

Araştırma

Kronik Hepatit C'li Hastalarda Standart İnterferon Alfa 2a + Ribavirin Kombinasyonu İle Pegileinterferon Alfa 2a + Ribavirin Kombinasyonunun Etkinliğinin Karşılaştırılması

Şua SÜMER¹, Onur URAL², Nazlım AKTUĞ DEMİR³, Gaye URAL⁴, Mehmet BALCI⁵, Nebahat DİKİCİ²

¹Düziçi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, OSMANİYE

²Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

³Adıyaman Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ADIYAMAN

⁴Konya Numune Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, KONYA

⁵Hopa Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ARTVİN

ÖZET

Bu çalışmada, kronik hepatit C (KHC) tedavisi alan 85 hastada standart interferon alfa 2a + ribavirin kombinasyonu ile pegileinterferon alfa 2a + ribavirin kombinasyonunun etkinliği karşılaştırıldı. Standart interferon alfa 2a + ribavirin alan grupta erken viral yanıt (EVY) oranı %69.6, tedavi sonu viral yanıt (TSY) oranı %66.6 ve kalıcı viral yanıt (KVY) oranı %42.4 olarak saptanırken, pegileinterferon alfa 2a + ribavirin alan grupta ise bu oranlar sırasıyla %89, %76, %54.3 olarak tespit edildi. İki tedavi grubunun karşılaştırılmasında sadece EVY oranları arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı iken, TSY ve KVY oranları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit C, standart interferon alfa 2a, pegileinterferon alfa 2a, virolojik cevap

SUMMARY

Comparison of the Efficacy of Standard Interferon Alpha 2a Plus Ribavirin and Pegylated Interferon Alpha 2a Plus Ribavirin Combination Therapies in the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection

In the present study, the efficacy of standard interferon alpha 2a plus ribavirin and pegylated interferon alpha 2a plus ribavirin combination therapies were compared in the treatment of 85 patients with chronic hepatitis C (CHC). In standard interferon alpha 2a plus ribavirin group; early virological response (EVR), end treatment virological response (ETR), and sustained virological response (SVR) rates were 69.6%, 66.6% and 42.4%, respectively; while they were 89%, 76% and 53.4% in pegylated interferon alpha 2a plus ribavirin group, respectively. Only EVR rates were statistically different between treatment groups; no significant difference was observed between groups in terms of ETR and SVR.

Keywords: Chronic hepatitis C, standard interferon alpha 2a, pegylated interferon alpha 2a, virological response

GİRİŞ

Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünü etkileyen kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu hepatit C virusunun (HCV) neden olduğu ciddi bir problemdir. HCV enfeksiyonlarının %75-85 oranında kronikleşmesi ayrıca siroz ve hepatosellüler kansere (HSK) neden olması bu enfeksiyonun önemini artırmaktadır (1-3).

KHC enfeksiyonunda tedavi ile viral replikasyonun baskılanması, karaciğer harabiyetinin durdurulması veya yavaşlatılması ve komplikasyonların önlenmesi hedeflenir (2, 3). KHC tedavisinde günümüzde uygulanan protokol interferon alfa ve ribavirin kombinasyonudur. İnterferon alfa kronik hepatit tedavisinde onay almış ilk ilaçtır (4, 5). Tedavide interferon alfanın immunomodülatör, antiviral ve antiproliferatif etkisinden faydalanılır (4). İnterferona polietilenglikol (PEG) molekülü eklenmesiyle pegileinterferon elde edilir. Pegileinterferon ve standart interferonun etki mekanizmaları aynı olmakla birlikte pegileinterferonun en önemli avantajı yarı ömrünün uzun olmasıdır (1, 6). Ribavirin ise KHC'de tek başına antiviral etkinliği olmayan, interferon alfa ile birlikte kullanıldığında viral RNA sentezini inhibe eden ve viral replikasyonu durduran bir guanozin analogudur (7, 8).

Bu çalışmada, KHC tedavisi alan 85 hastada standart interferon alfa 2a + ribavirin kombinasyonu ile pegileinterferon alfa 2a + ribavirin kombinasyonunun etkinliği karşılaştırıldı.

