

# Kronik Hepatit C Olgularında Standart İnterferon Alfa ve Ribavirin Kombinasyonu ile Tedavi Başarısı\*

Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (1), Dr. Muzaffer FİNCANCI (2), Dr. Aylin İZAT (3), Dr. Ferda SOYSAL (2), Dr. Zeki BOZTAŞ (2), Gülhan EREN (2), Dr. Hayri POLAT (1), Dr. İskender DİK (1), Dr. Ersan SANDER (1), Dr. Zuhul GÜCİN (3)

## ÖZET

Standart interferon (İFN) alfa ve Ribavirin (RİB) kombinasyonu ile tedavi edilen kronik hepatit C olgularında kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıt oranını saptamak, bu yanıtı etki eden faktörleri belirlemek amacı ile daha önce tedavi almamış 73 kronik C hepatitli hastaya 3x3 milyon Ü/hafta veya 3x4,5-5 milyon Ü/hafta dozunda standart İFN alfa 2a veya 2b ile birlikte 800-1200 mg/gün RİB tedavisi verilerek hastalar tedavileri süresince ve tedavi sonrası altıncı ayda biyokimyasal ve virolojik parametrelerle izlendi. Tedavinin altıncı ayında HCV RNA (+) olan hastalar yanıtız kabul edilerek tedavi kesildi, HCV RNA (-) olan hastalarda tedavi bir yıla tamamlandı. Genotip tayini yapılabilen 35 hastanın %97'si genotip 1b idi. HCV RNA düzeyleri tedavinin üçüncü ayında %59, altıncı ayında %66, onikinci ayında %61 oranında negatif bulundu. Tedavi bitiminden sonraki altıncı ayda ise biyokimyasal ve virolojik yanıt oranları sırası ile %53 ve %52 idi. Virolojik ve biyokimyasal yanıt oranları ile kullanılan interferonun türü ve dozu, yaş, cinsiyet, tedavi başlangıcındaki alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ve fibrozis skoru arasında bir ilişki yoktu (hepsi için  $p>0.05$ ). Histolojik yanıt ile virolojik ve biyokimyasal yanıt arasında bir paralellik olduğu gözlemlendi. Bulgularımız haftada üç kez 3-5 milyon ünite standart İFN alfa ve Ribavirin kombinasyonu ile kronik C hepatitli olguların yaklaşık yarısında kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilebileceğini ve bu yanıtların başlangıç ALT düzeyleri, fibrozis skoru, kullanılan İFN türü ve dozu, hastanın yaşı ve cinsiyetinden etkilemediğini gösterdi.

**Anahtar kelimeler:** Kronik hepatit C, interferon, ribavirin, kombinasyon tedavisi

## SUMMARY

**The response rates in hepatitis C patients on interferon alpha and interferon+ribavirin combination therapy**

To determine the sustained virological and biochemical response rates and the factors influencing them in hepatitis C patients on interferon+ribavirin combination therapy, 73 therapy naive hepatitis C patients who received interferon (IFN) alpha 2a or 2b (3x3 Mu/w or 3x4.5-5 MU/w) in combination with ribavirin (RIB) (800-1200 mg/qd) for one year were followed up. Therapy was stopped in patients who were still HCV RNA pozitif at the sixth month. Ninety seven percent (34/35) of the patients were genotype 1b. Fifty nine percent of the patients were HCV negative at the third month, 66% were negative at sixth month and 61% at one year. Six months after cessation of therapy, virological and biochemical response rates were 53% and 52% respectively. There was no correlation between the response rates and the type and the dose of the IFN, the alanine aminotransferase levels (ALT) and fibrosis score before the therapy, age and gender ( $p>0.05$  for all). Histological responses were concordant with virological and biochemical responses. Our results indicate that standard IFN alfa+ribavirin combination therapy induces sustained virological and biochemical response in more than half of the chronic hepatitis C patients independent of age, gender, type and dose of IFN, ALT levels and fibrosis score before therapy.

