

# “Pegylated” İnterferonlar ve Klinik Kullanımı

Alpay AZAP\*, İsmail BALIK\*

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

İnterferonlar (IFN), 1957 yılında keşfedilmelerinden itibaren, organizmada oynadıkları rolleri aydınlatılan ve bu sayede giderek klinik kullanımları yaygınlaşan sitokinlerdir. IFN'lerin klinik kullanımlarına zemin sağlayan üç temel etkileri vardır: Antiviral etki, immünomodülatör etki ve antiproliferatif etki.

## Antiviral Etki

IFN'ler virüsün hücre içine girişini ve viral RNA ile protein sentezini inhibe ederler. Bir hücre virüsle infekte olunca IFN genleri aktive olur ve ekstraselüler sıvıya IFN salınır. Buradan yayılarak diğer hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerine bağlanırlar ve antiviral etkiyi başlatırlar. IFN-reseptör kompleksi, antiviral genleri aktive ederek antiviral maddelerin üretimi ile virüs replikasyonunun baskılanmasını sağlar. Ayrıca, noninfekte hücreler de infeksiyondan korunur. IFN'ler, hücre içinde antiviral prosedürü, bazı hücre içi enzim konsantrasyonlarını artırarak indüklerler. Bunlardan oligoadenil sentetaz, endonükleaz aktivasyonuna neden olarak viral RNA'nın tahribatına, proteinkinaz ise fosforilasyon yoluyla protein sentezinin azalmasına neden olur. Özetle IFN, viral infeksiyonu sınırlar, yayılmasını önler<sup>[1]</sup>.

## Pegylated Interferons and Their Use in Clinical Practice

**Key Words:** Pegylation, Interferon, Chronic hepatitis, Cancer, Pegylated interferons

**Anahtar Kelimeler:** Pegilasyon, İnterferon, Kronik hepatit, Kanser, “Pegylated” interferonlar

## İmmünomodülatör Etki

IFN'lerin immün sisteme çeşitli etkileri vardır; hücrel immünite ve antikor sentezini düzenleme, antijenlerin ekspresyonu ve tanınmasını artırma, “natural killer” hücre aktivitesini artırma. IFN'lerin belki de en önemli immünoregülatör etkisi, hücre yüzeyindeki majör histokompatibilite (MHC) antijenlerinin ekspresyonunu arttırmasıdır. Bir örnekle bu etkinin, hepatit B infeksiyonunda nasıl işlediğini açıklamak yararlı olacaktır.

IFN, hepatosit yüzeyinde MHC sınıf I moleküllerini artırarak infekte hepatositin yüzeyindeki virüs antijenlerinin sitotoksik T hücreleri tarafından tanınmasını ve infekte hepatositin yok edilmesini sağlar. IFN yokluğunda infekte hepatosit tanınmamakta ve dolayısıyla yok edilemediğinden infeksiyon eradike edilememektedir. Yani bir nevi immüntolerans olmaktadır. Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonunun kronikleşmesinden sorumlu mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, genetik ya da edinsel IFN üretiminde bir defekt olması en önemli nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Gerçekten de HBsAg taşıyıcılarında, kronik HDV ve hepatit C virüsü (HCV) hepatitlerinde endojen IFN üretim defekti tespit edilmiştir<sup>[1]</sup>.

## Antiproliferatif Etki

IFN'ler, normal hücrede reversibl, neoplazik hücrede irreversibl sitostaz yaparlar. Onkojen virüslerin transforme edici etkisini inhibe ederler. Birden fazla

mekanizmaya bağılı oluşan antiproliferatif etki ile, HBV'ye bağılı hepatoselüler karsinom gelişmesini önleyebilirler<sup>[1]</sup>.

IFN'lerin klinik kullanım alanları giderek genişlemektedir. "Hairycell" lösemi, kronik miyelositer lösemi (KML), AIDS, Kaposi sarkomu, Juvenil larengeal papillomatöz, kondiloma akuminata ve kronik viral hepatitler gibi çeşitli hastalıklarda kullanılmaktadır<sup>[2]</sup>.

IFN'ler, geniş biyolojik aktiviteye sahip doğal proteinlerdir. Çeşitli indükleyicilerin varlığında salgılanırlar; viral infeksiyonlar, kimyasal IFN uyarıcıları (poliriboinisik asit, fitohemaglutinin), *Corynebacterium parvum*, bakteri endotoksinleri vs. En potent indükleyici çift zincirli RNA (dsRNA)'dır. IFN'ler türe özgü (sadece oluştukları canlıya etkili), birçok etkisi olan, son derece potent sitokinlerdir. Üç ana tipe ayrılırlar<sup>[1,2]</sup>.

**1. Alfa IFN:** Çoğunlukla monositler ve transforme B lenfositler tarafından bazı antijenler ve virüslerin uyarısıyla üretilir. Aktiviteleri birbirine benzeyen, her biri farklı bir gen tarafından kodlanan 30 kadar alt tipi (IFN- $\alpha$ 2a, IFN- $\alpha$ 2b...) vardır. Klinik kullanımı en yaygın IFN'dir.

**2. Beta IFN:** Virüsler ve poliribonükleotidlerin uyarısıyla fibroblastlardan salgılanır. Tek tipi vardır. Alfa ve beta IFN'lerin aminoasitlerinden üçte biri aynı pozisyonlarda bulunur. Bu yapısal yakınlığı nedeniyle, hücre yüzeyindeki reseptörleri ortaktır ve etkileri de (antiviral ve immünomodülatör) birbirine benzer.

**3. Gama IFN:** Antijen veya fitohemaglutinin gibi mitojenlerin uyarısıyla T-lenfositlerince salgılanır. Antijenik ve kimyasal yapısı, reseptörü, alfa ve beta IFN'den farklıdır, stabilitesi daha düşüktür. Alfa ve beta IFN'ye göre immünomodülatuar etkisi daha fazla, antiviral etkisi ise daha azdır. Daha toksiktir. Alfa ve gama IFN kombinasyonunun, tek başına alfa IFN'ye göre ilave bir antiviral etkisi olmadığı gibi yan etkisi de daha fazladır<sup>[1]</sup>.

