

# Kronik Hepatit B İnfeksiyonunda Farklı Antiviral Tedavilerin Karşılaştırılması

Orhan YILDIZ<sup>1</sup>, Bilgehan AYGEN<sup>1</sup>, Tahir PATIROĞLU<sup>2</sup>, Selma GÖKAHMETOĞLU<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,

<sup>3</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

## ÖZET

İnterferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) ve lamivudin kronik hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonunun tedavisinde kullanılan en etkili ilaçlardır. Bu çalışmanın amacı; kronik HBV infeksiyonunda IFN- $\alpha$  + lamivudin kombinasyonu ile IFN- $\alpha$  ve lamivudin monoterapilerinin etkinliğini değerlendirmektir. Çalışmaya kronik HBV infeksiyonu tanısı konan 61 hasta alındı. Otuzdört hastaya kombinasyon tedavisi, 18 hastaya IFN- $\alpha$  ve dokuz hastaya lamivudin monoterapileri verildi. Tedavi sonu virolojik yanıt oranları IFN- $\alpha$ , kombinasyon ve lamivudin gruplarında sırasıyla %77.8, %88.2 ve %66.7 idi ( $p > 0.05$ ). Aynı gruplarda sırasıyla kalıcı yanıt oranları %50, %44.1 ve %44.4 olarak bulundu ( $p > 0.05$ ). Tüm gruplarda tedavi sonu ortalama alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranlarda düştüğü saptandı (IFN- $\alpha$  grubu  $p = 0.005$ , kombinasyon grubu  $p < 0.001$  ve lamivudin grubu  $p = 0.011$ ). Prekor mutant olmayan suşla infekte hastalarda ortalama ALT düzeyleri tüm gruplarda geriledi, ancak sadece kombinasyon grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonu ortalama ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p = 0.001$ ). Prekor mutant suşlarla infekte olgularda tedavi sonu virolojik yanıt IFN- $\alpha$  grubunda %86.7, kombinasyon grubunda %84.2 ve lamivudin grubunda %100 idi ( $p > 0.05$ ). Kronik HBV infeksiyonunda kombinasyon ve monoterapi grupları arasında kalıcı yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Sonuçlar yüksek HBV-DNA düzeylerine sahip olgularda kombine tedavi protokollerinin, prekor mutant suşlarla infekte olgularda ise lamivudinli protokollerin daha etkili olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit B, IFN- $\alpha$ , lamivudin, kombinasyon tedavisi.

## SUMMARY

### Comparison of Different Antiviral Treatments for Chronic Hepatitis B Infection

Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) and lamivudine are the most effective agents used in the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection. The aim of this study was to compare the efficacy of combination therapy with lamivudine and IFN- $\alpha$  versus monotherapies (IFN- $\alpha$  and lamivudine) in patients with chronic HBV infection. Sixty-one patients were enrolled in this study. Thirty-four, 18 and 9 of the patients received combination therapy, IFN- $\alpha$  monotherapy and lamivudine monotherapy, respectively. Virologic response rates to IFN- $\alpha$  monotherapy, combination therapy and lamivudine monotherapy at the end of the treatments in these patients were 77.8%, 88.2% and 66.7%, respectively ( $p > 0.05$ ). The sustained response rates to the same therapy groups were 50%, 44.1% and 44.4%, respectively ( $p > 0.05$ ). The mean ALT value at the end of the treatments were found to have decreased in a statistically significant degree compared with the baseline levels in each group (IFN- $\alpha$   $p = 0.005$ , combination  $p < 0.001$  and lamivudine  $p = 0.011$ ). In the patients with nonmutant chronic HBV infection, the mean ALT values decreased in each group, but only in the combination therapy group, the mean ALT values at the baseline and at month 12 were significantly different between groups ( $p = 0.001$ ). Virologic response rates in the patients



with precore mutant chronic HBV infection were 86.7% in the IFN- $\alpha$  monotherapy group, 84.2% in the combination therapy group and 100% in the lamivudine monotherapy group at the end of the treatments ( $p > 0.05$ ). We did not find any statistically significant difference between monotherapies and combination therapy groups related to sustained response in chronic HBV infection. It was found more effective the combination therapy in the patients with high pretreatment HBV-DNA levels, and the treatment regimens containing lamivudine in the patients with precore mutant chronic HBV infection.

**Key Words:** Chronic hepatitis B, IFN- $\alpha$ , lamivudine, combination therapy.

## GİRİŞ

Kronik hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biridir. HBV taşıyıcılarında hepatoselüler kanser gelişme riski sağlıklı kişilere göre 12 ila 300 kat fazladır ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada yer almaktadır (1-4). Kronik viral hepatitlerin tedavisinde amaç; viral replikasyonun durdurulması, karaciğer histopatolojisinde düzelme ve sonuç olarak siroz, hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlar ile bunlara bağlı mortalitenin önlenmesidir (1). Tedavide en sık kullanılan ilaçlar interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) ve lamivudin monoterapileri veya bu iki ilacın kombinasyonudur (5,6).

IFN- $\alpha$  kronik hepatit B (KHB) tedavisinde üzerinde uzlaşılan tek ilaç olmasına karşın, elde edilen kalıcı yanıt oranları en çok %30-40 düzeylerinde olmaktadır (1,7). Bu nedenle KHB tedavisinde alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Bunların başında HIV'a karşı geliştirilmiş bir nükleosid analogu olan lamivudin gelmektedir. Viral replikasyonu %100'e yakın oranlarda baskılamakla birlikte tek başına kullanıldığında gözlenen direnç ve nüks bu ilacın etkinliğini kısıtlamaktadır (8). Lamivudin son yıllarda KHB tedavisinde kabul görmüş ve pek çok ülkede onay almıştır (9). IFN- $\alpha$  ve lamivudin kombinasyon tedavisinin daha başarılı olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, IFN- $\alpha$  monoterapisinin daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (10-12).