**Key words:** Chronic hepatitis C, interferon, ribavirin, combination therapy

## GİRİŞ ve AMAÇ

İnterferon (İFN) alfanın ribavirin (RİB) ile kombine edilerek kronik C hepatitli hastalarda kullanılmaya başlanması IFN monoterapisi ile elde edilen düşük başarı

oranlarını anlamlı şekilde yükseltmiştir (1,2). İFN monoterapisi ile çok sayıda nöks görülmesi sonucu kalıcı virolojik yanıt oranlarının özellikle genotip 1 olgularıyla yapılan bazı çalışmalarda %10 civarında kalması tedavinin etkinliğini sorgulanır hale getirmiş, fakat İFN + RİB kombinasyonu ile kalıcı yanıt oranlarında iki-üç kat artış sağlanması yeni bir umut ışığı olmuştur (3). Kombine tedavide yer alan ribavirinin monosit, makrofaj, dentritik hücreler ve beyin-omurilik sıvısı gibi karaciğer dışı dokularda birikerek HCV replikasyonunun baskılanmasına

V. Ulusal Hepatoloji Kongresinde (5-7 Haziran 2005, İstanbul poster olarak sunulmuştur. (\*)

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği (1)

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği (2)

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği (3)

ve viral klirensine katkıda bulunmasının nöksleri önemli ölçüde azalttığı, dolayısı ile kalıcı yanıt oranlarını arttırdığı düşünülmektedir (4).

Genotip, yaş, cinsiyet, tedavi başlangıcındaki viral yük ve fibrozis derecesi, tedavi süresi gibi faktörlerin tedavi başarısını etkilemesi sonucu, daha önce tedavi almamış hastalarda standart İFN+RİB kombinasyon tedavisi ile %20-%80 arasında değişen kalıcı yanıt oranları ile karşılaşmaktadır (5). Ayrıca, daha önceleri alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri normal hastalarda İFN monoterapisi ile büyük ölçüde başarısızlık elde edildiği için tedavi önerilmez iken, kombine tedavi ile ALT düzeyi normal hastalarda da ALT düzeyi yüksek hastalarınkine benzer yanıt oranları sağlanması, bu hastaların da tedavi edilmesini gündeme getirmiştir (6).

Bu çalışmada, standart İFN+RİB kombinasyonu ile tedavi edilen, daha önce tedavi almamış kronik hepatit C olgularında kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıt oranları ile bu yanıtı etki eden faktörler araştırılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Eylül 2001-Mayıs 2003 tarihleri arasında kronik hepatit polikliniğine başvuran, HCV RNA pozitifliği en az altı ay süren, daha önce tedavi almamış, ALT düzeyleri normal veya normalin üzerinde olan kronik C hepatitli hastalar çalışmaya alındı. Tedavi öncesi kabul eden hastalara karaciğer biyopsisi yapılarak histolojik indeks ve fibrozis derecesi belirlendi, olanaklar ölçüsünde genotip tayini yapıldı, tedavi sonrası kabul eden hastalarda karaciğer biyopsisi tekrarlandı.

Çalışmaya alınan hastalara İFN alfa 2a veya IFN alfa 2b ile birlikte ribavirin kombinasyonu verildi. İFN 2a alan hastalar bu ilacı 3x3 milyon Ü/hafta veya 3x4.5 milyon Ü/hafta dozunda, IFN 2b alan hastalar ise bu ilacı 3x3 milyon Ü/hafta veya 3x5 milyon Ü/hafta dozunda aldılar. Ribavirin hastaların kilosuna göre 800-1200 mg/gün dozunda verildi.