IFN'lerin antiviral etkileri dolaylıdır: IFN'ler etki ettikleri hücrede viral transkripsiyonu çeşitli basamaklarda inhibe eden hücresel proteinlerin [örneğin; protein kinaz (PRK), 2'-5' oligoadenilat sentetaz (OAS) vb.] sentezini indüklerler<sup>[2]</sup>.

Bu etkileri nedeniyle IFN'ler çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar. IFN- $\alpha$  kronik hepatit B, kronik hepatit C, kondiloma akuminata, HIV ile infekte kişilerde gelişen Kaposi sarkomu ve çeşitli malign hastalıkların (malign melanom, renal hücreli karsinom, kronik miyeloid lösemi vb.) tedavisinde,

IFN- $\beta$  multipl skleroz tedavisinde, IFN- $\gamma$  ise kronik granüloamatöz hastalık tedavisinde kullanılmaktadır. Bu klinik endikasyonlar içinde en ön planda olan şüphesiz kronik viral hepatitlerde IFN- $\alpha$  kullanımınıdır. Bu makalede de pegile IFN'lerin daha çok bu kullanımları üzerinde durulacaktır.

Hangi endikasyonla kullanılırlarsa kullanılınsınlar IFN'lerin kullanımını sınırlayabilen önemli yan etkileri bulunmaktadır. Bunlar; enjeksiyon sonrasında gelişen ateş, titreme, baş ağrısı, kas-eklem ağrıları ve bitkinlikle karakterli grip benzeri semptomlar, kemik iliği baskılanması, nöropsikiyatrik semptomlar (depresyon, intihar girişimi, davranış bozuklukları vb.), dermatolojik yan etkiler (alopesi, vitiligo vb.), otoimmün hastalıklar (tiroidit, otoantikör oluşumu vb.), kardiyak yan etkiler (kardiyomiyopati, aritmiler), renal yan etkiler (interstisyel nefrit, proteinüri vb.) ve hepatotoksisite olarak özetlenebilir. Bu yan etkiler hasta uyumunu bozmakta, doz azaltılması ve hatta tedavinin kesilmesine neden olabilecek kadar şiddetli olabilmektedir. Yan etkilerin azaltılarak hasta uyumunun sağlanması tedavinin başarısını da etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Çeşitli çalışmalarda hastanın tolere edememesi nedeniyle kronik hepatit tedavisinin sonlandırılma oranı %3.8-27.1 olarak bildirilmektedir<sup>[3,4]</sup>. HIV infeksiyonu üzerine yapılan klinik çalışmalar, sürekli ve kararlı antiviral ajan konsantrasyonunun virüs üzerinde ve dolayısıyla neden olduğu hastalığın tedavisinde daha etkili olduğunu göstermiştir<sup>[5]</sup>. Virüsü sürekli olarak baskılayan ilaç konsantrasyonu viral replikasyon hızını düşürdüğü gibi özellikle HIV ve HCV gibi plazma yarı ömrü kısa ve viral turnover hızı yüksek virüslerde viral mutasyon riskini azaltarak direnç gelişimini önlemektedir<sup>[6]</sup>. IFN'lerin farmakokinetik özellikleri geliştirilerek daha az sayıda enjeksiyonla daha uzun süre kararlı serum konsantrasyonu elde etmenin, hem yan etkileri azaltarak hasta uyumunu sağlayacağı hem de antiviral etkinliği artırarak tedavi başarısını arttıracığı fikri, uzun etkili IFN moleküllerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalara kaynaklık etmiştir. "Pegylated" IFN'ler bu çalışmalar sonucunda geliştirilmişlerdir.

### PEGİLASYON NEDİR?

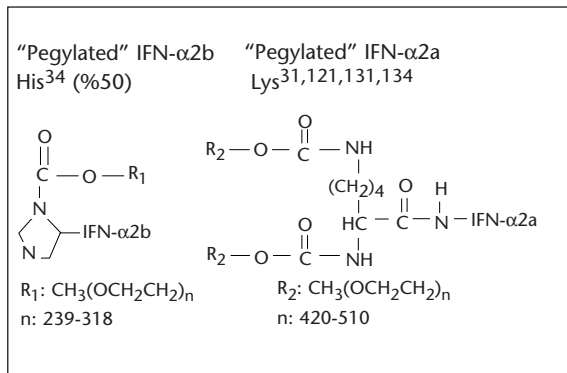
Pegilasyon bir protein molekülünün mono-metoksi polietilen glikol (PEG) molekülüne kovalen olarak bağlanması işlemidir. Bu işlem, proteinin molekül ağırlığını ve Stokes yarıçapını arttırır. Böylelikle tedavi amacıyla kullanılacak olan proteinin serum yarı ömrü uzar, proteolize dayanıklı hale gelir ve an-

tijenitesi azalır<sup>[7]</sup>. Pegilasyon bugüne kadar interlökin (IL)-2, adozin deaminaz, L-asparaginaz, granülo-sit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve insan büyüme hormonu gibi çeşitli moleküllere uygulanmış ve tedavide başarıyla kullanılmaları sağlanmıştır<sup>[8]</sup>.

Pegilasyon işleminde iki konu önem taşır: PEG protein konjugatının boyutu ve PEG molekülünün hangi spesifik aminoasite konjuge edileceği. PEG protein konjugatının moleküler boyutu Stokes yarıçapı ile ölçülür ve Stokes yarıçapı arttıkça molekülün glomerüler filtrasyonu düşer. Böylelikle serum yarı ömrü uzar. Aynı durum konjugatın molekül ağırlığı için de söz konusudur. 5 kDa ağırlığındaki PEG molekülü renal filtrasyonla kolayca atılabilirken, 20 kDa ağırlığındaki molekül neredeyse hiç renal filtrasyona uğramaz<sup>[7]</sup>.

