

Kronik hepatit C tedavisinde pegile–interferon ve ribavirin içeren rejimlerin etkinliği: Geriye doğru bir bakış

Efficacy of regimens containing pegylated interferon and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: A retrospective overview

Ayhan Balkan¹, Orhan Batı², Taylan Metin², Murat Taner Gülşen¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kronik hepatit C (KHC) hastalarında, interferonlu tedavilere cevabı, kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörleri ve nüksü değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya retrospektif olarak KHC'li 305 hasta alındı. Hastalara 48 hafta pegile interferon alfa-2A (PEG-IFN α -2A) + ribavirin (RİB) veya pegile interferon alfa-2B (PEG-IFN α -2B) + RİB tedavisi verildi.

Bulgular: Tedavinin 48. haftasında, tedavi sonu virolojik yanıt (TSVY) 305 hastanın 151'inde (%49,5) saptandı. PEG-IFN α -2A + RİB kullanan hastaların 70'inde (%50,7), PEG-IFN α -2B + RİB kullanan hastaların 81'inde (%48,5) TSVY saptandı ($p>0,05$). Tedavi bitiminden 6 ay sonra, kalıcı virolojik yanıt (KVY) ise tüm hastaların 138'inde (%45,2) saptandı. PEG-IFN α -2A + RİB kullanan hastaların 63'inde (%45,7), PEG-IFN α -2B + RİB kullanan hastaların 75'inde (%45,9) KVY saptandı ($p>0,05$). Tedavi sonrası 35 (%11,6) hastada nüks görüldü.

Sonuç: KHC enfeksiyonunda verilen tedavi ile hastaların uzun dönem prognozları olumlu yönde etkilenmektedir. PEG-IFN α -2A + RİB ve PEG-IFN α -2B + RİB tedavisi ile hepatit C virüs ribo nükleik asit (HCV RNA) klirensinde henüz istenen düzeye ulaşılamamıştır. Bu nedenle yeni tedavi rejimlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Pegile interferon alfa-2A + ribavirin, pegile interferon alfa-2B + ribavirin, hepatit C virüs ribo nükleik asit

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the response to interferon treatment, factors affecting permanent response, and recurrence in patients with chronic hepatitis C (CHC).

Methods: This retrospective study included 305 patients with CHC. They received either pegylated interferon alfa-2A (PEG IFN- α -2A) + ribavirin (RIB) treatment or pegylated interferon alfa-2B (PEG IFN- α -2B) + RIB treatment for 48 weeks.

Results: At the 48th week of treatment, hepatitis C virus ribonucleic acid (HCV RNA) clearance was seen in 151 (49.5%) of the 305 patients as end-of-treatment response (ETR). ETR was observed in 70 (50.7%) patients treated with PEG IFN- α -2A + RIB and in 81 (48.5%) patients treated with PEG IFN- α -2B + RIB ($p>0.05$). After 6 months of treatment, sustained virological response (SVR) was observed in 138 (45.2%) patients. SVR was observed in 63 (45.7%) patients treated with PEG IFN- α -2A+RIB and in 75 (45.9%) patients treated with PEG IFN- α -2B+RIB ($p>0.05$). After treatment, recurrence occurred in 35 (11.6%) patients.

Conclusion: The long-term prognosis of CHC infection is positively affected by the treatment regimen. PEG IFN- α -2A + RIB and PEG IFN- α -2B + RIB treatment regimens have not yet increased HCV RNA clearance to the desired level. Thus, new treatment regimens are required.

Keywords: Pegylated interferon alfa-2A + ribavirin, pegylated interferon alfa-2B + ribavirin, hepatitis C virus ribonucleic acid

GİRİŞ

Dünyada 200 milyondan fazla kişinin hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Her yıl 250000 insan HCV'nin yol açtığı siroz veya hepatosellüler karsinom nedeniyle ölmektedir (1). HCV enfeksiyonu, karaciğerde kronik hepatit, fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinoma (HSK) gibi komplikasyonlara

yol açar. HCV'ye bağlı karaciğer hastalığının tedavisinde, son 20 yılda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Tedavi kesildikten sonra 24 haftada saptanamaz hepatit C virüs ribo nükleik asit (HCV RNA) seviyeleri olarak tanımlanan kalıcı virolojik yanıt (KVY), sirozu olmayan hastalarda hastalığın iyileşmesiyle ilişkilidir (2).