Tedavinin üçüncü, altıncı, on ikinci aylarında ve tedavi sonrası altıncı ayda ALT düzeyleri ve RT-PCR yöntemi ile kalitatif HVC RNA düzeyleri saptanarak virolojik ve biyokimyasal yanıt oranları belirlendi. Tedavinin

altıncı ayında HCV RNA (+) olan hastalar yanıtı kabul edilerek tedavi kesildi, HCV RNA (-) olan hastalarda tedavi bir yıla tamamlandı. Başlangıç ALT düzeyleri, kullanılan IFN türü ve dozu, yaş, cinsiyet ve fibrozis derecesinin tedavi sonu ve kalıcı yanıt üzerine etkileri araştırıldı. Verilerin istatistiksel karşılaştırmasında düzeltilmiş ki-kare Yate's testi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

## BULGULAR

Kronik C hepatitli 73 hasta (23 erkek, 50 kadın, yaş ortalaması 48.32 ± 9.80) tedavi edildi. Tedavi başlangıcında ALT düzeyleri 14 hastada normaldi. Otuz dört hasta genotip 1b, bir hasta 3a idi. IFN alfa 2b alan 59 hastanın 42'si 3x3 MÜ/hafta, 17'si 3x5 MÜ/hafta, IFN alfa 2a alan 14 hastanın sekizi 3x3 MÜ/hafta, altısı 3x4.5

**Tablo 1:** Kronik Hepatit C hastalarının özellikleri ve uygulanan tedaviler. (HAİ: Histolojik aktivite indeksi, VKİ: Vücut kitle indeksi)

Hasta sayısı	Yaş	Cinsiyet		HAİ	VKİ		
		E	K				
73	48,32±9,80	23	50	9,05±2,69	26,54±3,26		
ALT		Genotip		Tedavi			
Normal	Yüksek	1b	3a	3x3 MÜ İFNA 2a +Ribavirin	3x3 MÜ İFNA 2b +Ribavirin	3x4.5 MÜ İFNA 2a +Ribavirin	3x5MÜ İFNA 2b +Ribavirin
14	59	34	1	8	42	6	17

MÜ/hafta dozunda IFN kullandı (Tablo 1).

Standart İFN+RİB kombinasyonu ile tedavi edilen 73 hastanın HCV RNA düzeyleri tedavinin üçüncü ayında %59, altıncı ayında %66, onikinci ayında %61 oranında negatif bulundu. Tedavi bitiminden sonraki altıncı ayda

**Tablo 2:** Standart İFNA ve Ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen kronik C hepatitli 73 hastanın biyokimyasal ve virolojik yanıt oranları.

	3 ay	6 ay	12 ay	Tedavi bitiminden sonraki 6. ay
Biyokimyasal yanıt	56/69 (%81)	56/67 (%84)	46/67 (%69)	39/73 (%53)
Virolojik yanıt	33/56 (%59)	41/62 (%66)	41/67 (%61)	38/73 (%52)

ise biyokimyasal ve virolojik yanıt oranları sırası ile %53 ve %52 idi (Tablo 2). İFN alfa 3x3 MÜ/hafta+RİB kullanılan 50 hastada kalıcı biyokimyasal ve virolojik yanıt oranları sırası ile %56 ve %52, İFN alfa 3x4.5-5 MÜ/hafta+RİB kullanan 23 hastada ise %57 ve %52 olarak saptandı (Tablo3, Tablo 4).

**Tablo 3:** İFNA 3x3 MÜ/hafta-Ribavirin tedavisi alan 50 hastanın biyokimyasal ve virolojik yanıt oranları

	3 ay	6 ay	12 ay	Tedavi bitiminden sonraki 6. ay
Biyokimyasal yanıt	38/46 (%83)	39/46 (%85)	34/47 (%72)	28/50 (%56)
Virolojik yanıt	24/39 (%62)	28/42 (%67)	30/45 (%67)	26/50 (%52)

**Tablo 4:** İFNA 3x4.5-5 MÜ/hafta-Ribavirin tedavisi alan 23 hastanın biyokimyasal ve virolojik yanıt oranları.

	3 ay	6 ay	12 ay	Tedavi bitiminden sonraki 6. ay
Biyokimyasal yanıt	18/23 (%78)	17/21 (%81)	12/19 (%63)	28/49 (%57)
Virolojik yanıt	9/17 (%53)	13/20 (%65)	11/19 (%58)	12/23 (%52)

**Tablo 5:** Kronik C hepatitli 73 hastanın tedavi başlangıcındaki ALT düzeylerine göre biyokimyasal ve virolojik yanıt oranları.