Pegilasyonun önemli bir dezavantajı, konjuge edilen proteinin spesifik biyolojik aktivitesinin azalmasına neden olmasıdır. Aktivitedeki azalma konjuge edilen PEG molekülü sayısı ve büyüklüğüyle orantılıdır<sup>[7]</sup>. Örneğin; GM-CSF'ye birden fazla sayıda PEG molekülünün eklenmesi, GM-CSF'nin etkisini tamamen kaybetmesine neden olmaktadır.

Pegilasyon işlemi plazma yarı ömrünü uzatmak üzere IFN'lere de uygulanmıştır. Bugün için klinik kullanım aşamasında olan pegile edilmiş iki IFN molekülü (PEG-IFN- $\alpha$ 2b ve PEG-IFN- $\alpha$ 2a) bulunmaktadır. "Pegylated" IFN- $\alpha$ 2b, IFN- $\alpha$ 2b'nin 34. pozisyonundaki Histidin aminoasitine, 12 kDa ağırlığında tek zincirli bir mono-metoksi PEG molekülüne konjugasyonu ile oluşturulmuştur (Şekil 1). "Pegylated" IFN- $\alpha$ 2a ise, IFN- $\alpha$ 2a'nın dört majör pozisyonel izomer (Lys<sup>31</sup>, Lys<sup>121</sup>, Lys<sup>131</sup>, Lys<sup>134</sup>) içeren 40 kDa ağırlığında dallı mono-metoksi PEG molekülüne konjugasyonu ile oluşturulmuştur (Şekil 1).



Şekil 1. "Pegylated" IFN- $\alpha$ 2a ve "pegylated" IFN- $\alpha$ 2b'nin kimyasal yapısı<sup>[7]</sup>.

Pegilasyon işlemi sayesinde IFN- $\alpha$ 2b'nin serum yarı ömrü yedi-dokuz saatten 40 saate çıkarken, IFN- $\alpha$ 2a'nın altı-dokuz saat olan serum yarı ömrü 72-96 saate çıkar<sup>[8,9]</sup>. "Pegylated" IFN- $\alpha$ 2b'nin in vitro spesifik antiviral etkinliği IFN- $\alpha$ 2b'ye kıyasla %28, "Pegylated" IFN- $\alpha$ 2a'nın in vitro spesifik antiviral etkinliği IFN- $\alpha$ 2a'ya kıyasla %7 daha fazla olarak bulunmuştur<sup>[7]</sup>. "Pegylated" IFN- $\alpha$ 'nın bu iki formunun in vitro antiviral etkinliklerinin farklı olmasının sebebi PEG moleküllerinin boyutlarının ve konjugasyonun yapıldığı bölgenin (His<sup>34</sup>, Lys<sup>31,121,131,134</sup>) farklı olmasıdır. Konjugasyonun Lizin üzerinden yapılması, Histidin üzerinden yapılmasına göre aktiviteyi daha çok düşürmektedir. Bunun nedeni Lizin konjugasyonunun IFN-reseptör ilişkisini bozması veya Histidin konjugasyonunun in vivo daha çabuk depepile olarak serbest IFN- $\alpha$ 'nın daha çok aktivite göstermesini sağlaması olabilir<sup>[7]</sup>.

"Pegylated" IFN- $\alpha$ 2b'nin in vitro etkinliği araştırılırken, pegile formun Amerikan Biyolojik Standartlar ve Kontrol Ulusal Enstitüsü'nün önerdiği şekilde kalibre edildiğinde, antiviral sitopatik etki, hücre proliferasyonunun engellenmesi, doğal öldürücü ve lenfokinle aktive olan öldürücü hücrelerin aktivasyonu ve MHC sınıf I molekül ekspresyonunun upregülasyonu etkinliğinin IFN- $\alpha$ 2b'den farklı olmadığı gözlenmiştir. Eşdeğer dozlarda uygulandığında, viral replikasyonu önleyen hücresel protein (PRK, 2'-5'OAS) sentezini IFN- $\alpha$ 2b ile aynı düzeyde arttırdığı tespit edilmiştir<sup>[7]</sup>.

## "PEGYLATED" İNTERFERONLARIN KLİNİK KULLANIMI

"Pegylated" IFN'lerin geliştirilmesi ve klinik kullanıma girmesi, IFN'lerin kullanıldığı endikasyonların tamamında aynı etkinlik ve güvenilirlikle kullanımlarının söz konusu olup olmayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Teorik olarak "pegylated" IFN'ler sadece yarı ömrü uzatılmış IFN formları olarak görülse de, yukarıda belirtildiği gibi pegilasyon işleminin, uygulandığı proteinin etkilerini değiştirebilme potansiyeli bulunmaktadır. Bu nedenle "pegylated" IFN'lerin etkinlik ve güvenilirliklerinin bütün endikasyonlar için ayrı ayrı geniş klinik çalışmalarla araştırılması gerekmektedir. Bu klinik çalışmalar özellikle kronik hepatit C tedavisi üzerinde yoğunlaşmıştır.

