

Kronik Viral Hepatitler ve Interferon Tedavisi

Dr.Yılmaz ÇAKALOĞLU

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hast. Anabilim Dalı Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı

interferonlar, başta viruslar olmak üzere farklı uyarılar sonucunda değişik hücreler tarafından salgılanan endojen glikoproteinlerdir. Özellikle viral infeksiyonlara karşı vücudun ilk savunma elemanlarıdır. Başlıca 3 tip interferon vardır; alfa (lökosit) interferon, beta (fibroblast) interferon ve gamma (immunoblastoid) interferon. Bunların üçü de değişik derecelerde antiviral, immunoregülatör ve antiproliferatif etkilere sahiptir. Bu etkileri sebebiyle viral veya "immune-mediated" hastalıkların tedavisinde kullanılmaları söz konusu olmuştur. Kronik viral hepatit yapan virusların, hepatit B virusu (HBV), hepatit C virusu (HCV) ve hepatit Delta virusu (HDV), karaciğer hasarı oluşturmasında sitopatik etki yanısıra, değişik derecelerde immun mekanizmaların rol oynadığının anlaşılması, interferonların anti-viral ve immunomodülatör etkileri ile ideal tedavi araçları olarak görülmesine yol açmıştır, interferon-alfa bugüne kadar yapılan araştırmalar ile kronik viral hepatit tedavisinde en yararlı tip olarak bilinmektedir. Biyosentetik ve rekombinan teknikler ile üretilmeleri, daha yaygın kullanıma imkan sağlamıştır. Geniş serileri içeren klinik çalışmaların sonuçları, teorik olarak ideal gözü ile bakılan interferon-alfa tedavisi ile ilgili başlangıçtaki aşırı iyimserliğin yerini birçok soruların almasına neden olmuştur. En önemli sorun, interferon ile kronik viral hepatitli hastaların sadece %20-50'sinde tedaviye cevap alınması ve bunların önemli bir kısmında da tedavinin kesilmesinden sonra nüks olmasıdır (1-3). Bugün hala ideal doz ve tedavi süresi tam bilinmemektedir. Diğer taraftan interferon tedavisi oldukça pahalıdır ve değişik yan etkileri söz konusudur. Bütün bu sorunlar, interferon tedavisinin kronik viral hepatit konusunda uzmanlaşmış birimlerde ve iyi belirlenmiş kriterlerle yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Dünyaya paralel olarak ülkemizde de kronik viral hepatit tedavisinde interferon (başlıca interferon-alfa) giderek artan sayıda hastada kullanılmaktadır. Birçok merkezin bu konuda yeterli deneyimi oluşmuş ancak sonuçlar henüz tıp literatürüne tam olarak yansımamıştır. Bunun istisnaları yok değildir (4). Dergimizin bir önceki sayısında Aygen ve ark.nın (5) kronik viral hepatitli 13 ve kronik (asemptomatik) HBsAg taşıyıcısı 17 hastada İnterferon-alfa2b tedavisi ile ilgili yazısı yer almaktadır. Bu yazı interferon tedavisinin İndikasyonları ve uyulması gereken kriterlerin tekrar belirtilmesi için iyi bir gerektir.

Söz konusu araştırmada en büyük grubu asemptomatik HBsAg taşıyıcıları oluşturmaktadır. Daha önceki araştırmalar bu tip vakalarda interferon tedavisinin etkili olmadığını göstermiştir (6). Araştırmacıların hangi düşünce veya gerekçe ile bu kadar sayıda asemptomatik HBsAg taşıyıcısına tedavi uyguladıkları yazıda belirtilmemiştir. Kesin olmamakla birlikte asemptomatik taşıyıcılarda selektif bir immun defekt sonucu HBV'na karşı yeterli immun cevabın oluşmadığı ve dışarıdan verilecek interferonun bir etkisinin olmadığı söylenebilir. Diğer taraftan kronik hepatit B'li hastalarda değişik derecelerde endojen interferon azlığı tesbit edilirken, asemptomatik taşıyıcılarda (klinik ve biyosimik bulgular normal, karaciğer biyopsisinde minimal-nonspesifik değişiklikler) endojen interferon azlığı bulunmadığı belirtilmiştir (7,8). Bu nedenle interferon tedavisine cevapsızlık beklenen bir sonuçtur. Aygen ve ark.da (5) kendi serilerinde bunu müşahade ederek 4 vaka dışında tedaviye devam edilmediğini (diğerleri ne kadar süre tedavi edildi?) belirtmişlerdir.

