

KRONİK HEPATİT C'Lİ HASTALARDA İNTERFERON TEDAVİSİNE DİRENCİN ERKEN BİR GÖSTERGESİ OLARAK VİRAL YÜKTEKİ DÜŞME: BİR TÜRKİYE DENEYİMİ

*Ali Murat TATLI, **İskender DİK, ***Fatma Dilek DELLAL, *Atilla ALEV
****Burhan BEDİR, **Fettah SAMETOĞLU, *****Ferda SOYSAL

(*) İç Hastalıkları Uzmanı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği
(**) İç Hastalıkları Kliniği Şef Yrd., İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği
(***) İç Hastalıkları Asistanı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği
(****) İç Hastalıkları Kliniği Şefi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği
(*****) Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kronik hepatit C genotip 1'li hastalarda interferon alfa tedavisine direncin erken bir göstergesi olarak viral yükteki azalmayı inceledik.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya İstanbul Eğitim Hastanesi polikliniğine 2003-2004 yılları içerisinde müracaat eden son altı ay içerisinde ALT seviyeleri en az 1,5 kat yüksek, anti-HCV ve HCV-RNA'ları pozitif naiv kronik hepatit C'li hastalar seçildi. Bu kriterleri taşıyan ve 10 MÜ interferon verildikten 24 saat sonra viral yük tayini yapılan 30 genotip 1'li hasta çalışmaya dahil edildi. Sonuçlar birinci yıl HCV RNA değerleriyle karşılaştırıldı. Verilerin analizinde Student's t, paired t test, ki-kare ve fisher exact testleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 49 olan

19'u kadın (%63,3) 11'i erkek (%36,7) 30 hasta dahil edildi. HCV RNA' sını 1. yılın sonunda pozitif olan 11 hastanın %72,7'sinde (8 hasta) 24. saatteki viral yükteki azalma oranı %70'ten fazla iken %27,3'ünde (3 hasta) 24. saatteki viral yükteki azalma oranı %70'ten azdır. 24. saatteki viral yükteki azalma oranı %70'ten daha az olan 3 hastanın hiçbirinde 1. yıl sonunda HCV RNA negatifleşmediği tespit edildi.

Sonuç: Tedaviden önce tek doz 10 MÜ interferon uygulandıktan 24 saat sonra bakılan viral yükteki %70'ten az düşüş, interferona direncin erken bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Dirim 2006; 81 (4): 273-278

Yazışma Adresi: Fatma Dilek DELLAL

Melek Hatun Mahallesi Başbakanlık Sok. No: 27/2

Şehremini Fatih - İstanbul

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit C, İnterferon tedavisi, Viral yük, İnterferon rezistansı

Key words: Chronic hepatitis C, interferon therapy, viral load, interferon resistance

ABSTRACT

Object: In this study, we aimed to predict the decrease in viral load as a early prognostic factor of resistance to interferon treatment in chronic hepatitis C genotype 1.

Materials and Methods: The naive chronic hepatitis patients who applied to SSK Istanbul Training Hospital in 2003-2004, whose Anti HCV and HCV RNA positive, ALT levels increased at least 1,5 fold in the last six months are contented to our study. 30 patients of Genotype 1 are choosen, and their viral loads are analysed 24 hours after 10 MU interferon therapy. And the results are compared with HCV RNA quantities of first year. Student's t, paired t test, chi-square ve fisher exact tests are used for the analysis.

Results: 19 women (%63,3) and 11 men (%36,7), total 30 patients are contented to the study. Their median age was 49. At the end of the first year HCV RNA was positive in 11 patients. Viral load declined more than %70 in %72,7 of them (8 patients) at 24th hour, but in %27,3 (3 patients) viral load declined less than %70 of baseline value at 24th hour. None of the patients whose viral load declined less than %70 (3 patients) became HCV RNA negative.

Conclusion: Viral load decline less than %70 of baseline value 24 hours after one dose of 10 MÜ interferon \pm should be used as a early predictor parameter for interferon resistance.

Kronik viral hepatitler ülkemizde ve tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Günümüzde yaklaşık 200 milyon kişinin hepatit C virüsü ile enfekte olduğu bilinmektedir (1, 2). Sadece bir enfeksiyon hastalığı olarak kalmayıp karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinomaya ilerlemesi bu hastalığın tedavisi için daha çok çalışma ve harcamaya neden olmaktadır. Kronik viral hepatitlerin tedavisinde pek çok ilaç denenmesine rağmen halen oluşturulmuş bir konsensus yoktur (3). Bununla birlikte interferon alfa ve ribavirin kombine tedavisi giderek artan sıklıkla kullanılmakta ve oldukça yaygın kabul görmektedir (4).

