

Kronik viral hepatitlerde yeni tedaviler

Dr. Galip ERSÖZ, Dr. Zeki KARASU, Dr. Ulus S. AKARCA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir



G. ERSÖZ, Z. KARASU, U. S. AKARCA



Kronik viral hepatitler karaciğer sirozuna ilerleyebilmeleri ve hepatosellüler kansere yol açabilmeleri dolayısıyla ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen hastalıklardır. Etkenlerin toplumda yaygın bulunması hastalıkların önemini daha da artırmaktadır. Kronik viral hepatitlerin tedavisinde virolojik açıdan virusun replikasyonunun durdurulması ve sonucta ortadan kaldırılması amaçlanırken, klinik açıdan arzu edilen karaciğerdeki histolojinin düzeltmesi ve siroza ve hepatosellüler kansere gidişin önlenmesidir. Maalesef bugüne kadar bu şartları sağlayacak bir tedavi geliştirilememiştir. Bugün Dünya'da kronik viral hepatitlerin tedavisinde kabul gören tek ilaç interferon- α (IFN- α)dır.

IFN- α kronik HBV'li hastaların tedavisinde

yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır (3,4). Esas olarak HBeAg antijeni pozitif ve/veya serumda HBV DNA' tesbit edilen viral replikasyonlu hastalarda verilmektedir. Ancak IFN- α bu hastaların %30-40'ında uzun süreli olarak viral replikasyonu durdurmakta ve karaciğer enzimlerini normale indirebilmektedir (5-7).

Kronik HCV tedavisinde de şu ana kadar en etkili ilaç IFN- α 'dır(8). Bu hastalarda tedaviye cevap alanın aminotransferazın normal değerlere düşmesi olarak değerlendirilmektedir. Doz ve genotipe bağlı olarak cevap oranı %16 ile %73 arasında değişmektedir. Ancak tedavi kesildikten sonra yüksek oranda (%70' e varan oranlarda) nüks olmaktadır (9). Ayrıca IFN- α pahalı bir ilaç olup, önemli yan etkilere yol açabilmektedir (10). Kronik viral hepatit tedavisinde kullanılacak ilaç ideal olarak daha etkili olmalı ve daha az yan etki yapmalıdır. Şu anda böyle bir ilaç geliştirilememiştir. Şu anda IFN- α dışındaki tedavilerin hemen hepsi deneysel düzeydedir. Burada rutin kullanımına girmemiş ancak insanlarda ve hayvan deneyleriyle test edilmiş olan, faydalı olabileceği düşünülen yeni teda-

Bugün Dünya'da kronik viral hepatitlerin tedavisinde kabul gören tek ilaç interferon- α ' (IFN- α) dır.

vi yöntemlerinden bahsedilecektir.

Kronik HBV, delta hepatiti ve HCV'nin tedavisinde iFN dışında bazı antiviral ve immuno-modulatör bileşikler denenmiştir. Foscarnet, vidarabine (ARA-A), adenine arabinoside 5 monophosphate (ARA-AMP), acyclovir, zidovidine (AZT), fialuridine (FIAU), ribavirin, gancyclovir, lamivudine, famciclovir kronik viral hepatitlerde denenmiş antiviral ilaçlardır (Tablo 1) (11-18).

İmmunomodülatör olarak da levamisole, kortikosteroidler, thymosin, interleukin-2 ve granulocyte-macrophage colony-stimulating factor kullanılmıştır.

KRONİK B HEPATİTİ'NDE YENİ TEDAVİLER

NUKLEOZİD ANALOGLARI:

Nukleozid analogları Herpesvirus, Cytomegalovirus, Human immunodeficiency virus infeksiyonlarında kullanılmaktadır. HBV reverse transcription yoluyla replike olan bir DNA virusudur. Nukleozid analogları reverse transcriptase enzimini inhibe ederek etki gösterdikleri için geçmiş kronik HBV infeksiyonunda bir çok nukleozid analogu denenmiştir. Bunlardan ARA-AMP'nin erken gözlemlerde, HBV ye karşı antiviral aktivite gösterdiği belirlendikten sonra, uzun süre kullanım denemelerine girişilmiş, ancak uzun süreli kullanımında ciddi nörotoksisite (miyalji, periferal nöropati) gelişmesi nedeniyle daha ileri çalışmalar yapılmamıştır. Yeni bir çalışma, 5gün 10mg/kg/gün, sonra 23 gün 5mg/kg/gün dozunda ARA-AMP kronik HBV'li hastaların %37'sinde HBV DNA'yı negatifleştirmiştir, ancak tam ve sürekli cevap

yalnızca düşük HBV replikasyonlarda olmuşmuştur. Hastaların %47'sinde miyalji tedavinin kesilmesine yol açmıştır (19). Tablo 1'de kronik HBV'de denenen nukleozid analogları gösterilmiştir. Buraki diğer ilk jenerasyon nukleozid analogları ya toksisiteleri, ya da etkisiz olmaları, uygulama zorluğu gibi nedenlerle klinik kullanıma girememiştir.

