

KRONİK HEPATİT C VİRUS ENFEKSİYONU OLAN HEMODİYALİZ HASTALARININ TEDAVİSİ

TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Selçuk KAYA¹

¹ Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Trabzon. (eselkaya@yahoo.com)

ÖZET

Hepatit C virusu (HCV), hemodiyaliz hastalarında oldukça sık görülen, ciddi mortalite ve morbidite nedeni olan bir patojendir. HCV enfeksiyonunun prevalansı ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş olan ülkelere göre daha yüksektir. Ülkemizde hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı %31.4 ile %51 arasında bildirilmektedir. İnterferon (IFN) temelli tedaviler, kronik HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarında esas tedavi şekli olup, akut red ve graft disfonksiyonu nedeniyle böbrek transplantasyonundan sonra kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bu nedenle, HCV-RNA'nın transplant öncesi dönemde eradike edilmesi önemlidir. Günümüzde hemodiyaliz hastalarında pegile IFN'larla tedavide konvansiyonel interferonlara göre çok daha başarılı sonuçlar alınmaktadır. Pegilasyon sayesinde IFN'un atılımı gecikmekte, daha güçlü ve uzun süreli bir antiviral etki oluşmaktadır. Farklı farmakokinetiğe sahip, iki farklı pegile IFN formülasyonu mevcuttur (Peg-IFN α -2a ve Peg-IFN α -2b). Yüksek oranda yan etkilerin görülebilmesi nedeniyle pegile IFN'lar hemodiyaliz hastalarında daha dikkatli kullanılmalıdır. Kronik hepatit C'li hemodiyaliz hastalarının tedavisinde IFN'larla ilgili yayınlanmış çok sayıda çalışma olmasa da, mevcut bilgiler bu hasta gruplarında yan etkilerin daha sık, ancak tedavi başarısının normal böbrek fonksiyonu olan hastalara kıyasla çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. Genellikle ribavirinin kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kullanımı, ilacın diyaliz esnasında uzaklaştırılamaması ve doza bağımlı olarak hemolitik anemiye neden olmasından dolayı önerilmemektedir. Son dönemlerdeki kontrollü klinik çalışmalarda, hemodiyaliz hastalarında ribavirinin IFN'larla kombine olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Ancak elde edilen sonuçlar, geniş kapsamlı, prospektif, randomize ve çok merkezli çalışmalarla konfirme edilmelidir. Bu derleme yazıda, son yıllardaki yayınlar ışığında kronik HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarının tedavisi tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Hepatit C virusu, kronik hepatit C, hemodiyaliz, pegile interferon, ribavirin.

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) is the most common pathogen leading to serious morbidity and mortality in hemodialysis patients. The prevalence of HCV infection detected in dialysis patients in developing countries such as Turkey is generally much higher than those in developed countries. The prevalence of HCV infection among hemodialysis patients has been reported between 31.4% to 51% in Turkey.

Interferon based therapy is the mainstay of treatment for HCV related liver disease in dialysis patients however, it is not recommended after renal transplantation because of the risk of acute rejection and graft dysfunction. Therefore it is important to eradicate HCV-RNA before transplantation. Currently available pegylated interferons have much higher efficacy against HCV than conventional interferons in the dialysis patients. Pegylation delays clearance of interferon and it leads to a more potent and longer antiviral effect. Two pegylated interferon (Peg-IFN) formulations with different pharmacokinetic characteristics are currently available (Peg-IFN α -2a and Peg-IFN α -2b). In view of the high prevalence of adverse effects associated with Peg-IFN, an increased awareness of their use in dialysis patient population is reasonable. However, there are few published studies on interferon therapy in hemodialysis patients. These studies confirm that the response rate to different interferon formulations is much higher than the general population but with a higher rate of adverse events. Ribavirin is usually not recommended in patients with chronic renal failure since the drug is not removed during conventional dialysis and its accumulation causes a dose dependent hemolytic anemia. Use of ribavirin plus interferons should still be limited to controlled clinical studies. Results obtained in recent clinical trials should be confirmed by large prospective, randomized, multi-center studies. In this review article the treatment of hemodialysis patients with chronic hepatitis C has been discussed under the light of recent literature.

Key words: Hepatitis C virus, chronic hepatitis C, hemodialysis, pegylated interferon, ribavirin.