MATERYAL ve METOT

Kliniğimizde Ocak 1998 – Haziran 2007 tarihleri arasında takip edilen kronik hepatit C tanısı alan 85 olgu (27-64 yaş arası) çalışmaya alındı. Otoimmün hastalığı olan, immünsüpresif tedavi alan, ek olarak morbiditesi bulunan ve malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Otuzaltı hastaya standart interferon alfa 2a 3 milyon ünite / haftada 3 gün + ribavirin 1000-1200 mg/ gün dozunda, 49 hastaya pegileinterferon alfa 2a 180 µg/ hafta + ribavirin 1000-1200 mg/gün dozunda 12 ay süreyle verildi. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın negatifleşmesi ya da 2 log veya daha fazla düşmesi erken viral yanıt (EVY), tedavi sonunda HCV RNA düzeyinin saptanmayacak düzeye düşmesi tedavi sonu viral yanıt (TSY) ve TSY olan hastalarda tedavisiz 6 aylık izlem sonunda HCV RNA düzeyinin negatif kalması ise kalıcı viral yanıt (KVY) olarak tanımlandı (5).

İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Standart interferon alfa 2a 3 milyon ünite / haftada 3 gün + ribavirin 1000-1200 mg/ gün verilen 36 hastadan ikisinde, yan etkiler nedeniyle (1 olguda anemi, 1 olguda anemi ve trombositopeni) tedavi sonlandırıldı. Tedaviyi tamamlayan 34 olguda EVY oranı %69.6, TSY oranı %66.6 ve KVY oranı %42.4 olarak saptandı. Pegileinterferon alfa 2a 180 µg/ hafta + ribavirin 1000-1200 mg/gün verilen 49 olgunun üçünde tedavi yan etkiler (1 olguda anemi, 1 olguda trombositopeni, 1 olguda psikiyatrik problemler) nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Tedaviyi tamamlayan 46 olguda EVY oranı %89, TSY oranı %76 ve KVY oranı %54.3 olarak saptandı. Pegileinterferon alfa 2a + ribavirin verilen grupta EVY oranı, standart interferon alfa 2a + ribavirin verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0.05$). TSY ve KVY karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Akut hepatitlerin %20'sinin, kronik hepatitlerin %70'inin nedeni hepatit C virusudur. Akut hepatit C enfeksiyonunun %75-85 oranında kronikleşmesi, bu enfeksiyonun önemini daha da artırır (2, 9, 10). Hepatit C virusu kronik hepatite, siroza ve hepatosellüler karsinoma neden olabileceği için tedavide viral replikasyonun baskılanması, karaciğer harabiyetinin durdurulması veya yavaşlatılması ve komplikasyonların önlenmesi hedeflenir (2, 3).

Günümüzde KHC tedavisinde interferon alfa ve ribavirin kombinasyonu uygulanmaktadır. Standart interferon alfa subkutan yolla uygulandıktan sonra 1-8 saat içinde kanda maksimum düzeye ulaşır ve plazma yarılanma ömrü 6-9 saattir. Uygulamadan 24 saat sonra kanda interferon seviyesi tespit edilemeyecek düzeyin altına iner (2, 6). İnterferon alfanın kan düzeyindeki bu değişim antiviral etkinliğin azalmasına neden olmaktadır (1, 6). Kronik hepatitlerin tedavisindeki en önemli gelişmelerden biri, polietilenglikol molekülünün interferon alfaya bağlanmasıyla oluşan pegileinterferon alfadır (11). Pegilasyon işlemi ile interfe-

ron alfanın plazma yarı ömrü 72-96 saate uzar, kan düzeyinde istenmeyen değişiklikler önlenir, invivo aktivitesi artar, yan etkileri azalır, bunlara bağlı olarak hasta uyumu ve yaşam kalitesi artar (1). HCV'nin yüksek replikasyonu göz önüne alındığında haftada 3 doz klasik interferon tedavisinden 24-48 saat sonra görülen viral replikasyonda artış, pegileinterferon tedavisinde ortaya çıkmaz, tüm hafta boyunca serumda yeterli interferon düzeyi sağlanır (12).

Kronik hepatit C'nin tedavisinde interferon tedavisine ribavirin eklenmesi ile kalıcı yanıt oranının iki kattan fazla arttığı bildirilmiştir (13, 14). Ribavirin, mRNA işlemi veya protein translasyonu sırasında viral RNA sentezinin inhibisyonu ile viral replikasyonu durdurur. Bununla birlikte KHC tedavisinde tek başına kullanıldığında serum aminotransferaz düzeylerinde geçici bir düzelmeye neden olmasına rağmen tek başına antiviral etkisi yoktur. Ribavirin, interferon alfa ile birlikte kullanıldığında belirgin sinerjik antiviral etki gösterir (7, 8).

