

Araştırma

Kronik Hepatit C Tedavisinde Kalıcı Viral Yanıtı Etkileyen Faktörler*

Yunus GÜRBÜZ, Ediz TÜTÜNCÜ, Barış ÖZTÜRK, Ferit KUŞCU, İrfan ŞENCAN

Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Altındağ, ANKARA

*Mayıs 2009'da İstanbul'da düzenlenen 5. APASL Single Topic Conference'da poster olarak sunulmuştur.

ÖZET

Bu çalışma pegile interferon ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen naif veya nüks kronik hepatit C'li hastalarda kalıcı viral yanıtı (KVY) etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla, kiloya ayarlı pegile interferon alfa 2b ve ribavirin ile tedavi edilen yaşları 23 ilâ 67 arasında değişen 36'sı kadın (%58) ve 26'sı erkek (%42) toplam 62 kronik hepatit C'li hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 56'sı naif hasta, altısı tek başına standart interferon tedavisi sonrası nüks eden hastadır. KVY alınan ve alınmayan hastalar daha önce tedavi alıp almama, yaş, cinsiyet, viral yük, erken virolojik yanıt (EVR), genotip ve tedavi öncesi ALT düzeyi açısından kıyaslanmıştır. İstatistiki olarak incelendiğinde yaş, cinsiyet ve hastanın naif veya nüks olmasının KVY oranları üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. KVY oranları üzerine istatistiki olarak olumlu etkisi olan faktörler; tedavi öncesi orta yüksek ALT düzeyleri, düşük viral yük, EVR alınması olarak tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Hepatit C, tedavi, kalıcı virolojik yanıt

SUMMARY

The Factors Affecting the Sustained Virological Response in Chronic Hepatitis C Treatment

The aim of the present study was to determine factors affecting the sustained virological response (SVR) in naive and relapsed chronic hepatitis C patients treated with a combination of pegylated interferon and ribavirin. Sixty-two patients, comprised of 36 women (58%) and 26 men (42%) aged between 23 and 67 years, who had chronic hepatitis C and who were treated with peginterferon alfa 2b plus weight-based ribavirin were evaluated, retrospectively. Out of these 62 patients, 56 were naive and six had relapse after treatment with standard interferon alfa 2a monotherapy. The patients with and without SVR were evaluated regarding previous treatment status, age, gender, viral load, early virological response (EVR), genotype and pretreatment ALT levels. There were no significant effects of age, gender and previous treatment status on SVR. The factors affecting the SVR were found to be EVR, low viral load and moderate-high pretreatment ALT levels.

Keywords: Hepatitis C, therapy, sustained virological response

GİRİŞ

Hepatit C enfeksiyonu bütün dünyada yaygın bir sağlık sorunudur. Dünya'da hepatit C virus (HCV) enfeksiyonunun sıklığı %3 civarında, ülkemizde ise %1-2.4 arasında değişmektedir (1). Kronik hepatit C'li hastaların yaklaşık yüzde 30'unda 3-20 yıl içinde siroz gelişir ve bu hastaların büyük çoğunluğunda karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon ve hepatosellüler karsinoma gibi komplikasyonlar görülür (2). Bu komplikasyonlardan korunmak için uygun hastaların tedavisi gereklidir. Kronik hepatit C, viral enfeksiyonlar arasında tedaviye en iyi yanıt veren enfeksiyonlardan birisidir. Günümüzde kronik hepatit C'de standart tedavi haline gelen pegile interferon ve ribavirin kombinasyon ile değişik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranları %40-80 arasında değişmektedir(3, 4, 5).

Klinik çalışmalarda, KVY'yi etkileyen birçok faktör tanımlanmıştır. Naif hasta, genç yaş, hafif-orta şiddette hastalık, düşük viral yük, kısa enfeksiyon yaşı, kadın cinsiyet, düşük kilo, ek hastalıkların olmaması, iyi tedavi uyumu ve erken virolojik yanıt (EVY) gibi birçok faktörün KVY üzerine olumlu etkileri vardır (6). Davis ve arkadaşlarının (7) çalışmasına göre EVY alınamayan hastaların hiçbirinde KVY görülmezken, EVY alınan hastalarda yüksek oranda KVY oluşmuştur. Karaciğer transplantasyonu sonrası kronik hepatit C tedavisi gören hastalarda yapılan başka bir çalışmada, EVY alınan hastalarda KVY oranı %55 bulunurken, EVY alınamayan hastalarda bu oran %5 bulunmuştur(8).