GİRİŞ

Hepatit C virusu (HCV), diyaliz hastalarında normal popülasyona kıyasla oldukça sık görülmekte ve bu grup hastalarda karaciğer hastalığının önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Prevalans, gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek olup %8.5-75 arasında değişmektedir¹. Ülkemizde ise hemodiyaliz hastalarında HCV seropozitifliği %31.4-51 arasında bildirilmektedir¹. Genel popülasyonla kıyaslandığında diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun yüksek prevalans ve insidansının olması, enfeksiyonun nozokomiyal geçişini desteklemektedir. Hemodiyaliz makinelerinin kontaminasyonu, personelin kontamine olmuş elleri veya hastalar arasında bazı materyallerin ortak kullanılması, bu duruma katkıda bulunabilmektedir². Hastadan hastaya organ transplantasyonu ile de HCV geçişi rapor edilmiştir³.

HCV ENFEKSİYONUNUN HEMODİYALİZ HASTALARINDAKİ DOĞAL SEYRİ

Hepatit C'nin diyaliz hastalarında doğal seyri tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda önceden yapılmış araştırmalar, diyaliz hastalarında benign bir klinik ve histolojik gidiş gösterdiğini söylese de, HCV'nin günümüzde karaciğer sirozuna kadar uzanan çeşitli evrelerde kronik hepatite neden olup, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğunu göstermiştir³. Çok merkezli prospektif bir çalışmada, bu tip hastalarda karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser (HCC) nedeniyle ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir⁴. HCV pozitif 189 diyaliz hastasının, 378 normal böbrek fonksiyonlu HCV hastası ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, 25 diyaliz hastası 15 yıldan fazla takip edilmiş, 15'inin HCV-RNA'sı negatif bulunmuş ve hiçbirisi siroza ilerlememiştir⁵. Aynı periyotta kontrol grubunda RNA kaybı olmamıştır. Bu çelişkili gibi görünen fark; viral partiküllerin diyaliz membranından adsorpsiyonu ile viral yükün azalmasına bağlı görülmektedir⁵.

İleriye dönük çalışmalarla anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliğinin mortalite için risk faktörleri olduğu gösterilmiş olup, siroz ve HCC, anti-HCV pozitif hastalardaki ölümlerin sırasıyla %8.4 ve %5.5'ini oluşturmaktadır². HCV pozitif alıcılar, negatiflere göre böbrek transplantasyonu sonrası artmış kronik karaciğer hastalığı ve mortalite riski taşımaktadır³. Pedroso ve arkadaşlarına⁶ göre HCV enfeksiyonu, hasta ve graft ömrünü olumsuz etkilemekte ve ölüm riskini artırmaktadır. Böbrek transplantasyonu sonrası bu hastalarda akut red ve graft disfonksiyonu nedeniyle interferon (IFN) tedavisi de önerilmemektedir. Bu nedenle transplantasyon öncesi HCV-RNA eradikasyonu, hemodiyaliz hastalarında halledilmesi gereken çok önemli bir konudur^{7,8}.

TANISAL YAKLAŞIMLAR

Diyaliz hastalarında HCV'nin tanı ve takibinde çeşitli testler mevcut olup, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaları nedeniyle üçüncü kuşak serolojik testlerin tarama amacıyla kullanımları uygundur. Bu testlerde yalancı negatif sonuçlar nadir olup, yalancı pozitif sonuçlar otoimmün hastalıklar veya diğer enfeksiyonlar nedeniyle daha sık olabilmektedir³. HCV konfirmasyonu, kalitatif veya kantitatif HCV-RNA sonucuna göre yapılmaktadır. Son dönem böbrek hastaları için, böbrek transplantasyonu öncesi serolojik testlerle HCV taramasının yapılması ve anti-HCV pozitif ise viral yükün polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tespit edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır³. Ek olarak, yüksek duyarlılığı nedeniyle her hasta için kalitatif PCR'nin en azından bir kez bakılması önerilmektedir³. Alanin aminotransferaz (ALT), HCV varlığı için özgül olmayan bir belirteç olup, sadece tanıda yardımcıdır. Seri ALT ölçümleri kesin olmamakla birlikte hastalığın ciddiyetini yansıtabilir; ancak karaciğer histolojisi ve viral yükü korele değildir³. Sadece karaciğer biyopsisi, hastalığın yaygınlığı hakkında bilgi verir. Bu invazif prosedür, maalesef diyaliz hastalarında artmış kanama riski ile birlikte. Juguler ven yoluyla yapılan karaciğer biyopsisi daha düşük riske sahip olup, günümüzde biyopsi, karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirme ve en uygun tedavi yaklaşımını seçmek için gerekli görülmektedir⁵.

