

PRİMER CEVAPSIZ YA DA NÜKS KRONİK B HEPATİTİNDE İNTERFERON - α VE LAMİVUDİNE KOMBİNE TEDAVİSİ SONUÇLARIMIZ

Selim GÜREL, Enver DOLAR, Macit GÜLTEN, S.Giray NAK, Yusuf KARAASLAN

ÖZET

Kronik B hepatitinin tedavisinde bugün için kullanılan İnterferon- α ile tedaviye yanıt oranı % 30-40' ları geçmemektedir. Tedaviye yanıt veren vakaların ise yaklaşık yarısı nüks etmektedir. Tedaviye yanıt vermeyen (primer cevapsız) ya da nüks eden vakalarda ne tür bir tedavi uygulanacağı halen tartışmalıdır. Bizde bu tür vakalarımızda İFN- α ile Lamivudine (LAM) kombinasyonunun etkinliğini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 8 primer cevapsız ve 5 nüks olmak üzere 13 hasta alındı. 9'u erkek, 4'ü bayan olup yaş ortalamaları: 32.6 idi. Hastalara İnterferon α -2a 9 mÜ/ haftada 3 kez + lamivudine 150 mg/gün olmak üzere 6 aylık kombine daha sonra sadece LAM 100 mg /gün olmak üzere 1.5 yıllık tedavi verilmesi planlandı. Hastaların tedavi öncesi AST, ALT, HBeAg , anti-HBe, HBV-DNA seviyeleri saptandı. Hastaların hepsinde ilk 6 aylık kombine tedavi tamamlanmış olup 13'ünde de tam cevap (ALT normal ve HBV-DNA (-)negatif) elde edilmiştir. Bu hastalardan 5'inde tedavi öncesi anti-HBe (+) idi. Diğer 8 hastadan 2'sinde HBeAg (+) iken negatifleşerek (serokonversiyon) anti-Hbe (+) oldu. Sonuç olarak cevapsız ya da nüks kronik B hepatitinde İFN- α + Lamivudine kombine tedavisi oldukça etkili görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Cevapsız yada nüks kronik B hepatiti, lamivudine+interferon kombinasyonu.

SUMMARY

THE RESULTS OF INTERFERON - α AND LAMIVUDINE COMBINATION THERAPY IN NON-RESPONDER OR RELAPSER CHRONIC HEPATITIS B

Response to interferon- α therapy of chronic hepatitis B have been reported but the response doesn't exceed 30-40 %. Approximately half of the patients responding to therapy relapse after discontinuation of therapy. The therapeutic strategy for patients who do not respond to therapy or the ones which relapse, is still a matter of debate. We aimed to investigate the efficacy of IFN- α and lamivudine (LAM) combination therapy in such cases. 13 patients, 8 nonresponders and 5 relapsers were included in this study. 9 were male and 4 were female; mean age was 32.6 years. Patients were given Interferon- α 2a 9 mU / tiw and LAM 150 mg / day combination therapy for 6 months, and then the therapy was continued with only LAM 100 mg / day for 1 year. Pretreatment levels of AST, ALT, HBeAg, anti-HBe and HBV-DNA were obtained. All of the patients received the first 6 months of combination therapy and 13 of them responded completely (ALT normal and HBV-DNA negative). 5 of these patients had positive anti-HBe before treatment. In 2 of the 8 nonresponders, there was a favorable response and HBeAg became negative while it was positive before treatment (seroconversion), and anti-HBe became positive. In conclusion interferon - α + LAM combination therapy is a very efficient method for nonresponder or relapser chronic hepatitis B infection.

Key words: Nonresponders or relapsers, interferon - (α) + LAM combination therapy.

Giriş ve Amaç

Kronik B hepatitinin tedavisinde kullanılan tek ilaç interferon- α (IFN- α) olup tedaviye yanıt oranları %30-40'lar dolayındadır (1,2). Tedavi edilen ancak tedaviye yanıt vermeyen veya tedaviye yanıt versede daha sonra nüks eden vakalar önemli bir problemdir. İnterferona yanıt vermeyen ya da nüks eden hastalarda bugün için kabul edilmiş kesin bir tedavi şekli yoktur. Bü-

tün dünyada bu hastaların tedavisi konusunda araştırmalar devam etmektedir (3). Kronik B hepatitinin tedavisinde nükleosid analogları (lamivudine, famciclovir gibi) büyük ümitlerle denemeye başlamıştır. Ancak tedavi kesilince hastalığın tekrarlaması

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa
4. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumunda (4-6 Kasım 1998) bildiri olarak sunulmuştur.

nedeniyle hayal kırıklığı yaratmışlardır (4). Biz de son iki yılda tedaviye yanıt vermeyen veya tedaviye yanıt versede daha sonra nüks eden kronik B hepatitli hastalarda interferon- α (İFN- α) + lamivudine kombine tedavisinin etkinliğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya daha önce İFN- α tedavisi görmüş 8 primer cevapsız ve 5 nüks vaka olmak üzere toplam 13 hasta alındı. Hastalara; İnterferon- α 2a 9 mÜ/haftada 3 kez + lamivudine 150 mg /gün olmak üzere toplam 6 aylık kombine tedavi ve 6. ayın sonunda bu tedaviye yanıt verenlerde lamivudine 100mg /gün 1 yıl daha devam edilmesi planlandı. Hastaların tedavi öncesi AST, ALT, HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA seviyeleri saptandı. Daha önceden karaciğer biyopsileri yapılarak kronik B hepatiti tanısı aldıkları için tekrar karaciğer biyopsisi yapılmadı. Altıncı ayın sonunda hem transaminazların normale düşmesi hemde HBV-DNA'nın negatif (PCR ve hibridizasyon ile) olması durumunda tam cevap aksi halde tedaviye yanıtız olarak kabul edilip tedavi kesilmesi planlandı.

