

Kronik Hepatit C'li Hastalarda Standart İnterferon- α + Ribavirin Kombinasyonu ile Pegile-İnterferon- α + Ribavirin Kombinasyon Tedavilerinin Etkinliği

Nail ÖZGÜNEŞ, Fatma SARGIN, Saadet YAZICI, Nüket CEYLAN, Ayşe Canan ÜÇİŞİK, Pınar ERGEN, Arzu DOĞRU, Özlem AYDIN

SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışma, kronik hepatit C (KHC) tanısı alan hastalarda standart interferon-alfa (IFN- α) + ribavirin ile pegile-interferon-alfa (PEG-IFN- α) + ribavirin tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla 2003-2005 yılları arasında kliniğimizde yapılmıştır. Çalışmaya toplam 52 hasta alınmıştır. Otuz beş hastaya (grup I) standart IFN- α 2a veya 2b ve ribavirin, 17 hastaya (grup II) PEG-IFN- α 2b + ribavirin tedavisi verilmiştir. Tedaviler 12 aya tamamlanmıştır. Tedavi sonu biyokimyasal yanıt (TSBY), tedavi sonu virolojik yanıt (TSVY), kalıcı yanıt (KY) sırasıyla; grup I'de ise %66.6, %78.7, %57.7, grup II'de %71.4, %85 ve %66.7 olarak saptanmıştır. Her iki grupta da tedavinin etkin olduğu, PEG-IFN- α + ribavirin grubunda TSBY, TSVY ve KY oranlarının daha yüksek olduğu, ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, hasta memnuniyeti ve uyumu da gözönüne alınırsa, PEG-IFN'nin tercih edilmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit C, interferon alfa, pegile interferon alfa, ribavirin.

SUMMARY

The Effectivity of Combination of Standard Interferon- α + Ribavirin and Pegylated Interferon- α + Ribavirin Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C

This study was done in order to evaluate the effectivity of combination therapy of standard interferon alpha (IFN- α) + ribavirin and pegylated IFN-alpha (PEG-IFN- α) + ribavirin in patients with chronic hepatitis C between 2003-2005 years in our clinic. Totally 52 patients were included in the study. In the combination treatment protocols, standard IFN- α 2a or 2b plus ribavirin was given in 35 patients (group I) and PEG-IFN- α plus ribavirin in 17 patients (group II). Duration of treatment was 12 months. Rate of biochemical and virological responses at the end of the therapy and sustained response were 66.6%, 78.7%, 57.7% in group I and 71.4%, 85%, 66.7% in group II, respectively. In conclusion, treatment protocols was effective in both groups and the rate of biochemical and virologic responses at the end of the therapy and sustained response were higher in group II than group I but the differences between groups were not significant. In according to the results of this study; PEG-IFN should be preferred to standard IFN- α .

Key Words: Chronic hepatitis C, interferon alpha, pegylated interferon alpha, ribavirin.

GİRİŞ

Kronik hepatit C (KHC) infeksiyonu, dünyadaki kronik karaciğer hastalığının önemli bir sebebi, karaciğer transplantasyonunun ise en önemli endikasyonlarından biridir (1,2). İnterferon-alfa (IFN- α), 10 yıldan daha uzun bir süredir KHC infeksiyonunun standart tedavisinde yer almıştır. IFN- α 'nın tedavideki etkinliği, klerensinin hızlı ve yarı ömrünün kısa olması nedeniyle sınırlı olmuştur. Bu nedenle IFN'lerin pegile formları geliştirilmiştir (3). Bu çalışma; standart IFN- α + ribavirin kombinasyonu ile PEG-IFN- α + ribavirin kombinasyonunun KHC infeksiyonundaki etkinliğinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma 2003-2005 yılları arasında kliniğimizde yapıldı. Çalışmaya, anti-HCV'si ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HCV-RNA'sı pozitif, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi normalin üst sınırından en az 1.5 kat yüksek, histopatolojik olarak kronik hepatit tanısı almış 52 (29 kadın, 23 erkek) hasta alındı. Malign hastalığı olan, alkol ilaç bağımlılığı bulunan, ciddi depresyon ve kardiyak sorunu olan, antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, anti-HIV ve HBsAg pozitifliği veya gebeliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yaşları 21-63 arasında değişen (ortalama 43.9 ± 9.6) 35 hastaya IFN- α 2a (Roferon A-Roche-Basel, İsviçre) veya 2b (Intron A-Schering Plough, İrlanda) haftada üç gün, günde 4.5 veya 5 MU, subkütan (SC) ve 800-1200 mg/gün ribavirin (Rebetol-Schering-Las Piedras, Puerto Rico), yaşları 28-60 arasında değişen (ortalama 43.4 ± 9.1) 17 hastaya ise PEG-IFN- α 2b (Pegintron-Schering Plough, İrlanda) 1.5 μ g/kg dozunda, haftada bir kez SC ve 800-1200 mg/gün ribavirin (Rebetol-Schering-Las Piedras, Puerto Rico) 12 ay boyunca verildi.

Tedaviye Yanıt Kriterleri (3,4,7).