II. jenerasyon nukleozid analoglarından lamivudine, famciclovir ve FIAU'nin HBV baskılamakta etkili bulunmuştur (20). Bu ilaçların toksiste profili mitokondrial DNA affiniteleri ile nukleer DNA affiniteleri arasındaki oranla ilgilidir. Eğer nukleer DNA affinitesi ön planda ise haftalar içinde toksisite ortaya çıkacaktır. Bununla birlikte mitokondrial DNA affinitesi ön planda ise klinik olarak semptomatik toksisitenin gelişmesi ayalar sürebilecektir. Bu durum mitokondrial fonksiyonun geniş yedek kapasitesi ve her hücre

Tablo 1. (20)

I. Jenerasyon nukleozide analogları

- Vidarabine (ARA-A)
- Acylovir (ACV)
- Ganciclovir (DHPG)
- Zidovidine (AZT)
- Ribavirin
- Didanosine (ddI)
- Zalcitabine (ddC)

II. Jenerasyon nukleozid analogları

- Fialuridine (FIAU)
- Lamivudine (3TC, SddC)
- Famciclovir

organelinin DNA copyalarının çokluğu ile açıklanabilmektedir. Şiddetli vakalarda beklenebilecek toksisite sendromları; miyopati, nöropati, pankreatitis, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve laktik asidozdur (21). Bu toksisteler nedeniyle bu grup ilaçlar kullanırken serum aminotransferase, lipase ve creatine phosphokinase anormal yüksekliği, belirgin yorgunluk, ya da üst gastrointestinal rahatsızlık durumunda karaciğer ve kasın histolojik ve histosimik incelemelerinin yapılması uygun olacaktır.

LAMİVUDİNE

Bu ilaç reverse transcriptase enzimini inhibe etmektedir. Muhtemelen çift katlı mitokondrial membranı geçmedeki zorluğu nedeniyle yan etkileri çok değildir. HIV infeksiyonunda faz I ve faz II araştırmalarında önemli toksik etkisi görülmemiştir. HIV'le birlikte HBV infeksiyonu bulunan 3 hastada serum HBV DNA'nın supresyonu gözlenmiştir. Bu gözleme dayanılarak 3 Avrupa merkezinde 48 hastayı kapsayan randomize placebo kontrollü bir çalışma başlatılmıştır. Preliminér sonuçlar günde tek doz en az 100mg lamivudine'in HBV DNA'da %95'den fazla azalmaya neden olduğunu, hastaların %40'ında Abbott HBV DNA titrelerinin 28 günde 3 pg/ml'nin altına indiğini göstermektedir. Plasebo ile tedavi edilen hastalarda HBV DNA'nın kaybı ya da titresinde azalma gözlenmemiştir. Daha yüksek dozlarda kullanılan lamivudine (300 ya da 600mg) ya da günde iki kez alınan lamivudine ile daha iyi sonuçlar elde edilememiştir. 28 günlük çalışma periyodu sırasında ilaç tolerans mükemmel olmuştur. Ayrıca lamivudine yüksek dozlarda (20mg/kg), 200 den fazla HIV'le infekte hastaya 6 ay süreyle verilmiştir. Fakat önemli hiç bir yan etki gözlenmemiştir.

Abbott HBV DNA kitinin tesbit sınırı ml'de 5.000.000 ve üzeri olması nedeniyle lamivudinin etkisi ayrıca PCR HBV DNA dilusyon yöntemleri ile de test edilmiştir (alt tesbit sınırı 1000 genom civarındadır). HIV'le birlikte HBV infeksiyonu bulunan bir hastada uzun süreli lamivudine tedavisi serum HBV DNA

düzeyini PCR'la tesbit sınırının altına düşürmüştür (20).

Famciclovir'e cevap vermeyen post-transplant nüks B hepatitli hastalarda da lamivudine'in etkili olabileceği bildirilmiştir (22).