Kronik hepatit B'de interferon tedavisinin sonuçları ve buna bağlı olarak gelişen indikasyon kriterleri yüzlerce hastayı içeren araştırmalara dayanır. Buna göre; (i) HBV'nun replikasyon göstergelerinin (HBeAg, HBV DNA) pozitif olması, ve (ii) serum aminotransferaz düzeylerinin (özellikle ALT) normalin üst sınırının 2 (en azından 1.5) katından yüksek olması temel iki ölçüttür (1). HBeAg'nin negatif olduğu hallerde replikasyon göstergesi olarak sadece HBV DNA ele alınmalıdır. Karaciğer biyopsisi, araştırma amacı ile yapılmıyorsa zorunlu değildir. Bazı merkezler biyopsi ile kronik aktif hepatit tanısını interferon tedavisi için gerekli görürler. Ancak son yıllarda belirginleşen eğilim viral hepatitte, kronik aktif ve persistan hepatit ayırımından çok, hastalığın aktivitesinin (aminotransferaz düzeyleri) ve HBV replikasyonunun prognozu gösterme ve tedavi kararını vermede daha önemli olduğu şeklindedir,

Aygen ve ark.nın (5) çalışması incelendiğinde, ALT düzeyinin 6 kronik hepatit B vakasından sadece 1'inde normalin üst sınırının 2 katından ve 2 vakada da 1.5 katından yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Bu 3 vakadan 1'inde HBeAg diğer 2'sinde ise anti-HBe pozitifdir. Diğer taraftan çok duyarlı bir yöntem olan PCR (polymerized chain reaction) ile çalışılan HBV DNA sonuçları, interferon t davisinin indikasyonunda ve cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaya uygun değildir. Tercih edilen yöntemler direkt "blot" veya "liquid" hibridizasyon

gibi kantitatif sonuç veren testlerdir (1). Bütün bu bilgiler hasta seçiminde yeterince titiz davranmadığını ortaya koymaktadır. Yazıda da belirtildiği gibi tedavi sonunda 6 hastanın hepsinde HBV DNA pozitif bulunmuştur. Kontrol grubu olmaması ve vaka sayısının çok az olması sebebiyle aminotransferaz düzeylerinde kaydedilen azalma temkinli olarak değerlendirilmelidir, interferon-alfa tedavisine cevap kriterleri (1,9); (i) replikasyon göstergelerinin (HBV DNA ve pozitif ise HBeAg'nin) negatifleşmesi, (ii) aminotransferaz düzeylerinin normale dönmesidir. Hastaların bir kısmında geç olarak histolojik bulgularda gerileme ve HBsAg'nin kaybolması anti-HBs'nin oluşması tesbit edilebilir. Diğer taraftan interferon tedavisine cevabı olumlu yönde etkileyen faktörler olarak; 1) Başlangıçta aminotransferaz düzeylerinin yüksekliği (>100 IU/L), 2) Başlangıç HBV DNA fitresinin düşük (<100 pg/ml) olması, 3) Akut hepatit hikayesi, 4) Hastalık süresinin kısalığı, 5) Kadın cinsiyet, 6) İmmun sistemi baskılayan faktörlerin (ilaç, böbrek yetersizliği, HIV enfeksiyonu gibi) olmaması şeklinde sıralanabilir. Edinilen tecrübeler yeni doz şemalarının gelişmesini sağlamıştır. Buna göre uygun ölçütlere sahip kronik hepatit B'li hastalarda interferon-alfa 4-5 mü/gün (her gün veya haftada 5 gün) veya 9-10 mü/gün (haftada 3 gün) ve 4-6 ay süre ile kullanılmalıdır (1,10). Son yıllarda biyoşimik ve histolojik aktivitesi olan kompanse dönemdeki sirozlu hastalarda (aktif siroz) interferon tedavisini öneren yayınlar söz konusudur ve sonuçlar olumludur (11). Dekompanse (asitli) hastalarda ise interferon ancak karaciğer transplantasyonu imkanının olduğu hallerde ve düşük dozlarda uygulanabilir. Amaç transplantasyon öncesi virüsün replikasyonunu baskılamaktır.

