

Kronik Hepatit B'li Olgularda İnterferon-Alfa+Lamivudin Kombine Tedavisinin Etkinliği ve Güvenilirliği

EFFICACY AND SAFETY OF INTERFERON- α THERAPY PLUS LAMIVUDINE COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

H. Cem GÜL*, C. Polat EYİĞÜN**, Vedat TURHAN***, A. Bülent BEŞİRBELLİOĞLU**,
Ali ŞENGÜL****, Volkan ÖZGÜVEN**

* Uz.Dr., GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
** Doç.Dr., GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
*** Dr., GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
****Doç.Dr., GATA İmmünoloji BD, ANKARA

Özet

Bu çalışmada; Hepatit B virüs (HBV) nedenli Kronik Aktif Hepatitli olgularda daha önceden hiçbir tedavi kullanmamış (naive), yaşları 21-43 arasında değişen 2'si kadın, 23'ü erkek toplam 25 hastaya uygulanan İnterferon Alfa (IFN- α) 2b 5MÜ/gün, subkutan + Lamivudin (LAM) 2x150 mg/gün, oral kombine tedavisinin sonuçları değerlendirilmiştir.

17 (%68) hastada HBV-DNA negatifleşirken, 8(%32) hastada pozitiflik devam etti ($p<0,0001$). HBV-DNA'sı negatifleşen 17 hastanın 11(%44)'inde tedavi bitiminden 6 ay sonra da HBV-DNA negatifliği devam etti ($p<0,001$). Altısında (%35) HBV-DNA yeniden pozitifleşti (relaps). Ancak HBV-DNA'sı pozitifleşen bu hastaların 5'inde ALT seviyeleri normal düzeylerdeydi. Wild tip ile infekte olan 15 hastanın 10(%66)'un da tedavi bitiminde HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu gelişti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,061$). Tedavi bitiminden 6 ay sonra yeniden HBeAg pozitifleşmesi görülmedi. Tedavi bitiminde ve takip sonucunda hiçbir hastada HBsAg/anti-HBs serokonversiyonu oluşmadı.

Tedavi bitiminde 18 (%72) hastanın ALT seviyesi normal düzeylerde bulundu ($p<0,0001$); 6 ay sonra ise 16(%64) hastada ALT normal seviyelerde devam ederken ($p<0,0001$), 2 hastada ALT yeniden yükseldi. Onyedisi (%68) hastada Histolojik Aktivite İndeksinde (HAI) en az 2 puanlık düşüş görüldü ($p<0,01$).

Summary

Geliş Tarihi: 02.12.1999

Yazışma Adresi: Dr.Hanefi Cem GÜL
Sanatoryum cad. Bilgi sok. 7/8
06290, Keçiören, ANKARA

The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of therapy with Interferon- α (IFN- α) 2b 5MU, daily subcutaneous + Lamivudine (LAM) 150 mg bid, orally in naive patients with Hepatitis B Virus (HBV) related Chronic Active Hepatitis (CAH-B). Eligible patients included 2 women and 23 men, aged 21 to 43 years.

Seventeen patients 17 (68%) became HBV-DNA negative by PCR and 8 still HBV-DNA positive at the end of therapy. The ratio of HBV negativity was statistically significant ($p<0,0001$). HBV-DNA negativity was seen in 11(%44) patients 6 months after the end of therapy ($p<0,001$). In 6 patients whose HBV-DNA became positive (relapse), five of theirs Alaninaminotransferase (ALT) levels were in normal range at 6 months after the end of therapy. HBeAg/anti-HBe seroconversion occurred in 10(66%) of 15 patients infected by wild type virus at the end of therapy and 6 months after but, this difference was not significant, statistically ($p=0,061$).

HBsAg clearance was not seen in any patient neither at the end of therapy nor 6 months after the end of therapy.

ALT levels were normal in 18 patients (72%) at the end of the therapy ($p<0,0001$) and remained normal in 16 patients (64%) at 6 months after the end of therapy ($p<0,0001$).

At least two-point reduction in Histological Activity Index (HAI) was found in 17(68%) patients according to liver biopsies of pre and post treatment ($p<0,01$). And also reduction in fibrosis was seen in 7(28%) patients, but not statistically significant ($p=0,093$). In our study, there was no fatal side effect of the combination therapy.

In conclusion, this study showed that IFN- α +LAM combination therapy in patients with CAH-B resulted in a signifi-

Yedi (%28) hastada tedavi öncesine göre fibroziste azalma görülmesine rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.093$). Çalışmamızda, tedavi sırasında hayatı tehdit eden ölümcül bir yan etki gözlenmedi.

Sonuç olarak IFN- α +LAM kombine tedavisi alan hastalarda, bu tedavi oldukça güvenilir ve etkin bulunmuş, %64 biyokimyasal, %44 virolojik ve %68 histolojik yanıt elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, İnterferon Alfa, Lamivudin, Kombinasyon Tedavisi

T Klin Gastroenterohepatol 2000, 11:141-148

cant virological (44%), biochemical (64%) and histological (68%) responses and has been found rather safe and well-tolerated.