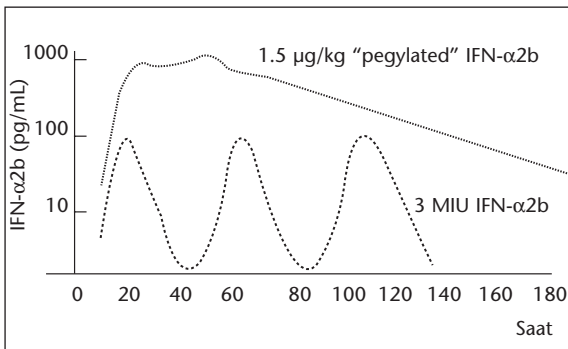
### Kronik Hepatit C Tedavisinde "Pegylated" IFN- $\alpha$ 2b ile Yapılan Çalışmalar

Kompanse kronik hepatit C'li 58 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, "pegylated" IFN- $\alpha$ 2b'nin serum klerensi IFN- $\alpha$ 2b'den 10 kat daha uzun sürede

gerçekleşirken, enjeksiyon yerinden absorpsiyon süresi ve dağılım hacminde belirgin bir farklılık tespit edilememiştir<sup>[10]</sup>. "Pegylated" İFN'nin maksimum serum konsantrasyonu 48-72 saat devam ettikten sonra yavaş bir eliminasyon ile 160 saat sonra serum konsantrasyonu 100 pg/mL'nin altına düşmektedir (Şekil 2). Uygulamanın birinci ve dördüncü haftalarındaki farmakokinetik değerler karşılaştırıldığında "pegylated" İFN- $\alpha$ 2b'nin kayda değer bir birikim göstermediği, hematolojik yan etkiler gözlenen hastalarda tedavinin kesilmesinin ardından bir hafta içinde hücrelerin normal sayılarına ulaştığı tespit edilmiştir<sup>[9]</sup>. İFN büyük oranda (%70-80) renal yolla elimine edilirken, "pegylated" İFN'nin %30'u bu yolla elimine edilir. Kalan kısmın hücresel İFN reseptörlerine bağlanma ve nonspesifik hepatik metabolizma yoluyla elimine olduğu düşünülmektedir<sup>[9]</sup>.

Daha yüksek konsantrasyonda ve sürekli İFN maruziyetine karşın "pegylated" İFN- $\alpha$ 2b'nin İFN kadar tolere edildiği bildirilmiştir. "Pegylated" İFN- $\alpha$ 2b'nin vücut ısısını arttırdığı, serum neopterin ve 2'-5'OAS konsantrasyonunu arttırdığı, trombosit ve lökosit sayısını (özellikle nötrofilleri) düşürdüğü, ancak bu etkilerin İFN- $\alpha$ 2b ile aynı olduğu bildirilmiştir<sup>[9,10]</sup>. Aynı çalışmada hastalar haftada bir kez 0.035-2  $\mu$ g/kg dozda "pegylated" İFN- $\alpha$ 2b veya haftada üç kez 3 MIU İFN- $\alpha$ 2b almak üzere randomize edilmiş ve etkinlik araştırılmıştır. Haftada bir kez 0.5-2  $\mu$ g/kg "pegylated" İFN uygulanan hastalarda 24 haftalık tedavi ve ardından dört haftalık takip periyodu sonunda HCV-RNA baskılanma oranı İFN- $\alpha$ 2b uygulanan hastalarla aynı veya daha yüksek bulunmuştur. Yanıt oranının "pegylated" İFN dozu arttıkça arttığı, güvenilirliğin İFN- $\alpha$ 2b uygulanan grupla karşılaştırılabilir düzeyde olduğu tespit edilmiştir<sup>[10]</sup>.

Uluslararası, randomize, çift-kör, aktif kontrollü, 1219 kronik hepatit C'li hastanın dahil edildiği doz çalışmasında aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur<sup>[11]</sup>.



Şekil 2. "Pegylated" İFN- $\alpha$ 2b ve İFN- $\alpha$ 2b'nin konsantrasyon zaman eğrileri<sup>[9]</sup>.

Hastaların %70'i HCV genotip 1 ile infekte ve yüksek tedavi öncesi viral RNA düzeylerine (%75'i > 2 milyon kopya/mL) sahip bulunmuştur. Hastalar haftada bir kez 0.5  $\mu$ g/kg, 1  $\mu$ g/kg ve 1.5  $\mu$ g/kg dozda "pegylated" İFN- $\alpha$ 2b, haftada üç kez 3 MIU dozda İFN- $\alpha$ 2b uygulanmak üzere randomize edilerek, 48 haftalık tedavi periyodunun ardından 24 hafta tedavisiz olarak takip edilmişlerdir. "Pegylated" İFN- $\alpha$ 2b her üç dozda da iyi tolere edilmiş, hastaların %9-11'inde tedaviyi kesmek gerekmiştir. Tedavi kesilme oranı İFN- $\alpha$ 2b grubunda %6'dır. "Pegylated" İFN- $\alpha$ 2b'ye bağlı yeni veya beklenmeyen bir yan etki gözlenmezken, 1  $\mu$ g/kg ve 1.5  $\mu$ g/kg doz uygulanan hastalarda ateş, İFN- $\alpha$ 2b uygulananlara kıyasla daha sık (sırasıyla %44 ve %45'e karşılık %31) görülmüştür. Enjeksiyon bölgesinde inflamasyon görülme oranı "pegylated" İFN gruplarında %40-44 iken, standart İFN grubunda %16'dır. Tedavi (48 hafta) sonu virolojik yanıt (saptanamaz düzeyde HCV-RNA) oranı her üç "pegylated" İFN- $\alpha$ 2b grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (0.5  $\mu$ g/kg grubunda p= 0.001, 1  $\mu$ g/kg grubunda p= 0.04, 1.5  $\mu$ g/kg grubunda p< 0.001). En yüksek virolojik yanıt oranı haftada bir kez 1.5  $\mu$ g/kg "pegylated" İFN uygulanan hasta grubunda elde edilmiştir. Tedavi sonrası kalıcı virolojik yanıt (izleme dönemi sonrasında saptanamaz düzeyde HCV-RNA) 1  $\mu$ g/kg ve 1.5  $\mu$ g/kg doz "pegylated" İFN- $\alpha$ 2b uygulanan grupta İFN- $\alpha$ 2b grubundan iki kat fazla (sırasıyla %25 ve %23'e karşılık %12, p< 0.001) bulunmuştur.

