

KRONİK AKTİF HEPATİT B'Lİ ÇOCUK HASTADA İNTERFERON VE LAMUVİDİN TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

Ferah SÖNMEZ¹, Tolga ÜNÜVAR¹, Gülten İNAN¹, Münevver TÜRKMEN¹, Ali ÖZTÜRK¹, Emel DİKİCİOĞLU²

ÖZET

Günümüzde kronik B hepatitinin ideal bir tedavisi henüz belirlenmemiştir. İnterferon tedavisinin kronik viral hepatitte yetersiz kalması nedeni ile kombine tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir. Burada tedavide interferon α -2a ve lamivudin kombine tedavisinin ilk seçenek olarak uygulandığı replikatif dönemdeki kronik B hepatitli bir çocuk sunulmuştur. 4 yaşındaki erkek olguda 1 yıllık interferon alfa 2a ve lamivudin kombine tedavisi sonrası tam remisyon sağlandı. Sonuç olarak bu olguda ilk seçenek olarak kullanılan kombine interferon α -2a ve lamivudin tedavisi ile yan etki gözlenmeden alınan tam yanıtın 14 ay süreyle de sürdüğü gözlenmiştir. Bu nedenle bu tedavinin, çocuk hastalarda da kısa ve uzun süreli etkinliğinin kontrollü ve geniş kapsamlı çalışmalarla araştırılmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, INF alfa 2a, lamivudin, tedavi.

Interferon and Lamivudine Combination Therapy in a Child with Chronic Hepatitis B: A Case Report

SUMMARY

As of today, there is yet no succesful treatment of chronic hepatitis B. Failure of interferon α -2a treatment for chronic viral hepatitis has prompted combination therapy. We present a 4 year old male infected with chronic hepatitis B in the replication phase who was treated with a combination of interferon α -2a and lamivudine therapy. Full remission was reached at the end of one year and this affect was still observed after one months of follow-up. So we believe that efficiency of this combination must be researched with controlled and extensive studies.

Key words: Chronic hepatitis B, interferon -2a, lamivudine, combination therapy.

Kronik B hepatiti karaciğer sirozuna ilerleyebilmesi ve hepatosellüler karsinoma gelişme riski nedeniyle insanlık için önemli bir problemdir. Dünya nüfusunun 350 milyondan fazlasının bu hastalığa sahip olduğu düşünülürse hastalığın etkin bir tedavisinin ne kadar gerekli olduğu anlaşılabilir.

Bugün için kronik B hepatitinde etkin ve uzun vadeli tedavi sağlayan ideal bir ilaç olmamasına karşın interferon (INF), kronik B hepatiti tedavisinde tüm dünyada kullanılması kabul edilen bir ilaçtır. INF kronik B hepatitinde eksik olan interferon üretimini karşılması yanında immün modülatör ve antiviral etkisinden de yararlanan bir ilaçtır.¹ İnfluenza benzeri yan etkiler, parenteral kullanım zorunluluğu, dekompanse karaciğer hastalığında yeterli olmaması ve ancak % 25 hastada tam yanıt alınabilmesi INF kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu sebeplerden dolayı INF tedavisine eklenebilecek veya tek başına etkili olabilecek ilaçlar araştırılmaktadır.² Bugüne kadar insanlarda klinik uygulamalarda en büyük ilerleme nükleozid analogları ile gerçekleşmiştir.

Nükleozid ve nükleotid analogları da potent

antiviral aktiviteye sahip ajanlardır. Diğer ilaçlarla birlikte tedavide önerilen ve bir nükleozid analogu olan lamivudin, etkisini viral replikasyon için gerekli bir enzim olan 'reverse transkriptaz' aktivitesini bloke ederek gösterir. Lamivudin en önemli avantajları oral emiliminin yeterli olması, iyi tolere edilebilmesi ve ileri evredeki kronik hepatitli hastalarda da emniyetli bir şekilde kullanılabilmesidir. En önemli dezavantajı ise ilaca karşı direnç kazanılmasıdır.¹

Burada tedavide ilk seçenek olarak interferon α -2a ve lamivudin ikili tedavisinin uygulandığı replikatif dönemdeki kronik B hepatitli bir çocuk sunulmuştur.

