

Kronik hepatit delta virus enfeksiyonunda uygulanan iki farklı tedavi rejiminin karşılaştırılması

Bahadır CEYLAN (*), Muzaffer FİNCANCI (*), Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (**), Gülhan EREN (*), Ferda SOYSAL (*), Zeki BOZTAŞ (*)

ÖZET

Amaç: Kronik hepatit delta virus (HDV) enfeksiyonunda 9 milyon ünite rekombinan interferon alfa-2a (haftada 3 defa) ile 5 milyon ünite rekombinan interferon alfa-2b (günde bir defa) tedavilerinin etkisini değerlendirmek.

Gereç ve yöntem: Bu geriye dönük çalışmaya 48 hafta boyunca haftada üç defa 9 milyon ünite (mü) interferon alfa-2a (grup A) veya günde 5 milyon ünite interferon alfa-2b (grup B) ile tedavi edilen 11 hasta dahil edilmiştir. Tedavinin 24 ve 48. haftasında kantitatif HDV RNA ölçümü yapılmıştır. Virolojik cevap serum HDV RNA'sının negatifleşmesi olarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Tedavinin 24. haftasında grup A'daki yedi olgunun dördünde (% 57) ve grup B'deki dört olgunun birinde (% 25) HDV RNA negatifleşmiştir. İki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.348$). Tedavinin 48. haftasında grup A'daki yedi olgunun altısında (% 85) ve grup B'deki dört olgunun ikisinde (% 50) HDV RNA negatifleşmiştir. İki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=279$).

Sonuç: Bu çalışmada kronik hepatit D enfeksiyonu nedeniyle haftada üç defa 9 milyon ünite interferon alfa-2a veya günde 5 milyon ünite interferon alfa-2b tedavisi alan hastalar arasında virolojik cevap açısından fark bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler:

Kronik HDV enfeksiyonu hızlı seyirli ve tedavisi zor olan ciddi bir kronik hepatit türüdür. Günümüzde bu enfeksiyonun tedavisinde tek tedavi yöntemi olan interferona cevap yapılan çalışmalarda değişik oranlarda bildirilmiştir. İnterferona yanıtı belirleyen faktörler henüz iyi tanımlanamamakla birlikte kısa hastalık süresi ve interferon dozunun

SUMMARY

The comparison of two different treatment regimen that used in the treatment of chronic hepatitis delta virus infection

Aims: To evaluate the efficacy of 9 million units of recombinant interferon alpha-2a (three times a week) versus that of 5 million units of recombinant interferon alpha-2b (once a day) in the treatment of chronic hepatitis delta virus (HDV) infection.

Methods: This retrospective study included 11 patients with chronic hepatitis D treated with interferon alpha-2a with the dose of 9 million units three times a week (Group A) or interferon alpha-2b with the dose of 5 million units once a day (Group B) for 48 week. Quantitative HDV RNA was performed at week 24 and 48. Virological response was defined as undetectable serum HDV RNA.

Results: Serum HDV RNA was no longer detectable in four of the seven patients in Group A (57%), as compared with one of four patients in Group B (25%) at week 24. The difference between two group was not significant ($p=0.279$). Serum HDV RNA was undetectable in six of the seven patients in the Group A (85%), as compared with two of the four patients in the Group B (50%) at week 48. The difference between two group was not significant ($p=0.279$).

Conclusions: In this study, virological response at week 24 and 48 were not different between patients with chronic hepatitis D treated with interferon alpha-2a with the dose of 9 million units three times a week and interferon alpha-2b with the dose of 5 million units once a day.

