

KRONİK B HEPATİTİNDE REKOMBİNAN HBV AŞISI + REKOMBİNANT İNTERFERON ALFA İLE KOMBİNE TEDAVİ

Selim GÜREL, Enver DOLAR, Macit GÜLTEN, S.Giray NAK, Yusuf KARAASLAN

ÖZET

Ülkemizde yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olan kronik B hepatiti halen önemli bir sağlık problemidir. Günümüzde tam olarak etkili bir tedavi şekli olmayıp yeni tedavi rejimleri araştırılmaktadır. İnterferon - α en etkili ilaç olmakla beraber 6 aylık bir tedavi ile kalıcı cevap oranları ancak hastaların 1/3'ünde mümkündür. Bu prospektif çalışmada bizde hepatit B aşısı ile interferon - α (IFN- α) kombine tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 27 kronik B hepatitli (12 erkek, 15 kadın, yaş ortalamaları:35) hasta alındı. Tüm hastalarda hepatit B virusunun replikasyonu mevcut olup histolojik olarak kronik hepatit saptanmıştı. Hastalar iki gruba ayrıldı; Aşı + IFN- α grubundaki (15 hasta) hastalar (kombine tedavi grubu) IFN- α tedavisi öncesi birer ay ara ile 3 kez hepatit B virus (HBV) aşısı ile aşılandı. Üçüncü aşıdan sonra kombine tedavi grubundaki hastalara 9-10 mÜ/haftada 3 kez IFN- α verildi. 6. ayın sonunda hastalara 4. doz HBV aşısı yapıldı. Kontrol grubunda (12 hasta) ise sadece IFN- α 9-10 mÜ/haftada 3 kez 6 ay süreyle verildi.

Aşı + IFN - α grubunda 6. ayın sonunda cevap alınan hasta sayısı 8 olup (%53.3) cevap alınan hastalardan 2'sinde nüks görülmüştür (%25). Kontrol grubunda sadece IFN- α alan hastalardaki 6. ayın sonundaki cevap oranı ise %50 (6/12)'dir. Cevap alınan 6 hastadan 2'si nüks etmiştir (%33.3). Her iki grup arasında 6. ayın sonunda cevap oranları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Ancak aşı + IFN - α grubunda tedavi kesildikten sonra daha az oranda nüks görülmüştür.

Anahtar kelimeler: HBV aşısı + IFN - α , kombine tedavi.

SUMMARY

RECOMBINANT HEPATITIS B VACCINE AND RECOMBINANT INTERFERON- α COMBINATION THERAPY IN CHRONIC B HEPATITIS

Chronic infection with hepatitis B virus is still a big problem with high morbidity and mortality in our country. There is no completely satisfactory therapy for chronic B hepatitis and new therapy modalities are being investigated. Interferon- α is the most suitable drug for it, but a 6 months' course produces sustained response in only one third of the patients. We aimed to evaluate the efficacy of HBV vaccination and interferon- α combination therapy in chronic B hepatitis.

27 consecutive patients with chronic B hepatitis (12 male, 15 female, mean age:35 years) were included in this study. All patients had HBV replication (HBV-DNA positivity) with chronic hepatitis histologically. Before treatment with interferon we vaccinated 15 patients with Gen-Hevac B at 0., 1., 2. month respectively. After the third dose of hepatitis B vaccine we started the interferon- α 9-10 mU/tiw for 6 month. And at the end of six month therapy with interferon we performed a booster dose of hepatitis B vaccine. Control group was administered (12 patients) only IFN- α 9-10 mU/tiw for 6 months. Complete response was seen in 8/15 patients (53.3%) in combination group, but two of complete responders relapsed after one month (25 %). In control group complete response was observed in 6/12 (50%) patients. Two patients relapsed after five months at the end of therapy (33.3 %). There was no statistically significant difference between two groups ($p>0.05$). But relapse is higher in control group than combination group.

Key words: HBV vaccination + IFN- α , combination therapy.

Giriş

Kronik B hepatiti sonucunda gelişen karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom hayatı tehdit eden önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Günümüz-

de kronik viral hepatitlerin tedavisinde halen en geçerli yöntem interferon tedavisidir (1). İnterferon, virus ile infekte hücrelerde,

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa

Tablo 1. Hastalara Ait Özellikler ve Sonuçlar

	Aşı+ İFN - α (n:15)	Kontrol (İFN - α) (n:12)
Cins (E / K)	6 / 9	6 / 6
Yaş ortalaması	38.7	31.4
HBeAg (+) hasta sayısı	9	5
Anti- HBe (+)	6	7
Cevap	8 / 15 (%53.3)	6 / 12 (%50)
Cevapsız	7 / 15 (%46.7)	6 / 12 (%50)
Nüks	2 / 8 (%25)	2 / 6 (33.3)