Kronik C hepatitli hastaların yalnızca %30'u interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisine kalıcı virolojik cevap vermektedir. Özellikle genotip 1 kronik C hepatitli hastalar interferona rezistans göstermektedir. Tedaviye yanıtın %30 gibi sınırlı bir oranda kalması ve tedavinin maliyetin yüksek olması araştırmacıları tedaviye başlanacak hastaların seçimi ve tedaviye devam etmede bir takım kriter arayışlarına (yaş, viral yük, genotip, fibrozis skoru) itmiştir. Fakat halen ispatlanmış bir kriter yoktur (5).

Çalışmamızda kronik hepatit C genotip 1'li hastalarda interferon alfa tedavisine yanıtın erken bir göstergesi olarak viral yükteki azalma incelendi. Hastaların tedaviye başlamadan önce ve 10 MÜ interferon alfa uygu-

landıktan 24 saat sonraki viral yükleri ölçüldü. Viral yükteki düşme %70'den az olan vakalar interferon tedavisine cevapsız kabul edilip birinci yıl HCV RNA değerleriyle karşılaştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmamızda SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Kronik Hepatit polikliniğindeki 2003-2004 yıllarına ait hasta dosyaları incelendi. Bu hastalar arasından daha önceden tedavi görmediği saptanan, son altı ay içerisinde ALT seviyeleri en az 1,5 kat yüksek seyreden, anti-HCV pozitif, HCV-RNA'ları pozitif, hastalıkları konusunda bilgilendirilmiş, takip ve tedavisini aksatmamış, kronik hepatit C genotip 1'li olanlar seçildi. Hastaların 11'i erkek, 19'u kadındı ve yaş ortalamaları 49'du. Bunlardan 3 tanesi 1b-1a 1 tanesi de 1b-2a kombine genotipe sahipti. Kliniğimizin tedavi protokolü gereği interferon tedavisi öncesi ve 10 milyon ünite interferon verildikten 24 saat sonra viral yük tayini yapıldığı ve haftada üç kez 5 MÜ interferon alfa ve 1000-1200 mg/gün ribavirin tedavisi başlandığı görüldü. Hastaların viral markerlarına macroelisa tekniğiyle, HCV-RNA tetkiklerine ise RT-PCR yöntemiyle bakılmıştı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalar Student's t, paired t test, ki-kare ve fisher exact testleri ile yapıldı. Korelasyon analizi pearson ile değerlendirildi, $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

19 kadın (%63,3) 11 erkek (%36,7) olmak üzere 30 hasta incelendi. Hastaların yaş ortalaması 49 idi. Hastaların 7 tanesinde başlangıç viral yükleri 2 milyon kopya/ml'nin üzerindediydi. Bu hastalardan üçünün 1. yıl HCV RNA değerleri (tablo 1) negatifken dördünün pozitifti. Bu 4 hastanın da ikisinde 24. saatteki viral yükteki düşme oranı %70'ten azdı.

RNA 1. YIL

| | Sayı | Yüzde | Geçerli Yüzde | Birlikli Yüzde |
|---------|------|-------|---------------|----------------|
| Geçerli | | | | |
| Negatif | 19 | 63,3 | 63,3 | 63,3 |
| Pozitif | 11 | 36,7 | 36,7 | 100,0 |
| Toplam | 30 | 100,0 | 100,0 | |

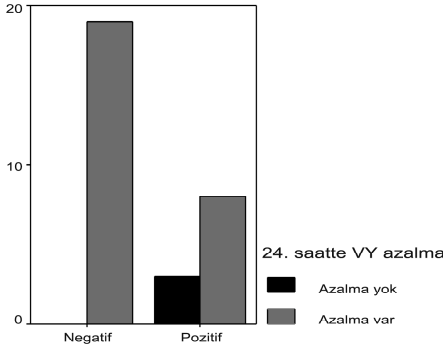
Tablo 1. 1. yıl HCV RNA değerleri ve yüzdeler

HCV RNA'sı 1. yılın sonunda negatif olan hastaların (19 hasta) %100'ünde 24. saatteki viral yükteki azalma oranı %70'ten fazladır.