Key words:

yüksek olmasının tedaviye cevabı artırdığı öne sürülmüştür⁽¹⁻³⁾. Literatürde değişik dozlardaki interferon tedavi rejimleri karşılaştırılmış olmakla birlikte günde 5 mü interferon alfa-2b ile haftada 3 defa 9 mü interferon alfa-2a kullanan olgu gruplarını karşılaştıran bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı HDV'ye bağlı kronik hepatiti olan olgularda

iki farklı dozdaki interferon tedavi rejimini tedaviye cevap açısından karşılaştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniğinde Ocak 2001 ile Ocak 2006 tarihleri arasında takip edilen kronik HDV enfeksiyonlu olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların yaşı, cinsiyeti, karaciğer biyopsisinde histopatolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis skoru, PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile tedavi öncesi HDV RNA ve HBV DNA pozitifliği olup olmadığı ve tedavi öncesi serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri dosya bilgilerinden kaydedildi. Kronik HDV enfeksiyonlu olgulara günde 5 mü interferon alfa-2b ve haftada 3 defa 9 mü interferon alfa-2a olmak üzere iki farklı tip interferon tedavi rejiminin değişik sürelerde uygulandığı dosya bilgilerinden görüldü. İntravenöz uyuşturucu kullanımı olanlar, malignite, gebelik ve otoimmün hepatiti bulunanlar, interferon tedavisi alırken yan etki nedeniyle tedaviyi bir yıla tamamlayamadan bırakan olgular, ELİSA yöntemi ile anti-HDV'si pozitif olup HDV RNA'sı negatif olan olgular, HBV-HCV-HDV koinfeksiyonu olan olgular, tedavi başlanan ancak kendi isteğiyle takipten çıkan olgular ve henüz altı aylık tedaviyi tamamlayamayan olgular değerlendirmeye alınmadı. İnterferon tedavisine virolojik yanıt tedavinin altıncı ayı ve 12. sonunda PZR yöntemi ile HDV RNA negatifleşmesi olarak değerlendirildi. Karaciğer biyopsi örnekleri modifiye Knodell skoru kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede 4 parametre (periportal nekroz, portal inflamasyon, fibrozis ve intralobular nekroz) 0'dan 4'e kadar derecelendirildi. Bu skorlama sisteminde toplam skorun 2 veya daha küçük olduğu vakalar normal kabul edilirken; en kötü skorda 16 olarak belirlendi. Fibrozis skorunun 4 olması ise siroz olarak kabul edildi. Günde 5 mü interferon alfa-2b ve haftada 3 defa interferon alfa 2a alan olgu grupları yaş, serum ALT düzeyi, karaciğer biyopsisinde HAI ve fibrozis skoru açısından Mann-Whitney U testi ve cinsiyet, tedavi öncesi HBV DNA

pozitifliği varlığı ve tedavinin altıncı ve 12. ayı sonunda tedaviye virolojik yanıt açısından ki kare testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Kronik hepatit polikliniğimizde Ocak 2001 ile Ocak 2006 arasında toplam 20 kronik HDV enfeksiyonlu olgunun takip edildiği görüldü. Bu olgulardan birinin HDV, HCV ve HBV ile koinfekte olduğu için; iki olgunun interferon tedavisi ağır trombositopeni gelişmesi nedeniyle verilemediği için; iki olgunun HDV RNA'sı PCR yöntemi ile negatif olup HBV enfeksiyonu aktif olduğu için; üç olgunun takiplerine gelmediği için ve bir olgunun yeni başvurduğu ve henüz yeterli süre tedavi almadığı için verileri değerlendirmeye alınmadı (Tablo 1). Geriye kalan 11 olguda HDV RNA PZR yöntemiyle pozitif olup bu olgulara günde 5 mü interferon alfa-2b veya haftada 3 defa 9 mü interferon alfa-2a olmak üzere iki farklı tip interferon tedavisi-

Tablo 1. Tedavi alan ve almayan kronik HDV olgularının dağılımı.

Bir yıl boyunca kronik HDV enfeksiyonu tedavisi alan olgu sayısı	11
Yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan olgu sayısı	2
Anti-HDV pozitif olup HDV RNA negatif olan olgu sayısı	2
HBV-HCV-HDV koinfeksiyonu olan olgu sayısı	1
Tedavi başlanan ancak kendi isteğiyle takipten çıkan olgu sayısı	3
Altı aydan kısa süre tedavi alan olgu sayısı	1
Toplam olgu sayısı	20

Tablo 2. Aktif HDV enfeksiyonu olup tedaviye cevap veren ve vermeyen olgulara ait değerler.