antiviral proteinlerin üretimini indükler ve viral RNA ve DNA sentezini inhibe eder. Alfa interferon aynı zamanda HLA class I antijenlerinin ekspresyonunu artırır ve böylece sitotoksik T hücrelerinin infekte hücreleri tanınmasını sağlar. İmmünomodülatuar etkileri ise natural killer ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitesinin artırılmasını, çeşitli sitokinlerin salınımının artmasını (TNF-α ve IL-1β gibi) içerir (2). Hastaların 1/3'ünde viral replikasyonu önleyerek karaciğer histolojisinin düzelmesini mümkün kılar (3). Ancak tüm dünyada bu cevabın artırılmasına yönelik araştırmalar sürmektedir. HBV aşıları ile farklı bir yolla verilen antijenin, farklı bir yol ile immün hücrelere sunulacağı ve sitotoksik T hücrelerinin uyarılabileceği düşünülmektedir (4). Bizde bu prospektif çalışmada aşı + rekombinant interferon alfa tedavisinin etkinliğini ve tedaviye yanıt oranlarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya klinik, bioşimik, serolojik ve histopatolojik olarak kronik B hepatiti tanısı konan 27 hasta alındı. Aşı+İFN-α grubuna 15, kontrol grubuna ise 12 hasta alındı. Çalışmaya alma kriterleri olarak; yaşların 17-65 arasında olmasına, ALT düzeyinin normalin 1.5 katından yüksek olmasına, karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulgularının saptanmış ve histolojik aktivite indeksinin (HAİ) Knodell'a göre >3 olmasına, HBsAg (+), HBeAg (+) veya Anti-HBe (+), HBV-DNA (+)(PCR ve hibridizasyon ile) olmasına dikkat edildi. Ayrıca lökosit > 3000/mm³, trombosit > 80000/mm³, serum albumin >3 g/dl, T. bil.< 5 mg/dl ve protrombin zamanının normale göre 3 saniyeden uzun olmamasına dikkat edildi. Bu özelliklere sahip hastalar iki gruba ayrılarak; kontrol grubuna sadece altı ay süre ile rekombinant interferon alfa 9-10 mÜ/ haftada 3 kez, Aşı + İFN - α grubuna ise ilk 3 ay (0., 1. ve 2. aylarda) Genhevac-B (pre S2/S, 20 µg/doz, Pasteur) ve 3.aşıdan hemen sonra İFN - α 9-10 mÜ/ haftada 3 kez toplam 6 ay olarak uygulandı. Tedavi sonunda transaminazların yüksek kalıp vireminin (HBV-DNA) kaybolmaması; cevapsızlık, hem transaminazların normale gelmesi hem de vireminin kaybolması; tam cevap olarak kabul edildi.

Her iki gruptaki alınan cevap oranları arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark olup olmadığı SPSS programında Mann-Whitney U test ile araştırıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Aşı+ İFN - α grubundaki 15 hastanın 9'u kadın, 6'sı erkek olup yaş ortalamaları: 38.7 idi. Kontrol grubunda (sadece İFN - α alan) hastalardan 6'sı kadın, 6'sı erkek olup yaş ortalamaları 31.4 idi. Hasta gruplarına ait veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Hiçbir hastada tedavi kesilmesini gerektirecek derecede yan etkiye rastlanılmadı.

Aşı+ İFN - α grubunda 6. ayın sonunda cevap alınan hasta sayısı 8 olup (%53.3) cevapsız hasta sayısı ise 7'dir (%46.7). Cevap alınan hastalardan 2'sinde tedavisiz izlem döneminde ilk 6 ayda nüks görülmüştür (%25). 9 HBeAg pozitif hastadan ikisinde tedavi sonunda serokonversiyon (anti-HBe pozitifliği) görülmüştür. Ancak bu hastalardan biri daha sonra nüks etmiş ve tekrar HBeAg pozitifleşmiştir. Kontrol grubunda sadece İFN - α alan hastalardaki 6. ayın sonundaki cevap oranı ise %50 (6 / 12) olup cevapsız hasta sayısı 6'dır (%50). Cevap alınan 6 hastadan 2'si yine ilk 6 ay içinde nüks etmiştir (%33.3). Her iki grup arasında 6. ayın sonunda cevap oranları karşılaştırıldığında; aşı + İFN - α grubunda cevap (%53.3) daha fazla olmakla birlikte kontrol grubundaki cevap oranı (%50) ile aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05). Ancak aşı + İFN - α grubunda tedavi kesildikten sonra daha az oranda nüks görülmüştür.

Hastalardan hiçbirinde doz azaltılması veya tedavinin kesilmesini gerektirecek yan etkiye rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak önce 3 ay aşı ve daha sonra İFN - α tedavisi uygulanan hastalardaki cevap oranları standart tedaviye göre üstün olmamakla beraber tedavi kesildikten sonra daha az oranda nüks görülmüştür.

Tartışma

Rekombinant interferon alfa tedavisi kronik viral hepatitlerde yaklaşık 1/3 vakada etkili olabilmesine rağmen geri kalan 2/3 vakada gerek kombine gerekse de yeni ajanlar ile geliştirilecek tedavi modaliteleri gereksinimi doğmuştur.