HCV RNA'sı 1. yılın sonunda pozitif olan 11 hastanın %72,7'sinde (8 hasta) 24. saatteki viral yükteki azalma oranı %70'ten fazla iken %27,3'ünde (3 hasta) 24. saatteki viral yükteki azalma oranı %70'ten azdır. 24. saatteki viral yükteki azalma oranı %70'ten daha az olan 3 hastanın hiçbirinde 1. yıl sonunda HCV RNA negatifleşmediği görüldü.

Verilerin Fishers exact test kullanılarak yapılan istatistiksel analizinde 10 MÜ interferon uygulandıktan 24 saat sonra bakılan viral yükteki düşme oranları %70'in üzerinde olan hastalarda 1. yıl HCV RNA negatifliği arasında anlamlı bir ilişki (grafik 1) bulunmuştur ($p < 0,05$).

Mann-Whitney U analizine göre 1. yıl sonunda HCV RNA'sı (+) olanlar ile (-) olanlar arasında yapılan karşılaştırmada



RNA 1. YIL

Grafik 1. 24. saatteki viral yükteki azalma oranı ile 1. yıl HCV RNA değerleri arasındaki ilişki (azalma yok: 24. saatteki viral yükteki azalma oranı %70'ten az; azalma var: %70'ten fazla)

başlangıç viral yükleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Mann-Whitney U analizine göre 1. yıl sonunda HCV RNA'sı (+) çıkanlar ile (-) çıkanlar arasında yapılan karşılaştırmada 24. saatteki viral yükleri arasında anlamlı fark vardı ($p=0.021$ $p<0.05$).

Hastaların histolojik aktivite indekslerinin ve fibrozis skorlarının 1. yıl HCV RNA değerleri ile karşılaştırılmasında istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bugün için kabul gören tedavi şekli interferon \pm ve ribavirin kombinasyon tedavisidir. Bununla birlikte tedaviye kalıcı yanıtın %30'larda kalması ve tedavi maliyetinin artması önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle tedaviye alınacak hastaların seçimi ve tedaviye yanıtın erken dönemde tespiti önem arz etmektedir.

Bu geriye dönük çalışmamızda tek doz 10 MÜ interferon uygulandıktan 24 saat sonraki viral yükteki düşüşün tedaviye kalıcı cevabın erken bir göstergesi olabileceğini araştırdık.

Balciuniene L. ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada kronik hepatit C'li 65 hastada interferon monoterapisini (34 hastada indüksiyon 31 hastada haftada 3 gün 3 MÜ) uyguladılar. Genotip 2 ve 3 olan hastalarda 4, 8 ve 12. haftalarda genotip 1 olanlardan daha fazla hızlı bir düşme vardı. İndüksiyon tedavisi alanlarda standart tedavi alanlara göre daha fazla düşme gözlenmişti. Birkaç hasta dışında kalıcı yanıt veren hastaların 4. hafta viral yüklerinde 3-log azalma vardı (6).

Carlsson T. ve ark. 2002 yılında yaptıkları çalışmada; 10 hastadan oluşan indüksiyon grubuna 14 gün boyunca 3 MÜ, sonraki günlerde haftada 3 gün 3 MÜ interferon, 21 hastadan oluşan standart gruba haftada 3 gün 3 MÜ interferon uygulamışlar (her iki gruba ribavirin kombine edilmiş). Hastaların HCV RNA'ları 0, 1, 2, 3, 7, 14, 28, 56 ve 84. günlerde ölçülmüştür. Başlangıçtaki viral yük düşüşü indüksiyon grubunda standart gruptan daha fazlaydı. Kalıcı cevap açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Kalıcı cevap veren hastalarda ilk dozdan sonraki viral yükteki düşme, vermeyen hastalara göre anlamlı derecede belirgindi. Kalıcı yanıt veren hastaların tümünde ilk dozdan sonra en az 0,7 log'luk bir viral yük düşüşü vardı (7).

2003 yılında Halfon P. ve ark. erken virolojik cevabın tedaviye kalıcı yanıtın bir

göstergesi olabileceği düşüncesinden yola çıkarak relaps etmiş 18 kronik hepatit C'li hastaya interferon ve ribavirin tedavisi uygulamışlardır. Hastaların başlangıç ve 6. hafta HCV RNA seviyeleri ölçülmüş; iki haftanın sonunda kalıcı yanıt veren 12 hastada 2,20 log'dan daha fazla bir düşüş gözlenirken, diğer 6 hastada düşüş olmadığı tespit edilmiştir (8).