Bu çalışmada, KHB infeksiyonlu olgularda yüksek doz IFN- $\alpha$  ve lamivudin monoterapileri ile IFN- $\alpha$  + lamivudin kombinasyonunun etkinliğini ve güvenilirliğini retrospektif olarak karşılaştırmak amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

### Hasta Seçim Kriterleri

Çalışmaya Eylül 1998-Mart 2003 tarihleri arasında İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran, 16-60 yaş arasında klinik, bi-

yokimyasal, serolojik ve histopatolojik olarak KHB infeksiyonu tanısı alan 74 hasta dahil edildi.

KHB infeksiyonu tanısı için altı ay veya daha uzun süre HBsAg ve HBV-DNA pozitifliği ile beraber alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinin normalin 1.5 katı ve üstünde olması, histopatolojik incelemede kronik aktif hepatit (KAH) tanısı konması kriter olarak alındı.

Lökosit sayısı  $< 3000/\text{mm}^3$ , hematokrit  $< \%30$ , trombosit sayısı  $< 75.000/\text{mm}^3$ , protrombin zamanı kontrole göre  $> 3$  saniye olan ve anti-HDV, anti-HCV, anti-HIV, antinükleer antikor (ANA), antimitokondriyal antikor (AMA) pozitifliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. Karaciğer sirozu, Wilson hastalığı, hemokromatoz, otoimmün hastalık, hepatoselüler karsinom veya başka bir malign hastalığı bulunanlar, kontrolsüz diyabet, hipertiroidi, ileri evre kalp ve böbrek yetmezliği gibi ciddi sistemik hastalığı olanlar, ilaç-alkol bağımlılığı, psikoz-depresyon gibi ciddi psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar ve gebelik veya laktasyon dönemindeki kadınlar çalışma dışında tutuldu (13).

### Verilerin Toplanması

Tedavi öncesi dönemde tam kan sayımı, total biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı, protrombin zamanı, hepatit serolojisi, HBV-DNA, ANA, AMA, tiroid fonksiyon testleri çalışıldı. Hastalar tedavi süresince ilk ay her hafta, daha sonra tedavi sonuna kadar her ay ve izlem döneminde üç ayda bir kez hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle izlendi. Aynı dönemlerde hastaların kullanılan ilaca/ilaçlara bağlı yan etkileri kaydedildi. Ayrıca, tedavi sırasında üç ayda bir ve izlem döneminde 6-12 ayda bir kez HBV-DNA ve hepatit serolojisi araştırıldı. HBV-DNA mikroklon DNA prob RIA (Abbot) yöntemiyle çalışıldı ve sonuçlar "pg/mL" cinsinden verildi. Hepatit serolojisi ise ELISA (Abbot) yöntemiyle çalışıldı. Hastalara tedavi öncesi ve izlemin altıncı ayında karaciğer biyopsileri yapıldı ve aynı patolog tarafından değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirilmede Knodell skorlama sistemi kullanıldı (14).



### Tedavi Grupları

KHB tanısı konulan hastalar üç gruba ayrıldı:

- IFN- $\alpha$  grubu altı ay süreyle, haftada üç gün, 9 MU IFN- $\alpha$ 2a (Roferon-A, Roche Basel, İsviçre), subkütan,
- Lamivudin grubu 24 ay süreyle, günde 150 mg lamivudin (GlaxoSmithKline, İngiltere), oral,
- Kombinasyon grubu altı ay süreyle, haftada üç gün, 9 MU IFN- $\alpha$ 2a, subkütan ve 12 ay süreyle, günde 150 mg lamivudin, oral.

### Tedaviye Yanıt Kriterleri

Virolojik yanıt tedavi sonunda serum HBV-DNA'nın kaybı, biyokimyasal yanıt tedavi sonunda serum ALT düzeylerinin normal sınırlara dönmesi, tedavi sonu tam yanıt tedavi sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıtın olması ve/veya HBsAg'nin kaybı, kalıcı yanıt tedavi kesildikten altı ay sonra biyokimyasal ve virolojik yanıtların devam etmesi, yanıtızlık tedavinin üç-altı ayında yüksek serum ALT düzeyi ve HBV-DNA pozitifliğinin devam etmesi, nüks tam yanıt veren hastalarda tedavi kesildikten altı ay sonra serum ALT düzeyinin yükselmesi ve/veya HBV-DNA'nın pozitifleşmesi olarak tanımlandı (6).

### Tedaviyi Sonlandırma Kriterleri

IFN- $\alpha$  tedavisi alan gruplarda hastaların IFN'yi tolere edememeleri, ortaya çıkan hematolojik değişikliklerin doz modifikasyonlarıyla düzelmemesi ya da karaciğer sirozu, dekompanse karaciğer hastalığı veya hepatoselüler karsinom gelişmesi, hastaların ilaçları kullanmaması veya düzensiz kullanması ya da kontrollere gelmemesi tedaviyi sonlandırma kriterleri olarak kabul edildi.

### İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi. Grup içi değişkenlerin analizinde paired t-testi, gruplar arası değişkenlerin analizi Anova testi ile yapıldı. Orantısal değerlerin karşılaştırılmasında  $\chi^2$  ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

### BULGULAR

#### Hasta Popülasyonu

IFN- $\alpha$  grubunda yer alan 22 hastadan 18'i çalışmayı tamamladı. Bir hasta IFN- $\alpha$ 2a'ya bağlı yan etkileri tolere edemediği için, bir hasta lökopeni ve

trombositopeni, iki hastada düzensiz ilaç kullanmaları nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kombinasyon grubunda yer alan 37 hastadan 34'ü çalışmayı tamamladı. Bir hasta IFN- $\alpha$ 2a'ya bağlı yan etkileri tolere edemediği, iki hastada ilaç tedavilerini sonlandırdıkları için çalışmadan çıkarıldı. Lamivudin grubunda izlenen 10 hastanın dokuzu çalışmayı tamamladı. Bir hasta kontrollere gelmediği için çalışma dışında tutuldu. Hastaların temel özellikleri açısından tedavi grupları arasında istatistiksel bir fark yoktu (Tablo 1).

### Tedavi Yanıtları

Hastaların tedaviye yanıt oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tedavi sonu virolojik, biyokimyasal ve tam yanıt oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Gruplarda tedavi sonu ortalama ALT düzeyleri IFN- $\alpha$  grubunda  $58.9 \pm 74.9$  IU/L, kombinasyon grubunda  $41.3 \pm 23.3$  IU/L ve lamivudin grubunda  $36.3 \pm 34.0$  IU/L idi ( $p = 0.344$ ). Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında gerek tedavi öncesi ortalama ALT düzeyleri gerekse tedavi sonu ortalama ALT düzeyleri arasında önemli bir fark yoktu (sırasıyla,  $p = 0.173$ ,  $p = 0.344$ ). Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde ise her grupta tedavi sonu ortalama ALT düzeylerinin başlangıç değerlerine göre anlamlı oranda azaldığı gözlemlendi (IFN- $\alpha$  grubunda  $p = 0.005$ , kombinasyon grubunda  $p < 0.001$  ve lamivudin grubunda  $p = 0.011$ ).

Her üç gruptaki hastaların kalıcı yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Pearson  $\chi^2 = 0.173$ ,  $p = 0.917$ ). IFN- $\alpha$  grubunda üç, kombinasyon grubunda 10 ve lamivudin grubunda iki hastada nüks gelişti. Nüks gelişen hastalar arasında IFN- $\alpha$  ve kombinasyon gruplarında birer hastada ALT ve HBV-DNA düzeyleri eş zamanlı olarak yükseldi, ancak lamivudin grubundaki hastaların hiçbirinde yükselme gözlenmedi. Gruplardaki hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve izlem dönemlerindeki ALT ve HBV-DNA düzeyleri arasında çapraz karşılaştırma yapıldı. Yalnızca izlem döneminde lamivudin grubundaki hastaların HBV-DNA düzeylerinin IFN- $\alpha$  ( $p = 0.032$ ) ve kombinasyon ( $p = 0.033$ ) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksek olduğu saptandı. İzlem dönemi HBV-DNA düzeyleri Anova testiyle de karşılaştırıldı ve lamivudin grubunda DNA düzeyleri diğer iki gruba göre anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p = 0.023$ ). Hastaların tedavi ve izlem dönemlerindeki ALT ve HBV-DNA düzeyleri Şekil 1 ve Şekil 2'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Çalışmayı tamamlayan hastalarla ilgili demografik özellikler ve bazı başlangıç verileri.

	İnterferon grubu (n= 18)	Kombinasyon grubu (n= 34)	Lamivudin grubu (n= 9)	$\chi^2$	p
Ortalama yaş (yıl)	37.5 ± 9.2	31.5 ± 10.2	34.6 ± 13.5		0.147
Cinsiyet (erkek/kadın)	11/7	23/11	4/5	1.646	0.439
Tedavi öncesi tanı					
Naiv (%)	10 (55.5)	26 (76.5)	5 (55.6)		
Yanıtız (%)	6 (33.3)	4 (11.8)	1 (11.1)	7.545	0.109
Nüks (%)	2 (11.1)	3 (8.8)	3 (33.3)		
ALT (ortalama ± SD, IU/L)	173.7 ± 146.0 (59-664)	122.7 ± 117.6 (21-643)	86.8 ± 55.2 (17-178)		0.173
HBeAg pozitifliği (%)	3 (16.7)	15 (44.1)	3 (33.3)	3.934	0.139
Anti-HBe (%)	15 (83.3)	19 (55.9)	6 (66.7)		
HBV-DNA (ortalama ± SD, pg/mL)	526.1 ± 549.1	3042.4 ± 5511.2	4375.4 ± 7764.7		0.123
Knodell indeksi (ortalama ± SD)	4.89 ± 2.7	4.68 ± 2.1	3.11 ± 1.69		0.146

