



Kronik Hepatit Delta'sı Olan Hastaların Pegile İnterferon Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

The Evaluation of Pegylated Interferon Therapy in Patients with Chronic Hepatitis Delta

Ayşe ALBAYRAK¹, Muharrem COŞKUN², Ahmet UYANIKOĞLU², Yasin BAYIR³, Hawva YILMAZ³, Yunus İlyas KİBAR³, Ahmet TAY³, Fatih ALBAYRAK²

¹Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

²Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Servisi, Erzurum, Türkiye

³Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

ÖZET

Amaç: Hepatit delta virüsü (HDV) enfeksiyonu dünya genelinde yaklaşık 15 milyon insanı etkilemektedir. HDV enfeksiyonu ülkemizde hepatit B virüs enfeksiyonları gibi özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri için ciddi bir sorun oluşturmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya hastanemiz Gastroenteroloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniklerince takip edilen, daha önceden kronik hepatit B ve Kronik HDV açısından naif (interferon, pegile interferon veya nükleoz(t)id tedavisi almamış) ve pegile interferon tedavisi almakta olan 27 Kronik HDV enfeksiyonlu hasta dahil edildi.

Bulgular: Hastaların %55,6'sı erkek, %44,4'ü bayan idi. Hastaların yaş ortalaması 52,5±12,6 yıl idi. Hastaların ALT ortalaması 73,5±38,9 ve AST ortalaması 68,6±45,9 olarak tespit edildi. Hastaların 12'sine karaciğer biyopsisi uygulandı. Fibrozis ortalamaları 1,91±1,22, histolojik aktivite indeksi 8,92±1,83 olarak bulundu. Tedavi öncesi HDV-RNA düzeyleri 274436±335566 kopya/ml idi. Pegile interferon tedavisinin yan etkileri nedeniyle 2 hasta tedaviyi tamamlayamadı. Tedavinin 12'inci ayında hastaların %37,0'sinde HDV-RNA negatifleşti.

Sonuç: Naiv Kronik HDV'li hastalardan tedavi öncesi HBV-DNA düzeyleri yüksek olanlarda, yalnız pegile interferon tedavisi ile HBV-DNA'nın büyük ölçüde baskılandığı tespit edildi. Bu nedenle bu grup hastaların tedavilerinin başlangıcında pegile interferon tedavisine oral nükleoz(t)id tedavisi eklenmesinin şart olmadığını, ancak takiplerde gerek duyulursa mevcut tedaviye nükleoz(t)id tedavisinin eklenmesinin uygun olabileceğini düşünmekteyiz. (*Viral Hepatit Dergisi* 2012; 18(2): 68-70)

Anahtar Kelimeler: Hepatit delta virüsü, hepatit B virüs, pegile interferon, oral nükleoz(t)id

ABSTRACT

Objective: Hepatite Delta virus (HDV) infection affects approximately 15 million persons worldwide. HDV infections in our country, like the hepatite B virus infections, form a serious problem, especially in the Eastern and Southeastern Anatolia regions.

Materials and Methods: 27 patients who had not been previously treated with interferon, pegile interferon or nucleos(t)ide for chronic hepatitis B and chronic HDV 27 patients with chronic HDV infections who have been treated with pegile interferon, being followed by the Gastroenterology and Infectious Diseases Clinics of the our hospital.

Results: The mean age of the patients were 52.5±12.6 years. Of the patients in the study, 55.6% were males and 44.4% were females. The ALT average of the patients was established as 73.5±38.9, and the AST average was 68.6±45.9. Liver biopsies were performed on 12 of the patients. The fibrosis average was found to be 1.91±1.22, and the histological activity index was 8.92±1.83. Pre-treatment HDV-RNA levels were 274436±335566 copies/ml. 2 patients could not complete the treatment due to the side effects of the pegile interferon treatment. In the 12th month of the treatment, HDV-RNA became negative in 10 (37.0%) of the patients. The HBV-DNA average of the patients was 4.21x10⁶±2.04 x10⁷ copies/ml.