Key Words: Chronic Hepatitis B, Interferon- α , Lamivudine, Combination therapy

T Klin J Gastroenterohepatol 2000, 11:141-148

Günümüzde, 400 milyon kronik HBsAg taşıyıcısı olduğu ve her yıl 50 milyon yeni olgunun bu sayıya eklendiği tahmin edilmektedir (1). HBV enfeksiyonu (HBVİ) nedeni hepatosellüler kanser, halen kanserden ölümlerin temel nedenlerinden birisini oluşturmaktadır (2). Dünyada 1995 yılında ölen yaklaşık 52 milyon kişinin 1.1 milyonunun ölümünden, HBV'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir (3).

Kronik Hepatit B (KHB) gelişmiş olguların tedavisinde denenen hiçbir ajan ile tatminkar sonuçlar almamıştır. KHB tedavisinde ilk onaylanmış ilaç İnterferon- α (IFN- α) dır (4). IFN- α antiviral, immünomodülatör ve anti proliferatif etkiye sahiptir (5). Tek başına IFN- α uygulanan hastaların ancak %25-40'ında uzun süreli kalıcı cevap sağlanır (6). KHB'de kalıcı cevap oranını arttırmak için IFN- α ile kullanılacak birçok ilaç kombinasyonları denenmektedir.

Günümüzde üzerinde en çok durulan tedavi kombinasyonları; bugüne kadar tedavinin temelini oluşturan interferonlar ile, nükleozid analoglarının (NA) birlikte kullanılması yoluyla yapılan tedavilerdir. Bir immünomodülatör ile bir antiviral ajanın birlikte kullanılmasının aditif veya sinerjistik etki yapacağı düşünülmektedir (7).

Nükleozid analogları içinde günümüzde kombinasyon tedavisinde en ümit verici ilaç Lamivudin (LAM)'dir. Bir sitozin analogu olan LAM Hepadnavirüs replikasyonu için gerekli bir enzim olan "reverse transcriptase" aktivitesini bloke ederek DNA sentezini, dolayısı ile virüs replikasyonunu inhibe eder (8,9).

Bu çalışmada; biyokimyasal, virolojik ve histopatolojik olarak HBV nedeni Kronik Aktif

Hepatit (KAH) olduğu belirlenmiş ve daha önce tedavi kullanmamış (naive) hastalara uygulanan IFN- α 5 Milyon Ünite (MÜ)/gün + LAM 2x150 mg/gün kombine tedavisinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyel ve Metod

Çalışmamıza, Ocak 1997-Ocak 1999 tarihleri arasında hastanemiz İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (AD) klinik ve polikliniğine başvuran, yaşları 21-43 arasında değişen HBsAg'si pozitif, HBeAg'si pozitif veya negatif, serum HBV-DNA'sı pozitif, serum ALT düzeyi normalin en az 1.5 katı olan 2'si kadın, 23'ü erkek toplam 25 hasta dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarımıza yapılacak olan karaciğer iğne biyopsileri ve diğer tüm girişimler için muvafakat belgeleri okutulurak imzalatılmıştır.

HCV, HDV ve HIV ile koinfekte hastalar, dekompanze karaciğer hastalığı (serum bilirübin >3 mg/dl, 3 sn.'den fazla uzamış protrombin zamanı, serum albümin <3 g/dl, asit öyküsü, özofagus varis kanaması veya hepatik ensefalopati), nöropsikiyatrik bozukluğu, kardiyak problemi, otoimmün hepatiti (ANA $>1:160$) olan hastalar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Hastalarda; çalışmaya almak için herhangi bir sistemik antiviral ajan, immünomodülatör, sitotoksik ajan veya kortikosteroid tedavisi altında bulunmama koşulları arandı. Hastalar daha önce IFN- α tedavisi almamışlardı.

Tedaviye uygun olan hastalar ayaktan takip edilmek üzere günlük 5 MÜ IFN- α -2b subkutan (İntron A, Schering-Plough, İrlanda) + Lamivudin

2x150 mg/gün oral (Epivir kap. 150 mg, Glaxo-Wellcome, İngiltere) kombine tedavisi aldılar.

Hastalara ilk ay her hafta, sonraki aylarda ise ayda bir kez tam kan tetkiki yapıldı. İlk ay ve daha sonraki aylarda ayda bir kez serum transaminazları, HBV-DNA PCR ve TSH kontrolleri yapıldı. HBeAg pozitif (wild tip) hastalarda, bu testlere ilave olarak HBeAg ve anti-HBe de araştırıldı. Tedavi bitiminden sonraki takip periyotlarında 3. ve 6. aylarda serum transaminazları, HBV-DNA PCR, HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe kontrolleri yapıldı.

Serolojik viral göstergeler, hastanemiz İmmünoloji Bilim Dalı (BD) laboratuvarlarında, EIA yöntemi (Dia Sorin s.r.l, 13040 SALUGGIA "VER-CELLI"-İTALYA) ile çalışıldı.

Serum transaminazları ve tam kanları, hastanemiz Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD. laboratuvarlarında, Technicon R-A otoanalizörleri kullanılarak çalışıldı.