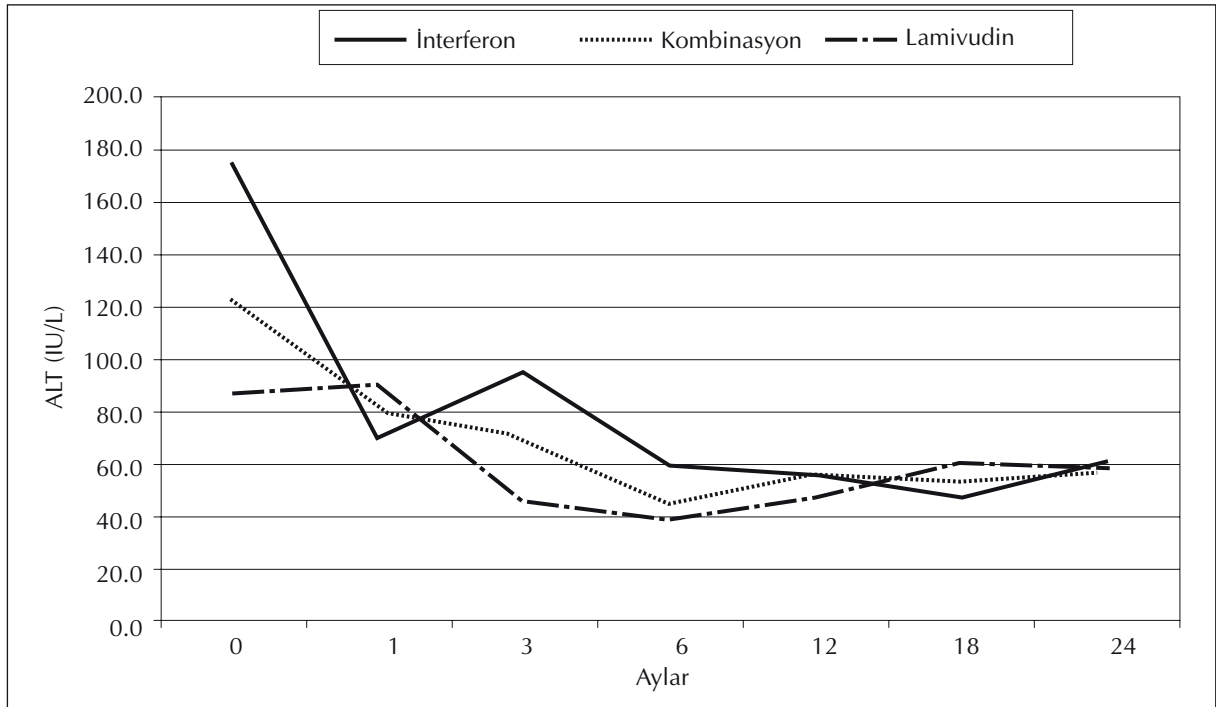
**Tablo 2.** Hastaların tedaviye yanıt durumları.

	İnterferon grubu (n= 18)	Kombinasyon grubu (n= 34)	Lamivudin grubu (n= 9)	$\chi^2$	p
Virolojik yanıt (%)	14 (77.8)	30 (88.2)	6 (66.7)	2.543	0.280
Biyokimyasal yanıt (%)	13 (72.2)	27 (79.4)	8 (88.9)	1.018	0.601
Tedavi sonu tam yanıt (%)	12 (66.7)	25 (73.5)	6 (66.7)	0.341	0.843
Kalıcı yanıt (%)	9 (50)	15 (44.1)	4 (44.4)	0.173	0.917
Nüks (%)	3 (16.7)	10 (29.4)	2 (22.2)	1.063	0.588
Yanıtız (%)	6 (33.3)	9 (26.5)	3 (33.3)	0.341	0.843
Anti-HBe serokonversiyonu (%)	0	6 (17.6)	0		
Prekor mutant olmayanlarda HBV-DNA kaybı (%)	1 (33.3)	9 (60.0)	0		
Prekor mutantlarda HBV-DNA kaybı (%)	13 (86.7)	16 (84.2)	6 (100)	1.055	0.590
Tedavi sonu Knodell indeksi (ortalama ± SD)	4.33 ± 3.1	2.50 ± 2.9	-		0.629

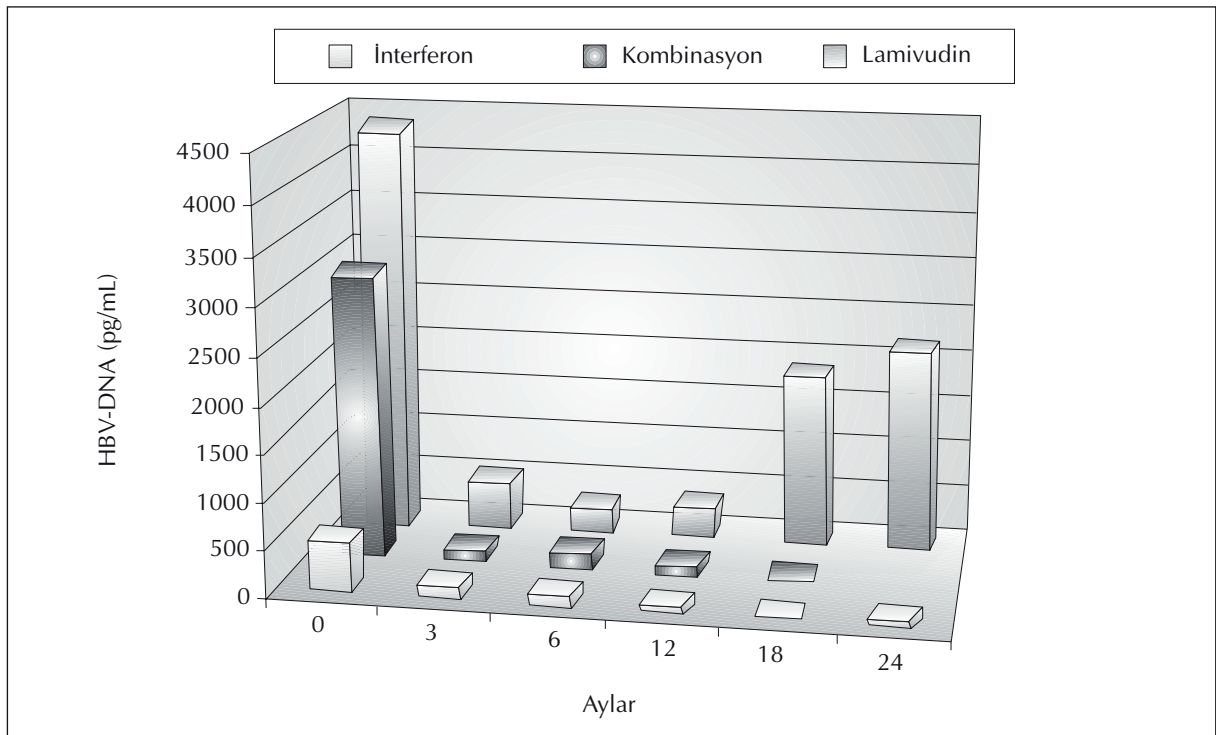
Gruplardaki hastaların tedaviye yanıt ve yanıtız olmalarına göre tedavi öncesi ALT ve HBV-DNA düzeyleri karşılaştırıldı ve ALT düzeyleri açısından her üç tedavi grubunda da anlamlı fark bulunamadı, ancak IFN- $\alpha$  ve lamivudin gruplarında HBV-DNA düzeyleri tedaviye yanıtız hastalar-

da anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla, p= 0.028 p= 0.009, Tablo 3).

Her üç grupta da prekor mutant suşlarla infekte hastaların tedavi sonrası ALT düzeyleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde azalmıştır (Tablo 4). Prekor mutant olmayan suş-



**Şekil 1.** Serum ALT düzeylerinde gruplara göre tedavi ve izlem dönemlerindeki değişimler.



**Şekil 2.** Serum HBV-DNA düzeylerinde gruplara göre tedavi ve izlem dönemlerindeki değişimler.

larla infekte hastalar karşılaştırıldığında ise sadece kombinasyon grubundaki hastaların ALT düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı gerileme olduğu görüldü ( $p= 0.001$ ). Lamivudin monoterapi-

siyle prekor mutant suşla infekte KHB hastalarının tümünde (%100) virolojik yanıt ve tam yanıt alındı, ancak mutant olmayan suşla infekte hastaların hiçbirinde yanıt alınmadı. IFN- $\alpha$  ve kombinasyon

**Tablo 3.** Tedaviye yanıtı ve yanıtı olmayan hastaların başlangıç değerlerinin karşılaştırılması.

	İnterferon grubu		Kombinasyon grubu		Lamivudin grubu	
	ALT (U/L)	HBV-DNA (pg/mL)	ALT (U/L)	HBV-DNA (pg/mL)	ALT (U/L)	HBV-DNA (pg/mL)
Yanıtlı hastalar	176.3 ± 172.3 (59-664)	331.3 ± 260.2 (18-795)	129.7 ± 132.8 (42-643)	3149.9 ± 5829.6 (11-22000)	82.8 ± 56.6 (17-178)	229.8 ± 246.9 (7-53)
Yanıtı olmayan hastalar	168.3 ± 84.5 (69-312)	915.7 ± 776.4 (170-2000)	100.0 ± 38.3 (21-159)	2693.0 ± 4651.3 (38-16000)	94.7 ± 63.7 (41-165)	12666.7 ± 9291.6 (260-19000)
p	0.917	0.028	0.540	0.841	0.784	0.009

**Tablo 4.** Prekor mutant ve mutant olmayan hastalarda biyokimyasal yanıtların karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi ALT (U/L)	Tedavi sonrası ALT (U/L)	p
<b>İnterferon grubu</b>			
Prekor mutant (n= 15)	174.1 ± 160.4 (59-664)*	52.6 ± 80.5 (23-340) <sup>+</sup>	0.001
Prekor mutant olmayan (n= 3)	171.7 ± 33.1 (140-206)*	90.3 ± 22.7 (73-116) <sup>+</sup>	0.109
<b>Kombinasyon grubu</b>			
Prekor mutant (n= 19)	128.4 ± 137.5 (21-643)**	41.4 ± 29.8 (12-134) <sup>++</sup>	< 0.001
Prekor mutant olmayan (n= 15)	115.6 ± 90.6 (41-372)**	72.7 ± 102.7 (17-429) <sup>++</sup>	0.001
<b>Lamivudin grubu</b>			
Prekor mutant (n= 6)	82.8 ± 56.6 (17-178)***	28.7 ± 11.2 (18-50) <sup>+++</sup>	0.027
Prekor mutant olmayan (n= 3)	94.7 ± 63.7 (41-165)***	69.3 ± 44.2 (39-120) <sup>+++</sup>	0.109

\* p= 0.139, \*\* p= 0.972, \*\*\* p= 1.000.  
+ p= 0.020, ++ p= 0.690, +++ p= 0.020.

gruplarındaki prekor mutant suşla infekte hastaların virolojik yanıtları mutant olmayan suşla infekte hastalara oranla yüksekti, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 2).

Gruplarda HBV-DNA kaybı olan hastalar izlem döneminde yeniden pozitifleşme açısından değerlendirildiğinde; IFN- $\alpha$  grubunda %14.3 (2/14), kombinasyon grubunda %23.3 (7/30) ve lamivudin grubunda %33.3 (2/6) olarak bulundu (Pearson  $\chi^2=0.966$ , p= 0.617). Tedavi gruplarında yer alan toplam 61 hastadan yalnızca kombinasyon grubundaki 1 (%1.6) hastada anti-HBs serokonversiyonu gelişti.