Erken virolojik yanıt (EVY): Üçüncü ayda HCV-RNA'nın PCR ile negatif saptanması.

Tedavi sonu biyokimyasal yanıt (TSBY): Tedavi sonunda ALT düzeyinin normal sınırlar içinde olması.

Tedavi sonu virolojik yanıt (TSVY): Tedavi sonunda HCV-RNA değerinin PCR ile negatif olması.

Kalıcı yanıt (KY): Tedavi kesildikten altı ay sonra virolojik yanıtın devam etmesi.

İstatistiksel Değerlendirme

Bulguların değerlendirilmesinde ki-kare testi ve Student t-testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Kronolojik yaş, grup I'de 43.9 ± 9.6 yıl iken grup II'de 43.4 ± 9.1 yıl idi. Histolojik aktivite indeksi (HAİ), grup I'de 7.7 ± 3.4 ve grup II'de 9.2 ± 2.7 ; fibrozis, grup I'de 1.63 ± 1.2 ve grup II'de 1.73 ± 1.4 idi. Grup I'de başlangıç ALT düzeyi 95.34 ± 67.5 IU/L iken, grup II'de 107 ± 77.5 IU/L olarak bulundu. Her iki grup arasında yaş, HAİ, fibrozis ve başlangıç ALT değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı [$(p > 0.005)$, (Tablo 1)].

Grup I ve II tedavi öncesi ve sonrası ALT değerleri açısından karşılaştırıldığında her iki grupta da tedavi sonrasında ALT değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre anlamlı azalma olduğu saptandı ($p < 0.001$). Grup I ve II karşılaştırıldığında ise tedavi öncesi ve sonrası ALT değerleri açısından fark olmadığı görüldü [$(p > 0.05)$, (Tablo 2)].

Grup I'deki 35 (18 kadın, 17 erkek) hastadan birinin tedavisi lökopeni, trombositopeni ve protrombin zamanındaki ileri derecede uzama nedeniyle beşinci günde kesildi. EVY (%82.3) elde edilen 28 hastadan biri tedavisini üçüncü ayın sonunda kendi isteği ile bıraktı. Tedaviye devam eden 27 hastada TSBY %66.6, TSVY %78.7, KY %57.7 olarak saptandı.

Grup II'deki 17 (11 kadın, 6 erkek) hastanın 14 (%82.3)'ünden EVY alındı. Yanıt veren 14 hastanın üçünde tedavi çeşitli nedenlerle (hipertiroidi, depresyon, tedaviyi tolere edememe) üçüncü ayın sonunda kesildi. Tedaviye devam eden 11 hastada TSBY %71.4, TSVY %85, KY %66.7 olarak saptandı.

Her iki grup EVY, TSBY, TSVY ve KY oranları açısından karşılaştırıldı. TSVY oranlarının grup II'de daha yüksek olduğu görüldü. Ancak her iki grup karşılaştırıldığında tedaviye yanıt oranı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo 3'te hastaların tedaviye yanıt oranları verilmiştir.

TARTIŞMA

KHC'li hastaların tedavisindeki asıl amaç, hepatik fibrozis gelişimini önlemek ve kalıcı virolojik yanıtı sağlamaktır. Bu amaçla tedavide öncelikle IFN- α + ribavirin, daha sonra ise PEG-IFN- α + ribavirin kombinasyonları kullanılmıştır.

1998 yılında yapılan iki büyük çalışma ile kronik HCV infeksiyonlarında IFN- α + ribavirin kombinasyon tedavisi onay almıştır (4,5). Poynard ve arkadaşlarının çalışmasında 48 hafta süreyle IFN + ribavirin verilen 505 hastada TSY %51, KY %41, nüks %21 oranında izlenmiştir (5).



Tablo 1. Vakaların karakteristik özellikleri ve başlangıç histopatolojik bulguları.

	Grup I	Grup II	p
Cinsiyet (kadın/erkek)	18/17	11/6	
Yaş	43.9 \pm 9.6	43.4 \pm 9.1	AD*
HAI	7.7 \pm 3.4	9.2 \pm 2.7	AD
Fibrozis	1.63 \pm 1.2	1.73 \pm 1.4	AD
Başlangıç ALT	95.34 \pm 67.5	107 \pm 77.5	AD

*AD: Anlamli değil, p> 0.05, HAI: Histolojik aktivite indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz.

Tablo 2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALT düzeyleri.

	n	Tedavi öncesi ALT (IU/L)	Tedavi sonrası ALT (IU/L)	p
Grup I (IFN- α + ribavirin)	35	95.34 \pm 67.5	58.44 \pm 14.2	< 0.001
Grup II (PEG-IFN + ribavirin)	17	107 \pm 77.5	47.21 \pm 56.6	< 0.01
p		AD*	AD	

*AD: Anlamli değil.

Tablo 3. Kronik HCV hastalarının tedaviye yanıt oranları.