İmmün mekanizmaların aktive edilmesini düşünerek üzerinde çalışılan tedavi rejimlerinden biride, HBV aşıları ile interferona yanıtın artırılmasına yönelik olanlardır. Bu konuda ilk olarak

Fransa'da Pol ve ark.'nın (5) yaptığı çalışmada 32 hastaya ayda bir kez 3 defa GenHevac-B aşısı uygulanmış ve 3.aşıdan 3 ay sonra 12 hastada (%37) HBV-DNA'nın kaybolduğu görülmüştür.

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda da 12 ay boyunca intraperitoneal HBsAg aşısı yapılarak bu farelerin serumlarında IL-2 düzeyinin arttığı ve HBV-DNA düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir (6).

Kronik B hepatitinde sitotoksik T hücrelerinin hepatositlerin yüzeyinde MHC class I antijenleriyle birlikte intraselüler antiviral reaksiyonları başlatarak hepatositlerin hasarına yol açtıkları bilinmektedir. Sitotoksik T hücrelerinin reaksiyona girdikleri antijenler ise HBV virusuna ait core ve HBeAg proteinlerine ait antijenlerdir. Bu yüzden core antijenlerinin T helper aktive edici peptidlerle birleştirilerek direkt olarak sitotoksik T hücrelerinin aktive edilmesini sağlayabilecek aşılar geliştirilmesine çalışılmaktadır (7). Elde edilen bu aşılar sayesinde sitotoksik T hücreler yeterli düzeyde aktive edilebilecek ve infekte hepatositler kolaylıkla vücuttan temizlenerek hastalığın iyileşmesi sağlanabilecektir.

Aşı ile, interferon tedavisine başlamadan önce replikasyonun azaltılarak viral yükün düşürülmesi ve bu sayede interferona olan yanıtın artırılması amacı ile yaptığımız bu çalışmada cevap oranlarının kısmen yüksek olmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı bir fark bulamayışımız aşı+ İFN - α kombine tedavisinin beklenildiği gibi yüz güldürücü olmadığını göstermiştir. Ancak nüksün daha düşük olması ve kalıcı yanıtın daha önce yapılan çalışmalarda aşı+ İFN - α kombine tedavilerinde daha fazla bulunmasını destekleyen çalışmalara da dayanılarak bu tedavi modalitesinin standart tedavilere azda olsa daha üstün olduğu söylenebilir (8).

Yakın gelecekte aşılar ile immün tedavilerin geliştirilmesi sayesinde viral hepatitlerin tedavisi mümkün olabilir. Ancak bugün için optimal tedavi şemalarının kronik B hepatiti için daha uzun süre araştırmalara konu olacağını düşünmekteyiz.

Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ekonomik güçlüğü de göz önüne alırsak, tedavi maliyetleri oldukça yüksek olan bu hastalıktan korunmak için; kronik B hepatitinin bulaşma yollarına karşı tüm bireyleri bilgilendirmek ve hastalığı tedavi etmektense hastalıktan korunmanın daha önemli olduğu konusunda toplumu bilinçlendirmek olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Lok ASF. Treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hep*, 1994, 1: 105-24.
2. Baron S, Tyring SK, Fleischmann WR, et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA*, 1991, 266:1375-8.
3. Di Bisceglie AM, Fong T, Fried MW, et al. A randomized, controlled trial of recombinant alpha-interferon therapy for chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88:1987-9.
4. Davis HL, Brazolot Millan CL, Mancini M, McCluskie MJ, Haddchouel M, Comanita , Tiollais P, Whalen RG, Michel ML. DNA-based immunization against hepatitis B surface antigen (HBsAg) in normal and HBsAg-transgenic mice. *Vaccine*, 1997, 15:849-52.
5. Pol S, Driss F, Carnot F, et al. Immunotherapy through vaccination inhibits hepatitis B virus multiplication. *Hepatology*, 1993, 18:119A.
6. Akbar SM, Kajino K, Tanimoto K, Kurose K, Masumoto T, Michitaka K, Horiike N, Onji M. Placebo-controlled trial of vaccination with hepatitis B virus surface antigen in hepatitis B virus transgenic mice. *J Hepatol*, 1997, 26:131-7.
7. Vitiello A, Ishioka G, Grey HM, Rose R, Farness P, LaFond R, Yuan L, Chisari FV, Furze J, Bartholomeuz R, et al. Development of a lipopeptide-based therapeutic vaccine to treat chronic HBV infection. Induction of a primary cytotoxic T lymphocyte response in humans. *J Clin Invest*, 1995, 95:341-9.
8. Kaymakoğlu S, Demir K, Çakaloğlu Y, Gürel S, Beşişik F, Türkoğlu S, Çevikbaş U, Badur S, Ökten A. Hepatit B aşısı kronik B hepatitinde alfa interferona cevabı artırır mı? II.Ulusal Hepatoloji Kongresi Özet kitabı 1997; P3.