Genel olarak KVV, 48 hafta sadece pegile-interferon (PEG-IFN) kullanan hastalarda %29 iken, PEG-IFN ve ribavirin (RİB) kombinasyon tedavisi alan hastalarda %44-56'ya çıkmıştır (3). Çeşitli çalışmalarda PEG-IFN α -2A ve PEG-IFN α -2B başarı oranı birbirine benzer bulunmuştur. Naiv hastalarda KVV oranı %54-56'dır ve bu oran büyük oranda HCV genotipine bağlıdır. Genotip 1 hastalarda %42-46, genotip 2- 3 hastalarda %76- 82 oranında KVV elde edilmiştir (4).

Düşük HCV RNA düzeyi, genotip 1 dışındaki HCV tipleri, sirozun yokluğu, 40 yaşından genç olma, kadın cinsiyet, karaciğerde yağlanma olmaması, obezite yokluğu ve beyaz ırktan olma KVV oranlarını artırmaktadır (5). Bilinen en kuvvetli prediktif faktör, virusun genotipi olup en iyi tedavi şeklinin seçimi için tedavi öncesi genotipin belirlenmesi önemli bir basamak olacaktır. Bunun dışında özellikle vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması, insülin direnci, kromozom 19'da lokalize olan IL28B genetik polimorfizmi, ilerlemiş karaciğer fibrozisi diğer negatif prediktif faktörler olarak tanımlanmıştır (6).

KVV elde edilen hastalarda fibroziste ilerleme görülmez ve hatta mevcut fibroziste gerileme görülebilir. Karaciğer yetmezliği ve HSK ile ilişkili sağkalım yüzdeleri, KVV elde edilen sirotik hastalarda, tedaviye yanıtız hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu yüzden, HCV tedavisinde nihai hedef virüsün eradikasyonu olmalıdır (7).

Önceki Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'ne göre, kronik hepatit C (KHC) hastalarında, PEG-IFN ve RİB tedavisi verilmekteydi. Bu çalışmada kliniğimizde takip ve tedavisi yapılan KHC hastalarında, interferon'lu tedavilere cevabı, kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörleri ve nüksü değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

Hasta Grubu

Çalışmaya retrospektif olarak Nisan 2008 - Şubat 2012 tarihle-

ri arasında polikliniklerimize başvuran KHC'li 305 hasta alındı. KHC tanısı serolojik ve moleküler incelemeler ile kondu. Hastalara 48 hafta pegile interferon alfa-2A (PEG-IFN α -2A) + ribavirin (RİB) veya pegile interferon alfa-2B (PEG-IFN α -2B) + RİB tedavisi verildi. Hastaların tedaviye başlangıç alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfat (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), albumin, hemogram ve Child-pugh skorları değerlendirildi. PEG-IFN α -2A /2B + RİB tedavisinin sonuçları araştırıldı. Anti-HCV, serolojik olarak enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. Moleküler laboratuvarında, hastaların serumlarında HCV RNA düzeyleri, "real time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)" yöntemiyle (COBAS Taqman HCV, Roche Diagnostic Systems, Inc., Branchburg, NJ, ABD) tespit edildi. HCV RNA kantitatif olarak 15 IU/mL ve üzeri sonuçlar pozitif olarak kabul edildi. HCV RNA pozitif saptanan hastalarda, HCV genotiplendirmesi, real time PCR yöntemiyle Abbott m2000r (Abbott Molecular Diagnostic, ABD) sisteminde çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: I) 18 yaşından büyük olmak, II) Enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) ile Anti-HCV pozitif bulunmuş olmak, III) Serum HCV RNA kantitatif olarak ölçülmüş ve pozitif saptanmış olmak, IV) 48 haftalık PEG-IFN α -2A / 2B + RİB tedavisi almış olmak. Çalışmadan dışlanma kriterleri: I) HCV RNA negatif olmak, II) Siroz, HCC ve otoimmün karaciğer hastalığı tanısı olmak.

Çalışma, 2008 yılında revize edilen 1975 Helsinki Bildirgesi ilkelerine ve Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Komisyonunun 16.05.2016/149 numaralı onayına istinaden yürütüldü. Yazılı hasta onamı, çalışmaya dahil olan tüm hastalardan alındı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde, Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip değişkenlerin iki bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin iki bağımsız