FAMCİCLOVİR

Famciclovir; 6-deoxy penciclovirin diacetyl esteridir ve penciclovir'in iyi absorbe olmak üzere planlanmış oral formudur. Acyclovir gibi penciclovir de herpes simplex virusuna karşı güçlü bir aktiviteye sahiptir. Virusla infekte hücrelerde hızlı olarak penciclovir triphosphate'in oluşması ve bununda hücreden yavaş olarak mobilize olması nedeniyle penciclovir'in antiviral aktivitesi ekstrasellüler ilaçın yokluğunda da devam etmektedir. Ördek hepatit B modeliyle yapılan pre-klinik çalışmalarda karaciğerde viral replikasyonun bütün göstergeleri anamlı derecede azalmıştır. Toplam intrahepatik viral yükte %90'dan fazla azalma olmuştur. Bundan başka penciclovir triphosphate'in hepadna virus reverse transcription priming'ini bloke ettiği gösterilmiştir. Böylece penciclovirin priming'i bloke edebilmesi, viral polimerazi kompetitif olarak inhibe edebilmesi ve viral DNA içine inkorpore olabilmesi ya erken DNA zincir sonlanması meydana getirir ya da nonfonksiyonel bir yapı oluşmasına neden olmaktadır. Viral replikasyonda %90'dan fazla azalma yapmasının bu etkilerinin sonucu olduğu düşünülmektedir (23). Famciclovir poliarteritis nodosa semptomlarını hafifletmede başarılı bulunmuştur, ayrıca post-transplant HBV nüksünün tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Avrupa ve Avustralya'dan post-transplant nüks hepatitli 73 hastaya bir hafıta ile 3 yıl arasında değişen sürede günde 3 kez 500mg famciclovir verilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda doz azaltılmıştır. En az 6 aydır famciclovir ile tedavi edilen hastalarda ortalama HBV DNA'da %90'dan fazla azalma olmuştur. En az 2 yıldır tedavi görenlerde ise bu azalma %99'lara kadar yükselmiştir. SGPT'de dramatik azalmalar gözlenmiştir. 6 ay tedavi görenlerde ortalama %59, en az iki yıl tedavi görenlerde

ise %86'luk bir SGPT azalması gözlenmiştir. 3 yıl kullananlarda bile famciclovir iyi tolere edilmiştir (20). Bir kaç enstitü post-transplant B hepatitli hastalarda ilacın etkili olduğunu anekdotal olarak bildirmiştirlerdir (24). Otuz günden fazla bu ilacı kullanan 50 hastadan yalnızca birinde akut pankreatit gelişmiştir. Bunun dışında ciddi bir yan etkiyle karşılaşılmamıştır. Kronik hepatit B'li hastalarda kontrollü klinik çalışmalar devam etmektedir.

FIALURIDINE (FIAU)

1980'de geliştirilmiş, fluoro-iodo-arabinofuranosyl-uracil nucleoside'dir. İnvitro HBV'yi süprese etmesi nedeniyle HIV'le enfekte B hepatitli hastalarda 10 günlük bir tedavi denemesi yapılmıştır. Müteakiben HIV olmayan 24 kronik HBV'li hastaya 28 günlük süreyle verilmiştir. Serum HBV DNA seviyeleri anlamlı derecede azalmıştır. Hastaların %25'inde HBV DNA kaybolmuştur. Günlük 0.1-0.25 mg/kg dozların iyi tolere edildiği düşünülmüştür. Daha sonra 6 ay süreli üçüncü bir çalışma başlatılmıştır. Fakat 12.inci hafadan sonra ciddi yan etkiler nedeniyle ilaç kesilmiştir. Kümülatif olarak 500 mg'dan daha çok FIAU alan 9 hastadan yedisinde şiddetli yan etkiler gelişmiştir. Bu yan etkiler miyopati, nöropati, pankreatitis, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve laktik asidozdur. Ne yazık ki ilaç kesildikten sonra etkisi devam etmiştir. Bütün çabalara rağmen 5 hasta ölmüştür.

Bu gecikmiş toksistenin nedeni FIAU'nun mitokondrial DNA'ya inkorporasyonu sonucu ortaya çıkan mitokondrial disfonksiyonudur (20).

MOLEKİLER BİYOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Bilinen anti-viral ilaçlar dışında alternatif bir tedavi şekli olarak moleküler biyoloji araçları denenmektedir. Bunlar içinde uygulamaya girmesi en muhtemel olanlar antisens oligonükleotidler ve ribozimlerdir.

Antisens oligonükleotidler:

Antisense oligonükleotidler spesifik olarak

tamamlayıcı nükleik asitlere bağlanan ve onların ekspresyonunu bloke eden sentetik DNA ya da RNA parçalarıdır. Bir çok oligonükleotid ayrıca hücreler tarafından lokal IFN- α üretimini artırmaktadır. Antisens oligonükleotidlerin bu etkisi HBV, HCV ve önde HBV virusu ile enfekte ördeklerde doğrulanmıştır. Bu moleküllerin kullanımı ile ilgili ana problem moleküllerin etki alanına ulaşılamamasıdır (25).