Conclusion: It has been determined that among patients with naive chronic HDV, those that have high pre-treatment levels of HBV-DNA, the HBV-DNA is suppressed to a great extent with only pegile interferon treatment. Therefore, we are of the opinion that the addition of oral nucleos(t)ide to the pegile interferon treatment may be unnecessary at the start of treatment for this group of patients. It may be appropriate to add nucleos(t)ide treatment to the ongoing treatment, it may be deemed necessary in the follow-up. (*Viral Hepatitis Journal* 2012; 18(2):68-70)

Key words: Hepatite Delta virus, hepatite B virus, pegile interferon, oral nucleos(t)ide

Giriş

Hepatit D virüsü (HDV) yaşam siklusunu tamamlayabilmek için hepatit B virüsüne (HBV) ihtiyaç duyan defektif bir virüştür (1,2). Dünyada 350 milyondan fazla kişi kronik HBV taşıyıcısıdır ve 15 milyondan fazla kişi ise HDV ile serolojik olarak karşılaşmıştır (2). HBV aşılama programları ile tüm dünyada HDV sıklığında azalma beklenmektedir. Buna karşın HDV enfeksiyonu hepatit B virüs enfeksiyonları gibi ülkemizde halen özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri için ciddi bir sorundur (3). Kronik HDV enfeksiyonu kronik HBV enfeksiyonundan daha ilerleyici ve ağır seyreder (1,4).

Kronik HDV enfeksiyon olan hastalar tek başına HBV enfeksiyonu olanlara göre son dönem karaciğer hastalığı gelişmesi açısından daha fazla risk taşımaktadır. HDV ilişkili kronik karaciğer hastalığı tedavisi oldukça güçtür (5). HDV tedavisinde şu ana kadar interferon-alfa'nın (IFN- α) uzun süre ve yüksek doz kullanımı dışında başka onaylanmış bir tedavi seçeneği yoktur (6). Bu nedenle gerek ribavirin gibi RNA replikasyonunun baskılanması amacıyla, gerekse de lamivudin gibi HBV replikasyonunun baskılanması amacıyla değişik kombinasyon tedavileri uygulanmıştır (4-6). Bu çalışmada kronik HDV tedavisi almış olan hastalarımızda HBV düzeylerinin pegile interferon dışında başka bir tedaviye ihtiyaç olup olmadığını araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmamızda Eylül 2009-Mart 2012 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniklerince takip edilen 27 Kronik HDV enfeksiyonlu hasta dahil edildi. Hastaların tamamı ağırlıklarına uygun dozlarda pegile interferon 2a veya 2b tedavisi almaktaydı. Hastaların demografik bilgileri, biyoşimik testleri, viral serolojileri, HBV ve HDV viral yükleri hastanemize başvuru sırasında hazırlanmış olan ve hastaların her başvurusunda yeni bilgilerle güncellenmiş olan hasta takip dosyaları ve hastane laboratuvar bilgi sisteminden alındı. Hastalara kronik HDV tanısı Anti-HDV pozitifliği ile konuldu. Ayrıca HDV-RNA kantitatif ölçümü yapıldı.

Hastaların lökosit, trombosit, hemoglobin, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerleri rutin laboratuvar yöntemleri ile ölçüldü. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antikorları (HBsAb), hepatit B e antijeni (HBeAg), hepatit B e antikorları (HBeAb), hepatit B Ig M kor antikorları (anti-HBc IgM) ve hepatit C antikorları (anti-HCV) ELISA yöntemiyle (I2000 SR Abbott ,Germany), delta hepatit antikorları (IgG, IgM) ELISA yöntemiyle (Roche Diagnostics) araştırıldı. HBV-DNA'nın belirlenmesi ve ölçümü real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), HDV RNA'nın tespit ve ölçümü real-time PCR (Qiagen Rotor-Gene, Roche Diagnostics) yöntemleri ile ölçüldü. Karaciğer biyopsisi, ultrasonografi eşliğinde perkütan olarak Menghini yöntemi ile uygulandı. Biyopsi ile alınan materyaller Patoloji laboratuvarında değerlendirilerek, Knodell skorumla sistemi ile histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis derecesi belirlendi.