TEDAVİ

Hemodiyaliz hastalarında HCV tedavisinde en uygun yaklaşım enfeksiyonun önlenmesidir; zira enfekte konaktan virusun elimine edilmesi oldukça zordur. HCV enfeksiyonunun hemodiyaliz ve böbrek transplantasyon hastalarında yaşam süresini olumsuz etkilemesine ve yüksek prevalansına rağmen bu grup hastalar için yapılmış geniş klinik çalışmalar mevcut değildir. Günümüzdeki bilgiler ışığında HCV ile ilişkili karaciğer hastalığının temel tedavisini IFN'lar oluşturmaktadır.

İnterferonlar

IFN'lar, HCV ile ilişkili karaciğer hastalığının tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır. Kronik hepatit C'li üremik hastalar geniş çalışmalara dahil edilmemiş olup, genellikle kalıcı virolojik cevap baz alınarak yapılmış küçük, kontrolsüz çalışmalar mevcuttur^{1,9,10}. Üremik hastalarda IFN tedavisine cevap oranlarının, normal böbrek fonksiyonlu hastalardan da-

ha yüksek olması iki şekilde açıklanmaktadır. Bunlardan birincisi hemodiyaliz hastalarında IFN'un azalmış klerensi; diğeri ise IFN'un üremi nedeniyle baskılanmış hücrel imüniteyi restore etmek suretiyle tedaviye yardımcı olmasıdır. Ayrıca HCV'ye bağlı karaciğer hastalığı, sıklıkla diyaliz hastalarında hafif histolojik bulgularla gitmekte olup, bu durumda IFN'a olan cevap artmaktadır¹.

Hepatit C'li hemodiyaliz hastalarında birden çok genotip ile enfeksiyon da söz konusu olabilir. Genotip 1, genotip 2 ve 3'ten daha baskın olabilmektedir⁹. Ülkemizde genotip 1 ve özellikle genotip 1b bu hastalarda en yaygın tip olup, sırasıyla %94.4 ve %75.3 oranlarında görülmektedir¹. Genotip ile hastalığın gidişi arasındaki korelasyon konusu tartışmalıdır. Bir çalışmada, genotip 1b'nin siroz ve HCC gibi ciddi karaciğer hastalığı ve IFN'a düşük cevap ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹¹. Bunun aksine bir diğer çalışmada ise, histolojik değişikliklerin ciddiyeti ile viral yük veya genotip ya da aminotransferaz seviyeleri arasında bir ilişki saptanmamıştır¹².

IFN'lara bağlı yan etkiler diyaliz hasta grubunda sadece sık değil, aynı zamanda daha ciddi olmaktadır. En sık görülenler; yorgunluk, baş ağrısı, vücut ağrıları, ateş, bulantı, iştah kaybı, irritabilite, depresyon, anksiyete ve uyku sorunlarıdır. IFN'lar, miyelosüpresif etkiye de sahip olup, beyaz küre ve trombositlerde %30-40 oranında azalmaya yol açabilmektedir¹. Hemodiyaliz hastalarında azalmış atılımı ve üremiye bağlı anemi bu ilaca karşı azalmış toleransı açıklamaktadır¹.

Fabrizi ve arkadaşları^{13,14} klinik çalışmadan elde ettikleri meta-analizin sonuçlarına göre %37'den fazla HCV pozitif diyaliz hastasının, IFN ile başarıyla tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Kalıcı virolojik cevap olarak, tedavi kesildikten sonraki tedavisiz altıncı ayda HCV-RNA negatifliği baz alınmış ve normal böbrek fonksiyonlu kronik HCV'li hastaların sadece %7-16'sında görülmüştür¹³. Tedavinin yan etkiler nedeniyle kesilmesi, üremik hastalarda %17, normal böbrek fonksiyonlu hastalarda %5-9 oranında görüldükçe; en sık kesilme nedeni, grip benzeri semptomlar, gastrointestinal ve nörolojik sistem yakınmaları olmuştur. Genotip 1 ile enfekte hastalarda kalıcı virolojik cevap %30.6 bulunurken, genotipin tedavi cevabı açısından güçlü bir prediktif faktör olduğu bulunmuştur. Cevap oranları genotip 1 hastalarında %28-31 iken, genotip 2 ve 3 hastalarında %64-66 bulunmuştur. Ayrıca, genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda 24 ve 48 haftalık kombinasyon tedavisine eşit derecede yanıt alınmıştır¹³. Genotip 1 ile enfekte hastaların cevap oranları, diğer genotiplere göre daha düşük olduğu için, bu hastaların yüksek doz IFN ile ve tedavi süresi 48 hafta olacak şekilde tedavi edilmesi gerektiği belirtilmektedir¹⁴. Grgurevic ve arkadaşları¹⁵, diyaliz hastaları için iki tedavi protokolü oluşturmuşlardır. Sekiz hasta IFN- α 3 x 3 MU/hafta, altı ay (grup A); yedi hasta ise IFN- α 3 x 5 MU/hafta, üç ay ve sonra 1 x 5 MU/hafta diğer üç ay (grup B) şeklinde tedavi edilmiştir. Tedavi sonunda cevap oranı grup A için %87.5 iken, grup B için %28.5 olmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur¹⁵. Grup A'da grup B'ye göre daha iyi bir kalıcı virolojik cevap (%50, %28.5) elde edilmesine rağmen, grup A'da yan etkiler nedeniyle hiçbir hastada tedavi kesilmesine gerek olmamış, grup B'de ise bir hastada geçici iskemik atak, bir hastada derin lökopeni nedeniyle