IFN- $\alpha$  ve kombinasyon gruplarında yer alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası Knodell histopatolojik aktivite indeksleri karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzelleme görüldü (sırasıyla, p= 0.014, p= 0.042).

#### Grupların Yan Etki Yönünden Karşılaştırılması

Her üç grupta da tedaviler genellikle iyi tolere edildi. IFN- $\alpha$  içeren her iki tedavi grubunda özellikle tedavinin başlangıç döneminde ateş, titre-

me, miyalji, artralji ve baş ağrısı gibi şikayetler gözlemlendi. Bu şikayetler yüzünden IFN- $\alpha$  ve kombinasyon gruplarında birer hastanın tedavileri sonlandırıldı. Lamivudin grubunda hiçbir hastada benzer şikayetler gözlenmedi. IFN grubunda üç, kombinasyon grubunda beş hastada IFN doz ayarlamasını gerektiren geçici lökopeni ve trombositopeni gelişti. IFN grubunda bir hasta doz ayarlamalarıyla düzelmeyen lökopeni ve trombositopeni nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

#### TARTIŞMA

Günümüzde KHB infeksiyonunun küratif bir tedavisi yoktur. IFN- $\alpha$ 'nın 1970'li yıllarda HBV replikasyonunu baskıladığının gösterilmesinden sonra bu ilaç KHB infeksiyonunun tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Bir meta-analizde IFN- $\alpha$  ile tedavi edilen KHB hastalarının virolojik yanıt oranları tedavi verilmeyen kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (15). Bu çalışmada, IFN- $\alpha$  grubunda yer alan 18 hastanın 14 (%77.8)'ünde HBV-DNA



kayıbı gerçekleşti. Virolojik yanıtla uyumlu oranlarda (%61.1) ALT normalizasyonu ve %55.5 oranında tedavi sonu tam yanıt elde edildi. Bu gruptaki hastalarda altı aylık izlem dönemi sonunda elde edilen kalıcı yanıt oranı ise %44.4 idi. Tedavi sonu tam yanıt ve kalıcı yanıt oranlarımız IFN- $\alpha$  monoterapisi uygulanan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha başarılı gözükmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, KHB infeksiyonunda IFN- $\alpha$  monoterapisinin sonuçları ile ilgili veriler çok farklıdır. Bu çalışmalarda tedavi sonu virolojik yanıt %36.4 ile %60.4 arasında değişmektedir (16-18). Çalışmamızdaki yüksek yanıt oranları yüksek doz (9 MU/haftada üç gün) IFN- $\alpha$  uygulanması ve hasta seçiminde titiz davranılması ile açıklanabilir. IFN- $\alpha$  grubunda yalnızca 3 (%16.7) hastada nüks gelişti. Bu hastaların üçü de prekor mutant suşlarla infekteydi. Yapılan çalışmalarda KHB'de IFN- $\alpha$  monoterapisi sonrası nüks oranları %8-17.6 arasında değişmektedir (19-21).

Lamivudin KHB infeksiyonlarının tedavisinde tek başına veya IFN- $\alpha$  ile birlikte kullanılmaktadır (6,22). Yapılan çalışmalarda, bir yıl süreyle lamivudin alan hastalarda tedavi sonu tam yanıt oranları yaklaşık olarak %65 ve tedavi kesildikten bir yıl sonra virolojik yanıt oranları %15'ten az bulunmuştur (6,23,24). Diğer yandan çok merkezli bir çalışmada, HBeAg pozitif olgulara bir yıl süreyle lamivudin monoterapisi verilmiş ve 100 mg/gün lamivudin alan grupta kalıcı ALT normalizasyon oranı %72 olarak bulunmuştur (25). Bu çalışmada ise iki yıl süreyle lamivudin monoterapisi alan dokuz hastanın 6 (%66.7)'sında virolojik yanıt ve 8 (%88.9)'inde biyokimyasal yanıt alınmıştır. Lamivudin monoterapisiyle ilgili en önemli sorun tedavi kesildikten sonra hastaların büyük bir kısmında nüks gelişmesidir (23,26,27). Lamivudin tedavisinin uzun dönem etkileri çok iyi bilinmemekle birlikte iki yıl veya daha uzun süreli tedavi rejimleri daha güvenli ve daha yüksek tam yanıt oranları sağlamaktadır (28,29). Bu çalışmada iki yıl süreyle lamivudin tedavisi verilmesi ile yüksek tedavi sonu yanıt (%66.7) ve kalıcı yanıt (%44.4) sağlanmıştır. Bu gruptaki hastaların %22.2'sinde ise izlem döneminde hastalık nüks etmiştir. Kalıcı yanıt oranlarımızın yüksek olması lamivudin monoterapisinin iki yıl uygulanmasına bağlanabileceği gibi, hastaların tedavi sonu izlem sürelerinin henüz yeterli olmamasına da bağlanabilir.