Ribozimler:

Ribozimler katalitik bir şekilde diğer RNA veya DNA moleküllerini parçalayabilen ya da bağlayabilen RNA molekülleridir. Bir enzim gibi hareket etmektedir. Böylece RNA ya da DNA parçalandıktan sonra sağlam ribozim açığa çıkar ve diğer subsrat molekülleri ile etkileşmeye devam eder. Birkaç tip ribozim vardır. Bunlar; 1) Tetrahymena grup 1, 2) Transfer RNA ların maturasyonu için gerekli RNase P nin RNA komponenti, 3) Neurospora'da, bazı viroid ve virosidlerde bulunan hammerhead (çekiç başlı) ribozimler, 4) Hem genomik hem de antigenomik HDV RNA'da bulunan HDV ribozimler, 5) tütün ringspot virusunun satellite RNA'sının negatif zincirinde keşfedilen hairpin ribozimlerdir (25). Bunlar içerisinde en yoğun olarak araştırılan ve potensiyel antiviral olarak en yararlı olağrı düşünülen ribozimler hammerhead ribozimler ve HDV ribozimlerdir. Ribozimlerin HBV RNA molekülerini parçaladığı ve HBV proteinlerinin transkripsyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (26). Ribozimlerin kullanımı henüz deneyel fazdadır. Gözlenen etkilerin RNA substratlarının gerçek parçalanmasını mı, yoksa yalnızca viral replikasyonun antisens inhibisyonunu mu gösterdiği tam olarak bilinmemektedir. Kronik viral hepatitlerde antiviral tedavide etkili olabilecek ribozimler için çalışmalar devam etmektedir (25).

Sonuç olarak antisense oligonükleotidler ve ribozimler güçlü antiviral ajan olmasına rağmen, rutin kullanımına girmeden önce çözülmlesi gereken önemli problemler taşımaktadır.

IFN- α ile ribavirin kombinasyonunun, özellikle yalnız IFN- α ile sürekli cevap sağlanamayan, nüks gösteren hastalarda antiviral etkiyi artırabildiği görülmüştür

GRANULOCYTE MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR (GM-CSF)

Rekombinan GM-CSF çeşitli hastalıklarda immunolojik fonksiyonu ve hematolojik bozuklukları düzeltmek için kullanılmaktadır. Kronik hepatit B'li hastalarda günlük 0.5-1 mikrogram/kg dozda güvenli ve iyi tolere edilebildiği, antiviral etki gösterebildiği bildirilmiştir (27). Bugün için uygulama alanı; lökopeni oluşması nedeniyle IFN- α kullanılamayan hastalarda IFN- α tedavisine ilave GM-CSF'ün kullanılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.

THYMOSİN

Thymosin kronik B hepatitinin tedavisinde bir pilot çalışmada denenmiş, thymosin tedavisinin periferal kan lenfosit, CD3, CD4 sayısını, gama interferon üretimini düzelttiği belirlenmiştir. Bu hastalarda thymosinin hepatiti remisyona soktuğu, hepati B virus replikasyonunu durdurduğu bildirilmiştir. Önemli yan etkiye neden olmamıştır (28). Ancak daha ileri tedavi denemelerinde bulunulmamıştır.

İTERLUEKİN-2

antiviral aktivitesini araştırmak için, İterleukin-2 kronik B hepatitli 10 hastaya 21-28 gün süreyle verilmiştir. Tedavi sırasında 6 hastada DNA polimeraz seviyesi azalmış, 4 hastada negatifleşmiştir. Ancak tedavi kesildikten kısa süre sonra eski düzeyine yükselmiştir. Tedaviden 1 yıl sonra 3 hastada anti HBe serokonversiyonu olmuş, transaminazlar bariz derecede düzelmıştır (29).