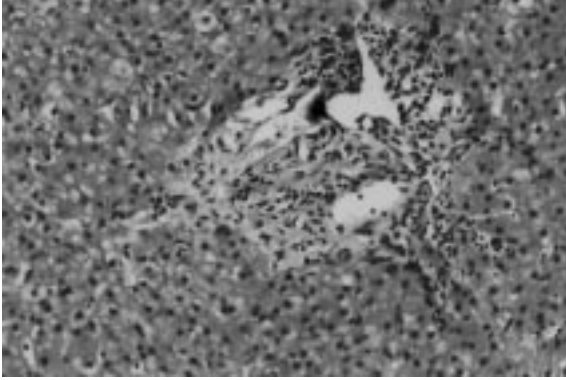
OLGU SUNUMU

Ailede kronik hepatit öyküsünün olması nedeniyle kliniğimize hepatit profilaksisi için getirilen 4 yaşındaki erkek olgunun ara sıra karın ağrısı dışında yakınması yoktu. Fizik muayenesinde önemli bir patoloji saptanmadı. Ağırlığı 10-25 ve boyu 25 persentildi. Karaciğer ve dalak palpe edilemiyordu. Olgunun yapılan

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, AYDIN

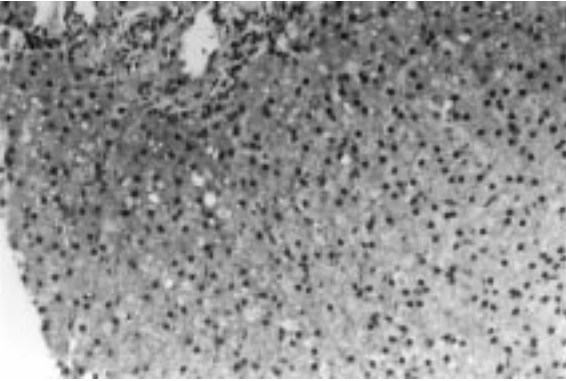
² Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, AYDIN

tetkiklerinde HBsAg(+), HBeAg(+), AST:77 IU/ml (15-48), ALT:87 IU/ml (13-40) ve HBV-DNA PCR ile 225 pg/ml olarak saptandı. Bulguları 6 aylık izleminde değişmeyen olgu replikatif fazda kronik aktif hepatit B olarak değerlendirildi. Ve karaciğer biyopsisi yapıldı. Knodell'in sayısal değerlendirme sistemine göre histolojik aktivite indeksi 6 olan kronik aktif hepatit B olarak değerlendirildi (Resim 1).



Resim 1: Histolojik aktivite indeksi 6 olarak değerlendirilen ilk biyopside periportal güve yeniği nekrozu ve portal infiltrasyon (orta derecede).

Olguya 6,7 milyon ünite/m² haftada 3 gün deri altından olmak üzere interferon α -2a ve 4 mg/kg/gün ağızdan lamivudin başlandı. İlk 2-3 uygulamada görülen ateş yüksekliği daha sonra tekrarlamadı. Tedavi sırasında ayda bir yapılan kontrollerde lökopeni, trombositopeni gibi olası yan etkilerin hiçbirisi görülmedi.



Resim 2: Birinci yıl sonunda yapılan ve histolojik aktivite indeksi 3 olarak değerlendirilen biyopside güve yeniği nekrozu ve portal infiltrasyondaki gerileme.

Tedavinin 2-3. ayında pik yapan karaciğer fonksiyon testleri 4. ve 5. aylarda normal sınırlara indi. Tedavinin 3. ayında HBV-DNA 3,5 pg/ml'ye düştü, HBeAg (-) leşti 6. ayda AntiHBeAg(+) leşti. On ikinci ayda ise HBsAg (-) leşti ve

AntiHBs (+) leşti. Kombine interferon alfa 2a ve lamivudin tedavisi 1. yıl sonunda kesildi.

Birinci yıl sonunda yapılan kontrol karaciğer biyopsisinde Knodell' in sayısal değerlendirme sistemine göre histolojik aktivite indeksinin 3' e inmiş olduğu saptandı (Resim 2). Tedavinin kesilmesinden 14 ay sonra yapılan tetkiklerde de yeni bir atak saptanmadı.

TARTIŞMA

İnterferon tedavisinin bazı temel amaçları vardır. Bunlar kısa vadede virusun serumdaki replikasyon göstergelerini düzeltmek, karaciğer fonksiyon testlerini normale indirmek, orta vadede karaciğer histolojisini düzeltmek, HBsAg ve HBV-DNA'yı negatifleştirmek, uzun vadede ise siroza ve hepatosellüler karsinoma mani olmak ve yaşam süresini uzatmaktır. Kronik B hepatitinde bazı faktörler INF tedavisine yanıtı olumlu etkilerler. Tedavi öncesi transaminaz değerlerinin yüksek olması, HBV-DNA düzeyinin düşük olması, eşlik eden immün yanıtı bozan hastalık olmaması, karaciğerde histolojik aktivitenin yüksek, hastalığın süresinin kısa ve siroz gelişmemiş olması, kadın cinsiyeti, AntiHBcM (+) olması ve akut hepatit hikayesinin bulunması bunlardan bazılarıdır. Bizim olgumuzun tedavi öncesi transaminaz düzeylerinin normalin 1,5 katından daha az yükselmiş olması, erkek olması, HBV-DNA düzeyinin yüksek saptanması gibi interferon tedavisini olumsuz etkileyebilecek faktörlerin bulunması nedeniyle kombine tedavinin ilk seçenek olarak seçilmesinin daha uygun olacağı düşünüldü.¹