KHC tedavisinde uygulanan kombinasyon tedavilerinin etkinliğine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda pegileinterferon + ribavirin ile standart interferon + ribavirin kombinasyonlarının tedavi etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Fried ve arkadaşları (15) çalışmalarında standart interferon alfa 2b + ribavirin tedavisi alan 444 hastadan oluşan grupta TSY oranını %52 ve KVY oranını %44 olarak bildirirken, pegileinterferon alfa 2a + ribavirin tedavisi alan 453 hastadan oluşan grupta TSY oranını %69 ve KVY oranını %56 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada gruplar arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Manns ve arkadaşlarının (9) çalışmalarında ise 505 hastaya standart interferon alfa 2b + ribavirin, 514 hastaya düşük doz pegileinterferon alfa 2b + ribavirin ve 511 hastaya yüksek doz pegileinterferon alfa 2b + ribavirin tedavisi verilmiştir. Standart interferon tedavisi verilen grupta TSY oranı %54, KVY oranı %47 olarak tespit edilmiştir. Düşük doz pegileinterferon verilen grupta TSY oranı %56, KVY oranı %47 iken, yüksek doz pegileinterferon + ribavirin verilen grupta TSY oranı %65, KVY oranı %54 olarak bulunmuştur. Bu üç grup karşılaştırıldığında sadece yüksek doz pegileinterferon + ribavirin verilen grupta elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda standart interferon alfa 2a + ribavirin alan grupta EVY oranı %69.6, TSY oranı

%66.6 ve KVY oranı %42.4 olarak saptanırken, pegileinterferon alfa 2a + ribavirin alan grupta ise bu oranlar sırasıyla %89, %76, %54.3 olarak tespit edildi. İki tedavi grubunun karşılaştırılmasında sadece EVY oranları arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilirken ($p < 0.05$), TSY ve KVY oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak, KHC'de standart interferon alfa 2a + ribavirin kombinasyonu ile peginterferon alfa 2a + ribavirin kombinasyonunun etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmamızda peginterferon alfa 2a + ribavirin kombinasyonu alan grupta tedavi oranları daha yüksek gibi görünmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther* 2002; 24: 1363-83.
2. Leblebicioğlu H. Kronik Hepatit C'de Güncel Tedavi. *Ankem* 2006; 20: 208-12.
3. Demir K. Kronik C hepatiti tedavisinin yan etkileri ve tedavileri. *Nobel Medicus* 2003; 2: 27-8.
4. Gül HC, Eyigün CP, Coşkun Ö, Adam E, Beşirbellioğlu AB, Özgüven V. Günlük alfa interferon tedavisi uygulanan kronik viral hepatitli hastalarda görülen yan etkiler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2000; 20: 221-5.
5. Tahan V, Kalaycı C. Kronik Hepatit C Güncel Tedavisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed). *Viral Hepatit 2007. 1. Baskı. İstanbul: Oban Matbaası, 2007: 246-54.*
6. Reddy KR, Modi MW, Pedder S. Use of peginterferon alpha-2a (40KD) (Pegasys) for the treatment of hepatitis C. *Advanced Drug Del Rev* 2002; 54: 571-86.
7. Reyes GR. Ribavirin: recent insights into antiviral mechanisms of action. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2001; 4: 651-6.
8. Young KC, Lindsay KL, Lee KJ, et al. Identification of a ribavirin resistant NS5B mutation of hepatitis C virus during ribavirin monotherapy. *Hepatology* 2003; 38: 869-78.
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2a plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.

10. Akıncı E, Bodur H. HCV Enfeksiyonunda Klinik ve Tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed). *Viral Hepatit 2007*. 1. Baskı. İstanbul: Oban Matbaası, 2007: 220-6.
11. Shiffman ML. Pegylated interferons: What role will they play in the treatment of chronic hepatitis C?. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 30-7.
12. Wedemeyer H, Wiegand J, Cornberg M, Manns MP. Polyethylene glycol-interferon: current status in hepatitis C virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 344-50.
13. 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: 1485-92.
14. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. *Randomised*

trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet 1998; 352: 1426-32.

15. 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.

YAZIŞMAADRESİ

Uzm. Dr. Şua SÜMER

Düziçi Devlet Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
OSMANİYE

e-mail: suasumer@mynet.com, suasumer@gmail.com