AŞI TEDAVİSİ

Bazı klinik ve deneysel çalışmalarla kronik HBV infeksiyonun tedavisinde hepatit aşısının etkili olduğu bildirilmiştir. Daha çok Fransa kaynaklı bu çalışmaların birinde; 32 kronik hepatit B'li hastaya birer ay arayla hepatit B aşısı (GenHevac B) verilmiştir. İlk enjeksiyondan 6 ay sonra 12 hasta HBV DNA kaybolmuş, 3'ünde titresi azalmıştır. Bu cevap veren 15 hastaya 4 ay süreyle 5MI / hafıda 3 gün IFN verilmiş, hepsinde HBV'nin negatif kaldığı bildirilmiştir. Aşıya cevap vermeyen 17 hastadan 13'üne IFN verilmiş, yalnızca 3'ünde HBV replikasyonu durmuştur. Sonuçta aşı tedavisinin antiviral tedaviler kadar etkili olabildiği bildirilmiştir (30). Şu anda aşı ve aşı+ IFN tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Çoğu sitotoksik T lenfosit (CTL) peptid epitoplar kötü immunojen olduğu için, CTL cevabını uyarmak amacıyla kuvvetli immunojenik peptidler hepatit virus epitoplarna eklenmiştir. Bunun için HBV core antijen peptid 18-27 arası CTL epitopuna, helper peptid olarak tetanus toksoid peptid 830-843 ve lipit olarak iki palmitik asit molekülü eklenmiştir. 26 normal kişide yapılan denemelerde güvenli ve primer HBV spesifik CTL cevabını uyardığı gösterilmiştir (31).

KRONİK C HEPATİT' DE YENİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Kronik HCV'de IFN- α tedavisinin başarı oranının düşük olması ve özellikle tedavi sonrası nükslerin yüksek olması, yeni tedavi metodları arayışlarına sevketmiştir. Burada bu yeni tedavi metodlarından bahsedilecektir.

RİBAVİRİN MONOTERAPİ VE İNTERFERON-RİBAVİRİN KOMBİNASYONLARI

Ribavirin, flaviviruslar dahil RNA ve DNA viruslarına karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahip bir guanosine analoğudur. Bir kaç RNA virusunu tedavi etmede etkili bulunmuştur (respiratory syncytial virus, influenza ve Semliki Forest viruslar). Günlük dozu 1000-1200mg/gün'dür. Ribavirinin oral uygulanma avantajı vardır, yan etkileri azdır. Hafif abdominal rahatsızlık, hemoliz (hemoglobin seviyeleri ve serum bilirubin değerleri tedavi sırasında kontrol edilmelidir) ve hiperürüsemi yapabilmektedir. Hafif hemoliz karaciğer demir depolarında artışa yol açabilmektedir (32). HCV infeksiyonunda ribavirin ilk defa Reichard ve ark. tarafından kullanılmıştır. Bu araştırmalar ve daha sonra placebo kontrollü iki çalışma ribavirinin SGPT'yi normal değerlere düşürdüğünü göstermiştir (33). Hepatik histoloji ve HCV RNA üzerine olan etkileri çelişkili olmakla birlikte, genel olarak etksinin olmadığı kabul edilmektedir. Ribavirin tedavisinin yine de bazı durumlarda kullanılabileceği iddia edilmiştir. Bu durumlar Tablo 2'de gösterilmektedir (34).

Bir çok klinik çalışmada IFN- α ile tedavi edilen hastaların ancak %20'sinde uzun süreli cevap sağlanabildiği için, cevap oranını artırmak ve nüksleri azaltmak için ribavirin ile kombinasyon tedavileri düşünülmüştür. IFN- α ile ribavirin kombinasyonunun, özellikle yalnız IFN- α ile sürekli cevap sağlanamayan, nüks gösteren hastalarda antiviral etkiyi artırabildiği görülmüştür (35,36). Kronik C hepatitli hastalara ribavirin 1000-1200 mg/gün dozunda, IFN- α alfa 3 milyon ünite/haftada 3 gün dozunda 24 hafta süreyle verilmiştir. Hastaların %40'ında serum transaminazlarında düşme, HCV RNA'nın sürekli kaybı ve karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvan aktivitede azalma gözlenmiştir. Chemello ve ark. daha önce hiç tedavi görmemiş C hepatitli toplam 45 hastada yaptıkları çalışmada ribavirin monoterapi, IFN- α monoterapi ve kombinasyon tedavisini kıyaslamışlardır. Kombinasyon tedavisinin ribavirin ve

Tablo 2. Kronik C hepatitinde ribavirin tedavisi için muhtemel endikasyonlar (34).

IFN- α tedavisinin başarısız olması
IFN- α tedavisinden sonra nüks
Siroz
Trombositopeni
Tiroid antikorları bulunması

IFN- α monoterapisine üstün olduğunu göstermişlerdir (37). Çalışmanın sonuçları tablo 3 de verilmiştir. Bir başka çalışmada IFN- α ile birlikte ribavirin, siroz olmayan ve IFN- α tedavisi sonrası nüks gösteren hastalara 6 ay süreyle verilmiştir. Tedavi kesildikten 12 ay sonra yapılan değerlendirmede hastaların %40'ında SGPT'nin normal olduğu, HCV RNA'nın kaybolduğu belirlenmiştir (36). Bir başka çalışmada 6 ay süreyle uygulanan IFN- α ile birlikte ribavirin tedavisi hastaların %78'inde tedaviden sonraki 5 ay boyunca serum transaminaz seviyelerini normal değerlerde tutmuştur. Yalnız IFN- α alanlarda bu oran %33 iken, yalnız ribavirin alanların ise hiç birinde transaminaz değerleri düşmemiştir (32).