%28 oranında tedavi kesilmiştir. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Araştırmacılar, IFN- α ile 3 x 3 MU/hafta altı aylık tedavinin, bu hastalar için daha iyi tolerasyon ve düşük tedavi sonlandırılma oranları nedeniyle en uygun yaklaşım olduğunu bildirmiştir¹⁵. Urbanek ve arkadaşları¹⁶ da hastalarını, IFN- α 2b 10 MU 21 gün boyunca günlük ve takiben 3 x 3 MU/hafta 12 hafta süreyle tedavi etmişler ve ciddi bir yan etki olmaksızın %72 kalıcı cevap sağlamışlardır. Bu araştırmacılar, diyaliz hastalarında HCV'nin erken teşhisi ile kronik enfeksiyona oranla daha etkili tedavi yapılabileceğini ifade etmişlerdir¹⁶.

Pegile İnterferonlar (Peg-IFN)

Hepatit C tedavisinde yakın zamanlarda yaşanan son gelişme, Peg-IFN'lar olmuştur. Peg-IFN'lar, HCV ile enfekte son dönem böbrek hastalarının tedavisine olan ilgiyi artırmıştır. Konvansiyonel IFN'lara polietilen glikol yapısının kovalent olarak ilavesi ile elde edilen Peg-IFN'ların, atılım ve absorpsiyonu azaltılmış, biyolojik aktivitesi artırılmış ve bu nedenle haftada tek doz kullanım imkanı doğmuştur. Gecikmiş atılım, daha güçlü, uzun süreli antiviral etki sağlamaktadır¹. Peg-IFN'ların iki formu mevcuttur: Peg-IFN α -2a, 40 kDa ağırlığında olup böbrekler tarafından metabolize edilirken; 12 kDa ağırlığındaki Peg-IFN α -2b karaciğerde metabolize edilmektedir. "Peg" yapısı inert olup, vücuttan 50-60 günde uzaklaştırılmaktadır. Farklı farmakokinetikleri nedeniyle bu moleküllerin yan etkilerinin ortaya çıkış zamanları da farklı olmaktadır. α -2b'ye bağlı olarak gelişen yan etkiler, bu molekülün hızlı absorpsiyonu sonucu hızlı bir başlangıç gösterir. α -2a'ya bağlı görülen yan etkiler, bu molekülün absorpsiyonu daha yavaş olduğundan genellikle ilk enjeksiyon sonrası gözlenmezken, tedavinin ilk birkaç haftasında yavaş yavaş artarak ortaya çıkar. Trombosit ve nötrofil sayılarındaki düşüş, tedavinin ikinci ayına kadar görülmeyebilir. Uygun izlem, bilhassa doz ayarlaması gerekliliği olabileceği için önemlidir¹.

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarla yapılan çalışmalar, Peg-IFN farmakokinetiğinin belirgin olarak değiştiğini göstermektedir. Peg-IFN α -2a ile yapılan bir çalışmada, atılım fraksiyonunun azaldığı ve yarı ömrünün arttığı gösterilmiştir¹. Diyaliz hastalarında 135 μ g dozunda verilen Peg-IFN α -2a'nın normal böbrek fonksiyonlu hastalarda verilen 180 μ g ile benzer serum konsantrasyonları oluşturduğu görülmüştür. Bu gibi çalışmaların ışığı altında, diyaliz hastalarıyla ilgili olarak Peg-IFN kullanımında α -2a için haftada 135 μ g, α -2b için 0.5-1.0 μ g/kg dozlarının kullanımı uygun görülmüştür¹.