Tablo 1. Genotip alt türlerinin hasta grubundaki genel dağılımı

Değişken	Sayı (n)	Genotip 1b %	Genotip 1 %	Genotip 1a %	Genotip 1 ve 1b %	Genotip 3A %	Genotip 4A %	Genotip 5 %
Toplam	305	284 (93,1)	13 (4,3)	4 (1,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Kadın	133 (43,6)	121 (42,6)	8 (61,5)	2 (50)	0	1 (100)	0	1 (100)
Erkek	172 (56,4)	163 (57,4)	5 (38,5)	2 (50)	1 (100)	0	1 (100)	0
Yaş	55,8±12,8	55,8±12,9	54,7±13,3	62±4,5	62	46	32	66
Başlangıç ALT düzeyi(U/L)	43,3±33,6	42,71±33,76	49±24	84±49,74	30	24	30	26
Başlangıç HCV RNA Düzeyi (IU/mL)	4207225,8±3687669,52	4238402,6±3729767,86	3130977,6±2761167,17	6675000±3004857,17	226000	1900000	7900000	2100000
KC Bx yapılan	56	51	5	0	0	0	0	0
İleri fibrozis saptanan (ISHAK skoru 3–6)	37 (%66)	33 (%64,7)	4 (%80)	0	0	0	0	0

ALT: alanin aminotransferaz; HCV RNA: hepatit C virüs ribo nükleik asit; KC Bx: karaciğer biyopsisi

Tablo 2. Kalıcı virolojik yanıtı etkileyen faktörler

Değişken	Sayı (n)	KVY, n (%)	p		
Cinsiyet	Kadın	133	78 (45,3)	0,967	
	Erkek	172	60 (45,1)		
Yaş grubu	40 yaş altı	38	19 (50)	0,167	
	40–49 yaş arası	36	21 (58,3)		
	50 yaş ve üzeri	231	98 (42,4)		
HCV genotipi	1b	284	129 (45,4)	0,255	
	1	13	7 (53,8)		
	1a	4	0		
	1 ve 1b	1	1 (100)		
	3a	1	1 (100)		
	4a	1	0		
	5	1	0		
	Diyabet,	Evet	31		11 (35,5)
Prediyaabet	Hayır	274	127 (46,4)		
Başlangıç	<500000	37	17 (45,9)	0,586	
HCV RNA	≥500000 <3000000	74	37 (50)		
(IU/mL)	≥3000000	193	83 (43)		
Fibrozis Varlığı	Var	37	15 (40,5)	0,713	
	Yok	17	6 (35,3)		
Başlangıç	<40	185	109 (58,9)	0,000	
ALT düzeyi	40– <80	88	24 (27,3)		
	(U/L)	80– <120	20		3 (15)
	120+	12	2 (16,7)		
Başlangıç	<14	247	108 (43,7)	0,271	
Hb Düzeyi	≥14	58	30 (51,7)		
(g/dL)					
Başlangıç	<4000	21	6 (28,6)	0,112	
WBC Düzeyi	≥4000	284	132 (46,5)		
(/μL)					
Başlangıç	<200	100	38 (38)	0,206	
PLT Düzeyi	200– <300	141	69 (48,9)		
	(10 ³ /μL)	≥300	64		31 (48,4)

KVY: kalıcı virolojik yanıt; HCV: hepatit C virüsü; HCV RNA: hepatit C virüs ribonükleik asit; ALT: alanin aminotransferaz; Hb: hemoglobin; WBC: beyaz küre; PLT: trombosit

sız grup karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U Testi kullanıldı. Betimleyici istatistiklerle beraber ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı (Statistical Package for the Social Sciences IBM Corp-2011-IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3. Tedavi rejimine ve genotipe göre kalıcı virolojik yanıt düzeyleri

Tedavi rejimi	PEG-IFN α-2A + RİB, n (%)	PEG-IFN α-2B + RİB, n (%)	p
Hasta sayısı	138	167	–
Kalıcı virolojik yanıt	63 (%45,7)	75 (%45,9)	0,897
Genotip 1b, KVY	58/124 (%46,8)	71/160 (%44,4)	0,126
Genotip 1, KVY	3/7 (%42,9)	4/6 (%66,7)	
Genotip 1a, KVY	0/4 (%0)	0	
Genotip 1 ve 1b, KVY	1/1 (%100)	0	
Genotip 3a, KVY	1/1 (%100)	0	
Genotip 4a, KVY	0	1/1 (%100)	
Genotip 5, KVY	0/1 (%0)	0	

PEG-IFN α-2A + RİB: pegile–interferon α-2A + ribavirin; PEG-IFN α-2B + RİB: pegile–interferon α-2B + ribavirin; KVY: kalıcı virolojik yanıt

BULGULAR

Kliniğimizde KHC enfeksiyonu tanısı ile tedavi almış olan toplam 305 hastanın 18. ay sonunda tedavi yanıtı değerlendirildi. Tablo 1 de genotip alt gruplarının yaş, cinsiyet, başlangıç ALT düzeyleri, başlangıç HCV RNA düzeyleri, biyopsi yapılan ve ileri fibrozis saptanan (İSHAK 3-6) hastaların dağılımı gösterildi. Toplam 56 hastadan 37 (%66)'sinde ileri fibrozis saptanırken 51 genotip 1b hastasının 33 (%64,7)'ünde ileri fibrozis saptandı (Tablo 1).