TSH, T3 ve T4 hastanemiz Nükleer Tıp AD. laboratuvarlarında automed chemilluminesan yöntemi ile (Chiron/Diagnostics, GmbH, Almanya) çalışıldı.

ANA, hastanemiz İmmünoloji BD. laboratuvarlarında indirekt floresan antikor tekniği ile (Meridian Diagnostics Europe, Hep-2 IFTEST system, Almanya) çalışıldı. Anti-dsDNA ve AMA ise kantitatif EIA tekniği ile (IMTEC, Immun diagnostica, GmbH, Almanya) çalışıldı.

HBV-DNA-PCR incelemeleri; hastanemiz İmmünoloji BD. laboratuvarlarında kalitatif PCR yöntemiyle (Vienna-Lab.Labordiagnostika GmbH, Avusturya) çalışıldı.

Histolojik incelemelerde, hastalara birincisi tedavi başlangıcından önceki 6 ay içerisinde, ikincisi tedavi bitiminden 6 ay sonra olmak üzere 2 kez karaciğer iğne biyopsisi yapıldı (Hepafix biyopsi seti, Braun AG, Melsungen, ALMANYA). Bütün biyopsi örnekleri hastanemiz Patoloji AD. Başkanlığında değerlendirildi. Yapılan bu biyopsiler Knodell Histolojik Aktivite İndeksi'ne (HAİ) göre skorlandı. Bu skora, yüksek skorların daha ciddi hastalığı gösterdiği, 0'dan 22'ye kadar bir skalada hepatitin histolojik aktivitesini gösteren bir sayısal değerlendirmedir. Total Knodell skoru, periportal bridging (köprüleşme) nekrozu (0-10), int-

ralobüler dejenerasyon (0-4), fokal nekroz (0-4), portal inflamasyon (0-4) ve fibrozis (0-4) için verilen rakamların toplamıdır. İlk üç komponentin toplamı olan nekroinflamatuvar aktivite, tedavinin başarısının değerlendirilmesinde kriter olarak kullanıldı.

Histolojik yanıt; tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 6 ay sonra yapılan 2 biyopsi arasındaki nekroinflamatuvar aktivite skorundaki ≥ 2 puanlık düşüş olarak tanımlandı. Fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivite her bir hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyopsi materyalleri karşılaştırılarak değerlendirildi.

Altı aylık kombinasyon tedavisinin bitiminde HBV-DNA (+), ALT düzeyi yüksek olan hastalar tedaviye cevapsız, HBV-DNA (-), ALT düzeyi normal olan hastalar kısmi cevap alınmış, tedavi bitiminden 6 ay sonra HBV-DNA (-), ALT düzeyi normal olan hastalar ise, tam cevap alınmış olarak kabul edildi.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası; HBeAg negatifleşmelerinin, wild ve prekor mutant tip suşla infekte hastaların ALT normalizasyonunun ve HBV-DNA'ların negatifleşmesi yönünden karşılaştırılmasında Fisher's Exact Chi-Square testi; ALT, HAİ ve fibrozisteki değişikliklerin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Çalışmamızda, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 7.0 programından yararlanıldı.

Bulgular

Tedavi öncesi hastaların HBV-DNA'sı pozitifliği. Tedavi bitiminde 17 (%68) hastada HBV-DNA negatifleşirken, 8 (%32) hastada pozitiflik devam etti. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi bitiminde HBV-DNA'larının negatifleşmesi yönünden birbirleri ile karşılaştırılmasında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.0001$). Tedavi bitiminde 18 (%72) hastanın ALT düzeyleri normal değerlere (< 40 Ü/L) indi. ALT düzeyleri normalleşen hastaların 17'sinde HBV-DNA negatifleşirken, bir hastada HBV-DNA pozitifliği devam etti. HBV-DNA'sı pozitif seyreden 7 hastanın ALT düzeyi de yüksek idi. Tedavi bitiminden 6 ay sonra HBV-DNA'sı negatifleşen 17 hastanın 6(%35)'sında HBV-DNA yeniden pozitifleşti (relaps). Hastaların tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 6 ay

sonraki HBV-DNA'ların negatifleşmesinde fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Ancak HBV-DNA'sı pozitifleşen hastaların 5'inde ALT seviyeleri normal düzeylerde devam etti (Şekil 1).

Tedavi bitiminde ve takip sonucunda hastalarda HBsAg/anti-HBs serokonversiyonu oluşmadı. Tedavi öncesi 15(%60) hastada HBeAg pozitifliği bulunmaktaydı (wild tip). Tedavi bitiminde wild tip infeksiyonlu 15 hastanın 9 (%60)'unda HBV-DNA negatif olup, 10 (%66) hastada HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu gelişti. Tedavi bitiminden 6 ay sonra ise wild tip infeksiyonlu hastaların 5'inde HBV-DNA tekrar pozitifleşti. Sadece 4 (%27) hastada tedavi bitiminden 6 ay sonra HBV-DNA negatifliği mevcut idi (Şekil 2). HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu gelişen hastalarda tedavi bitiminden 6 ay sonra yeniden HBeAg pozitifleşmesi görülmedi. Tedavi öncesi ve tedavi bitiminde HBeAg negatifleşme oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.061$; Fisher's Exact Chi-Square).