Aygen ve ark.nın (5) çalışması kronik hepatit C'li 4 ve kronik hepatit D'li 2 hastayı içermektedir. Vaka sayısı sağlıklı bir değerlendirme yapılması için yeterli değildir. HCV ve HDV'ye bağlı kronik hepatitlerde interferon tedavisinin indikasyonları ve sonuçları burada tartışılmayacaktır. Bu hasta gruplarını içeren araştırmalarda sonuçlar HCV RNA ve HDV RNA tainleri ile değerlendirilmelidir. Ancak araştırmada dikkati çeken çarpıcı bir husus, kronik hepatit D'li 2 hastadan birinde elde edilen tam biyoşimik ve kısmi histolojik düzelmedir. Bu sonucun 5 mü/gün (haftada 3 gün) gibi nisbeten düşük sayılabilecek bir interferon dozu ile sağlanmış olması hastaların tedaviye cevaptaki farklı davranışlarını gösterir. Çünkü genel kanı, kronik hepatit D tedavisinde yüksek doz ve uzun süreli tedavinin yararlı olduğu şeklindedir. Farci ve ark. (12) 42 hastalık çalışmalarında, 48 hafta süreyle 9 mü/gün (haftada 3 gün) gibi yüksek doz interferon-alfa 2a tedavisi ile hastaların %50'sinde tam. %20'sinde ise kısmi cevap olduğunu ancak tedavinin kesilmesinden sonra hastaların yarıya yakınında nüks (HDV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi) geliştiğini belirtmişlerdir. Düşük doz (3 mü/gün, haftada 3 gün) tedavi ve plasebo ile sağlanan cevap oranları ise sırasıyla %29 ve %8 oldu, bunların tümünde daha sonra nüks gelişmiştir. Bizim, kendi bilim dalımızdaki uygulama-

mamız kronik hepatit D'li hastalara haftada 3 gün 5 mü/gün bir yıl süre ile interferon-alfa verilmesi şeklinde olup, yaklaşık 10 vakayı içeren erken sonuçlarımız tedaviye cevabın (aminotransferazların normalleşmesi) %50'nin üzerinde olduğu şeklindedir (Dr.Sabahattin Kaymakoğlu'ndan sağlanan bilgi). Bu veriler HDV RNA sonuçları ile desteklenmelidir.

Sonuç olarak ülkemizin en önemli sağlık sorunlarından birisi olan kronik viral hepatitlerin tedavisinde interferon-alfa halen etkinliği kanıtlanmış tek ilaçtır, indikasyon, takip ve değerlendirme kriterlerinin titizlikle tatbik edildiği araştırmalar (özellikle çok merkezli olanlar), ülkemizdeki hasta popülasyonunu tedaviye cevap özelliklerinin belirlenmesi için elzemdir. Yapılmış araştırmaların sonuçlarının yayınlanması bu konudaki yazılı Türkçe kaynak eksikliğini giderilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hoofnagle JH. Therapy of chronic hepatitis B and C. In "Progress in Hepatology 93" Eds: JP Miguët, D Dhumeaux. EASL Paris 1993, John übbey Eurotext, Paris 1993:89-97.
2. Davis GL. Recombinant alfa-interferon treatment of non-A, non-B (type C) hepatitis: review of studies and recommendations for treatment. J Hepatol 1990; 11 (Suppl 1):72-7.
3. Di Bisceglie AM, Martin P, Lisker-Melman M, et al. Therapy of chronic delta hepatitis with interferon alfa 2b. J Hepatol 1990; 11 (Suppl 1):151-4.
4. Bayraktar Y, Uzunalimoğlu B, Arslan S, et al. Effects of recombinant alfa-interferon on chronic active hepatitis B: preliminary results. Gut 1993; 34(Suppl):101.
5. Aygen B, Kandemir O, Doğanay M, ve ark..Kronik viral hepatitlerde ve kronik HBsAg taşıyıcılığında interferon tedavisi. T Klin Gastroenterohepatol 1994; 5:127-32.
6. Hoofnagle JH, Peters MG, Mullen KD, et al. Randomized controlled trial of a four-month course of recombinant human alpha-interferon in chronic type B hepatitis. Gastroenterology 1988; 95:1318-25.
7. Kata Y, Nagakawa H, Kobayashi K, et al. Interferon production by peripheral lymphocytes in HBsAg-positive liver diseases. Hepatology 1982; 2:789-90.
8. Davis LG. The rationale for interferon therapy in viral hepatitis. In "Alfa-2b interferon (Intron A) in the Treatment of Viral Hepatitis" Excerpta Medice, Asia Pasific Congress Series No: 91 1988:8-13.
9. Schmilovitz-Weiss H, Levy M, Thompson N, Dusheiko G. Viral markers in the treatment of hepatitis B and C. Gut 1993; 34 (suppl):26-35.
10. Di Bisceglie AM. Interferon therapy for chronic viral hepatitis. N Eng J Med 1994;330:137-8.
11. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. Gastroenterology 1993; 104:1116-21.
12. Farci P, Mandas A, Coins A, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interfero alfa-2b. N Eng J Med 1994; 330:88-94.