		3 ay	6 ay	12 ay	Tedavi bitiminden sonraki 6. ay
ALT normal (no: 14)	Biyokimyasal yanıt	12/12 (%100)	11/12 (%92)	10/13 (%77)	9/14 (%64)
	Virolojik yanıt	9/11 (%82)	9/12 (%75)	10/13 (%77)	9/14 (%64)
ALT yüksek (no: 59)	Biyokimyasal yanıt	44/57 (%77)	45/55 (%82)	36/57 (%63)	30/59 (%51)
	Virolojik yanıt	24/45 (%53)	32/50 (%64)	31/57 (%54)	29/59 (%49)

Virolojik ve biyokimyasal yanıt oranları ile kullanılan interferonun türü ve dozu arasında bir ilişki yoktu ( $p>0.05$ ). Kırk yaşın altındaki 14 hastadan 10'unda, 40 yaş üstü 59 hastanın 28'inde kalıcı virolojik yanıt vardı ( $p>0.05$ ). Yirmi üç erkek hastanın 11'i, 50 kadın hastanın 27'sinde kalıcı virolojik yanıt elde edildi ( $p>0.05$ ). Tedavi başlangıcındaki ALT düzeylerinin normal veya yüksek olması ile kalıcı biyokimyasal ve virolojik yanıtlar arasında da bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo5). Tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yapılan 64 hastanın fibrozis skorları ile kalıcı virolojik yanıt arasında bir ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ , Pearson korelasyon: 0.3). Fibrozis skoru 0 olan dört hastanın üçünde, skoru 1 olan 31 hastanın 17'sinde, skoru 1-3 olan üç hastanın hiç birinde, skoru 3 olan 19 hastanın 11'inde, skoru 4 olan 5 hastanın birinde kalıcı virolojik yanıt alındı. Tedavi sonrası kontrol biyopsisi yapılan 13 hastanın altısında histopatolojik aktivite indeksinin (HAI) iki puan gerilediği, birinde değişmediği ve bu hastalarda kalıcı virolojik yanıt alındığı gözlemlendi. Diğer altı hastada ise HAI'nin arttığı, bu hastalardan dördünde tedavinin altıncı ayında, diğer iki hastada tedavi sonu altıncı ayda HCV RNA'nın pozitif olduğu saptandı.

## TARTIŞMA

Pegile interferon kullanıma girmeden önce standart İFN alfa ve Ribavirin kombinasyonu ile tedavi ettiğimiz daha önce tedavi almamış kronik C hepatitli 73 hastanın kalıcı biyokimyasal ve virolojik yanıt oranları bu konuda yapılan diğer çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur (sırası ile %53 ve %52) (1,2,7). Yapılan diğer çalışmalarda daha önceden tedavi görmemiş kronik C hepatitli hastalarda 48 hafta süreyle İFNA 2b 3x3 MÜ/haftada+Ribavirin (1000-1200 mg/gün) ile tedavi %38-43 arasında kalıcı virolojik yanıt ve %36-50 arasında kalıcı biyokimyasal yanıt sağlamış, bu hastalardan HCV genotip 1 ile infekte olanlarda 48 haftalık İFN+RİB tedavisiyle yaklaşık %30 oranında kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir. Çalışmamızda her ne kadar hastaların yaklaşık yarısında genotip tayini yapılabilmişse de, araştırılabilen hastaların büyük çoğunluğu (%97) genotip 1b olmasına rağmen tedavi bitiminden sonraki altıncı ay yanıt oranlarımız oldukça yüksektir.

Kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıt oranlarımızın yüksek bulunmasının nedenlerinden biri üçüncü ayda virolojik yanıt alınmış olsun veya olmasın, tedavinin en az altı ay sürdürülmesi, altı aydan önce hastanın yanıtı kabul edilmemesi olabilir. Yapılan çalışmalar özellikle Genotip 1 hastalarda geç viral klirens nedeni ile 24. haftada 12.haftaya göre virolojik yanıt oranlarında %10-15 oranında bir artış olabileceğini göstermektedir (1,2,8). Nitekim bizim çalışmamızda da tedavinin üçüncü ayında %59 olan virolojik yanıt oranı altıncı ayda %66'ya yükselmiştir. Bu bulgumuz kombine tedavide virolojik yanıt alınmadığına karar vermeden önce tedaviyi en az altı ay sürdürmenin yararlı olacağı görüşünü desteklemektedir.