Tedavi öncesi 10 (%40) hastada anti-HBe pozitifliği (prekor mutant suş) vardı. Tedavi bitiminde bu hastaların 8 (%80)'inde HBV-DNA negatifleşti. Tedavi bitiminden 6 ay sonra ise, 1 hastada HBV-DNA yeniden pozitifleşti (relaps). Yedi (%70) hastada tedavi bitiminden 6 ay sonra HBV-DNA negatifliği mevcut idi (Şekil 2). Wild tip infeksiyonlu hastalar ile prekor mutant suşlu hastaların tedavi bitiminde HBV-DNA'larının negatifleşmesi istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.402$; Fisher's Exact Chi-Square). Tedavi bitiminden 6 ay sonra wild tip infeksiyonlu hastalar ile mutant suş infeksiyonlu hastaların HBV-DNA'ları negatifleşmeleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.049$; Fisher's Exact Chi-Square).

Tedavi öncesi hastaların ALT düzeyi normalin üst sınırının en az 1.5 kat üzerindeydi. Tedavi bitiminde 18(%72) hastanın ALT düzeyi normal bulundu. ALT düzeyleri normal düzeye düşen hastaların 17(%68)'sinde HBV-DNA negatifti. 1 hastada HBV-DNA pozitifliği devam etmekte idi.

Tedavi öncesi hastaların ALT ortalaması 126.28 ± 66.99 IU/L, tedavi bitiminde ALT ortalaması 49.08 ± 55.45 IU/L olarak bulundu. Tedavi öncesi ve tedavi bitimindeki ALT düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulundu ($p<0.0001$; Wilcoxon test). Tedavi bitiminden 6 ay sonraki ALT ortalaması ise 50.96 ± 53.40 IU/L idi. Tedavi öncesi ile tedavi bitiminden 6 ay sonraki ALT düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldığında da aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.0001$; Wilcoxon test). Tedavi sonrası ve tedavi bitiminden 6 ay sonraki ALT düzeyleri karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak pozitif korelasyon bulundu ($r: 0.955$, $p<0.0001$; Wilcoxon test).

ALT düzeyi normalleşen hastaların 10'unun tedavi öncesi HBeAg'si pozitif, 8'inin anti-HBe'si pozitifti. HBeAg'si pozitif hastalar ile anti-HBe'si pozitif hastalar tedavi bitiminde ALT'lerinin normalleşmesi istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.659$; Fisher's Exact Chi-Square).

Tedavi bitiminden 6 ay sonra ise 16 (%64) hastada ALT normal seviyelerde devam ederken, 2 hastada ALT yeniden yükseldi. Bu hastaların aynı zamanda HBV-DNA'ları da pozitifti. ALT'si normal seviyelerde olan hastaların 11'inde HBV-DNA negatifken, 5'inde pozitifti. Tedavi bitiminden 6 ay sonra ALT'si normal seviyede devam eden hastaların tedavi öncesi 9'unun HBeAg'si pozitif, 7'sinin ise anti-HBe'si pozitifti. HBeAg'si pozitif hastalar ile anti-HBe'si pozitif hastalar tedavi bitiminden 6 ay sonra ALT'lerin normalleşmesi istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.691$; Fisher's Exact Chi-Square).

Tedavi öncesi hastaların Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ortalaması 7.1 ± 4.05 , tedavi bitiminden 6 ay sonraki HAI ortalaması ise 4.8 ± 3.42 olarak bulundu ($P<0.01$; Wilcoxon test). Onyediy (%68) hastada HAI'de en az 2 puanlık düşüş görüldü. HAI'de düşüş görülen hastaların ise 10'unu wild tip, 7'sini prekor mutant suş ile infekte hastalar oluşturmaktaydı. Üç (%12) hastada herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Bu hastaların ise 2'si wild tip, 1'i prekor mutant suş ile infekte hastalardı. Beş (%20) hastada tedavi öncesine göre HAI'de artış görüldü. Artış görülen hastaların 3'ü wild tip, 2'si prekor mutant suş ile infekte hastalardı.

Tedavi öncesi yapılan biyopsilerdeki fibrozis ortalaması 1.48 ± 1.23 iken, tedavi sonrası fibrozis ortalaması 1.08 ± 1.08 olarak bulundu. Yedi (%28) hastada tedavi öncesine göre fibroziste azalma görülmesine rağmen bu, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.093$; Wilcoxon test). Fibroziste

azalma görülen hastaların 5'i wild tip, 2'si prekor mutant suş ile infekte hastalardı. Onaltı (%64) hastada herhangi bir değişiklik olmadı. Bu hastaların ise 10'u wild tip, 6'sı prekor mutant suşla infekte hastalardı.

İki (%8) hastada tedavi öncesine göre fibroziste artış gözlemlendi. Fibroziste artış görülen hastalar ise prekor mutant suş ile infekte hastalardan oluşmaktaydı.