Bu çalışma kliniğimizde tedavi gören kronik hepatit C'li hastalarda kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörleri belirlemek için yapılmıştır.

MATERYAL ve METOT

Hastalar

Kliniğimizde 2005-2008 yılları arasında takip edilen naif veya nüks kronik hepatit C tanılı 62 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda anti-HCV pozitifliği ve kantitatif PCR ile saptanabilir düzeyde HCV RNA varlığı mevcuttu. Hastaların son üç ay içinde en az iki kez normalin üst sınırını geçen ALT yüksekliği ve son bir yıl içinde yapılan karaciğer biyopsisinde hafif veya orta şiddetli kronik hepatit bulguları mevcuttu. Tüm hastalar kompense karaciğer hastalığına (normal protrombin zamanı, normal albumin ve total bilirubin) ve normal serum kreatinin ve α -fetoprotein düzeyine sahipti.

Tedavi başlarken erkeklerde hemoglobin ≥ 13 g/dL, kadınlarda hemoglobin ≥ 12 g/dL, negatif gebelik testi, beyaz küre $\geq 3 \times 10^9/L$, nötrofil sayısı $\geq 1.5 \times 10^9/L$ trombosit $\geq 100 \times 10^9/L$, HbsAg (-), HIV (-), ANA (-), Anti-DNA (-) laboratuvar değerleri arandı. Hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı ve tedavi süresince ve tedaviden sonraki altı ay boyunca hem erkek hem kadınlarda uygun gebelikten koruyucu önlemleri almaları istendi. Kırk iki hastaya genotip çalışıldı.

HCV RNA yükü tedavi boyunca 12, 24 ve 48. haftalarda ve tedavi bitiminden sonra 24. haftada tayin edildi. EVY tedavinin ilk 12 haftasından sonra HCV RNA'da başlangıç dönemine kıyasla en az 2 log düzeyinde bir azalma olarak kabul edildi. KVY tedavi sonrası altıncı ayda HCV RNA'sı negatif olan hastalar olarak belirlendi. Hastalar ALT değerleri orta yüksek (40-80 IU/L) - çok yüksek (> 80 IU/L), 40 yaş altı - üstü ve, HCV RNA miktarı 600000 IU değerinin altı - üstü olarak gruplara ayrılıp istatistik analizleri yapıldı.

Uygulanan Tedavi

Genotip 1 olan hastalar peginterferon alfa 2b (1.5 μ g/kg/haftada bir) ve kiloya ayarlı (65 kg altında 800, 65-85 kg arası 1000, 85 kg üstünde 1200 mg/gün) ribavirin ile 48 hafta süreyle tedavi aldı. Genotip 1 dışı olan hastalarda ise pegileinterferon aynı dozda, ribavirin dozu ise 800 mg/gün, tedavi süresi 24 hafta olarak uygulandı. Genotip çalışılmayanlar genotip 1 gibi tedavi edildi. Hastaların takibinde hemoglobin değeri 10 g/dL'nin altına indiğinde ribavirin dozu azaltıldı, 8.5 g/dL'nin altında kesildi. Pegileinterferon ise nötrofil sayısı $0.75 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$ 'nin altında yarıya indirildi; nötrofil sayısı $0.50 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $25 \times 10^9/L$ altına düştüğünde kesildi.

İstatistik

Sonuçlar SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Analizler ki-kare testi ile yapıp, $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada, kliniğimizde 2005-2008 yılları arasında naif veya nüks kronik hepatit C tanısıyla kombine tedavi alan yaşları 23 ile 67 arasında değişen 36'sı kadın (%58) ve 26'sı erkek (%42) toplam 62 kronik hepatit C'li hasta değerlendirildi.

Altmış iki hastanın 39'u genotip 1, üçü ise genotip 1 dışı (bir hasta genotip 2, bir hasta genotip 3, bir hasta genotip 4) hepatit C virusu taşıyan hastadan oluşuyordu. Nüks altı olgunun hepsi genotip 1 idi.