Jessner W. ve ark. 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada genotip 1 kronik hepatitli 29 hastada 5 MÜ interferon uygulamasından önce ve sonra viral yük bakmışlar, 24 saatte viral yükleri %70'ten daha az düşenlerin tedaviye cevapsız olduğunu söylemişlerdir (spesifite %100, sensivite %83) (9).

Jessner W. ve ark. çalışmalarında ise 22 kişilik bir hasta grubuna (genotip 1) 9 MÜ interferon ± uygulamışlar, uygulamadan önce ve 24 saat sonra viral yük ölçmüşlerdir. Hastalara daha sonra 180 mikrogram peg-interferon uygulamışlar ve tedaviye ribavirin kombine etmişlerdir. 6. aydan sonra 15 hastada HCV RNA negatif bulunmuş ve 8 hastada kalıcı virolojik yanıt olduğu gözlenmiştir. 9 MÜ interferon uygulamasından 24 saat sonrasında ölçülen viral yükteki düşme virolojik yanıt verenlerde daha yüksek bulunmuştur (1.05 log) (10).

Çalışmamızda daha öncesinde tedavi almamış, Kronik Hepatit polikliniğimizde standart interferon (haftada 3 gün 5 MÜ) ve ribavirin (1000-1200 mg) tedavisine alınan 30 kronik hepatit C'li hasta incelendi. Hastaların tedavi başlangıcında ve 10 MÜ interferon uygulandıktan 24 saat sonra viral

yükleri ölçülmüştü. Genotip 1 olan hastaların 19 tanesinde (%63,3) tedaviye yanıt varken 11 hastada (%36,7) yanıt yoktu. Viral yükteki düşüş %70'in altında olan hastalarda (3 hasta) interferon tedavisine kalıcı yanıt yoktu. Viral yükteki düşüş %70'ten fazla olan hastaların (27 hasta) 19'unda kalıcı cevap varken 8 hastada kalıcı cevap yoktu (%100 spesifik %27 sensitif).

Sonuç olarak tedaviden önce tek doz 10 MÜ interferon ± uygulandıktan 24 saat sonra bakılan viral yükteki %70'ten az düşüş, interferona direncin erken bir göstergesi olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Yene Ş. *Hepatit C virüsünün molekül özellikleri ve serolojik tanı* " Kılıçturgay K. (editör) : *Viral hepatit 94" kitabında. İstanbul, 1994: 133-190.*
2. Ökten A. *Hepatit C virüsü enfeksiyonu - genel bakış. Viral hepatit 2003; 182.*
3. Thomas DH, Lemon SM. *Hepatitis C. Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases, Fifth Edition, Churchill Livingstone; 2000: 1736.*
4. Brianti S, Garson I, Foli M, Whithy K, Deavie R, Masci C, et al. *A pilot study of combination therapy with ribarivin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. Gastroenterology 1994; 107: 812-7.*
5. Mondei MU, Silini E. *Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. J Hepato I 1999; 31 (Suppl i): 65-70.*
6. Balciuniene L, Carlsson T, Ambrozaitis A et al. *Hepatitis C virus RNA levels during*

initial induction or standart interferon therapy. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35 (3): 180-5.

7. Carlsson T, Weiland O, Reichard O. Viral kinetics and treatment response in patients with hepatitis C during induction and standart interferon therapy in combination with ribavirin. *Scand J Gastroenterol.* 2002 Oct; 37 (10): 1228-34.

8. Halfon P, Khiri H, Tran A, Penaranda G, Courcambeck J, Joly H, Ouzan D. Hepatitis C virus RNA load in relapsed patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Oct; 15 (10): 1067-71.

9. Jessner W, Stauber R, Hackl F, Datz C et al. Early viral kinetics on treatment with pegylated interferon-alpha-2a in chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *J Viral Hepat.* 2003 Jan; 10 (1): 37-42.

10. Jessner W, Gschwantler M, Steindl-Munda P, Hofer H et al. Primary interferon resistance and treatment response in chronic hepatitis C infection. *Lancet* 2001; 358: 1241-42.