Bulgular

Kronik HDV enfeksiyonlu hastaların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların 15'i (%55,6) erkek, 12'si (%44,4) bayan idi. Hastaların yaş ortalaması 52,5 \pm 12,6 yıl idi. Hastaların ALT ortalaması 73,5 \pm 38,9 IU/ml ve AST ortalaması 68,6 \pm 45,9 IU/ml olarak tespit edildi. Hastaların 12'sine karaciğer biyopsisi uygulandı. Fibrozis ortalamaları 1,91 \pm 1,22, histolojik aktivite indeksi 8,92 \pm 1,83 olarak bulundu. Pegile interferon α -2a veya 2b alan hastaların tedavi öncesi HDV-RNA düzeyleri 274436 \pm 335566 kopya/ml idi. Pegile interferon tedavisinin yan etkileri nedeniyle iki hasta tedaviyi tamamlayamadı. Tedavinin 12'inci ayında hastaların 10 (%37,0)'unda HDV-RNA negatifleşti. Hastaların HBV-DNA ortalaması 4,21 \times 10⁶ \pm 2,04 \times 10⁷ kopya/ml idi. Hastaların 11'inin HBV-DNA düzeyi 10³'den yüksek olup, 5'inin HBV-DNA düzeyi 10-10³ arasında tespit edildi. On iki ay süresince pegile interferon tedavisi sonrası hastaların yalnız birinin HBV-DNA düzeyi 10³'den yüksek (3260000 kopya/ml) olarak tespit edildi. Üç hastanın HBV-DNA'sı ise ölçülebilir düzeyde (19, 44 ve 56 kopya/ml) idi.

Tartışma

Kronik HDV enfeksiyonunda etkinliği kanıtlanmış tek tedavi interferon- α (IFN α)'dır. IFN α 'nın etkinliği de doz ile ilişkili olup, yüksek doz IFN α ile tedavi düşük doza göre virolojik ve biyokimyasal cevap açısından daha etkindir (7,8). Biyokimyasal, virolojik ve histolojik cevap olmasına rağmen tedavi kesildikten sonra virolojik relaps oldukça sıktır (7,8,9). Kronik HDV tedavisinde IFN α 'nın yerine haftada bir kez uygulanan uzun etkili formu pegilated-interferon (Peg-INF) kullanılmaya başlanmıştır. Peg-INF'un daha etkin olabileceği bildirilmektedir (6,10). Ribavirin ve famsiklovirin kronik HDV enfeksiyonuna karşı etkisiz olduğu gösterilmiştir (10,11). Wolters ve ark. (12), önce 24 hafta lamivudin daha sonra tedaviye standart doz IFN α (9 Milyon ünite haftada üç) eklenerek kombine tedavinin HDV eradikasyonunda etkinliğinin olmadığını göstermişlerdir. Yurdaydın ve ark. (13), Wolters ve ark.'ından. (12) daha kısa lamivudin (2 ay) tedavi sonrası IFN α kullanılması ile yaptıkları çalışmada, IFN α 'ya lamivudin eklenmesinin ek bir yarar göstermediği, ancak IFN α olmaksızın tek başına lamivudin tedavisine göre üstün olduğunu göstermişlerdir. Son zamanlarda kronik HBV enfeksiyonunda kullanılmaya başlanmış olan daha potent oral antiviral ajanların (adefovir, tenofovir, entekavir) Peg-INF α 2a veya 2b ile kombinasyonlarının etkinlikleri hakkında kesin bilgiler henüz yoktur (6,11-15).

