifliğinin kan grupları ile ilişkisi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1995; 6: 41
5. Alastair JJ, Wood. The treatment of chronic viral hepatitis. Drug.
6. Koçak N, Özküçük S, Altınay H, Özsoy MF, Pahsa A, Badur S,

- Yenen OŞ, Kronik hepatit infeksiyonunda interferon alpha tedavisinde etkinliği. *Viral Hepatit Derg* 1999; 2: 91-95.
7. Kaymakođlu S, Kronik B hepatitinde interferon tedavisi. *Klinik Gelişim* 1999; 12: 979-982.
 8. Taşova Y, Saltođlu N, Erdurak Ö, Aksu HSZ. Kronik HBV infeksiyonlarında interferon tedavisi. *Viral Hepatit Derg* 1998; 1 :46-50
 9. Saracco G and Rizzetto M. A practical guide to the use of interferons in the managment of hepatitis virüs infections. *Drugs* 1997; 53: 74-85
 10. Kaymakođlu S. Kronik B hepatitinde interferon tedavisi. *Klinik Gelişim* 1999; 12: 979-982
 11. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basic for the clinical use of interferon. *J Hepatol* 1990, (suppl 1): 5-10
 12. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K. et al. Effect of alpha interferon treatment in patients with HBe antigen positive chronic hepatitis B:A meta analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-23
 13. Anna Suk-Fong Lok. Hepatitis B infection-Pathogenesis and management *J Hepatol* 2000;32(suppl 1). 89-97.
 14. Niderau C, Heintges T, Iange S. Et al. Long term follow-up of HBe Ag-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422-27
 15. Rang A, Günther S, and Will H. Effect of interferon alpha on hepatitis B virüs replication and age expression in transiently transfected human hepatoma cells. *J Hepatol* 1999; 31: 791-99.
 16. Rang A, Günther S, Will H. Effect of interferon alpha on hepatitis B virüs replication and gene expression in transiently human hepatoma cells. *J Hepatol* 1999; 31: 791-99.