"Pegylated" İFN- $\alpha$ 2b'nin bölünmüş dozlarının etkinliğini araştırmak üzere yapılan bir başka çalışmada hastalar haftada bir kez 1.5  $\mu$ g/kg, iki kez 0.75  $\mu$ g/kg ve üç kez 0.5  $\mu$ g/kg "pegylated" İFN- $\alpha$ 2b ve haftada üç kez 3 MIU İFN- $\alpha$ 2b almak üzere randomize edilmiştir<sup>[12]</sup>. Tedavi yanıtı 12. hafta sonunda serum HCV-RNA titresindeki azalmaya bakılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada bölünmüş dozlarda "pegylated" İFN uygulanmasının haftada bir kez uygulanmaya kıyasla ek bir fayda sağlamadığı gibi elde edilen yanıtın yalnızca haftada bir kez 1.5  $\mu$ g/kg doz uygulanan hastalarda, standart İFN- $\alpha$ 2b uygulananlara kıyasla anlamlı olarak daha iyi olduğu (p< 0.05) bulunmuştur. Yan etki profili açısından da haftada bir kez uygulamayla bölünmüş doz uygulamasının farklı olmadığı gözlenmiştir.

"Pegylated" İFN ile ribavirin kombinasyonunun etkinliği ve güvenilirliğini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır. Bununla ilgili olarak 1530 kompanse kronik hepatit C'li hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır<sup>[13]</sup>: Has-



olarak 48 hafta süreyle haftada üç kez 3 MIU IFN- $\alpha$ 2b ile birlikte 1000-1200 mg/gün ribavirin, 48 hafta süreyle haftada bir kez "pegylated" IFN- $\alpha$ 2b 1.5  $\mu$ g/kg ile birlikte 800 mg/gün ribavirin, dört hafta süreyle haftada bir kez "pegylated" IFN- $\alpha$ 2b 1.5  $\mu$ g/kg ardından 44 hafta süreyle 0.5  $\mu$ g/kg "pegylated" IFN- $\alpha$ 2b ile birlikte 48 hafta süreyle 1000-1200 mg/kg ribavirin almak üzere randomize edilmiştir. Yan etki profili bütün gruplarda birbirine yakın bulunmuştur. Grip benzeri semptomlar ve enjeksiyon yerine bağlı reaksiyonlar 1.5  $\mu$ g/kg "pegylated" IFN- $\alpha$ 2b kullanan grupta daha sık görülmüştür. Yan etki nedeniyle tedavi kesilme oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Anemi nedeniyle doz azaltma ihtiyacı 1.5  $\mu$ g/kg "pegylated" IFN kullanan grupta %9 iken, standart IFN kullanan grupta %13 olarak gerçekleşmiştir. Yüksek doz (1.5  $\mu$ g/kg) "pegylated" IFN- $\alpha$ 2b kullanan grupta uzamış virolojik yanıt oranı, düşük doz (0.5  $\mu$ g/kg) "pegylated" IFN- $\alpha$ 2b ve standart IFN- $\alpha$ 2b kullanan gruplardan belirgin olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Özellikle HCV genotip 1 ile infekte hastalarda yüksek doz "pegylated" IFN'nin etkisi daha belirgin olmuştur. Sonuç olarak; "pegylated" IFN- $\alpha$ 2b, ribavirin ile doza bağlı sinerjik antiviral etki göstermektedir. İki ilaç arasında olumsuz bir etkileşim de tespit edilmemiştir.

### **Kronik Hepatit C Tedavisinde "Pegylated" IFN- $\alpha$ 2a ile Yapılan Çalışmalar**

"Pegylated" IFN- $\alpha$ 2a'nın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ilk olarak çift-kör bir çalışmada, sağlıklı erişkinlerde artan dozlar (45  $\mu$ g, 135  $\mu$ g, 270  $\mu$ g) kullanılarak araştırılmıştır<sup>[14]</sup>. Tek doz uygulamanın ardından 3 MIU IFN- $\alpha$ 2a ile karşılaştırıldığında maksimum serum konsantrasyonuna ulaşılma süresi yedi kat, serum yarılanma ömrü 10 kat uzamıştır. Serum 2'-5'OAS konsantrasyonu hem standart hem de "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a uygulamasından sonra artış gösterirken, "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a'da artış daha uzun süre sebat etmiştir.

"Pegylated" IFN- $\alpha$ 2a'nın farmakokinetik özelliklerinin araştırıldığı bir başka klinik çalışmada, kronik hepatit C'li 39 hastaya 48 hafta boyunca, haftada bir kez 135  $\mu$ g/kg veya 180  $\mu$ g/kg dozda "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a uygulanmıştır<sup>[15]</sup>. Bir hafta boyunca yeterli serum konsantrasyonlarının sağlandığı, kararlı durum konsantrasyonlarına beş-sekiz haftada ulaşıldığı tespit edilmiştir.

"Pegylated" IFN- $\alpha$ 2a'nın, "pegylated" IFN- $\alpha$ 2b'den farklı olarak karaciğer üzerinden elimine edildiği, renal yetmezlikte farmakokinetik özelliklerinin etkilenmediği bildirilmiştir<sup>[16]</sup>.