Kronik C hepatitli olgularda daha önceki yıllarda İnterferon dozu 3x3 MÜ/hafta olarak önerilirken, sonraki yıllarda bazı çalışmalarda 3x4,5-5 MÜ/hafta olarak önerilmiştir, ancak daha da sonra yapılan çalışmalar doz artırmanın tedavide üstünlük sağlamadığını göstermiştir(9,10). Bizim çalışmamız da her iki dozda İFN kullanan hastalarda alınan kalıcı yanıtlar arasında fark bulunmaması bu görüşü desteklemektedir.

Kadınlarda, 40 yaşından genç olanlarda ve fibrozis skoru düşük kişilerde kombine tedavi yanıtının erkeklerle, 40 yaş üstü olanlara ve fibrozis skoru yüksek bulunanlara göre daha iyi olduğunu gösteren araştırmalar varsa da, çalışmamızda cinsiyet, yaş ve tedavi öncesi fibrozis skoru ile kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıt arasında bir ilişki bulunmamıştır. İFN monoterapisi ile ALT düzeyleri normal kronik C hepatitli hastalarda yüksek düzeyde tedavi başarısızlıkları ile karşılaşılması, İFN tedavisinin ilk yıllarında ALT normal kronik C hepatitli hastaların tedavi edilmemesi eğilimine yol açmıştır (6). Fakat interferonun ribavirin ile kombine edilmesi bu görüşü değiştirmiş, özellikle ciddi histolojiye sahip ALT normal kronik C hepatitli hastalarda kombine tedavinin etkili olabileceği öne sürülmüştür (4,6). Bizim çalışmamızda da tedavi başlangıcındaki ALT düzeyi normal kişiler ile yüksek kişiler arasında kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıt oranları arasında bir fark bulunmaması ALT normal kronik C hepatitli hastaların da kombine tedaviden yararlanabileceğini göstermektedir.

Tedavi sonu kontrol biyopsisi yapılabilen 13 hastadan elde ettiğimiz bulgular histolojik yanıt ile virolojik ve biyokimyasal yanıt arasında bir paralellik olduğunu göstermektedir. Kalıcı virolojik yanıt alınan hastalarda karaciğer histopatolojisi düzelirken, kalıcı virolojik yanıt elde edilemeyen hastalarda karaciğer histopatolojisinin daha ağırlaştığı gözlenmiştir. Bu bulgular kalıcı virolojik yanıtın aynı zamanda karaciğer histopatolojisinde bir düzelmeyi de yansıttığını düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. **Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al**, for the International Hepatitis Intervention Group (IHIT). Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-1432.
2. **McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al**. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-1492.
3. **Nguyen MH, Wright TL**. Therapeutic advances in the management of hepatitis B and C. *Curr opin Infect Dis* 2001;14:593-601.
4. **Çakaloğlu Y**. C hepatiti Tedavisi. "Tekeli E, Balık İ (ed), *Viral Hepatit 2003*, 1.baskı" kitabında s:226-236, 2003, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul.
5. **Cottler SJ, Komanduri S**. Hepatitis C. *Clinical Perspectives in Gastroenterology* 2002;5:91-99.
6. **Gordon SC, Fang JWS, Silverman AL, et al**. The significance of baseline serum alanin aminotransferase on pretreatment disease characteristics and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:400-404.
7. **Poynard T**. Treatment of Hepatitis C Virus: The First Decade. *Seminars in Liver Disease* 2004;(24)(Suppl 2):19-24.
8. **Lam NP, Neuman AU, Gretch DR, et al**. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa. *Hepatology* 1997;26:226-231.
9. **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;24:778-789.
10. **Seeff LB, Hoofnagle JH**. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C. 2002. *Hepatology* 2002;36(Suppl1):S1-S2.