Peg-IFN'lar, kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinde konvansiyonel IFN'lara göre daha etkili ilaçlar olmakla birlikte, diyaliz hastalarında yapılmış kontrollü çalışmalar sınırlıdır. Sporea ve arkadaşları¹⁷, HCV'li 10 diyaliz hastasında Peg-IFN α -2a tedavisini 48 hafta boyunca uygulamışlardır. İki hastada tedavi uyumsuzluğu nedeniyle tedavi kesilmiş, bir hasta serebral hemoraji nedeniyle kaybedilmiş, bir hastada santral venöz kateter ile ilişkili sepsis tablosu gelişmiş ve hastaların %40'ı tedaviyi tamamlayamamıştır. Tedaviyi tamamlayabilen altı hastanın üçünde kalıcı virolojik cevap elde edilmiş olup, sonuçta kalıcı virolojik cevap oranı %30 olmuştur. Hiçbir hastada yan etki nedeniyle

tedavi kesilmesi gerekli olmamıştır¹⁷. Bir başka çalışmada, 24 hafta süreyle Peg-IFN α -2b uygulanan tümü genotip 1 ile enfekte altı kronik HCV hastasında kalıcı virolojik cevap %33 olarak saptanmıştır¹⁸. İshal ve yorgunluk, hastaların tümünde görülen yan etkiler olmuş, ciddi anemi nedeniyle bir hastada kan transfüzyonu gerekliliği doğmuştur. Sadece iki hasta 24 haftalık tedaviyi tamamlayabilmiştir¹⁸. Teta ve arkadaşları¹⁹, üç hastayı Peg-IFN α -2a ile tedavi etmişlerdir. Başlangıç dozu 180 μ g/hafta iken, sitopeni, uykusuzluk, depresyon, kilo kaybı, grip benzeri semptomlar ve kütanöz büllöz lezyonlar gibi sebeplerle iki hastada doz azaltılarak, tedavi 90 μ g/hafta dozla tamamlanmıştır¹⁹. Kökoğlu ve arkadaşlarının²⁰ IFN naiv 12 hastada yaptığı ileriye dönük çalışmada, Peg-IFN α -2a, 135 μ g/hafta olarak 48 hafta boyunca uygulanmış; tedavi sonunda virolojik cevap, hasta grubunda %83.4 iken, kontrol grubunda %7.7 olarak bulunmuştur. Kalıcı virolojik cevap ise bu gruplarda sırasıyla %75 ve %7.7 olarak bildirilmiştir. Tüm hastalarda tedaviye bağlı bir takım yan etkiler olsa da hastaların hepsi tedaviyi tamamlayabilmiştir. En sık görülen yan etkiler, anemi, yorgunluk, trombositopeni ve lökopeni olmuştur²⁰. Covic ve arkadaşları²¹, 78 diyaliz hastasına Peg-IFN α -2a tedavisi uygulamışlar, hastaların %61.5'inde erken virolojik cevap almışlardır. Bununla birlikte hastaların %73.1'inde tedavi uyumsuzluğu ve yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Sadece 21 hasta 48 haftalık tedaviyi tamamlayabilmiş, kalıcı virolojik cevap 11 (%14.1) hastada elde edilebilmiştir²¹. Bu sonuçlar pek ümit verici gözükmemekte ve bu grup hastalarda Peg-IFN α -2a monoterapisinin üstünlüğünü desteklememektedir.

Russo ve arkadaşlarının²² 16 diyaliz hastasını içeren çalışmalarında, dokuz hastalık ilk gruba 1 μ g/kg, yedi hastalık ikinci gruba 0.5 μ g/kg olacak şekilde Peg-IFN α -2b tedavisi verilmiştir. İlk grupta genotip 1 ile enfekte 2 (%22) hastada kalıcı virolojik cevap görülürken, ikinci grupta hiçbir hastada kalıcı virolojik cevap elde edilememiştir. Ciddi yan etkiler nedeniyle ilk grupta 5 (%56) hastada, ikinci grupta 2 (%28) hastada tedavi sonlandırılmıştır. En sık gözlenen yan etki hipertansiyon ve nötropeniyle ilişkilendirilemeyen enfeksiyon olmuştur²². Bir diğer çalışmada Sikole ve arkadaşları²³, 14 kronik HCV'li hemodiyaliz hastasına Peg-IFN α -2a (135 μ g/hafta) uygulamışlar, hastaların dokuzu tedaviyi planlanan sürede tamamlayabilmiştir. Tedavi sonu virolojik cevap 8 (%57) hastada görülürken, iki hastada yetersiz cevap nedeniyle tedavi yarıda kesilmiştir. Bronkopnömoni ve perikardit nedeniyle de iki hastada tedavi kesilirken, bir hasta serebral kanama nedeniyle kaybedilmiştir. En sık yan etkiler grip benzeri semptomlar, miyalji, artralji ve pansitopeni olmuş, kalıcı virolojik cevap %36 oranında saptanmıştır²³. Amarpurkar ve arkadaşları²⁴ kronik C hepatitli altı hemodiyaliz hastasına 24 hafta süreyle Peg-IFN α -2b (1 μ g/kg) vermişler ve hastaların tümü tedaviyi tamamlayabilmiştir. Hastaların %50'si genotip 3, 1 (%16.7)'i genotip 1 ile enfekte olup, tedavi sonu virolojik cevap 5 (%83.3) hastada görülmüştür. Dört hasta bir yıl boyunca izlenmiş, bunların üçünde kalıcı virolojik cevap ortaya çıkmıştır. Sonuçta Peg-IFN tedavide etkili ve güvenilir bulunmuştur²⁴. Kronik hepatit C'li hemodiyaliz hastalarında Peg-IFN'larla ilgili yapılmış klinik çalışmalar Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kronik Hepatit C'li Diyaliz Hastalarında Peg-IFN Tedavisinin Uygulandığı Klinik Çalışmalar