Tablo 1. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları

Hastalar (n=27)	
Yaş (yıl)	52,5 \pm 12,6
Cinsiyet (erkek/kadın)	15/12
Alanin aminotransferaz (IU/ml)	73,5 \pm 38,9
Aspartat aminotransferaz (IU/ml)	68,6 \pm 45,9
HDV-RNA (kopya/ml)	274436 \pm 335566

Wedemeyer ve ark. (6), peginterferon α -2a ve adefovir dipivoxil kombinasyonu ile yaptıkları çalışmada, peginterferon α -2a kullanımına adefovir eklenmesinin HDV RNA klirensini etkilemediğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada adefovirin tek başına kullanımının ise hiçbir hastada HDV RNA klirensi oluşturmadığı gösterilmiştir. Çalışmada yalnız peginterferon α -a, peginterferon alfa-2a ve adefovir kombinasyonu ve adefovirin tek başına kullanıldığı üç kolda da median HBV-DNA düzeylerinin 48. haftada düştüğünü, ancak 72. haftada rebound olarak yeniden yükseldiğini bildirmişlerdir. Kronik HDV tedavisinde entekavir kullanımı ile ilgili yayımlanmış tam makale (full text) halinde çalışma bulunmamaktadır. Yalnızca özet (abstract) halinde yayımlanmış bir çalışmada kronik HDV tedavisinde entekavir eklenmesinin faydalı olabileceği bildirilmektedir (15).

Oral anti-virallerin Peg-INF tedavisi ile kombine verilmesi veya tedaviye eklenmesi ile ilgili önceki çalışmalarda, öncelikle HDV'ye yönelik virolojik cevap araştırılmıştır. Bu çalışmalarda Peg-INF'a nükleoz(t)id tedavisi eklenmesinin HDV tedavisine katkısı genel olarak gösterilememiştir (6,12-14). Biz çalışmamızda kronik HDV enfeksiyonu nedeni ile Peg-INF kullanmış hastalarda 12 ay sonundaki HBV-DNA düzeylerini araştırdık. Çalışmamızda kronik HDV nedeniyle Peg-INF kullanan hastalarda HBV-DNA'nın belirgin şekilde baskılandığı, nadiren de değişmediği görüldü. Ancak çalışmamız prospektif olmadığından ve Peg-INF ile Peg-INF + nükleoz(t)id tedavisi verilen iki hasta grubunda karşılaştırmalı yapılmadığından, elde ettiğimiz sonuçlar genellenemeyebilir. Bununla birlikte daha önce yapılan çalışmalarda Peg-INF α 2a veya 2b tedavisine oral nükleoz(t)id tedavi eklenmesinin kronik HDV tedavisine kanıtlanmış bir katkısı olmadığına gösterilmesi (6,12-14), Peg-INF tedavisi sırasında HBV-DNA'sı baskılanmayanlara oral nükleoz(t)id tedavinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Konunun çok sayıda vaka içeren, kontrollü-prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int.* 2011; 31: 7-21.
2. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet.* 2011; 378: 73-85.
3. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. *Turk J Gastroenterol.* 2006; 17: 25-34.
4. Triantos C, Kalafateli M, Nikolopoulou V, Burroughs A. Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35: 663-73.
5. Hsieh TH, Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of hepatitis D virus infection. *J Formos Med Assoc.* 2006; 105: 869-81.
6. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med.* 2011; 364: 322-31.
7. Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van Eyken P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994; 330: 88-94.
8. Erhardt A, Gerlich W, Starke C, Wend U, Donner A, Sagir A, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int.* 2006; 26: 805-10.
9. Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology.* 2004; 126: 1740-9.
10. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology.* 2006; 44: 713-20.
11. Yurdaydin C, Bozkaya H, Gürel S, Tillmann HL, Aslan N, Okçu-Heper A, et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol.* 2002; 37: 266-71.
12. Wolters LM, van Nunen AB, Honkoop P, Vossen AC, Niesters HG, Zondervan PE, et al. Lamivudine-high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients co-infected with the hepatitis D virus. *J Viral Hepat.* 2000; 7: 428-34.
13. Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, Sentürk H, Karaaslan H, Akdoğan M, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat.* 2008; 15: 314-21.
14. Niro GA, Ciancio A, Tillman HL, Lagget M, Olivero A, Perri F, et al. Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a multicentre randomized-controlled pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 227-32.
15. Onder FO, Yakut M, Idilman R, et al. Entecavir may be beneficial in a subset of patients with chronic delta hepatitis (abstract). *Hepatology* 2009; 50 (Suppl.4): 735A.