Literatüre baktığımızda interferon uygulamalarında 1 yıl sonunda % 25-45 oranında HBeAg (-) leşmesi, % 20-55 oranında HBV-DNA (-) leşmesi ve % 7-24 oranında HBsAg (-) leşmesi saptanmıştır.^{6,1} Sadece lamivudin uygulanan olgularda ise HBeAg serokonversiyon oranı % 15-35 arasındadır.^{4,11-13}

Schalm ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da 52 hafta sonunda HBeAg serokonversiyon oranı interferon monoterapisinde % 19, lamivudin monoterapisinde % 18, kombinasyon tedavisinde ise % 29 bulunmuştur.³ Bu çalışma sonucunda kombine interferon α -2a ve lamivudin tedavisinin bu ajanların tek başlarına uygulanmalarından daha yüksek oranda HBeAg serokonversiyonu sağladığı gösterilmiştir.

Özetle interferon tedavisini olumsuz etkileyebilecek bazı etkenlerin olgumuzda bulunması ve bazı araştırmalarda kombine interferon α -2a ve lamivudin tedavisinin tek başına interferon veya lamivudin tedavisine üstünlüğünün bildirilmesi nedenleriyle olgumuzda ilk seçenek olarak kombine interferon α -2a ve lamivudin kombine tedavisi seçildi.³

İnterferon ve lamivudin tedavi süreleri bu konularla ilgili araştırmalarda 6 haftadan 1 yıla kadar olmak üzere değişik sürelerde bildirilmiştir.^{6,13} Üçüncü ve 6. aylardaki kontrollerimizde yanıt alınmaya başlandığı ancak tam yanıtın henüz elde edilemediği görüldüğünden tedavinin 1 yıla uzatılması planlandı. Birinci yılda tedavi kesildiğinde gerek serolojik, gerekse histolojik olarak tam yanıt alındığı görüldü.

Sonuç olarak; kronik aktif B hepatitli bu olguda ilk seçenek olarak kullanılan kombine interferon α -2a ve lamivudin tedavisi ile ilk günlerdeki hafif ateş dışında yan etki gözlenmeden alınan tam yanıtın tedavi kesilmesinden 14 ay sonra da sürdüğü gözlenmiştir.

Olgumuzda kısa ve orta vadeli amaçlara ulaşılmış olup uzun vadedeki değişiklikler yönünden de olgu izlenmektedir. Kombine tedavi yönteminin çocuk hastalardaki kısa ve uzun süreli etkinliğinin kontrollü ve geniş kapsamlı çalışmalarla araştırılmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Çakaloğlu Y, Ökten A. Kronik viral hepatitlerde tedavi yaklaşımları 1998 Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi Sayfa: 26-51.
2. Pessoa MG, Wright TL. Update on clinical trials in the treatment of hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 1999;14 Suppl: 6-11.
3. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J et al. Lamivudin and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection:a randomised trial. Gut 2000;46: 562-8.
4. Farrel G. Hepatitis B_e antigen seroconversion effects of lamivudine alone or in combination with interferon alpha. J Med Virol 2000;6: 374-9.
5. Mutimer D, Naoumov Nhonkoop P et al. Combination alpha-interferon and lamivudine therapy for alpha-interferon-resistant chronic hepatitis B infection: results of a pilot study. J.Hepatol 1998;28: 923-9.
6. 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: 312-323.
7. Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG. Cost-

effectiveness of interferon- α 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Ann Intern Med 1995;122: 664-675.

8. Janssen HL, Gerken G, Carreno V et al. Interferon alfa for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). Hepatology 1999;30: 238-43.
9. Lau DT, Everhart C, Kleiner DE et al. Long-term Follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. Gastroenterology 1997; 113: 1660-7.
10. Rumi M, Romeo R, de Filippi F et al. A multicentre randomized clinical trial of recombinant alpha-2a interferon therapy in patients with chronic hepatitis B. Ital J Gastroenterol 1993;2:117-20.
11. Dusheiko G, Lamivudine of chronic hepatitis B. Rev Med Virol 1998 ;8: 153-159.
12. Dienstag JI, Schiff ER, Wright TL et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med 1999;341: 1256-63.
13. 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.

YAZIŞMA ADRESİ

Doç.Dr.Ferah SÖNMEZ

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 09100 AYDIN

Tel : (256) 212 00 20

E.Posta : ferahsonmez@yahoo.com

Geliş Tarihi : 29.08.2001

Kabul Tarihi : 15.10.2001