Araştırmacı/Yıl	Hasta sayısı	Peg-IFN tipi	Doz/hafta	Tedavi süresi (hafta)	Kalıcı virolojik cevap (%)	Tedavi kesilme oranı (%)
Sporea/2006 ¹⁷	10	Alfa-2a	180 µg	48	30	40
Teta/2005 ¹⁹	3	Alfa-2a	180 µg	24-48	67	0
Kökoğlu/2006 ²⁰	12	Alfa-2a	135 µg	48	75	0
Covic/2006 ²¹	78	Alfa-2a	135 µg	48	14.1	73.1
Sikole/2007 ²³	14	Alfa-2a	135 µg	48	36	35.7
Chan/2007 ³⁴	6	Alfa-2a	135 µg	48	33.3	66.6
Casanovas/2007 ³⁵	12	Alfa-2a	135 µg	48	25	33
Annicchiarico/2004 ¹⁸	6	Alfa-2b	0.6-1.1 µg/kg	24	33.3	66.6
Russo/2006 ²²	16	Alfa-2b	0.5-1.0 µg/kg	48	0-22	28-56
Amarpurkar/2007 ²⁴	6	Alfa-2b	1.0 µg/kg	24	75	0

Ribavirin

Günümüzde ribavirinin Peg-IFN'larla kombine edilerek kullanılması, normal böbrek fonksiyonlu HCV hastalarının tedavisinde standart tedavi şeklidir. Ancak diyalizle uzaklaştırılamaması ve birikimi sonucu doza bağımlı hemolitik anemiye neden olmasından dolayı, kronik böbrek yetmezliğinde ribavirin kullanımı kontrendikedir^{3,25,26}. Bu konuda yayınlanmış az sayıda çalışma mevcut olmakla beraber, son dönemlerde bu yaklaşımda bir takım değişiklikler olmuştur. Bazı pilot çalışmalarda, konvansiyonel IFN- α ile düşük doz ribavirinin (170-300 mg/gün) 24-48 haftalık kombinasyon tedavisiyle kalıcı virolojik cevap oranları %17-66 olarak bulunmuştur²⁷⁻³⁰.

Bruchfeld ve arkadaşları²⁹, son dönem altı böbrek hastasını konvansiyonel IFN α -2b ve ribavirin ile tedavi etmiş, beş hasta tedavi sonu virolojik cevap gösterirken, kalıcı virolojik cevap bir hastada saptanmıştır. Yan etkiler eritropoetin kullanımına rağmen sık görülmüştür²⁹. Peg-IFN ve ribavirin kombinasyonunun, diyaliz hastalarındaki etkinlik ve güvenliği ile ilgili bir başka çalışmada, altı hemodiyaliz hastasından ikisine ribavirinle birlikte Peg-IFN α -2a 135 µg/hafta, dördüne ribavirinle birlikte Peg-IFN α -2b 50 µg/hafta dozlarında uygulanmış; tedavi süresi genotip 2 ile enfekte hastalar için 24 hafta, genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalar için 48 hafta olarak belirlenmiştir³⁰. Bu çalışmada, ribavirinin plazma düzeyine göre doz ayarlamaları yapılmış; aneminin tedavisi için demir ve yüksek doz eritropoetin kullanılmıştır. Çalışmada kan transfüzyon gerekliliği olmamış, tüm hastalarda virolojik ve biyokimyasal cevap elde edilmiştir³⁰. Kalıcı virolojik cevap ise 3 (%50) hastada görülmüştür. Yan etkilere rastlanma sıklığı yüksek bulunmuş, genç bir hasta koroner ateroskleroza bağlı kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir³⁰.