"Pegylated" IFN- $\alpha$ 2a'nın optimal dozunu belirlemek üzere yapılan bir diğer çalışmada, 159 hasta 48 hafta süreyle, haftada bir kez 45, 90, 180 ve 270  $\mu$ g/kg "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a ve haftada üç kez IFN- $\alpha$ 2a almak üzere randomize edilmiş, tedavi bitiminden sonra 24 haftalık takip periyodunun ardından HCV-RNA tayini yapılarak uzamış virolojik yanıt değerlendirilmiştir<sup>[10]</sup>. Haftada üç kez 3 MIU IFN- $\alpha$ 2a uygulanan grupta kalıcı virolojik yanıt oranı %3 olarak gerçekleşmiştir. Bununla karşılaştırıldığında haftada bir kez 45  $\mu$ g/kg "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a uygulanan grupta uzamış virolojik yanıt oranı %10 (anlamlı fark yok), 90  $\mu$ g/kg uygulanan grupta %30 ( $p = 0.009$ ), 180  $\mu$ g/kg uygulanan grupta %36 ( $p = 0.0006$ ) ve 270  $\mu$ g/kg uygulanan grupta %29 ( $p = 0.004$ ) olarak bulunmuştur. Yan etki profili ve ağırlık derecesi bütün gruplarda birbirine benzerdir. Ancak 270  $\mu$ g/kg uygulanan grupta doz değişikliği ihtiyacı diğer gruplara göre belirgin olarak daha fazla olmuştur (%49). Buradan yola çıkılarak "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a için optimal dozun haftada bir kez 180  $\mu$ g/kg olduğu öne sürülmüştür.

"Pegylated" IFN- $\alpha$ 2a'nın etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı çok merkezli ve 531 hastayı içeren bir çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır<sup>[4]</sup>. Hastalar 48 hafta boyunca haftada bir kez subkütan olarak 180  $\mu$ g/kg "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a ve ilk 12 hafta haftada üç kez 6 MIU, sonraki 36 hafta haftada üç kez 3 MIU IFN- $\alpha$ 2a almak üzere randomize edilmiş ve 48. haftada tedaviye virolojik yanıt açısından, 72. haftada kalıcı virolojik yanıt (tespit edilemez düzeyde,  $< 100$  kopya/mL, HCV-RNA) açısından değerlendirilmişlerdir. Kırksekizinci haftada virolojik yanıt oranı "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a alan grupta %69 iken, IFN- $\alpha$ 2a alan grupta %28 olarak gerçekleşmiştir ( $p = 0.001$ ). Kalıcı virolojik yanıt ise sırasıyla %39 ve %19 olarak bulunmuştur ( $p = 0.001$ ). Her iki grupta yan etki sıklığı ve ağırlık derecesi benzer bulunmuştur. Tedavi sırasında "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a alan grupta 12 hastada, IFN- $\alpha$ 2a alan grupta ise dört hastada nötrofil sayısı 500'ün altına düşmüş, sırasıyla %11 ve %7 hastada bu nedenle doz azaltımı gerekmiş, ancak hastaların hiçbirinde nötropeniye bağlı bir komplikasyon gelişmediği gibi, hiçbir hastada nötropeni nedeniyle tedavi kesilmemiştir. "Pegylated" IFN- $\alpha$ 2a grubunda bir hastada tedavi anemi nedeniyle kesilmiştir. Tedavinin yan etkiler nedeniyle kesilme oranları "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a alan grupta %7 iken, standart IFN- $\alpha$ 2a olan grupta %10 olarak gerçekleşmiştir. Aynı çalışmada multipl lojistik regresyon analizi ile kalıcı virolojik yanıtı etkileyen faktörler belirlenmiştir. Buna göre; HCV genotip 1 dışın-

da bir genotiple infekte olmanın en iyi yanıtla ilgili olduğu (odds ratio (OR)= 5.5), bunu sırasıyla tedavi öncesi ALT düzeyinin üç kat ve daha fazla yüksek olması (OR= 4.2), tedavi öncesi HCV-RNA düzeyinin  $\leq 2$  milyon kopya/mL olması (OR= 4), "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a ile tedavi olma (OR= 3.5) ve vücut yüzeyinin  $\leq 2$  m<sup>2</sup> olması (OR= 3)'nün takip ettiği bildirilmiştir.

"Pegylated" IFN- $\alpha$ 2a'ya yanıtı etkileyen faktörleri belirlemeye yönelik bir çalışma da buna benzer sonuçlar ortaya koymaktadır<sup>[17]</sup>. HCV-1 dışında bir genotiple infekte olma, genç yaş, düşük bazal viral yük (HCV-RNA < 2 milyon kopya/mL), siroz veya köprüleşme fibrozisinin bulunmaması, vücut alanının küçük olması kalıcı virolojik yanıtı etkileyen temel bağımsız faktörler olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hızlı virolojik yanıt gelişmesinin (ilk dört haftada ve bunu takip eden dört haftada viral yükte > 2'şer -log düşme) kalıcı virolojik yanıt oranını arttırdığı belirtilmektedir.

"Pegylated" IFN- $\alpha$ 2a'nın sirozlu hastalarda etkinlik ve güvenilirliğini araştıran çok merkezli, randomize ve 271 hastayı içeren bir çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır<sup>[18]</sup>: Karaciğer biyopsisinde siroz veya köprüleşme nekrozu tespit edilen hastalar 48 hafta süreyle haftada üç kez 3 MIU IFN- $\alpha$ 2a, haftada bir kez 90  $\mu$ g/kg ve haftada bir kez 180  $\mu$ g/kg "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a olmak üzere üç grupta randomize edilmiştir. Tedavi bitiminden 24 hafta sonra kalıcı virolojik yanıt, ALT düzeyleri ve histolojik yanıt açısından değerlendirilmiştir. Histolojik yanıt kriteri olarak, histolojik aktivite indeksinde (HAI) iki puanlık gerileme gerçekleşmesi kabul edilmiştir. Kalıcı virolojik yanıt (72 hafta sonunda tespit edilemeyecek düzeyde HCV-RNA) IFN- $\alpha$ 2a grubunda %7, 90  $\mu$ g/kg ve 180  $\mu$ g/kg "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a alan gruplarda ise sırasıyla %15 (p değeri anlamsız) ve %30 (p< 0.001) oranında gerçekleşmiştir. Yetmişiki hafta sonunda ALT düzeylerinin normale dönme oranı bu üç grupta sırasıyla %15, %20 ve %34 (p= 0.004) olarak bulunurken, kontrol karaciğer biyopsisi yapılabilen 184 hastada histolojik yanıt oranı, sırasıyla %31, %44 ve %54 (p= 0.02) olarak tespit edilmiştir. Histolojik yanıtın kalıcı virolojik yanıt ile korelasyon gösterdiği, kalıcı virolojik yanıt gözlenen hastalarda gruplara göre sırasıyla %80, %100 ve %88 histolojik yanıt gerçekleştiği bildirilmiştir. Yan etki gözleme oranı her üç grupta benzer bulunmuştur. Ancak 180  $\mu$ g/kg "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a grubunda enjeksiyon yerinde inflamasyon ve miyalji diğer gruplara göre daha sıktır: Enjeksiyon yerinde inf-