	Erken virolojik yanıt	Tedavi sonu biyokimyasal yanıt	Tedavi sonu virolojik yanıt	Kalıcı yanıt
Grup I (IFN- α + ribavirin)	%82.3	%66.6	%78.7	%57.7
Grup II (PEG-IFN + ribavirin)	%82.3	%71.4	%85	%66.7

Yine 1998 yılında nüslü 345 hasta içeren çok merkezli bir çalışmada, altı aylık IFN- α 2b + ribavirin kombine tedavisiyle TSY %82, KY %49 olarak bulunmuştur (6).

Balık ve Memikoğlu'nun yaptığı IFN + ribavirin tedavisinin altı ay süresince uygulandığı bir çalışmada KY %86.4 oranında bulunmuştur (7).

Leblebicioğlu ve arkadaşlarının 74 hepatit B ve C infeksiyonu olan hastada IFN tedavisine yanıtları değerlendirdikleri çalışmada KHC'li hastalarda 12 ay sonunda TSVY %65.3, TSBY %46.1, KY %26.9 oranlarında bulunmuştur (8).

Akkuş ve arkadaşları IFN monoterapisi ile IFN + ribavirin kombinasyon tedavisini karşılaştırdıkları

ri çalışmada IFN + ribavirin tedavi grubunda KY %57.1 bulmuşlardır (9).

Fried ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PEG-IFN- α + ribavirin verilen grupta KY oranı %56, IFN- α + ribavirin verilen grupta ise %45 bulunmuştur (10). Manns ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise PEG-IFN- α + ribavirin verilen grupta KY oranı %54, IFN- α + ribavirin verilen grupta ise %47 bulunmuştur. Genotip 2 ve 3'te tüm tedavi gruplarında KY %80'e ulaşmıştır (11).

Bu çalışmada, IFN- α + ribavirin tedavisinde KY oranlarının çok-merkezli iki çalışma ve Akkuş'un çalışmaları ile PEG-IFN- α + ribavirin tedavisindeki KY oranının da literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.



Bu çalışmada tedaviye yanıtı etkileyebilecek yaş, HAİ, fibrozis ve başlangıç ALT değerleri gibi değişkenler açısından grup I ve II arasında denge yakalanmıştır. Bu da grup I ve II'nin tedavi yanıtlarını optimal şekilde değerlendirmemizi sağlamıştır. Literatürdeki çalışmalarla uygun olarak grup II'de tedavi yanıtları grup I'e göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamış olması hasta sayısının azlığına bağlanabilir. Genotip I'in ülkemizde %98 oranlarında baskın olarak bulunduğu ve bunların büyük çoğunluğunun genotip 1b olduğu bilindiğinden genotiplendirme yapılmamıştır (12,13). Çalışmaya alınan hastaların tedavisi genotip I'de önerildiği gibi bir yıla tamamlanmıştır. Uzun süreli tedavinin de tedavi yanıt oranlarımızı arttıran önemli bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır.

Standart IFN- α + ribavirin ile PEG-IFN- α + ribavirin kombinasyon tedavilerini karşılaştırdığımız çalışmamızda TSBY, TSVY ve KY oranları PEG-IFN- α + ribavirin grubunda daha yüksek bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Bugün için PEG-IFN, standart IFN'ye göre daha kolay tolere edilebilmesi, haftada bir uygulanması, daha sabit bir kan düzeyi oluşturması nedeniyle tercih edilen IFN formudur (14). Günümüzde PEG-IFN- α + ribavirin kombinasyon tedavisi KHC enfeksiyonunun tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Ancak çalışmamızda da görüldüğü gibi hastaların %35'lik bir bölümünde kalıcı yanıt sağlanamamaktadır. Ayrıca, bu hastaların uzun dönemde nüks oranları açısından değerlendirilmeleri gerekmektedir. Sonuç olarak, KHC tedavisinde standart IFN yerine PEG-IFN tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341: 556-62.
2. Detre KM, Belle SH, Lombardero M. Liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Viral Hepatitis Rev* 1996; 2: 219-28.
3. Grace MJ, Bordens RW, Cutler DL. Peginterferons for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology Rev* 2005; 2: 3-9.
4. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med* 1998; 339: 1458-92.

5. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon- α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon- α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet* 1998; 352: 1426-32.
6. Davis G, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon-alfa2b or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-9.
7. Balık İ, Memikoğlu O. Kronik hepatit C'li hastalarda interferon alfa 2b-ribavirin kombinasyon tedavisi. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 7: 360-3.
8. 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.
9. Akkuş M, Sünbül M, Esen Ş, Eroğlu C, Leblebicioğlu H. Kronik hepatit C enfeksiyonunda antiviral tedavinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9: 12-7.
10. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
11. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
12. Türkoğlu S. HCV enfeksiyonu: Viroloji ve seroloji. Kılıçturgay K, Badur S (editörler). *Viral Hepatit 2001. 1. Baskı. İstanbul: Deniz Ofset, 2001: 182-92.*
13. Sönmez E, Taşyaran MA, Kızılkaya N ve ark. Hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte 59 hastada HCV genotiplerinin dağılımı. *Flora* 1996; 1: 92-5.
14. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon alfa-2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 556-67.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Fatma SARGIN

SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

İSTANBUL

e-mail: fatmasargin2002@yahoo.com