IFN- $\alpha$  ve lamivudin kombinasyonu additif veya sinerjistik antiviral etkileri ve ilaç direncini azalttıkları veya geciktirdikleri için günümüzde KHB in-

feksiyonunda önerilen ve geniş kabul gören tedavi şeklidir (30). IFN ve lamivudin monoterapileriyle kombinasyon tedavisi, sonuçları birbirine benzeyen ve geniş hasta katılımlı iki çalışmayla değerlendirilmiştir. İlk çalışmada Schalm ve arkadaşları, kombinasyon tedavisinin IFN ve lamivudin monoterapilerinden daha üstün olduğunu bildirmiştir (12). Bunun aksine ikinci çalışmada lamivudin ve IFN monoterapilerinin birbirlerinden üstün olmadığı ve kombinasyon tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı bir yarar sağlamadığı bildirilmiştir (31). Hoofnagel ve arkadaşları da benzer bir çalışmada, hemen hemen aynı sonuçları elde etmişlerdir (7). İtalya'da yapılan bir araştırmada ise bir yıl uygulanan lamivudin ile altı ay uygulanan kombinasyon tedavileri karşılaştırılmış ve HBV-DNA negatifleşme oranı sırasıyla %19 ve %35 olarak bulunmuştur (32). Aynı çalışmada nüks oranı monoterapi grubunda %21, kombinasyon grubunda %7 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda kombinasyon tedavisi alan 34 hastanın 25 (%73.5)'inde virolojik yanıt, 24 (%70.6)'ünde biyokimyasal yanıt alınmıştır. Ülkemizde yapılan iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir; Cindoruk ve arkadaşlarının çalışmasında, tedavi sonu tam yanıt oranları kombinasyon tedavisi (%48) alan grupta IFN monoterapisi (%42) alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (18). Çelebi ve arkadaşlarının çalışmasında ise kombinasyon grubunda monoterapi grubuna oranla daha yüksek HBV-DNA klerensi ve ALT normalizasyonu elde edilmiştir (33).

Bu araştırmada tedavi grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında tedavi sonu yanıt, kalıcı yanıt ve nüks oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Hastaların başlangıç ve tedavi sonu ALT ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında da anlamlı fark bulunamadı, ancak her üç grupta da başlangıç ALT ortalamaları tedavi sonu ALT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranlarda yüksekti. Bu sonuç KHB infeksiyonunda üç tedavi rejiminin de biyokimyasal yanıt açısından etkili olduğunu göstermekle birlikte, kombinasyon grubunda istatistiksel anlamlılık daha belirgindi.

KHB hastalarında IFN- $\alpha$  tedavisine yanıtı olumlu yönde etkileyen iki parametre düşük HBV-DNA (< 200 pg/mL) ve yüksek serum ALT (> 100 IU) düzeyleri olarak gösterilmektedir, ancak bu faktörlerin lamivudin tedavisine yanıtla ilişkisi gösterilememiştir (34). Çalışmamızda tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların başlangıç ALT düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu, ancak IFN- $\alpha$

ve lamivudin monoterapi gruplarında yanıtız hastaların HBV-DNA düzeyleri yanıtız hastalara göre anlamlı oranda yüksek bulundu (sırasıyla,  $p= 0.028$  ve  $p= 0.009$ ). Genel kanının aksine lamivudin grubunda başlangıç HBV-DNA düzeyleri ile tedavi yanıtı arasında ilişki vardı ve HBV-DNA düzeyi arttıkça tedaviye yanıt oranı geriledi. Tedavi öncesi yüksek HBV-DNA düzeyi monoterapilerde yüksek oranda yanıtızlıkla ilişkilirken, kombinasyon grubunda tedavi yanıtını etkilemediği görülmüştür. Bu sonuç IFN- $\alpha$  ve lamivudin kombinasyonunun additif veya sinerjistik antiviral etkilerine bağlı olabileceği gibi, hastalarımızın pek çoğunun prekor mutant suşla infekte olmasıyla da açıklanabilir. Prekor mutant suşlara bağlı infeksiyonlarda IFN- $\alpha$  monoterapisine yanıt oranlarının düşük ve tedavi kesildikten sonra nüks oranlarının yüksek olduğu bildirilmektedir (24,35). Erhardt ve arkadaşları ise prekor mutant ve mutant olmayan suşların neden olduğu infeksiyonlarda yaklaşık %30 kalıcı yanıt oranı alındığını ve iki grup arasında fark bulunmadığını bildirmişlerdir (36). Çalışmamızda prekor mutant suşlarla infekte olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi ve sonrası ALT ortalamaları her grupta karşılaştırıldı. IFN grubunda prekor mutant suş infeksiyonlarında tedavi ile ALT düzeyleri anlamlı oranda azaldı ( $p= 0.001$ ), ancak diğer hastalarda gözlenen ALT düzeylerindeki azalma anlamlı değildi ( $p= 0.109$ ). Ayrıca, tedavi sonu ALT düzeylerinin prekor mutant suşlarla infekte olan olgularda diğer olgulara göre anlamlı oranlarda azaldığı gözlemlendi ( $p= 0.020$ ). Lamivudin grubunda da benzer şekilde prekor mutant suş infeksiyonlarında mutant olmayan infeksiyonlara oranla daha başarılı sonuçlar alındı. Bu grupta prekor mutant suşla infekte KHB hastalarının tamamında HBV-DNA kaybı gelişirken, mutant olmayan suş infeksiyonlarının hiçbirinde HBV-DNA kaybı saptanmadı. Bu verilerden prekor mutant suş infeksiyonlarında lamivudin monoterapisinin ya da lamivudin içeren kombinasyon protokollerinin kullanılmasının daha iyi sonuç verebileceği izlenimi edinilmiştir. Buna karşın sonuçların ülkesel, bölgesel veya hasta popülasyonu ile ilgili farklılıklardan ya da lamivudin grubundaki hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklanabileceği de düşünülebilir. Kombinasyon grubunda ise her iki alt grupta da tedavi sonu ALT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda geriledi (Tablo 4). Özellikle prekor mutant olmayan suşlarla infekte KHB hastalarının tedavisinde IFN ve lamivudin kombinasyonunun iyi bir seçenek olduğu sonucu orta-