Tedavi alan hastalardan, kadınların %53'ünde, erkeklerin %69'unda KVV elde edildi, toplam hasta sayısı dikkate alındığında bu rakam %60 idi. KVV elde edilen hastalarda yaş ortalaması 46 iken, KVV elde edilemeyen hastaların yaş ortalaması 50 olarak saptandı ($p=0.082$). Elli altı naif hastanın 34'ünde (%60) KVV saptanırken, altı nüks hastanın üçünde (%50) KVV elde edildi ($p=0.611$). Tedavi öncesi ALT düzeyleri 40 IU/L'den yüksek ve 80

IU/L'den düşük (orta yüksek) hastalarda KVV oranı % 69.2 saptanırken, 80 IU/L'den fazla (çok yüksek) olanlarda KVV oranı %43.4 olarak bulundu ($p=0.046$). Tedavinin 12. haftasında HCV RNA negatif saptanan hastaların (EVY) %75.5'inde KVV alınırken, EVY olmayan hastalarda bu oran %17.6 idi ($p<0.001$). Tedavi öncesi HCV RNA düzeyi 600000 IU/mL'den düşük olan hastalar, yüksek viral yükü olan hastalardan daha iyi KVV'ye sahipti (%73.6'e karşın %37.5) ($p=0.005$). Genotip 1 dışı üç hastanın tümünde KVV elde edilirken, genotip 1'de KVV oranı %58 idi. Bu çalışmanın sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Çalışmanın sonuçları

Değişken	Hasta sayısı	Elde edilen KVV	KVV oranı (%)	p değeri
Cinsiyet				
Erkek	26	18	69.2	0.298
Kadın	36	19	52.7	
Yaş (yıl)				0.478
<40	14	10	71.4	
>40	48	27	56.2	
Klinik durum				0.944
Naif	56	34	60.7	
Nüks	6	3	50.0	
Erken virolojik yanıt				
EVY (+)	45	34	75.5	<0.001*
EVY (-)	17	3	17.6	
HCV RNA düzeyi				
<600000 IU/L	38	28	73.6	0.005*
>600000 IU/L	24	9	37.5	
Genotip (n=42)				
Genotip 1	39	18	46.1	0.231
Genotip 1 dışı	3	3	100.0	
Tedavi öncesi ALT düzeyi				
Orta yüksek(>40-80 IU/L)	39	27	69.2	0.046*
Çok yüksek(>80 IU/L)	23	10	43.4	

*İstatistiksel olarak anlamlı

TARTIŞMA

Çalışmaya katılan 62 hasta değerlendirildiğinde KVV oranı %60'dır. Genotip 1 olduğu bilinen 39 hastada KVV oranı %46.1 olarak bulunmuştur. Genotip 2, 3 ve 4 olan üç hastanın tümü tedaviye yanıt vermiştir. Genotip 1 dışı hastalarda, özellikle

de genotip 2 ve 3'te KVV oranlarının yüksek olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur. McHutchison ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmada bizim hastalarımızla benzer tedavi alan hasta grubunda (pegile interferon+ribavirin) genotip 1 hastalarında %28 KVV saptanırken, genotip 1 dışı hasta-

larda %66 bulunmuştur. Manns ve arkadaşlarının (4) yaptığı çalışmada ise benzer tedaviyle genotip 1'de KVV oranı %42 iken, genotip 2 ve 3'te %88 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda genotip 1 dışı hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmasa da ($p=0.231$), genotip 1 dışı üç hastada KVV elde edilmiştir.