lamasyon sırasıyla %14, %15 ve %31, miyalji %38, %36 ve %51. Laboratuvar anormallikleri veya yan etki nedeniyle tedavi kesilme oranları IFN- $\alpha$ 2a grubunda %10, 90  $\mu$ g/kg ve 180  $\mu$ g/kg "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a alan gruplarda ise sırasıyla %11 ve %14 olarak gerçekleşmiş, nötropeni, trombositopeni veya yan etki nedeniyle doz azaltılma oranları ise sırasıyla %33, %29 ve %42 olmuştur.

"Pegylated" IFN- $\alpha$ 2a ile birlikte ribavirin kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak üzere gerçekleştirilen çok merkezli, randomize, aktif kontrollü bir çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır<sup>[19]</sup>: Kronik hepatit C'li daha önce herhangi bir tedavi almamış 1121 hasta 48 hafta boyunca haftada bir kez 180  $\mu$ g/kg "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a ile birlikte günlük 1000-1200 mg ribavirin, haftada bir kez 180  $\mu$ g/kg "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a ile birlikte günlük plasebo ve haftada üç kez 3 MIU IFN- $\alpha$ 2a ve günlük 1000-1200 mg ribavirin almak üzere üç gruba randomize edilmiş, 48 haftalık tedavi sonunda ve tedavi bitiminden 24 hafta sonra virolojik yanıt değerlendirilmiştir. Buna göre "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a + ribavirin alan grupta bu oran %56 iken, standart IFN- $\alpha$ 2a + ribavirin alan grupta kalıcı virolojik yanıt oranı %44 (p< 0.001), "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a + plasebo alan grupta %29 (p< 0.001) olarak bulunmuştur. HCV genotip 1 ile infekte hastalarda bu tedavilere kalıcı virolojik yanıt sırasıyla %46, %36 ve %21'dir. Tedavi sonu (48. hafta) virolojik yanıt oranları "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a + ribavirin alan grupta %69 iken, standart IFN- $\alpha$ 2a + ribavirin alan grupta %52 (p< 0.001), "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a + plasebo alan grupta %59 (p= 0.01) olarak bulunmuştur. Her üç grupta da laboratuvar anormallikleri ve/veya yan etkiler nedeniyle tedavi kesilme veya modifikasyon oranları birbirine benzer oranlarda gerçekleşmiştir. Yan etkilerin sıklığı ve şiddeti tedavi grupları arasında anlamlı farklılıklar göstermemiştir. Ancak ateş, IFN- $\alpha$ 2a + ribavirin grubunda %56, "pegylated" IFN- $\alpha$ 2a + ribavirin grubunda %43 (p< 0.001) görülürken; depresyon, sırasıyla %30 ve %22 (p= 0.01) olarak görülmüştür.

Özet olarak "pegylated" IFN'ler kronik hepatit C tedavisinde haftada bir kez uygulanarak HCV viral yükünü etkili bir şekilde baskılamakta, haftada üç kez uygulanan standart IFN tedavisine oranla belirgin olarak daha yüksek viral eradikasyon oranları sağlamaktadır. Bunları yaparken yeni bir yan etkiye neden olmadıkları gibi güvenilirlik profilleri standart IFN ile benzer özelliktedir. Kronik hepatit C tedavisi söz konusu olduğunda en yüksek antiviral etkinlik

sağlayan tedavi protokolü "pegylated" IFN + ribavirin kombinasyonudur.

### **"PEGYLATED" IFN ve KANSER TEDAVİSİ**

Standart IFN KML, malign melanom, renal hücreli karsinom, HIV pozitif kişilerde gelişen Kaposi sarkomu gibi bazı neoplastik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır<sup>[2]</sup>. "Pegylated" IFN'lerin şu an için ruhsatlı olduğu tek kullanım alanı kronik hepatit C tedavisidir. Ancak kanser tedavisinde "pegylated" IFN kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır.

#### **"Pegylated" IFN'lerin KML Tedavisinde Kullanımı**

KML tedavisinde standart IFN- $\alpha$  günlük 3-5 MIU/m<sup>2</sup> dozlarda kullanılmaktadır. Ancak bu doz da hastaların önemli bir kısmı tarafından tolere edilememekte ve %30-50 hastada toksisite nedeniyle dozu azaltmak veya tedaviyi kesmek gerekmektedir<sup>[8]</sup>. Daha önce uygulanan standart IFN tedavisini tolere edemeyen 27 KML hastasında "pegylated" IFN kullanılarak yapılan bir çalışma bu ajanın farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri hakkında bilgiler sunmuştur<sup>[20]</sup>. Çalışmada dördüncü hafta sonunda elde edilen konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alanlar karşılaştırıldığında, IFN'ye maruz kalma haftada bir kez 6  $\mu$ g/kg "pegylated" IFN- $\alpha$ 2b uygulanan hastalarda yine haftada bir kez 9 MIU standart IFN kullanan hastalardan 80 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu sayede 27 hastanın 13 (%48)'ünde tam hematolojik veya kısmi sitogenetik yanıt sağlanmıştır. Hastalığı aktive durumda olan 18 hastanın birinde sitolojik tam yanıt, altısında hematolojik tam yanıt, üçünde parsiyel hematolojik yanıt elde edilmiştir. Aynı çalışmada haftalık 7.5  $\mu$ g/kg ve üzerindeki dozlarda tedaviyi sınırlayan yan etkilerin arttığı buna karşın haftalık 6  $\mu$ g/kg uygulanan "pegylated" IFN- $\alpha$ 2b'nin yan etki profilinin günlük 3-5 MIU dozlarında uygulanan standart IFN'den farklı olmadığı gözlenmiştir.