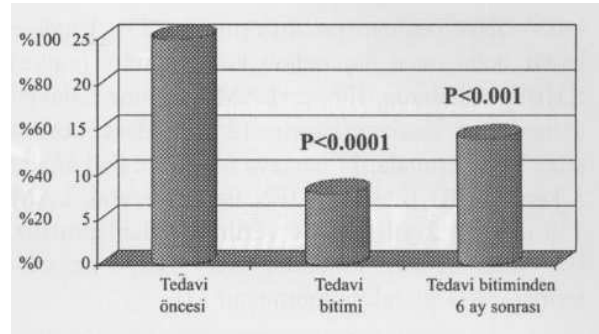
Yirmiüç (%92) hastada gözlenen ateş, tedavi sırasında en sık görülen yan etki idi. Ateş ile beraber en sık görülen yan etkiler ise sırasıyla; 20 (%80) hastada halsizlik, 20 (%80) hastada kilo kaybı, 17 (%68) hastada baş ağrısı, 14 (%56) hastada miyalji, 12 (%52) erkek hastada impotans, 9(%36) hastada alopesi, 8 (%32) hastada sağ hipokondrium ağrısı, 6 (%24) hastada bulantı idi. Tedavinin 4. ayında 1 (%4) hastada hipotiroidi gelişmesi üzeri-ne hastaya spesifik tedavi başlandı. Bir (%4) hastada tedavinin 5. ayının sonuna doğru depresyon gelişmesi üzerine antidepresan tedavi başlandı. Bir (%4) hastada tedavinin 3. ayında pnömoni gelişti ve antibiyoterapi başlandı.

Tedavi sırasında 15(%60) hastada lökopeni gözlemlendi. Sadece 1(%4) hastada lökosit sayısının $1000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi üzerine tedaviye 5 gün ara verilip bu süre içinde 1mg/kg/gün GM-CSF (Granulocyte Monocyte-Colony Stimulating Factor) uygulandı. Sonra tedaviye haftada 3 kez 5MÜ $\text{IFN-}\alpha$ + $2 \times 150 \text{ mg/gün}$ LAM ile devam edildi.

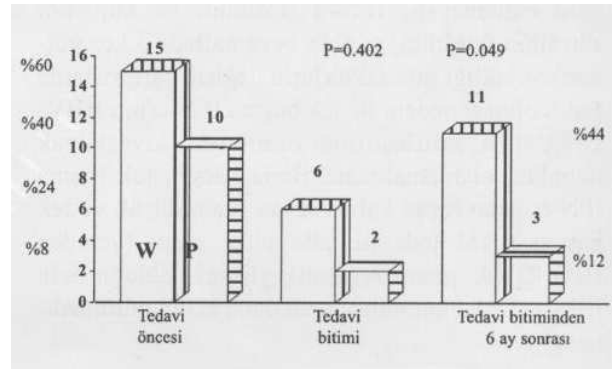
Tedavi sırasında 5(%20) hastada trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$) gözlemlendi. Çalışmamızda hemoglobin seviyesinde düşmeler görülmesine rağmen hiçbir hastamızda hemoglobin değeri 10 g/dl 'nin altına inmedi.

Tartışma ve Sonuç

Tek başına $\text{IFN-}\alpha$ ile yapılan çalışmalarda uzun süreli kalıcı cevap ancak %25-40 oranında oluşmaktadır (4-14). Kalıcı cevap oranını arttırmak için $\text{IFN-}\alpha$ ile bir çok ilaç kombinasyonları denenmiştir. Bu kombinasyonlar içinde; $\text{IFN-}\alpha$ ve bir NA olan LAM ile yapılan kombinasyonlar en ümit verici görünmektedir. $\text{IFN-}\alpha$ +LAM kombinasyonunda bir immünomodülatör ile bir antiviralin birlikte kullanımının aditif ve/veya sinerjistik etki yaparak uzun süreli cevap oranını arttıracığı düşünülmektedir (7).



Şekil 1. Tedavi öncesi, tedavi bitimi ve tedavi bitiminden 6 ay sonraki HBV-DNA pozitifliği.



Şekil 2. Tedavi öncesi, tedavi bitimi ve tedavi bitiminden 6 ay sonraki wild ve prekor mutant suşlarla infekte hastalarda HBV-DNA pozitifliği (W: Wild, P: Prekor Mutant).

Daha önce çeşitli doz ve aralıklarla sadece $\text{IFN-}\alpha$ kullanan hastalar ile yapılan çalışmalarda HBV-DNA negatifleşme oranları %23-76 bulunmuştur (15-19).

Daha önce tedavi kullanmamış hastalarda çeşitli doz ve sürelerde LAM ile yapılan çalışmalarda HBV-DNA negatifleşme oranları %44-98 bulunmuş, tedavi bırakıldıktan sonra ise hastaların büyük bir çoğunluğunda HBV-DNA yeniden pozitifleşmiştir (20-24).