Dört Avrupa çalışmasının (3 randomize kontrollü ve bir açık çalışma) meta-analizi, IFN- α + ribavirin tedavisinin sürekli cevap oranlarının IFN- α ya da ribavirin monoterapisinden 2-3 kat üstün olduğunu göstermektedir. IFN- α + ribavirin kombinasyonuyla beklenen sürekli cevap oranları daha önce IFN- α tedavisi almayanlarda %52, daha önce IFN- α alıp nüksedenlerde %52 ve IFN- α 'a cevap vermenlerde ise %19 olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmalar az sayıda hasta gruplarını içerdığı için IFN- α +ribavirin kombinasyonu rutin kullanımına girmeden önce geniş çok merkezli, çeşitli C hepatit genotiplerini ve gruplarını kapsayan çalışmalar gereklidir.

URSODEOKSİKOLİK ASİD

Ursodeoksikolik acid (UDCA) kronik hepatit-

Tablo 3. Daha önce tedavi görmemiş hastalarda IFN- α +ribavirin kombinasyonunun etkileri (37)

	HCV-1b		HCV-2a		HCV-3	
	Normal SGPT	HCV-RNA Negatif	Normal SGPT	HCV-RNA Negatif	Normal SGPT	HCV-RNA Negatif
Ribavirin						
Tedavide	%66	%0	%34	%17	%0	%0
12 ay sonra	%0	%0	%0	%0	%0	%0
IFN- α						
Monoterapi						
Tedavide	%66	%33	%75	%75	%100	%100
12 ay sonra	%0	%0	%25	%0	%25	%25
Kombinasyon						
Tedavide	%40	%20	%80	%80	%100	%100
12 ay sonra	%20	%20	%40	%40	%75	%75

li hastalarda karaciğer fonksiyonlarını düzeltmektedir. Özellikle kronik hepatitis bilir komponenti üzerine yararlı etki göstermektedir. Transaminazlarda, gama glutamil transpeptidazda, duktuler metaplastide, safra kanal harabiyetinde ve sitokeratin değişikliklerinde azalma yapabilmektedir (38).

UDCA'nın IFN-V tedavisine ilavesi IFN- α tedavisi kesildikten sonraki SGPT düzeyinin normal kalma periyodunu uzatmaktadır. Bu nünl birlikte HCV RNA klerensi ya da karaciğer histolojisi üzerine etkisi yoktur. Hepatit çalışma grubu tarafından Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada kronik HCV'de UDCA tek başına etkisiz bulunmuş, UDCA'nın IFN- α 'a ilavesi cevap oranını artırmamıştır (39). Çalışmanın sonuçları Tablo 3'de verilmiştir.

DEMİR EKSİLTME TEDAVİSİ

IFN- α 'ye cevap veren kronik HCV'li hastalar cevap vermeyenlerden daha düşük demir se-

viyelerine sahiptir. Hepatositteki yüksek demir içeriği relatif oksidatif duruma neden olmakta ve hücrenin hasara hassas hale gelmesi ile sonuçlanabilmektedir. Demiri eksiltmek için flebotomi+IFN- α tedavisi, yalnız IFN- α tedavisi ile karşılaşıldığında HCV RNA ve transaminazlar yönünden cevabin daha iyi olduğu, nüks ihtimalinin azaldığı iddia edilmiştir (32).

Hacettepe Üniversitesi'nden bir çalışmada; karaciğer demiri ve ferritin düzeyi yüksek kronik hepatitis B li hastalarda desferrioxamine ile demirin azaltılmasının IFN- α cevabını düzeltебildiği bildirilmiştir (40).

AMANTADİNE

İnfluenzanın tedavisinde ve profilaksisinde etkili bulunmuştur (41). Penn State's Milton S. Hershey Medical Center'den Jill P. Smith ve ark. günde 200 mg amantadine'i IFN- α tedavisine cevap vermeyen kronik C hepatitli 22 hastada kullanmışlardır. 22 hastanın ikisi göğüs ağrısı ve solunum problemleri nedeniyle tedaviden çıkarılmış, 20 hasta tedaviyi tamamlamışlardır. 6 hasta tedaviye tam cevap, 8 hasta parsiyel cevap vermiş, 6 hasta ise hiç cevap vermemiştir (42).