Tedavi öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı IBM uyumlu bir bilgisayarda SPSS programı ile araştırıldı. $p < 0.05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 13 hastadan 10'u erkek, 3'ü bayan olup yaş ortalamaları: 32.6 idi.

Kombine tedavi gören hastaların hepsinde 3. ayın sonunda yapılan kontrollerde HBV-DNA'nın negatif (PCR ile) olduğu an-

cak 3 hastada transaminazların başlangıçtaki değerlere göre düşmesine rağmen henüz normale inmediği gözlemlendi. Ancak 6. ayın sonunda tüm hastalarda transaminazların normale düştüğü ve HBV-DNA'nın negatif kaldığı görüldü ($p < 0.05$). Hastalardan tedavi öncesi bakılan serolojik göstergelerden HBeAg ve anti-HBe incelendiğinde; 8 hastada HBeAg'nin pozitif, 5 hastada ise anti-HBe'nin pozitif olduğu dikkati çekti. Altıncı ayın sonunda HBeAg'i pozitif olan 2 hastada serokonversiyon gelişerek anti-HBe'nin pozitifleştiği tesbit edildi. Altı aylık tedaviyi tamamlayan hastaların hepsinde lamivudine tedavisinin bir yıla tamamlanması ve 1.yılın sonunda eğer ilaca karşı direnç gelişmezse HBeAg'nin halen pozitif kaldığı olgularda tedavinin dahada uzatılabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak daha önceki İFN- α tedavilerine yanıtız ya da yanıt verdikten sonra nüks eden hastalarda İFN- α + lamivudine kombine tedavisi etkili olmakta ancak lamivudine'in ne zaman kesileceği ve kesildikten sonra hastalığın tekrar nüks etmesi halinde ne yapılabileceği tartışmalıdır.

Tartışma

Kronik B hepatitlerinin tedavisinde en etkili ilaç İFN- α 'dır. İFN- α ile tedavi edilen hastaların % 30- 40'ında yanıt alınabilmekte ancak bunların yarısı da daha sonra nüks etmektedir (5). Tedaviye yanıt vermeyen ya da nüks eden hastalarda hastalık ilerleyerek karaciğer sirozuna ve hatta hepatoselüler karsinoma gelişmesine neden olabilir (6). Dolayısı ile bu gibi hastaların tedavisiz bırakılmaması ve yeni tedavi rejimlerinin denenmesi gereklidir.

Günümüzde nükleosid analoglarından olan tek başına LAM ile yapılan çalışmalarda 1 yıl içinde % 16 HBeAg negatifleşme-

Tablo 1. Hastalara Ait Özellikler ve Tedavi Öncesi ile Sonrası Değerler

N	Cins/yaş	HBeAg		Anti-HBe		ALT		HBV-DNA		Yanıt	İzlem
		TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS		
1	K / 29	(+)	(-)	(-)	(+)	136	22	(+)	(-)	Tam cevap	11 aydır LAM alıyor
2	E / 19	(+)	(+)	(-)	(-)	56	33	(+)	(-)	Tam cevap	1 aydır LAM alıyor
3	K / 25	(+)	(-)	(-)	(+)	142	41	(+)	(-)	Tam cevap	1 aydır LAM alıyor
4	K / 26	(+)	(+)	(-)	(-)	248	46	(+)	(-)	Tam cevap	1 aydır LAM alıyor
5	E / 27	(+)	(+)	(-)	(-)	159	14	(+)	(-)	Tam cevap	6 aydır LAM alıyor
6	K / 22	(+)	(+)	(-)	(-)	45	24	(+)	(-)	Tam cevap	8 aydır LAM alıyor
7	E / 30	(-)	(-)	(+)	(+)	104	28	(+)	(-)	Tam cevap	8 aydır LAM alıyor
8	E / 65	(-)	(-)	(+)	(+)	103	17	(+)	(-)	Tam cevap	1 aydır LAM alıyor
9	E / 37	(-)	(-)	(+)	(+)	287	14	(+)	(-)	Tam cevap	1 aydır LAM alıyor
10	E / 33	(+)	(+)	(-)	(-)	221	35	(+)	(-)	Tam cevap	5 aydır LAM alıyor
11	E / 35	(-)	(-)	(+)	(+)	158	20	(+)	(-)	Tam cevap	2 aydır LAM alıyor
12	E / 22	(+)	(+)	(-)	(-)	103	25	(+)	(-)	Tam cevap	1 aydır LAM alıyor
13	E / 55	(-)	(-)	(+)	(+)	181	34	(+)	(-)	Tam cevap	1 aydır LAM alıyor

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

si, % 98 oranında ise HBV-DNA negatifleşmesi görülmüştür (7). LAM, reverse transcriptase enzimini inhibe ederek HBV'nin replikasyonunu durdurmakta, HBV-DNA serumda negatif hale gelmekte ancak prereplikatif form olan "covalently closed circular" (ccc) HBV-DNA'ya etki edememektedir (8). Bunun üzerine LAM kesilince tekrar hastalık nüks etmektedir.