	Günde 5 mü interferon alfa 2b (n: 7)	Haftada 3 defa 9 mü interferon alfa 2 a (n: 4)	p
Yaş	43	45	0.813
Cinsiyet (erkek/kadın)	2/5	2/2	0.470
Karaciğer biyopsisinde HAI	10,42	12,25	0.389
Karaciğer biyopsisinde fibrozis skoru	1,28	2	0.583
Tedavi öncesi PCR ile HBV DNA pozitif/negatif olan olgular	1/6	2/2	0.279
Tedavi öncesi ALT	72,14	108,75	0.186
Tedavini altıncı ayı sonunda cevap veren/vermeyen olgular	4/3	1/3	0.348
Tedavinin 12. ayı sonunda tedaviye cevap veren/vermeyen olgular	6/1	2/2	0.279

nin en az 12 ay boyunca olmak üzere değişik sürelerde uygulandığı görüldü. İki tedavi grubu arasında yaş, cinsiyet, karaciğer biyopsisinde HAI ve fibroz skoru, tedavi öncesi PZR yöntemi ile HBV DNA varlığı ve tedavi öncesi serum ALT düzeyi açısından fark bulunmadı. Her iki tedavi rejimi altıncı ve onikinci ay sonunda tedaviye virolojik yanıt açısından fark göstermiyordu (altıncı ay için $p=0.348$, onikinci ay için $p=0.279$). Tedavinin 12. ayı sonunda günde 5 mü interferon alfa-2b alan grupta yedi olgudan altısı tedaviye yanıt verirken (% 85) haftada üç defa 9 mü interferon alfa-2a alan grupta dört olgudan ikisinin (% 50) tedaviye yanıt verdiği görüldü ($p=0.279$). Bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Kronik HDV enfeksiyonu kendiliğinden iyileşmenin seyrek görüldüğü ağır bir karaciğer hastalığı formudur (3). Kronik HDV enfeksiyonlu olgularda kronik HBV ve HCV enfeksiyonlu olgulardan daha yüksek oranda olmak üzere % 60-70 oranında siroz geliştiği bildirilmiştir (4). Bu enfeksiyonun ilerleyişi çok hızlı olup olguların % 15'inde akut hepatit oluşumundan sonra 1-2 yıl içinde siroz geliştiği gösterilmiştir (5). İmmunmodülatuar ve antiviral özelliklerinden dolayı interferon kronik viral hepatitlerin tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardır (6).

Bir çalışmada (3) kronik HDV enfeksiyonu olan olgulara rasgele seçilerek haftada üç defa 9 mü veya haftada üç defa 3 mü interferon alfa-2a tedavisi 48 hafta süreyle verilmiş ve her iki tedavi rejimi tedaviye cevap açısından tedavi sonu, tedavi sonrası altıncı ayda ve tedavi sonrası 32. ayda karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada haftada 3 defa 9 mü interferon alan grupta tedavi sonunda serum ALT düzeylerinin normal sınırlara düşmesi (biyokimyasal yanıt) ve PZR yöntemi ile HDV RNA negatifleşmesinin (virolojik yanıt) haftada üç defa 3 mü interferon alan gruptan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha iyi olduğu bulunmuştur (virolojik yanıt oranları sırasıyla % 71 ve % 36; biyokimyasal yanıt