Sonuç olarak kronik viral hepatitlerin tedavisiinde istenen başarı sağlanamadıkça bu yeni tedavi seçeneklerine daha pek çok yenilerinin

Tablo 4. Hepatit çalışma grubunun kronik hepatitis C'de UDCA, IFN- α ve IFN- α +UDCA tedavi sonuçları (39).

	Hasta sayısı / SGPT cevabı (%)
UDCA	12/1 (%8.3)
IFN- α	39/7 (%18)
IFN- α + UDCA	45/9 (%20)

ilave edileceği anlaşılmaktadır. Ancak moleküler genetikteki ve immünolojideki baş döndürücü ilerlemelerin yakın gelecekte hem viral hepatit ajanları hem de HIV gibi fatal virusların tedavisinde beklenen müjdeyi vereceği umulmaktadır. Şu anda gerek kronik B hepatitinde, gerekse C hepatitinde IFN hala ilk tedavi seçenekidir. IFN tedavisine ce-

vap vermeyen, veya kontrendike olduğu kronik B hepatitli vakalarda yeni nukleozid analoglarından famciclovir ya da lamivudine'in denenebileceği düşünülmektedir. IFN'ye cevap vermeyen ya da kontrendike olduğu kronik C hepatitinde ise IFN'a ribavirin ilavesi veya tek başına ribavirinin yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

- Hoofnagle JH, Alter HJ, Vyas GN, Dienstag JL. Eds. *Viral hepatitis and Liver Disease*. New York: Grune & Stratton, 1984; 97-113.
- Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY, Miller JK, Gerber MA, Sampliner RE et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-1905.
- Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI, Gregory PB, Robinson WS, Merigan TC. Effect of human leucocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1976; 295: 517-22.
- Perillo RP. Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in western countries. *Sem Liver Dis* 1989; 9:240-8.
- Hoofnagle JH, Peters MG, Mullen KD, et al. Randomized controlled trial of a four month course of recombinant human alpha interferon in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1988; 95:1318-25.
- Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke , 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.
- Hofnagle JH, Peters M, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie AM et al. Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988; 95:1318-25.
- Davis GL. Recombinant alpha interferon treatment of non-A non-B (type C) hepatitis: review of studies and recommendations. *J Hepatol* 1990; 11(Suppl 2):72-7.
- Haubrich WS, Schaffner F. *Gastroenterology* Eds in Davis GL, Lau JYN. *Hepatitis C*. W.B. Saunders Company Philadelphia Chapter 109; 1995. 2082-2114
- Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha-interferon. *Sem Liver Dis* 1989; 9:273- 7.
- Price JS, France AJ, Moaven LD, Welsby PD. Foscarnet in fulminant hepatitis B B. *Lancet* 1986;ii: 1273.
- Bassendine MF, Chadwick RG, Salmeron J, et al. Adenine arabinoside therapy in HBsAg-positive chronic liver disease: a controlled study. *Gastroenterology* 1981;80: 1016-21.
- Hoofnagle JH, Hanson R, Minuk G, et al. Randomized controlled trial of adenine arabinoside monophosphate for chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1984;86: 150-7.
- Guarisco P, DeFelici A, Migliorini D, et al. Treatment of chronic HBeAg-positive hepatitis with acyclovir. A controlled trial. *J hepatol.* 1986; 3 (Suppl 2): 143-7.
- Janssen H, Berck L, Heijtink RA, Kate FJW, Schalm SW. interferon alpha and zidovudine combination therapy for chronic hepatitis B: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1993; 17:383-8.
- Fried MW, Di Bisceglie AM, Straus SE, Savarese B, Beames MP, Hoofnagle JH. FIAU, a new oral anti-viral agent, profoundly inhibits HBV-DNA in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1992;16: 127A
- Di Bisceglie AM, Shindo M, Fong TL, et al. A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1992; 16: 649-54.
- Gish RG, imperial JI, Esquivel CO, Keeffe EB. Gancyclovir treatment of severe hepatitis B (HBV) infection (abstract). *Gastroenterology* 1993; 104: A908.
- Marcellin P, Pouteau M, Loriot MA, Boyer N, Degos F, Cales P, Belan L, Bacq Y, Coppere H, Grange JD, et al. Adenine arabinoside 5-monophosphate in patients with chronic hepatitis B: comparison of the efficacy in patients with high and low viral replication. *Gut* 1995;36:422-6.
- Schalm SW, De Man RA, Heijtink RA, Niesters GM. New nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1995;1995; 22 (Suppl. 1): 52-6.
- Sherlock S. The management of chronic hepatitis. Current opinion in *Gastroenterology* 1996, 12:217-23.
- Tillmann HL, B'ker K, Trautwein C, Kriger M, Walter B, Pichlmayr R, Manns MP. Lamivudine in patients not responding to famciclovir for recurrent hepatitis B after liver transplantation. *J Hepatol* 1996; 25 (Suppl 1): 129.
- Tsiquaye K, Sutton D, Manns M, Boyd MR. Pharmacokinetics and anti viral activities of penciclovir and famciclovir in Pekin ducks chronically infected duck hepatitis B virus, IAAC, New Orleans, 1993; 1594.
- B'ker KHW, Ringe B, Kriger M, Pichlmayr R, Manns M. Prostaglandin plus famciclovir: a new concept for the treatment of severe hepatitis B after liver transplantation. *J hepatol* 1995;23
- Bartolome J, Madejon A, Carreno V. Ribozymes: structure, characteristics and use as potential antiviral agents. *J Hepatol.* 1995; 22(Suppl. 1):57-64.
- Weizsaecker FV, Blum HE, Wands JR. Ribozyme mediated cleavage of hepatitis B and duck hepatitis B virus RNA. *Hepatology* 1992; 16:88A.
- Martin J, Bosch O, Moraleda G, Bartolome J, Quiroga JA, Carreno V. Pilot study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993 ; 18: 775-80.
- Mutchnick MG, Appelman HD, Chung HT, Aragona E, Gupta TP, Cummings GD, Waggoner JG, Hoofnagle JH, Shafritz DA. Thymosin treatment of chronic hepatitis B: a placebo-controlled pilot trial. *Hepatology* 1991; 14: 409-15.
- Kakumu S, Fuji A, Yoshioka K, Tahara H, Ohtani Y, Hirofushi H, Murase K, Aoi T. Pilot study of recombinant human interleukin 2 for chronic type B hepatitis. *Hepatology*. 1988; 8: 487-92.
- Pol S. Immunotherapy of chronic hepatitis B by anti HBV vaccine. *Biomed-Pharmacother* 1995; 49: 105-9
- Vitiello A, Ishioka G, Grey HM, Rose R, Farness P, LaFond R, Yuan L, Chisari FV, Furze J, Bartholomew R, et-al. Development of a lipopeptide-based therapeutic vaccine to treat chronic HBV infection. I. Induction of a primary cytotoxic T lymphocyte response in humans. *J-Clin-Invest.* 1995; 95: 341-9.
- Sherlock S. The managemant of chronic hepatitis . Current opinion in *Gastroenterology* Rapid Science Publishers 1996; 12:217-23.
- Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, Silvesbri E, Benuegnu L, Pontisso P, Aliberti A. Response to ribavirin , to interferon