Dünyada $\text{IFN-}\alpha$ + LAM kombine tedavisi alan hastalarla yapılan çalışma çok olmamakla birlikte, daha önce $\text{IFN-}\alpha$ tedavisine cevap verdiği halde nüks gelişen hastalarda yapılan çalışmada HBV-DNA negatifleşme oranı %75 bulunmuştur (22). Nüks gelişen 20 hasta ile yapılan diğer bir çalışmada tedavi sonrası tüm hastalarda HBV-DNA negatifleştiği halde, 6 aylık takip sonucunda, 19 hastada

HBV-DNA yeniden pozitifleşmiştir (23). Bugüne kadar daha önce hiç tedavi kullanmamış (naive) KHB'li hastalarda, IFN- α +LAM kombine tedavisi çalışmasına rastlanmamıştır (25). Sadece devam eden bir çalışmada, 17 hastaya 6 ay süre ile haftada 3 kez 10 MÜ IFN- α ve IFN ile başlayarak LAM 150 mg/gün 2 yıl süre ile verilmesi planlanmıştır. Bir yıllık tedavi sonunda, HBV-DNA negatifleşmesi %71 olarak bulunmuştur (7).

Literatürde tek başına IFN- α 'nın değişik doz ve sürelerde kullanılması ile elde edilen HBV-DNA negatiflik oranları oldukça değişkendir (%26-76). Hasta guruplarının tam olarak standar-dize edilemeysi, IFN- α dozunun ve kullanım süresinin farklılığı, günlük veya haftada 3 kez kullanılma sıklığı gibi faktörlerin değişik çalışmalarda farklı olması nedeni ile tek başına IFN- α 'nın HBV-DNA'yı negatifleştirme oranlarını kıyaslamak mümkün olmamaktadır. Buna karşın, tek başına IFN- α tedavisinin kalıcı cevap oranı düşük ve tek başına LAM tedavisinde nüks oranı (yeniden HBV-DNA pozitifleşmesi) yüksek olduğu için IFN- α +LAM kombinasyonu daha akılcı görülmektedir.

Kalıcı cevap oranını arttırabilmek için tedavi süresi uzatılabilir. Bu konuda devam eden çalışmaların sonuçları yayınlandıkça tedavi süresi, doz hakkında daha detaylı bilgilere sahip olabileceğimiz kanaatindeyiz.

IFN- α ile yapılan çalışmalarda HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu oranları %15-61 arasında olup çok değişken bulunmuştur (5,18).

LAM ile yapılan çeşitli çalışmalarda ise HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu %17-33 arasında bulunmuştur (24,26).

Tedaviye dirençli vakalarda IFN- α + LAM kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda ise, %12-20 oranında HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu bulunmuştur (23,26).

Çalışmamızda görülen HBeAg/anti-HBe serokonversiyon oranı literatürde görülen oranlardan daha yüksek bulunmuştur. Bu oran tek başına IFN- α veya tek başına LAM ile elde edilen oranlardan daha ümit verici görülmektedir.

Daha önce IFN- α ile çeşitli doz ve sürelerle yapılan çalışmalarda %38-72 oranında ALT normalizasyonu bulunmuştur (18,19).

Çeşitli doz ve sürelerde sadece LAM ile yapılan bir çalışmada %41-49 oranında ALT normalizasyonu bulunmuştur (7,24).

İnferon tedavisine başarısız olunan 52 hastalık bir çalışmada, 8 hafta LAM 100mg/gün daha sonra 16 hafta boyunca aynı dozda LAM ilaveten haftada 3 kez 10 MÜ IFN- α uygulanmış, 52 hafta sonunda ALT normalizasyonu %18 bulunmuştur (26).

Daha önce hiç tedavi almamış hastalarda devam eden bir çalışmada hastalara, 6 ay haftada 3 kez 10 MÜ IFN- α ve IFN- α ile başlamak üzere 2 yıl LAM 100 mg verilmesi planlanmış, 1 yılı bitiren hastalarda ALT normalizasyonu %82 olarak bulunmuştur (7).

Çalışmamızda 6 aylık tedavi bitiminde ALT normalizasyonu total olarak %72, tedavi bitiminden 6 ay sonra ise total olarak %64 olarak bulunmuştur. Bu oranlar literatürle uyumlu görülmektedir. Ancak IFN- α 'nın doz ve süresinin standardize edilmemiş olması nedeni ile sonuçları sağlıklı olarak kıyaslamak mümkün olmamaktadır. Tek başına LAM kullanılan çalışmalarda ise bu oranlar daha düşük olarak bulundu. IFN- α + LAM kombinasyonu ile yapılan çalışma sayısı oldukça kısıtlı ve çalışma sonuçları henüz yayınlanmadığından sağlıklı bir kıyaslama yapmak mümkün olmamaktadır.

Sadece IFN- α ile 6 ay süresince haftada 3 kez 4.5 MÜ ile yapılan bir çalışmada, HAİ'de %62'lik bir düzelme bildirilmiştir (18).

Sadece LAM ile yapılan iki ayrı çalışmada HAİ'de %52'lik bir düzelme bildirilmiştir (24,26).

IFN- α tedavisine dirençli hastalarda IFN- α + LAM kombine tedavisi ile yapılan başka bir çalışmada ise, HAİ'de %32'lik bir iyileşme görülmüştür (26).