Tablo II. Kronik Hepatit C'li Diyaliz Hastalarında İnterferon ve Ribavirin Kombinasyon Tedavisinin Uygulandığı Klinik Çalışmalar

Araştırmacı/Yıl	Hasta sayısı	Tedavi şekli	Tedavi süresi (hafta)	Kalıcı virolojik cevap (%)	Anemiye bağlı tedavi kesilme oranı (%)
Mousa/2004 ²⁷	20	IFN + R	24-48	60	0
Bruchfeld/2001 ²⁸	6	IFN + R	28	16.6	0
Bruchfeld/2006 ³⁰	6	Peg-IFN + R	24-48	50	0
Rendina/2007 ³²	35	Peg-IFN + R	24-48	97	2.8

IFN: Konvansiyonel interferon, R: Ribavirin, Peg-IFN: Pegile interferon.

Tan ve arkadaşları³¹ tarafından yapılan bir pilot çalışmada ise, beş hastaya konvansiyonel IFN α -2b ve ribavirin uygulanmış, hastalarda yüksek oranda yan etki görülmüş ve %40'ında tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Tedavi süresince dört hastada virolojik cevap görülmüştür³¹. Rendina ve arkadaşlarının³² 2007 yılında yayınlanan çalışması, kronik hepatit C'li hemodiyaliz hastalarının Peg-IFN α -2a ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edildiği ilk geniş kohort çalışma olması nedeniyle önem taşımaktadır. Bu çalışmada, 35 kronik HCV hastasına genotip 1 ile enfekte olup olmamasına göre Peg-IFN α -2a 135 μ g/hafta ve 200 mg/gün ribavirin 24 veya 48 hafta süreyle birlikte verilmiş ve tedavisiz 35 kişilik kontrol grubu oluşturulmuştur³². Ribavirinin dozu, kan konsantrasyonuna ve kan hemoglobin seviyesine göre yakın takiple ayarlanmıştır. Tedaviyi toplam 30 hasta tamamlayabilmiş; iki hastada transplantasyon nedeniyle, bir hastada ciddi anemi, bir hastada dermatit ve bir hastada tedavi cevapsızlığı nedeniyle tedavi yarıda kesilmiştir. Sonuçta çeşitli sebeplerle tedavi kesilme oranı %14 bulunurken, kalıcı virolojik cevap kombinasyon tedavisi alan grupta kontrol grubuyla kıyaslandığında sırasıyla %97 ve %0 bulunmuştur³². Bu çalışma, kombinasyon tedavisiyle kronik HCV hastalarında yüksek kalıcı cevap oranı elde edilmesi ve bu hasta grubunda ribavirinin yakın izlemle uygulanabilirliğini vurgulaması açısından dikkate değerdir³². Kombinasyon tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo II'de görülmektedir.

Yapılan tüm klinik çalışmalar, ribavirinin diyaliz hasta grubunda son derece dikkatli ve kontrollü olarak IFN'larla kombine şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu tedavinin uygulanacağı hastalarda kan hemoglobin değerlerinin yakın takibi, eritropoezisin uygun şekilde desteklenmesi ve hastaların kardiyovasküler durumunun tedavi öncesi değerlendirilmesi gerekmektedir^{30,33}.

SONUÇ

Kronik hepatit C'li hemodiyaliz hastalarında tedavinin temelini IFN'lar oluşturmaktadır. Bu hastalarda tedaviye olan cevaplar, böbrek fonksiyonu normal olan HCV hastalarına göre daha iyi olmakla birlikte, tedaviyle ilişkili bazı yan etkilerin daha sıklıkla görülebileceği ve IFN'ların düşük doz olarak verilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kronik HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarında Peg-IFN'ların, normal böbrek fonksiyonlu kronik HCV hastalarında olduğu gibi başarıyla kullanılabile-