Viral yükü fazla olan hastalarda İFN- α 'ya yanıt düşüktür. Yüksek viral yük T hücrelerinin HBV antijenlerine karşı daha düşük reaksiyon vermelerine sebep olur (9). Etkili bir antiviral T hücre yanıtı, kronik B hepatitli hastalarda viremiyi LAM ile azaltarak sağlanabilir. Böylece İFN- α 'nında antiviral etkinliği artırılabilir.

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasından da anlaşılacağı gibi (yaş ort.:32.6) daha önceki tedavilere yanıt vermeyen yada nüks etmiş bu hastalar tedavisiz bırakıldıklarında hastalıklarının ilerleyerek ölümcül sonuçlara maruz kalabileceklerini düşünebiliriz. Bu yüzden bu tür hastaların tedavilerinde en azından hastalığın ilerlemesinin durdurulması gerekmektedir. Çalışmamızda 6. ayda tüm hastalarda elde ettiğimiz tam cevap ve bunun sürdürülebilmesi durumunda hastalığın aktivitesinde azalma sağlanarak en azından yeni tedavi seçenekleri geliştirilene kadar hastalığın ilerlemesi geciktirilebilir. Bugüne kadar LAM ile yapılmış çalışmalarda HBV'nin viral replikasyonunun uzun süre baskılanması sonucunda karaciğer histolojisinde dahi iyileşmeler yapılabileceği bildirilmiştir (10).

Bu kombine tedavi sonunda esas sorun LAM'in ne zaman kesileceği, kesildikten sonra hastalık nüks ederse ne yapılacağı veya tedavi sırasında LAM'e karşı direnç gelişirse başka bir ilaca geçilip geçilmeyeceğidir. LAM'in ne zaman kesileceği konusunda yapılan çalışmalarda birtakım görüşler ileri sürülmüştür. Bunlar; karaciğerdeki HBcAg'in kaybı veya HBsAg'nin negatifleşmesi şeklindedir (11). Yan etki ve direnç gelişmedikçe LAM'in uzun süre (5 yıl gibi) kullanımı bugün için akılcı bir yaklaşım gibi gözükmemektedir.

Bizim çalışmamızda da özellikle 1 yıl LAM'e rağmen HBeAg'nin pozitif kaldığı durumlarda direnç ve yan etki gelişmedikçe tedaviye devam etmeyi düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, İFN- α ve LAM kombine tedavisi daha önce İFN- α 'ya yanıt vermemiş yada nüks etmiş hastalarda hastalığın aktivitesini azaltarak ilerlemesini durdurabilir. Altı aylık kombine tedavinin bitiminden sonra LAM'i uzun süre kullanmak bugün için kabul edilebilir yaklaşım olarak gözükmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Di Bisceglie AM, Fong TL, Fried MW, et al. A randomized controlled trial of recombinant alpha interferon therapy for chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88:1887-92.
2. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1993, 119:312-23.
3. Mutimer D, Naoumov N, Honkoop P, Marinos G, Ahmed M, de Man R, McPhillips P, Johnson M, Williams R, Elias E, Schalm S. Combination alpha-interferon and lamivudine therapy for alpha-interferon-resistant chronic hepatitis B infection: results of a pilot study. *J Hepatol*, 1998, 28: 923-9.
4. Schalm SW, de Man RA, Heijink RA, Niesters HG. New nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 1995, 22(1 suppl):52-6.
5. Lau DTY, Everhart J, Kleiner DE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alpha. *Gastroenterology*, 1997, 113:1660-7.
6. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B. Evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis*, 1991, 11:84-92.
7. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Eng J Med*, 1998, 339:61-8.
8. Fontana RJ, Lok ASF. Combination therapy for chronic hepatitis B. *Hepatology*, 1997, 26 : 234-7.
9. Boni C, Bertolotti A, Penna A, Cavalli A, Pilli M, Urbani S, Scognamiglio P, Boehme R, Panebianco R, Fiaccadori F, Ferrari C. Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest*, 1998, 1: 102:968-75.
10. Honkoop P, de Man RA, Zondervan PE, Schalm SW. Histological improvement in patients with chronic hepatitis B virus infection treated with lamivudine. *Liver*, 1997, 17:103-6.
11. Akarca US. Kronik B hepatitinde interferon dışı tedaviler ve interferon ile yapılan kombinasyonlar. K. Kılıçturgay(ed), *Viral Hepatit 98*, 1998, 119-131.