oranları sırasıyla % 71 ve % 29). Bu çalışmada tedavi sonu altıncı ayda yapılan değerlendirmede haftada üç defa 9 mü interferon alan grupta biyokimyasal cevabın haftada üç defa 3 mü interferon alan gruptan daha iyi olduğu bulunmuş (biyokimyasal cevap oranları sırasıyla % 50 ve %7); ancak iki grup arasında virolojik yanıt oranları açısından fark bulunamamıştır (virolojik yanıt oranları sırasıyla % 43 ve % 14). Olguların 32. ayda yapılan değerlendirmesinde ise her iki grupta da virolojik yanıtı bulunan olgu bulunmadığı ancak haftada üç defa 9 mü interferon alan grupta beş olguda biyokimyasal yanıtın devam ettiği görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışmada yüksek doz interferon alan grupta tedavi sonu virolojik yanıtın daha iyi olduğu ancak tedavi sonu uzun süreli takipte tüm olgularda virolojik yanıtın kaybolduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Bir çalışmada da kronik HDV enfeksiyonu nedeniyle 48 hafta tedavi edilen olgularda haftada üç defa 9 mü interferon alfa-1a alan grupta 12 yıllık izlemde sürvinin haftada üç defa 3 mü interferon alfa-2a alan gruba göre daha iyi olduğu ve kalıcı virolojik yanıtın daha fazla olduğu bildirilmiştir (7).

Bir diğer çalışmada da (8) günde 18 mü interferon alfa-2a ile başlanıp giderek doz azaltılan olgu grubu günde 3 mü interferon alfa-2a verilen olgu grubu ile karşılaştırılmış her iki grupta başlangıçta serumda slot-blot hibridizasyon yöntemiyle % 62 oranında HDV RNA pozitifliği varken tedavi sonunda bu oran sırasıyla % 31 ve % 25'e düşmüştür ($p<0.05$). Bu çalışmada her iki olgu grubundan da birer hasta hariç nested PZR yöntemiyle HDV RNA pozitif bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise günde 5 mü interferon alfa-2b (haftada 35 mü) ile haftada üç defa 9 mü (haftada 27 mü) dozunda interferon alfa-2a alan olgu grupları karşılaştırılmış ve iki grup arasında tedavinin altıncı ayı ve 12. ayı sonunda virolojik yanıt açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavinin 12. ayı sonunda günde 5 mü interferon alfa-2b alan grupta yedi olgudan altısı tedaviye yanıt verirken (% 85) haftada üç defa 9 mü interferon alfa-2a alan grupta dört olgudan

ikisinin (% 50) tedaviye yanıt verdiği görülmüştür. Tedaviye yanıt açısından iki grup arasında fark olmamasının olgu sayılarının az olmasına bağlı olabileceği gibi haftalık interferon dozları arasındaki farkın (8 mü) az olmasından da kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak olgu sayısı az olmakla birlikte kronik HDV infeksiyonunda günde 5 mü interferon alfa-2b ile haftada üç defa 9 mü interferon alfa-2a'dan oluşan iki tedavi rejimi arasında 48 haftalık tedavinin altıncı ve 12. ayı sonunda tedaviye cevap açısından fark bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M: Treatment of hepatitis D. Journal of Viral Hepatitis 12:2-9, 2005.
2. Marzano A, Ottobrelli A, Spezia C, et al: Treatment of

early chronic delta hepatitis with lymphoblastoid alpha interferon: a pilot study. Ital J Gastroenterol 24:119-121, 1992.

3. Farci P, Mandas A, Coiana A, et al: Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. The New England Journal of Medicine 330(2):88-94, 1994.

4. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, et al: Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of delta antigen: an active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. Ann Intern Med 98:437-441, 1993.

5. Saracco G, Rosina F, Brunetto MR, et al: Rapidly progressive HBsAg-positive hepatitis in Italy: the role of hepatitis delta virus infection. J Hepatol 5:274-281, 1987.

6. Baro S, Tyring SK, Fleischmann WR, et al: The interferons: mechanisms of action and clinical applications. JAMA 266:1375-1383, 1991.

7. Farci P, Roskams T, Chessa L, et al: Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. Gastroenterology 126(7):1740-9, 2004.

8. Madejon A, Cottonat T, Bartolome J, et al: Treatment of chronic hepatitis D virus infection with low and high doses of interferon-alpha 2a: utility of polymerase chain reaction in monitoring antiviral response. Hepatology 19(6):1331-6, 1994.