Çalışmamıza 305 hasta katılmış olup 133'ü kadın (%43,6), 172'si erkek (%56,4) idi ($p=0,967$). KVY'yi etkileyen faktörler araştırıldı. Yaş grupları 40 yaş altı, 40-49 yaş arası ve 50 yaş üzeri anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,167$). HCV genotip alt gruplarından genotip 1b hasta sayısı 284 (%93,1) idi. Diğer genotip alt grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,255$). Başlangıç HCV RNA düzeylerinin KVY üzerinde anlamlı bir etkisi görülmedi. ($p=0,586$). Hastada ileri fibrozisin varlığı veya yokluğu KVY açısından anlamlı risk faktörü olarak saptanmadı ($p=0,713$). Başlangıç beyaz küre, hemoglobin ve platelet düzeyleri yine KVY açısından risk faktörü olarak değerlendirilmedi. Başlangıç ALT düzeylerinin < 40 IU / mL olması, KVY üzerinde olumlu faktör olarak saptandı ve bu sonuç anlamlı idi ($p=0,000$) (Tablo 2).

Tedavi rejiminin (PEG-IFN α-2A + RİB ve PEG-IFN α-2B + RİB) genotip alt türlerine göre KVY oranları araştırıldı. KVY açısından her iki tedavi rejimleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Buna göre PEG-IFN α-2A + RİB alan 138 hastanın 63'ünde (%45,7) KVY saptandı. PEG-IFN α-2B + RİB alan 167 hastanın 75'inde (%45,9) KVY saptandı. Genotip 1b grubunda PEG-IFN α-2A + RİB tedavisi alan 124 hastanın 58'inde (%46,8) KVY saptandı. PEG-IFN α-2B + RİB tedavisi alan 160 hastanın 71'inde (%44,4) KVY saptandı. Diğer grupların ayrı ayrı KVY'leri değer-

Tablo 4. Pegile İnterferon alfa–2A / 2B + ribavirin tedavisinin genotip alt türlerinde yanıt durumu

Genotip	Sayı (n)	Kalıcı virolojik yanıt (%)	Tedaviye yanıtızsızlık (%)	Nüks vakalar (%)
Genotip 1b	284	129 (45,4)	86 (30,3)	35 (12,3)
Genotip 1	13	7 (53,8)	3 (23,1)	0
Genotip 1a	4	0	3 (75)	0
Genotip 1 ve 1b	1	1 (100)	0	0
Genotip 3a	1	1 (100)	0	0
Genotip 4a	1	0	1 (100)	0
Genotip 5	1	0	1 (100)	0

Tablo 5. Hastaların tedaviye yanıt dağılımları

Yanıt durumu	Sayı	Yüzde (%)
Primer yanıtızsızlık	118	38,7
Kısmi virolojik yanıt	36	11,8
Tedavi sonu virolojik yanıt	151	49,5
Kalıcı virolojik yanıt	138	45,2
Nüks	35	11,6

lendirildi. Tüm genotipler açısından ise her iki tedavi kolunda anlamlı bir fark saptanmadı ($p < 0,05$) (Tablo 3).

PEG-IFN α -2A + RİB ve PEG-IFN α -2B + RİB tedavisinin genotip alt türlerinde yanıt durumuna bakıldığında genotip 1b olan 284 hastanın; KVV'si 129 (%45,4) hasta, tedaviye yanıtızsızlık 86 (%30,3) hasta, nüks 35 (%12,3) hasta olarak saptandı. Diğer genotip alt gruplarının tedaviye yanıtı Tablo 4'te gösterildi.

Hastaların tedaviye yanıt durumları değerlendirildi. 118 hastada (%38,7) primer yanıtızsızlık saptandı. 36 hastada (%11,8) kısmi virolojik yanıt saptandı. TSVY 151 hastada (%49,5) saptandı. KVV ise hastaların 138'inde (%45,2) saptandı. Hastaların 35'inde (%11,6) ise nüks saptandı (Tablo 5).