Kronik hepatit C tedavisinde kullanılan interferon-bazlı rejimlerde tedaviye iyi yanıt veren hastaların büyük çoğunluğunun tedavinin erken döneminde virolojik yanıt verdiği, tedavinin erken döneminde virolojik yanıt alınamayan hastaların büyük çoğunluğunda ise KVV görülmediği bilinmektedir (10). Davis ve arkadaşları (7) kronik hepatit C tedavisinde erken virolojik yanıtın KVV üzerine etkilerini araştıran çalışmalarında, en iyi EVY tanımının tedavinin 12. haftasında viral yükün başlangıç değerine göre en az 2 log düşme olması şeklinde tanımlanmasını önermektedirler. Bu tanımlamaya göre tedaviye aldıkları hastaların kullandıkları tedavi rejimine göre %69 ilâ %76'sında EVY ve bu hastalarında %67 ilâ %80'inde KVV elde etmişlerdir. Yukarıdaki EVY tanımına göre değerlendirdiğimizde, EVY alınan hastalarımızda KVV yanıtı %75.5 bulunurken, EVY alınamayan grupta bu oran sadece %17.6 olarak saptanmıştır ($p<0.001$). EVY bu çalışmada tedavi sonu kalıcı yanıtı etkileyen en önemli faktör olarak görülmektedir.

Yaptığımız çalışmada KVV'yi etkileyen, istatistiksel olarak anlamlı bulduğumuz bir başka faktör tedavi öncesi viral yük düzeyidir. Viral yükü 600000 IU/mL altında olanlarda KVV oranımız %73.6 iken, 600000 IU/mL'nin üzerindeki hastalarda %37.5'de kalmıştır. Fried ve arkadaşlarının(3) yaptıkları çalışmada bu oranlar sırasıyla %56 ve %41 şeklindedir.

Tedavi grubumuzda normal ALT'si olan hasta bulunmadığından, ALT düzeyi orta yüksek(>40-80 IU/L) ve çok yüksek(>80 IU/L) olarak ikiye ayrılmış ve KVV üzerine etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak ALT'si orta yüksek düzeyde olan hastalarda %69.2 KVV söz konusuysen, ALT değeri çok yüksek grupta %43.4 bulunmuştur. Orta yüksek grupta KVV oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p=0.046$) diğer gruptan yüksektir. Literatürde KVV üzerine başlangıç ALT değerleri üzerine çok fazla bilgi yoktur. Idrees ve arkadaşları (6) naif kronik hepatit C'li hastaların tedavisinde KVV'yi etkileyen faktörleri araştırmışlar, tedavi öncesi ALT düzeylerinin KVV üzerine anlamlı etkisi olmadığını

bulmuşlardır. Dolayısıyla orta düzeyde ALT yüksekliğinin tedavi üzerine etkisi bizim çalışmamıza özgü bir bulgu olarak göze çarpmaktadır.

Genellikle genç hastaların ileri yaşa ve kadınların erkeklerle göre tedaviye daha iyi yanıt verdiği bilinir. Ancak bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da erkek hastalarımızda KVV kadın hastalarımızdan daha yüksekti (%69.2'ye karşın %52.7, $p=0.298$). Yenice ve arkadaşları (11) da İstanbul'da yaptıkları bir çalışmada kadınlarda erkeklerle göre KVV oranının düşük olduğunu bildirmişlerdir. Beklendiği gibi 40 yaşın altındaki hastalarımızda KVV oranı, 40 yaş üstüne göre daha yüksekti, fakat olgu sayılarının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı yoktu (%71.4'ya karşın %56.3, $p=0.478$).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda istatistiksel olarak KVV'yi olumlu etkileyen en önemli faktörler erken virolojik yanıt, tedavi öncesi viral yükün 600000 IU/mL'nin altında olması ve tedavi öncesi orta yüksek ALT düzeyleridir.

KAYNAKLAR

1. Sümbül M. HCV enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve korunma. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli F (eds). *Viral Hepatit 2007*. 1.Baskı. İstanbul: *Viral Hepatit Savaşım Derneği*, 2007: 208-19.
2. Fried MW, Hoofnagle JH: *Therapy of hepatitis C. Semin Liver Dis* 1995; 15: 82-91.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
4. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, 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.
5. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, 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.
6. Idrees M, Riazuddin S. *A study of best positive predictors for sustained virologic response to interferon alpha plus ribavirin therapy in naive chronic hepatitis C patients. BMC Gastroenterol* 2009; 9: 5.
7. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. *Early virologic response to treatment with*



- peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C, Hepatology* 2003; 38: 645-52.
8. Berenguer M, Palau A, Fernandez A, et al. Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2006; 12: 1067-76.
 9. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1485-92.
 10. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
 11. Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 94-8.