ya çıkmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada, IFN- $\alpha$  ve lamivudin monoterapileriyle bu iki ilacın kombinasyonu arasında tedavi sonu yanıt, kalıcı yanıt ve nüks oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmedi. Öte yandan tedavi öncesi yüksek HBV-DNA değerlerinin monoterapi gruplarında çoğunlukla tedaviye yanıtızlığa neden olurken, kombinasyon grubunda tedavi yanıtını etkilemediği görülmüştür. Prekor mutant suşlarla infekte KHB hastalarının virolojik yanıt oranları mutant olmayan suşlarla infekte hastalara göre daha yüksekti. Bulgular bu hastaların tedavisinde lamivudin veya lamivudin içeren kombinasyonların daha etkili olacağını düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Vivek R. Treatment of hepatitis B. *Clinical Cornerstone* 2001; 3: 24-36.
2. Perrillo RP. The management of chronic hepatitis B. In: Koff RS (ed). *Advances in the Management of Hepatic Disease. Clarifying the Issues. Am J Med* 1994; 96 (Suppl 1A): 34-40.
3. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1092-3.
4. Public Health Service. Inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR* 1991; 40: 1-17.
5. EASL international consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 38: 533-40.
6. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41.
7. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-56.
8. Jarvis B, Faulds D. Lamivudine. A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs* 1999; 58: 101-41.
9. Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterology* 2000; 118 (2 Suppl 1): 83-103.
10. Heathcote J, Schalm SW, Cianciara J, et al. Lamivudine and intron A combination treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1998; 28: 43-51.
11. Schiff E, Karayalcin S, Grimm I, et al. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. *Hepatology* 1998; 28: 388-96.
12. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: A randomised trial. *Gut* 2000; 46: 562-8.





13. Shaw-Stiffel TA. Chronic hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1297-333.
14. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1981; 1: 431-5.
15. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-23.
16. Uygun A, Bağcı S, Erdil A ve ark. Kronik B hepatitinde interferon tedavisi ile elde edilen sonuçlar. 17. Ulusal Gastroenteroloji Haftası (3-8 Ekim 2000) Özet Kitapçığı. Antalya, 2000; 343: 96.
17. Leblebicioğlu H, Sünbül M, Aydın K ve ark. Kronik hepatit B ve kronik hepatit C hastalarında interferon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi. *Flora* 2001; 6: 159-63.
18. Cindoruk M, Karakan T. Efficacy of interferon alpha and lamivudine combination therapy versus interferon alpha monotherapy in Turkish patients with chronic hepatitis B: A double-blind, randomised, comparative study. *Curr Therap Res* 2002; 63: 167-75.
19. Lin CC, Wu JC, Chang TT ve ark. Long-term evaluation of recombinant interferon- $\alpha$  2b in the treatment of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Taiwan. *J Viral Hepat* 2000; 8: 438-46.
20. Taşova Y, Saltoğlu N, Erdurak Ö, Aksu HSZ. Kronik hepatit B enfeksiyonlarında interferon tedavisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; 1: 46-50.
21. Aygen B, Kandemir O, Doğanay M, Patroğlu T, Sümerkan B, Özbakır Ö. Kronik viral hepatitlerde ve kronik HBsAg taşıyıcılığında interferon tedavisi. *Türk J Gastroenterohepatol* 1994; 5: 127-32.
22. Dienstag J, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 1657-61.
23. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Post lamivudine treatment follow-up of patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1999; 30 (Suppl 1): 117.
24. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV-DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000; 32: 300-6.
25. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. N Engl J Med* 1998; 339: 61-8.
26. Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 1657-61.
27. Nevens F, Main J, Honkoop P. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: A six-month randomised dose-ranging study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1258-63.
28. Buti M, Cotrina M, Jardi R. Two years of lamivudine therapy in anti-HBe-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2001; 8: 270-5.
29. Chang TT, Lai CL, Liaw YF, et al. Incremental increases in HBeAg seroconversion and continued ALT normalization in Asian chronic HBV (CHB) patients treated with lamivudine for four years (abstract). *Antiviral Therapy* 2000; 5 (Suppl 1): 44.
30. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 38: 533-40.
31. Schiff E, Karayalçın S, Grimm I, et al. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. *Hepatology* 1998; 28: 388-96.
32. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter randomised trial. *J Hepatol* 2001; 35: 406-11.
33. Çelebi G, Gürbüz Y, Türkyılmaz R. Kronik B hepatitinde interferon- $\alpha$  standart monoterapisi ile interferon- $\alpha$  + lamivudin kombinasyonunun etkinlik ve güvenilirlik yönünden karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 3: 364-70.
34. Perrillo RP, Mason AL. Therapy for hepatitis B virus infection. In: Friedman LS, Martin P (Guest ed). *Viral Hepatitis*. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 581-602.
35. Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: From clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral hepatitis* 1995; 1: 7-36.
36. Erhardt A, Reineke U, Blondin D, et al. Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 716-25.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Orhan YILDIZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
38039, KAYSERİ  
e-mail: oyildiz@erciyes.edu.tr  
yildizorhan@hotmail.com