PEG-IFN α -2A + RİB ve PEG-IFN α -2B + RİB tedavisinin 3. ayda laboratuvar yan etkilerine bakıldığında tüm hastaların 133'ünde (%43,6) anemi, 116'sında (%38) ALT yüksekliği, 16'sında (%5,2) lökopeni, 50'sinde (%16,4) trombositopeni saptandı. Her iki tedavi kolunda da tüm yan etkiler açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). PEG-IFN α -2A + RİB ve PEG-IFN α -2B + RİB tedavisinin 12. ayda laboratuvar yan etkilerine bakıldığında tüm hastaların 110'unda (%36,1) anemi, 128'inde (%42,8) ALT yüksekliği, 18'inde (%6) lökopeni, 66'sında (%22,1) trombositopeni saptandı. Her iki tedavi kolunda da tüm yan etkiler açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

PEG-IFN α -2A + RİB ve PEG-IFN α -2B + RİB tedavisine göre klinik yan etkilere bakıldığında ön planda halsizlik ve ateş saptandı.

Tüm klinik yan etkilere bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

Son 10 yıl içerisinde, PEG-IFN'ların ortaya çıkmasıyla HCV enfeksiyonlarının tedavisinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır (8). Tedavinin amacı, viral replikasyonun baskılanması, siroz ve HSK gibi geç komplikasyonların önlenmesidir. KHC tedavisinde antiviral tedavi ile hedeflenen başarı kriterleri biyokimyasal yanıt olarak ALT ve AST'nin normale dönmesi, virolojik yanıt olarak ise HCV RNA'nın negatifleşmesi ve histolojik yanıt olarak da karaciğerde nekroinflamasyonun azalmasıdır (3).

Tedavi sonu viral yanıtın değerlendirildiği çalışmalara baktığımızda; Manns ve ark. (4) yapmış oldukları çalışmada; TSVY, yüksek doz PEG-IFN α -2B + RİB kombinasyon tedavisi alan grupta %65, düşük doz PEG-IFN α -2B ile RİB kombinasyon tedavisi alan grupta %56, INF α -2B + RİB kombinasyon tedavisi alan grupta %54 olarak bulunmuştur. PEG-IFN α -2A'nın etkinlik ve güvenilirliğini araştırdıkları çok merkezli ve 531 hastayı kapsayan bir çalışmada; PEG-IFN α -2A 48 hafta boyunca 180 μ g/kg haftada bir cilt altı uygulanmış, TSVY %69 saptanmıştır. Bu oran IFN α -2A tedavisiyle elde edilen %28 oranından belirgin yüksektir (9). Fried ve ark. (3) kronik HCV hastaları üzerinde yapmış oldukları çalışmada; PEG-IFN α -2A ile RİB kombinasyonu alan hastalarda TSVY oranı %69, INF α -2B + RİB kombinasyonu alan hastalarda TSVY oranı %52, PEG-IFN α -2A ile plasebo alan hastalarda TSVY oranı %59 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda vermiş olduğumuz tedavi rejiminin (PEG-IFN α -2A + RİB ve PEG-IFN α -2B + RİB) 12. Ayında TSVY, tüm hastaların 151'inde (%49,5) saptandı. PEG-IFN α -2A kullanan hastaların 70'inde (%50,7), PEG-IFN α -2B + RİB kullanan hastaların 81'inde (%48,5) HCV RNA klirensi saptandı. Her iki kolda da anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Elde etmiş olduğumuz TSVY oranları kimi yayınlardan düşük tespit edilmiş olup literatürdeki bazı çalışmalar ile de benzerlik göstermektedir. Bazı yayınlara göre daha düşük TSVY tespit edilmiş olması ise hastaların çoğunluğunun genotip 1 ve genotip 1b olmasından kaynaklanmış olabilir.

Yaptığımız çalışmamızda tedavi rejiminin (PEG-IFN α -2A + RİB ve PEG-IFN α -2B + RİB) genotip alt türlerine göre KVV düzeylerine de bakılmış olup, PEG-IFN α -2A + RİB alan 138 hastanın 63'ünde (%45,7) KVV saptandı. PEG-IFN α -2B + RİB alan 167 hastanın 75'inde (%45,9) KVV saptandı. Genotip 1b grubunda PEG-IFN α -2A + RİB tedavisi alan 124 hastanın 58'inde (%46,8) KVV saptandı. PEG-IFN α -2B + RİB tedavisi alan 160 hastanın 71'inde (%44,4) KVV saptandı. KVV'nin değerlendirildiği diğer çalışmalara baktığımızda; Reddy ve ark. (10) PEG-IFN α -2A'nın dozunu belirlemek için, daha önce INF tedavisi almamış KHC'li hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada; 45 μ g haftada bir doz uygulamada KVV %10 bulunmuş ve IFN α -2A haftada 3 doz tedavisine göre KVV açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. 180 μ g haftada bir doz PEG-IFN α -2A uygulamasında bu oran %36 bulunmuş ve PEG-IFN α -2A'nın en uygun