Çalışmamızda histopatolojik aktivitelerin azalma oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). Bizim bulduğumuz bu oran (%68) literatürdeki oranlardan biraz daha yüksek görünmektedir. Histopatolojik düzelmenin daha iyi değerlendirilebilmesi için kontrol biyopsilerinin tedavi bitiminden en az 4-5 yıl sonra yapılması önerilmektedir (1). Çalışmamızda kontrol biyopsileri daha geç yapılabilseydi bu oranların daha sağlıklı değerlendirilebilmesi mümkün olabilecekti.

Tek başına IFN- α ile yapılan bir çalışmada fibroziste herhangi bir azalma görülmemiştir (18). Sadece LAM ile yapılan çalışmada fibroziste %11'lik bir azalma görülmüştür (28).

Tek başına IFN- α ile yapılan çalışmalarda fibroziste azalma görülmemesi olağandır. Ancak tek başına LAM kullanılan bir çalışmada %12 oranında fibroziste bir gerileme ve IFN- α +LAM kullanılan çalışmamızda ise fibroziste %28 oranında bir azalma görülmüştür.

KHBVİ'nin tedavisinden amaçlanan nihai hedef, HBsAg/anti-HBs serokonversiyonudur. Çalışmamızda hiçbir hastada HBsAg/anti-HBs serokonversiyonu görünmez iken; Perillo ve arkadaşları IFN- α ile HBsAg kaybını, 85 kişilik çalışma grubunda 10(%12) olguda belirlemişler; 43 kişilik kontrol grubunda ise hastada bu bulguyu saptayamamışlardır (29). Bu oran çeşitli çalışmalarda %4-24 olarak verilmiş ve izlem süresinin 3 yıla kadar uzatılması ile %65'lere çıkabileceği bildirilmiştir (14,15,16,30). Çalışmamızda HBsAg/anti-HBs serokonversiyonunun gözlenmemesinin olası nedeni; tedavi sonrası izlem süremizin altı ayı sınırlı kalması, buna karşın tedaviye yanıt veren hastalarda HBsAg/anti-HBs serokonversiyonunun, genellikle tedavinin bitiminden sonraki ilk bir yıl içinde ve hastaların %10-15'inde görülmesi olabilir (31).

Yapılan bir çalışmada IFN- α verilen hastalardan yalnızca %9'unda halsizlik nedeniyle doz ayarlamasına gereksinim duyulmuş ve yalnızca bir hastada bu yan etki nedeniyle ilaç kesilmiştir. Bu çalışmada psikiyatrik yan etkiler %17 oranında bildirilmiş ve çoğunlukla önceden bir psikiyatrik bozukluğun varlığı ile ilişkili bulunmuştur (1).

Bizim çalışmamızda ağır depresyon görülen hastada, tedavi öncesi zeminde bir psikopatolojinin varlığı, psikiyatri konsültasyonu ile ortaya konulmuştur. Bu veriler, IFN- α tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek psikiyatrik yan etkiler için önceden mevcut psikopatolojinin önemli bir predispozisyon olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda oluşan yan etkiler tek başına IFN- α kullanılan çalışmalarda benzer bulunmuş, LAM bağlı önemli bir yan etki görülmemiştir. Çalışmanın sonlanması ile birlikte tüm yan etkiler ortadan kalkmıştır.

Sonuç olarak; çalışmamız KHBVİ'li naive hastalarda yapılan ilk çalışmalardandır. Çalışmamızda 6.ayın sonunda; HBV-DNA negatifleşmesi %68, ALT normalizasyonu %72 bulunmuştur. Çalışmamızda tedavi bitiminden sonraki altı aylık takip sonunda HBV-DNA negatifleşmesi %44, ALT normalizasyonu %64, HAI'de en az iki puanlık düşüş %68 olarak bulunmuştur. KHBVİ'li hastalar günlük 5MÜ IFN- α +LAM 2x150 mg/gün kombine tedavisini iyi tolere etmişlerdir. Bu kombinasyonlarda oluşan yan etkiler tek başına IFN kullanılan çalışmalarda benzer bulunmuştur. Kalıcı cevap oranını arttırabilmek ve/veya değerlendirebilmek için daha uzun süreli tedavi rejimlerine ve daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Robinson WS. Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Fourth Edition, Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone. 1995: 1406-39.
2. Wong VC, Ip HM, Reesink HV. Prevention of the HBsAg Carrier State in Newborn Infants of Mothers Who Are Chronic Carriers of HBsAg and HBeAg by Administration of Hepatitis B Vaccine and Hepatitis B Immunoglobulin. Lancet 1984; 1: 921-6.
3. The world healthy report 1996. Fighting disease, fostering development World Healthy Forum 1997; 18: 1-8.
4. Adriana RM, Daryl TY, Robin MK, Stephen ES, Hoofnagle JH. Combination Therapy with Famciclovir and Interferon-a for the Treatment of Chronic Hepatitis B. The Journal of Infectious Diseases 1998; 178: 1483-7.
5. Saracco G and Rizzetto M. A practical guide to the use of interferons in the management of hepatitis virus infections. Drugs 1997; 53: 74-85.
6. Kuhns M, McNamara A, Mason A. Serum and Liver HBV-DNA in Chronic Hepatitis B after Sustained Loss of Surface Antigen. Gastroenterology 1992; 103: 1649-56.
7. Akarca US. Kronik B ve Delta hepatitinde kombine tedaviler. III. Ulusal Hepatoloji Kongresi. Hepatit B tanı ve tedavisi, Ulusal uzlaşma toplantısı kitapçığı 1999; 40-1.
8. Severini A, Liu XY, Wilson JS, Tyrrell DL. Mechanism of inhibition of duck hepatitis B virus polymerase by (-) - beta-L-2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine. Antimicrob Agents Chemotherapy 1995; 39:1430-35.
9. Karayalçın S. Kronik Hepatit B ve C'de Tedavi. Güncel Gastroenteroloji 1997; 1: 76-7.
10. Kaymakoğlu S. Kronik B hepatitinde Interferon tedavisi. Ulusal Hepatoloji Kongresi. Hepatit B tanı ve tedavisi, Ulusal uzlaşma toplantısı kitapçığı 1999; 25-7.
11. Balık İ. İnterferonların tedavide kullanımı. Kılıçturgay K, (Ed). Viral Hepatit 98. Viral hepatitle savaşım derneği yayınları. İstanbul: VHSD, 1998; 110-1.