çeğini destekler niteliktedir. Ribavirinin ise bu hastalarda kullanımı, halen az sayıda klinik çalışmayla sınırlıdır. Son yapılan bir kohort çalışmasının³² sonuçları, ribavirinin IFN'larla kombine olarak kullanılabileceğini göstermiş olmakla birlikte, hemodiyaliz hastalarında HCV tedavisiyle ilgili ümit vadeden bu gibi sonuçları destekleyecek daha geniş, prospektif, kontrollü ve çok merkezli çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Koksall I. Pegylated interferon for treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 575-80.
2. Liu CH, Liu CJ, Kao JH, et al. Interferon-based therapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: progress and challenges. *Nephrology* 2007; 12: 8-10.
3. Kes P, Jukic NB. Hepatitis C in dialysed patients-What is the optimal treatment? *Kidney Blood Pres Res* 2007; 30: 156-61.
4. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, et al. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1896-902.
5. Okuda K, Yokosuka O. Natural history of chronic hepatitis C in patients on hemodialysis: a case-control study with 4-23 years of follow-up. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2209-12.
6. Pedroso S, Martins L, Fonseca I, et al. Impact of hepatitis C virus on renal transplantation: association with poor survival. *Transplant Proc* 2006; 38: 1890-4.
7. Meyers CM, Leonard LB, Stehman-Breen CO, et al. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 631-57.
8. Polenakovic M, Dzekova P, Sikole A, et al. Hepatitis C in dialysis patients. *Prilozi* 2007; 28: 239-65.
9. Poordad FF, Fabrizi F, Martin P. Hepatitis C infection associated with renal disease and chronic renal failure. *Semin Liver Dis* 2004; 24(Suppl 2): 69-77.
10. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who respond less well? *Ann Intern Med* 2004; 140: 370-81.
11. Yu ML, Chuang WL, Chen SC, et al. Changing prevalence of hepatitis C virus genotypes: molecular epidemiology and clinical implications in the hepatitis C virus hyperendemic areas and tertiary referral center in Taiwan. *J Med Virol* 2001; 65: 58-65.
12. Fabrizi F, Martin P, Bunnapradist S. Treatment of chronic viral hepatitis in patients with renal disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 655-70.
13. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, et al. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1071-81.
14. Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, et al. Efficacy of prolonged interferon therapy for patients with chronic hepatitis C with HCV-genotype 1b and high virus load. *J Gastroenterol* 2003; 2: 158-63.
15. Grgurevic I, Vince A, Buljevac M, et al. Efficacy of interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients: two therapeutic protocols compared. *Nephron Clin Pract* 2006; 103: c8-11.
16. Urbanek P, Tesar V, Prochazkova-Francisci E, et al. Treatment of early diagnosed HCV infection in hemodialysed patients with interferon alfa. *Treatment of hepatitis C. Blood Purif* 2004; 22: 344-50.
17. Sporea I, Popescu A, Sirli R, et al. Pegylated interferon alpha-2a treatment for chronic hepatitis C in patients on chronic hemodialysis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4191-4.
18. Annicciarico BE, Siciliano M. Pegylated interferon alpha-1b monotherapy for haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 17.
19. Teta D, Luscher BL, Gonvers JJ, et al. Pegylated interferon for the treatment of hepatitis C virus in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 991-3.
20. Kokoglu OF, Ucmak H, Hosoglu S et al. Efficacy and tolerability of pegylated interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 575-80.

21. Covic A, Maftei ID, Mardare NG, et al. Analysis of safety and efficacy of pegylated interferon alpha-2a in hepatitis C virus-positive hemodialysis patients: results from a large, multicenter audit. *J Nephrol* 2006; 19: 794-801.
22. Russo MW, Ghalib R, Sigal S, et al. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 437-43.
23. Sikole A, Dzekova P, Selja N, et al. Treatment of hepatitis C in hemodialysis patients with pegylated interferon alpha-2a as monotherapy. *Renal Failure* 2007; 29: 961-6.
24. Amarpurkar DN, Patel ND, Kirpalani AL, et al. Monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for chronic hepatitis C infection in patients undergoing hemodialysis. *Trop Gastroenterol* 2007; 28: 16-8.
25. Tang S, Lai KN. Chronic viral hepatitis in hemodialysis patients. *Haemodialysis Int* 2005; 9: 169-79.
26. Heatcote J, Main J. Treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat* 2005; 12: 223-35.
27. Mousa DH, Abdalla AH, Al-Shoail G, et al. Alpha-interferon with ribavirin in the treatment of hemodialysis patients with hepatitis C. *Transplant Proc* 2004; 36: 1831-4.
28. Bruchfeld A, Stahle L, Andersson J, et al. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection-A pilot study. *J Viral Hepat* 2001; 8: 287-92.
29. Bruchfeld A, Stahle L, Andersson J, et al. Interferon and ribavirin therapy in dialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1729.
30. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, et al. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in hemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006; 13: 316-21.
31. Tan AC, Brouwer JT, Glue P, et al. Safety of interferon and ribavirin therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C: results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 193-5.
32. Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007; 46: 768-74.
33. Kalia H, Lopez PM, Martin P. Treatment of HCV in patients with renal failure. *Arch Med Res* 2007; 38: 628-33.
34. Chan TM, Ho SK, Tang CS, et al. Pilot study of pegylated interferon alpha-2a in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Nephrology* 2007; 12: 11-7.
35. Casanovas TT, Baliellas C, Llobet M, et al. Preliminary results of treatment with pegylated interferon alpha-2a for chronic hepatitis C virus in kidney transplant candidates on hemodialysis. *Transplant Proc* 2007; 39: 2125-7.