dozunun haftada bir kez 180 µg olduğu belirtilmiştir. Zeuzem ve ark. (9) yapmış olduğu çalışmada; PEG-IFN α-2A 180µg haftada bir uygulama sonucu KVV %39 saptanmıştır. Bu oran INF α-2A tedavisiyle elde edilen %19 oranından belirgin yüksektir. Olut ve ark. (11) yaptığı çalışmada genotip 1 ile infekte 50 naiv KHC hastasına PEG-IFN α-2B 1,5 µg/kg/hafta ve vücut ağırlığına göre RİB 1000-1200 mg/gün tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonucunda nihai hedef, tedavi bitiminden 24 hafta sonra serumda HCV RNA saptanmaması olarak belirlenmiştir. Toplam 50 hastanın 30'unda (%60) KVV elde edilmiştir. Gonçalves ve ark. (12) yaptığı 141 hastayı içeren çalışmada TSVY 77 (%54,6) hastada, KVV 56 (%39,7) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da KVV literatüre benzer oranlarda saptanmıştır. Literatürdeki bazı çalışmalarda daha yüksek KVV elde edilmesi çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonun farklılığı ve genişliği olabilir.

Literatürde, PEG-IFN α-2A ve PEG-IFN α-2B preparatlarının hangisinin KVV üzerine daha etkili olduğunu gösteren çok az çalışma vardır. İtalya'da yapılan bir çalışmada, PEG-IFN α-2A ve RİB kombinasyonu ile elde edilen KVV oranlarının, hem genotip 1-4 hem de genotip 2-3 hastalarda, PEG-IFN α-2B ve RİB kombinasyonu ile elde edilen KVV oranlarından anlamlı derecede yüksek olduğu, buna karşın her iki tedavi kolunda hastalarda tespit edilen yan etkilerin benzer olduğu bildirilmiştir (13).

Çalışmamızda PEG-IFN α-2A / 2B + RİB tedavisinin genotip alt türlerinde yanıt durumuna bakıldığında genotip 1b olan 284 hastanın; KVV 129 (%45,4) hasta, tedaviye yanıtızlık 86 (%30,3) hasta, nüks 35 (%12,3) hasta olarak saptandı.

Hepatit C virüs ribo nükleik asit düzeyi < 400.000 IU/mL hastalarda, daha yüksek viral yükü olan hastalara göre daha yüksek bir kalıcı viral yanıt oranı elde edildiği gösterilmiştir. Klinik bir çalışmada > 600.000 IU/mL HCV RNA düzeyi ile düşük kalıcı viral yanıt oranı elde edildiği ve yüksek viral yükün kalıcı viral cevap oranını azalttığı belirtilmiştir (14, 15). İnterferon içeren rejimlerle, düşük serum viral yükü (< 800.000 IU/mL) olan hastalarda anlamlı derecede daha fazla kalıcı viral cevap sağlandığı görülmüştür (16, 17). Bazı çalışmalarda ise (> 850.000 IU/mL) yüksek viral yükü olan hastalarda, düşük viral yüklü hastalara göre daha fazla kalıcı viral cevap sağlandığı görülmüştür (9, 18-21). Fried ve ark. (3) yaptığı çalışmada PEG-IFN α-2A alan hastalar ile PEG-IFN α-2B alan hastalar karşılaştırıldığında, HCV RNA düzeyi > 800.000 IU/mL olan ve PEG-IFN α-2A ile tedavi alan hastalarda daha yüksek KVV sağlandığı tespit edilmiştir. Berg ve ark. (22) 260 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada < 130.000 IU/mL HCV-RNA düzeyinin, tedaviye daha iyi yanıt verdiği belirtilmiştir. Ancak yine de tedaviye cevabı önceden predikte edecek net bir HCV-RNA düzeyi yoktur. PEG-IFN α-2A ile yapılan son çalışmalar göstermiştir ki viral yükten bağımsız olarak KVV oranları, HCV genotipine göre değişmektedir (23). Ancak bizim çalışmamızda başlangıç HCV RNA degerleri ile KVV arasında anlamlı bir fark saptanmadı ve KVV'yi etkileme-

