

Kronik Hepatit B Hastalarında Antiviral Tedavi İle İnterferondan Sonra Antiviral Tedavi Alan Hastaların Karşılaştırılması

Zerrin Aşcı, Güle Aydın, Derya Keten, Ayşe Batırel, Bilgehan Aygen, Berivan Tunca,
Fatima Korkmaz, Fatma Sırmatel, Ahmet Cem Yardımcı, Sıla Akhan, Elif Sargın Altunok,
Pınar Korkmaz, Saadet Yazıcı, Eyüp Arslan, Celal Ayaz, Mustafa Kemal Çelen, Işıl Deniz Alıracı,
Aysel Çelikbaş, Nevil Özgür Aykın, Nurhan Doğan, Neşe Demirtürk.

GİRİŞ VE AMAÇ

- Kronik Hepatit B tedavisi → interferon ve pegile formları
→ viral polimeraz inhibitörleri / nükleoz(t)id analogları
- Interferon : İmmün modülatör bir protein
Bağışıklık sisteminin uyarılması
- Nükleoz(t)id analogları: Viral replikasyonun önlenmesi ve çoğalmanın baskılanması
Yan etkileri oldukça az
Direnç gelişimi dezavantaj.

GİRİŞ VE AMAÇ

- Bu çalışmada,

Interferon kullanımının immun modulator etkisinin devam eden süreçte antiviral tedavi yanıtlarına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

- 15 merkezden KHB tanısı almış 817 hasta dahil
- Hastalar 2 grup
- **I. grupta;** lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir veya telbivudin tedavisi verilen naiv **617** hasta
- **II. grupta;** önce interferon veya pegile interferon tedavisi, daha sonra anti viral tedavi verilen **200** hasta

YÖNTEM

- Vakaların demografik verileri, antiviral tedavi öncesi biyokimyasal ve histolojik verileri kaydedilmiştir.
- Her iki grupta, beş antiviral tedaviye biyokimyasal ve virolojik yanıtlar kıyaslanmıştır.
- İstatiksel analizde SPSS 20,0 paket programı kullanıldı.
- Verilerin karşılaştırılmasında, student-t test, chi-square testi kullanıldı.

BULGULAR

	Grup I	Grup II
Yaş	40,15 ±12,85	38,94±11,62
Cinsiyet E/K (n)	378/239	138/62
Antiviral tedavi öncesi ALT (mean)	83,65±84	80,18±103
Antiviral tedavi öncesi AST (mean)	53,55±50	56,09±65
Antiviral tedavi öncesi HBV DNA IU/ml(mean)	2,85×10 ⁸	1,37×10 ⁸
Karaciğer biyopsisi HAI (mean)	6,91±2,3	6,16±2,5
Karaciğer biyopsisi Evre (mean)	2,33±1,3	2,06±1,5

BULGULAR

- Grup II deki 200 hasta → 3'i klasik interferon,
→111'i Pegile interferon alfa 2a,
→58'i Pegile interferon alfa 2b kullanmıştı.
 - 200 olgu→ 88'i tedaviye yanıtızsız,
→25'inde tedavi sırasında kırılma,
→87 olguda nüks.
- 
- anti viral tedavi

BULGULAR

	Lamivudin (n:212)	Adefovir (n:46)	Entecavir (n:234)	Tenofovir (n:247)	Telbivudin (n:78)
Grup I Biyokimyasal yanıt	112/157 (%71,3)	6/18 (%33,3)	118/175 (%67,4)	158/211 (%74,9)	28/56 (%50)
Grup II Biyokimyasal yanıt	46/55 (%83,6)	18/28 (%64,3)	40/59 (%67,8)	31/36 (%86,1)	6/22 (%27,3)
<i>p</i>	0,072	0,04	0,958	0,142	0,069

	Lamivudin (n:212)	Adefovir (n:46)	Entecavir (n:234)	Tenofovir (n:247)	Telbivudin (n:78)
Grup I virolojik yanıt *	78/157 (%49,7)	17/18 (%94,4)	168/175 (%96)	198/211(%93,8)	38/56 (%67,9)
Grup II virolojik yanıt	51/55 (%92,7)	26/28 (%92,9)	57/59 (%96,6)	36/36 (%100)	22/22 (%100)
<i>p</i>	0,000	0,831	0,833	0,126	0,002

* Tedavinin 3. ayında HBV DNA da 2 log azalma.