- 12.Harrison TJ. HBV-DNA in Peripheral Blood Leukocytes. A Brief Review. *J Med Virol* 1990; 31: 33.
- 13.Hoofnagle JH, Dibisceghe AM. The Treatment of Chronic Viral Hepatitis. *N Eng J Med* 1997; 38: 577-93.
- 14.Alexander GJM, Brahm J, Fagan EA. Loss of HBsAg with Interferon Therapy in Chronin Hepatitis B virüs infection. *Lancet* 1987; 66-8.
- 15.Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Molina J. Prospective, Randomized Controlled Trial of Interferon Alpha in Children with Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 1991; 13: 1035-39.
- 16.Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. a meta analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-23.
- 17.Theilmann L, Salfeld J, Kommerell B, Pfaff E. Detection of Antibodies to Proteins Encoded by the X Region of Hepatitis B Virus in Sera of Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection Correlation with Other Hepatitis B Virus Markers. *Hepatogastroenterology* 1988; 3:35.
- 18.Beşirbellioğlu AB, Gül HC, Görenek L, Eyigün CP, Hacıbektaşoğlu A, Van Thiel DH. Interferon therapy of Turkish patients with chronic hepatitis B virus Infections. *Hepatogastroenterology* 1999; 46 (25): 387-90.
- 19.Taşova Y, Saltoğlu N, Erbudak Ö, Aksu HS. Kronik Hepatit B infeksiyonlarında interferon tedavisi. *Viral hepatit dergisi* 1998; 1: 46-50.
- 20.Nevens F, Main J, Honkoop P, Tyrrell DL, Barber J, Sullivan MT. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B. A six month randomized dose ranging study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1258-63.
- 21.Lai CL, Chinen RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI et al. Asia Hepatitis Lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339: 61-8.
- 22.Akarca US, Yılmaz M, Ersöz G, Karasu Z, Günşar F, Batur Y. Interferon plus lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B with and without HBeAg who relapsed after interferon treatment. *J Hepatology* 1999; 30 (suppl 1): 135.
- 23.Mutimer D, Naoumov N, Honkoop P, Marinos G, Ahmed M, de Man R et al. Combination alpha interferon and lamivudine therapy for alpha interferon resistant chronic hepatitis B infection. *J Hepatology* 1998; 28: 923-9.
- 24.Karayalçın S. Kronik Hepatit-B'de nükleozid analogları ile tedavi. III. Ulusal Hepatoloji Kongresi. Hepatit B tanı ve tedavisi. Ulusal uzlaşma toplantısı kitapçığı 1999; 35-6.
- 25.National Library Of Medicine. Ekim-1999'a kadar yapılan taramalar esas alınmıştır (MEDLINE).
- 26.Schiff E, Karayalçın S, Grimm I, Perrillo R, Dienstag J, Husa P et al. and international Lamivudine Investigator Group. A placebo controlled lamivudine and interferon alpha 2b patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. *Hepatology* 1998; 28 (suppl): 134A.
- 27.Solko WS, Tekla GJ. Goal of antiviral therapy. Viral clearance or ALT normalization. *J Hepatology* 1998; suppl:1.
- 28.Nicolaos CT, Riccardo V, Giuseppe P, Jenny H, Maria H, Maria B et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen negative/hepatitis B virus DNA positive (Precore Mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 29: 889-96.
- 29.Perrillo RP, Regenstien FG, Peters MG. Prednisone Withdrawal Followed by Recombinant Alpha Interferon in the Treatment of Chronic Type B Hepatitis. A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 1991; 114:629-34.
- 30.Neurath AR, Jameson BA, Huima T. Hepatitis B Virus Proteins Eliciting Protective Immunity. *Microbiol Sci* 1987; 4: 45.
- 31.Perez V, Findor J, Tanno H, Sorda J. A Controlled Trial of High-dose Interferon, alone and following Prednisone Withdrawal, in the Treatment of Chronic Hepatitis B. Long-term Follow Up. *Gut* 1992; 8: 32 (suppl).