diği tespit edildi. Çalışmamızda tedavi rejiminin (PEG-IFN α-2A ve PEG-IFN α-2B) 12. ayında tüm hastaların 151'inde (%49,5) HCV RNA klirensi saptandı. PEG-IFN α-2A + RİB kullanan hastaların 70'inde (%50,7), PEG-IFN α-2B + RİB kullanan hastaların 81'inde (%48,5) HCV RNA klirensi saptandı. 18. ayda KVV ise tüm hastaların 138'inde (%45,2) saptandı. PEG-IFN α-2A + RİB kullanan hastaların 63'inde (%45,7), PEG-IFN α-2B + RİB kullanan hastaların 75'inde (%45,9) KVV saptandı. Her iki kolda da anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tedavi sonrası nüks ile ilgili yapılan bir çalışmada, 400 hastanın 7 (%2) sinde takiplerde HCV RNA tespit edilmiş ve 5 tanesi takip edilmiş ve 2 (%0,5) sinde 12 aylık tedavi sonrasında HCV RNA tekrar tespit edilmiştir (24). Öte yandan, geç nüks oranları yüksek izlenen çalışmalar da vardır: Lee ve ark. (25) %7,4, Reichard ve ark. (26) %8, Khokhar (27) ise %8,8 olarak bildirmişlerdir. Bu uyumsuzluklar değişken duyarlılıkta ve hasta popülasyonlarında kullanılan PCR yöntemlerinden kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak kalıcı viral yanıtın sürdürülebilirliğinin ve optimal takip süresi bilinmemektedir (28). Bizim çalışmamızda ise PEG-IFN α-2A + RİB ve PEG-IFN α-2B + RİB tedavisi alan hastaların, genotip alt türlerine göre yanıt durumuna bakıldığında, genotip 1b olan 284 hastada; kalıcı virolojik yanıt 129 (%45,4), tedaviye yanıtızlık 86 (%30,3) ve nüks 35 (%12,3) olarak saptandı. Diğer genotip alt gruplarında ise herhangi bir nüks saptanmadı. Literatüre göre daha az nüks izlenmiş olmasının, takibin uzun süreli olmamasından ve hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

İnterferon alfa tedavisi verilen hastalarda istenmeyen yan etkiler sık gözlenmektedir. IFN ve RİB tedavisi alan hastalarda, hastaların en az %75'inde bir yan etki görülmektedir. Grip benzeri şikayetler ve depresyon bulguları PEG-IFN tedavisinde, klasik interferonlara göre daha az görülmektedir (29). Çalışmamızda PEG-IFN α-2A / 2B + RİB tedavisine göre klinik yan etkilere bakıldığında ön planda halsizlik ve ateş saptandı. Bunun dışında grip benzeri tablo, kas ağrısı, iştahsızlık, bulantı, baş ağrısı, döküntü, depresyon gibi yan etkiler açısından bakıldığında ise, her iki tedavi grubunda da hastalarda tespit edilen yan etkilerin birbirine benzer olduğu ve anlamlı bir farkın saptanmadığı gözlemlendi.