#### **"Pegylated" IFN'lerin Solid Tümörlerin Tedavisinde Kullanımı**

"Pegylated" IFN- $\alpha$ 2b'nin solid tümörlerde kullanımına ilişkin yapılan bir çalışmada 22'si renal hücreli karsinom, altısı malign melanom olmak üzere, daha önceki tedavilere yanıt alınamamış progresif metastatik hastalığı olan 31 hasta dahil edilmiştir<sup>[21]</sup>. Hastalara 12 hafta boyunca haftada bir kez 0.75-7.5  $\mu$ g/kg dozda uygulanan "pegylated" IFN- $\alpha$ 2b tedavisi sonunda 6 (%19) hastada parsiyel yanıt, 4 (%13) hastada stabil hastalık durumu elde edilmiştir. Tedaviyi sınırlayan en önemli yan etkinin ise kronik yorgunluk olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmalardan anlaşılacağı gibi "pegylated" IFN kanser tedavisinde artmış tolerabilitesi ve etkinliği ile yeni fırsatlar sunmaktadır. Hasta toleransının artması ve hastalığın kısmen de olsa kontrol altına alınması antineoplastik ajanlarla kombinasyonlar yapılmasına olanak sağlamaktadır. Bu konuda daha ileri çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

#### **PLGA Mikrokürecikleri ve "Pegylated" IFN**

Proteinlerin ve etken maddelerin serum yarı ömrünü uzatmada kullanılan bir yöntem pegilasyon ise bir diğeri de etken maddelerin kontrollü salınımını sağlayan poly (D,L-lactid-co-glycolid)-PLGA- mikrokürecikleri içine enkapsülasyondur<sup>[22]</sup>. PLGA enkapsülasyon bugüne kadar IFN'ler için kullanılamamıştır. Bunun sebebi standart IFN'lerin enkapsülasyon işlemi sırasında uygulanan yöntemler nedeniyle aktivitelerini kaybetmeleridir. Ancak pegilasyon işleminin IFN molekülünün bu yöntemlere dayanıklılığını arttırabileceği öne sürülmektedir. Nitekim yapılan bir çalışmada 2000-5000 Da molekül ağırlığındaki "pegylated" IFN'nin standart IFN'lerden farklı olarak mikroenkapsülasyon yöntemlerine dayanıklı olduğu gösterilmiştir<sup>[22]</sup>. Bu yöntemin de sayesinde belki yakın gelecekte "pegylated" IFN'lerden daha uzun etkili mikroenkapsüle "pegylated" IFN'ler klinik kullanıma girebilecektir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Balık İ. Kronik hepatit B'nin seyri ve interferon tedavisi. Tekeli E, Balık I (editörler). Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2003:135-55.
2. Hayden FG. Antiviral drugs (other than antiretrovirals). In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5<sup>th</sup> ed. NewYork: Churchill Livingstone, 2000:460-91.
3. Dusheiko B. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. Hepatology 1997;26(Suppl 1):112-21.
4. Zeuzem S, Feinman VS, Rasenack J, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 2000;343:1666-72.
5. Perelson AS, Neuman AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell lifespan, and viral generation time. Science 1996;271:1582-6.
6. Lam NP, Neuman AU, Gretch DR, et al. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alpha. Hepatology 1997;26:226-31.
7. Luxon BA, Grace M, Brassard D, et al. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. Clin Ther 2002;24:1363-83.
8. Bukowski M, Tendler C, Cutler D, et al. Treating Cancer with PEG Intron. Cancer 2002;95:389-96.
9. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. for the Hepatitis C Intervention Therapy Group. Pegylated interferon-

- alpha2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:556-67.
10. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40 kDa) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-8.
  11. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alpha-2b to interferon alpha-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
  12. Lurie Y. Assessment of optimal dosing frequency of pegylated interferon alpha-2b in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:444.
  13. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
  14. Xu ZX, Hoffman J, Patel I, et al. Single-dose safety/tolerability and pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) following administration of ascending subcutaneous doses of pegylated interferon alpha-2a to healthy subjects. *Hepatology* 1998;28:702.
  15. Modi MW, Fried M, Reindollar RW, et al. The pharmacokinetic behaviour of pegylated (40 kDa) interferon alpha-2a in chronic hepatitis C patients after multiple dosing. *Hepatology* 2000;32:394.
  16. Martin P, Mitra S, Farrington K, et al. Pegylated (40 kDa) interferon alpha-2a is unaffected by renal impairment. *Hepatology* 2000;32:370.
  17. Neumann AU, Zeuzem S, Brunda MJ, et al. Rapid viral response to treatment with pegylated (40 kDa) IFN alpha-2a is strongly predictive of a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:318.
  18. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WGE, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
  19. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
  20. Talpaz M, O'Brien S, Rose E, et al. Phase I study of polyethylen glycol formulation of IFN alpha-2b in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2001;98:1708-13.
  21. Bukowski R, Ernstoff M, Gore M, et al. Phase I study of PEG interferon alpha-2b in patients with solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;446.
  22. Diwan M, Park TG. Stabilization of recombinant interferon-alpha by pegylation for encapsulation in PLGA microspheres. *Int J Pharm* 2003;252:111-22.

#### Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Alpay AZAP

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon

Hastalıkları Anabilim Dalı

ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 15.03.2003

Kabul Tarihi: 22.03.2003

# flora

İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ DERGİSİ'NE

2004 YILI ABONELİĞİNİZİ YENİLEDİNİZ Mİ?