	Lamivudin (n:212)	Adefovir (n:46)	Entecavir (n:234)	Tenofovir (n:247)	Telbivudin (n:78)
Grup I HBVDNA negatifleşme	122/157 (%76,4)	14/18 (%77,8)	136/175 (%77,7)	174/211 (%82,5)	45/56 (%)
Grup II HBVDNA negatifleşme	41/55 (%74,5)	17/28 (%60,7)	50/59 (%84,7)	33/36 (%91,7)	22/22 (%100)
<i>p</i>	<i>0,778</i>	<i>0,228</i>	<i>0,247</i>	<i>0,166</i>	<i>0,025</i>

BULGULAR

- Grup I deki hastaların (n:53) %8,5'inde HBe Ag serokonversiyonu gelişmiştir.
- Grup II'de ise interferon tedavileri sırasında 20 hastada, antiviral tedavi sırasında 10 hastada, toplam % 15'inde Anti HBe serokonversiyonu görülmüştür.
- Grup I'de hastaların %1,29'unda HBs Ag serokonversiyonu saptanırken, grup II'de saptanmamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

- KHB hastalarında antiviral tedavinin uzun süreli verilmek zorunda olması ve buna rağmen istenildiği kadar yüksek oranlarda HBsAg kaybı sağlanamaması, antiviral tedavinin en önemli dezavantajıdır.
- Son yıllarda antiviral tedavi alan hastalarda, tedaviye pegile interferonun eklenmesi ile HBsAg kaybının hızlandırılabileceği bildirilmektedir.
- Biz bu çalışmada, antiviral tedavi öncesinde verilen interferon tedavisinin, antiviral tedavi sonuçlarına etkisini araştırdık.

Allweiss L et al. Immune cell responses are not required to induce substantial hepatitis B virus antigen decline during pegylated interferon-alpha administration. Journal of Hepatology 2014; 500-507

Vlachogiannakos J et al. HBeAg-negative chronic hepatitis B: why do I treat my patients with pegylated interferon-alfa? Liver International 2014;12-132

TARTIŞMA ve SONUÇ

- Ancak, elde ettiğimiz sonuca göre antiviral tedaviden önce verilen interferon tedavisi, baştan beri antiviral tedavi verilmesine göre belirgin bir üstünlük sağlamamakta, kısıtlı düzeyde etkili görünmektedir.
- Ancak çalışmamız retrospektif olup, etkinliğin değerlendirildiği grup interferona yanıt alınamayan ya da nüks gelişen hastalardır.
- Buna rağmen saptadığımız kısıtlı etkinlik göz önüne alındığında, prospektif olarak planlanacak ve hastaların randomize edileceği yeni çalışmalarla antiviral tedaviden önce, immün modülasyon amacı ile verilecek interferon tedavisinin etkisinin değerlendirilmesinin yararlı olacağı görüşündeyiz.

TARTIŞMA ve SONUÇ

- Uzun süreli tedavi gerektiren KHB hastalığında interferon ve pegile interferon tedavileri yerini antiviral tedavilere bırakıyor gibi görünse de, immun modulator etkinin vazgeçilemez olduğu düşünülmektedir.
- Bu çalışmada sınırlı da olsa interferonun uzun dönemde etkili olabileceği ve kendisinden sonra verilen antiviral tedavilere olumlu desteğinin devam ettiği düşünülmüştür.
- Literatürde interferon tedavilerine eş zamanlı antiviral eklenmesine sık karşılaşılmaktadır.
- Fakat interferon tedavilerinin uzun dönem etkilerini araştıran çalışmalar hala sınırlı sayıdadır.

Ouzan D et al.

Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed long-term nucleotide analogs.

Journal of Clinical Virology 58 (2013) 713-717

Teşekkür ederim..