SONUÇ

Kronik hepatit C enfeksiyonunda verilen tedaviler ile hastaların uzun dönem prognozları olumlu yönde etkilenmektedir. PEG-IFN α-2A + RİB ve PEG-IFN α-2B + RİB tedavisi ile HCV RNA klirensinde, istenen düzeye ulaşılamamıştır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Komisyonu'ndan alınmıştır (16.05.2016/149).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.B.; Tasarım - A.B.; Denetleme - A.B., M.T.G.; Malzemeler - O.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - O.B., T.M.; Analiz ve/veya Yorum - A.B., O.B.; Literatür Taraması - T.M.; Yazıyı Yazan - A.B.; Eleştirel İnceleme - A.B., M.T.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from Gaziantep University School of Medicine Clinical Research Ethics Committee (16.05.2016/149).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.B.; Design - A.B.; Supervision - A.B., M.T.G.; Materials - O.B.; Data Collection and/or Processing - O.B., T.M.; Analysis and/or Interpretation - A.B., O.B.; Literature Search - T.M.; Writing Manuscript - A.B.; Critical Review - A.B., M.T.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Chevaliez S. Virological tools to diagnose and monitor hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 116-21. [\[CrossRef\]](#)
- Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Le Breton V, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001; 34: 1000-5. [\[CrossRef\]](#)
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82. [\[CrossRef\]](#)
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, 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. [\[CrossRef\]](#)
- Puoti M, Zanini B, Quinzan GP, Ravasio L, Parainfo G, Santantonio T, et al. A randomized, controlled trial of triple antiviral therapy as initial treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Hepatol* 2004; 41: 312-8. [\[CrossRef\]](#)
- Moucari R, Ripault M-P, Martinot-Peignoux M, Voitot H, Cardoso AC, Stern C, et al. Insulin resistance and geographical origin: major predictors of liver fibrosis and response to peginterferon and ribavirin in HCV-4. *Gut* 2009; 58: 1662-9. [\[CrossRef\]](#)
- Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 889-900. [\[CrossRef\]](#)
- Pearlman BL. Hepatitis C treatment update. *Am J Med* 2004; 117: 344-52. [\[CrossRef\]](#)
- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon α -2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72. [\[CrossRef\]](#)
- Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Schiffman M, Everson G, Reindollar R, et al. Efficacy and safety of Pegylated (40–kd) interferon alpha–2a compared with interferon alpha–2a in non–cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 433-8. [\[CrossRef\]](#)
- Olut AI, Arı A, Ozgenc O, Avcı M, Caymaz SO. Genotip 1 ile infekte kronik hepatit C hastalarında Pegile interferon ve ribavirin tedavisinin etkinliği: düşük ve yuksek viral yuk etkisinin karşılaştırılması. *Ankem Derg* 2011; 25: 164-8. [\[CrossRef\]](#)
- Gonçalves CB, Amaral KM, Sander GB, Martins NL, Pereira L, Picon PD. Effectiveness of alpha interferon (+ ribavirin) in the treatment of chronic viral hepatitis C genotypes 2 and 3 in a Brazilian sample. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 150-6. [\[CrossRef\]](#)
- Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138: 116-22. [\[CrossRef\]](#)
- Gheorghie L, Iacob S, Sporea I, Grigorescu M, Sirlı R, Damian D, et al. Efficacy, tolerability and predictive factors for early and sustained virologic response in patients treated with weight-based dosing regimen of PegIFN alpha-2b ribavirin in real-life healthcare setting. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 23-9.
- Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004; 140: 370-81. [\[CrossRef\]](#)
- Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-9. [\[CrossRef\]](#)
- Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 122-7. [\[CrossRef\]](#)
- Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303-13. [\[CrossRef\]](#)
- Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395-403. [\[CrossRef\]](#)
- Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR, Zeuzem S, Fried MW, Wright TL, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD). *J Hepatol* 2002; 37: 500-6. [\[CrossRef\]](#)
- Xie Y, Xu DZ, Lu ZM, Luo KX, Jia JD, Wang YM, et al. Predictive factors for sustained response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C: a randomized, open, and multi-center controlled trial. *Hepatobiliar Pancreat Dis Int* 2005; 4: 213-9.
- Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: Significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003; 37: 600-9. [\[CrossRef\]](#)
- Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55. [\[CrossRef\]](#)
- McHutchison JG, Poynard T, Esteban-Mur R, Davis GL, Goodman ZD, Harvey J, et al. Hepatic HCV RNA before and after treatment with interferon alone or combined with ribavirin. *Hepatology* 2002; 35: 688-93. [\[CrossRef\]](#)
- Lee JE, Yoon NR, Kim MJ, Song MJ, Kwon JH, Bae SH, et al. Durability of sustained virologic response in chronic hepatitis C: analysis

- of factors related to relapse after sustained virologic response with peginterferon plus ribavirin combination therapy. *Korean J Gastroenterol* 2011; 57: 173-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Reichard O, Glaumann H, Frydén A, Norkrans G, Wejstål R, Weiland O. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. *J Hepatol* 1999; 30: 783-7. [\[CrossRef\]](#)
27. Khokhar N. Late relapse in chronic hepatitis C after sustained viral response to interferon and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 471-2. [\[CrossRef\]](#)
28. Heo J. Durability of antiviral therapy for chronic hepatitis C after achieving sustained virological response. *Korean J Hepatol* 2011; 17: 180-2. [\[CrossRef\]](#)
29. Tahan V, Kalaycı C. Kronik Hepatit C Güncel Tedavisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (ed'ler). *Viral hepatit 2007*. Birinci baskı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul 2006: 26-54.

How to cite:

Balkan A, Batı O, Metin T, Gülşen MT. Efficacy of regimens containing pegylated interferon and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: A retrospective overview. *Eur J Ther* 2017; 23: 173–9.