- and to a combination of both in patients with chronic hepatitis C and its relation to HCV genotypes. *J Hepatol* 1994;21:S12.
33. Sherlock S. Antiviral therapy for chronic hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1995; 23 (Suppl.2): 3-7.
34. Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, Miglioli M, Barbara L. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994; 107:812-7.
35. Scvarcz R, Yun ZB, Sonnerberg A, Weiland O. Combination treatment with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone: Swedish experience. *J Hepatol* 1995; 23 (Suppl. 2):17-21.
36. Chemello L, Cavalotto L, Bernardinello E, Guido M, Pontisso P, Aliberti A. The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1995;23 (Suppl. 2): 8-12.
37. Attili AF, Rusticali A, Varriale M, Carli I, Repice AM, Callea F. The effect of ursodeoxycholic acid on serum enzymes and liver histology in patients with chronic active hepatitis: a 12-month double blind, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 1994; 20:315-20.
38. Şentürk H, Uzunalimoğlu O, Batur Y, Şimşek I, Mert A, Çetinkaya H, Ersöz G, Tabak F, Akbaylar H, Akdoğan M, Dökmeci A, Sonsuz A, Özenerler S, Avşar E, Tözüm N, Uçca, alone or Combination with interferon- (, in the Management of Chronic HCV infection. *Gut* 1996; 39 (suppl 3) 641.
39. Bayraktar Y, Köseoğlu T, Özer D, Temizer A, Uzunalimoğlu B, Kayhan B. The effect of desferrioxamine infusion on response rate interferon alpha treatment of chronic viral hepatitis B. *J Hepatol* 1996;25 (Suppl. 1): 85.
40. Keating MR. Antiviral agents. *Mayo-Clin-Proc.* 1992; 67: 160-78.
- Smith J. Hershey Medical Centeris Careline (internet search)

Suyun taşı delmesi gücünden değil, sürekli akmasındandır.

ANONİM