

GENOTİP 1 İLE İNFEKTE KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA PEGİNERFERON VE RİBAVİRİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ: DÜŞÜK VE YÜKSEK VİRAL YÜK ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI *

Ali Ilgın OLUT, Alpay ARI, Onur ÖZGENÇ, Meltem AVCI, Sibel ÖZSU CAYMAZ

Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR

ÖZET

Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonunun tedavisi halen peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyonudur. Hepatit C virüs (HCV) genotip 1'in diğer viral genotiplere göre tedavisi daha zordur. Bu çalışmada HCV genotip 1 ile infekte hastalarda peginterferon alfa-2b ve ribavirin tedavisinin etkinliği araştırılmıştır.

Genotip 1 ile infekte 50 naïv KHC hastasına peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/hafta ve vücut ağırlığına orantılı ribavirin 1000-1200 mg/gün tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonucunda amaç, kalıcı viral yanıt (KVY), yani tedavi bitiminden 24 hafta sonra duyarlı PCR yöntemi ile serumda HCV-RNA saptanmaması olarak belirlenmiştir.

Toplam 50 hastanın 30'unda (% 60) KVY elde edilmiştir. Serum HCV viral yükü, tedavi başlangıcında hastaların 27'sinde > 500,000 İU/ml ve 23'ünde < 500,000 İU/ml olarak belirlenmiştir. KVY oranı, viral yükü düşük hasta grubunda (% 70), viral yükü yüksek hasta grubuna (% 52) göre daha yüksek olarak saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Genel literatüre göre rölatif olarak yüksek saptanan KVY oranının, hasta grubumuzun tedaviye uyumunun yüksek olmasına ve karaciğer fibroz skoru düşük hastaların oranının yüksekliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca ırk ve etnik farklılıkların da bunda rol oynayabileceği düşünülebilir.

Anahtar sözcükler: hepatit C virüsü genotip 1, kronik hepatit C, peginterferon, ribavirin, Türk hastalar

SUMMARY

Efficacy of Peginterferon plus Ribavirin Treatment in Turkish Patients Infected by Hepatitis C Virus Genotype 1: Comparison of Low and High Viral Load

Chronic hepatitis C (CHC) is optimally treated with a peginterferon alfa and ribavirin combination therapy. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infections are more difficult to treat than the infections with other viral genotypes. This study investigates the efficiency of peginterferon alfa-2b and ribavirin treatment in Turkish CHC patients infected with HCV genotype 1.

Fifty treatment-naïve CHC patients infected with genotype 1 were treated with peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/week and weight-based ribavirin 1000-1200 mg/day. The main goal of the therapy was to attain a sustained virological response (SVR), defined as the absence of HCV-RNA from serum by a sensitive PCR assay, after 24 weeks following discontinuation of therapy.

SVR was achieved in 30 (60 %) of 50 patients. In 27 of the patients, serum HCV viral load was > 500,000 IU/ml and in 23 was < 500,000 IU/ml at the beginning of the therapy. Although did not reach to statistical significance, SVR rate was higher in patients in the low viral load group (70 %) than in the high viral load group (52 %).

Relatively high rate of SVR is explained by good compliance and adherence to therapy of our patient group and high percentage of patients with a mild or no fibrosis in liver histology. Interestingly, race and ethnical differences might have played a role.

Keywords: chronic hepatitis C, hepatitis C virus genotype 1, peginterferon, ribavirin, Turkish patients

İletişim adresi: Ali Ilgın Olut, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR
GSM: (0532) 264 34 72
e-posta: iolut@yahoo.com

Alındığı tarih: 02.08.2011, yayına kabul: 30.09.2011

*7.Hepato Gastroenteroloji Kongresi'nde sunulmuştur. Bildiri Kitapçığı s.92 (Ekim 2010, Antalya)

GİRİŞ

Hepatit C virüs (HCV) infeksiyonu global bir hastalık olup dünyada ortalama 180 milyon insanın virüsle infekte olduğu düşünülmektedir⁽¹⁶⁾. Bazı olgularda serum HCV-RNA bir kaç ay içinde negatifleşirken, % 50 - % 85 hastada viremi devam eder ve hastalık kronikleşir⁽¹²⁾. Günümüzde kronik hepatit C (KHC) infeksiyonunun tedavisi pegile interferon alfa ve ribavirin kombinasyonudur ve tedavi hastaların % 50'den fazlasında başarılı olmaktadır. Tedavinin ana hedefi kalıcı viral yanıt (KVY) ulaşılması, yani tedavi bitiminden 24 hafta sonra serumda duyarlı PCR yöntemiyle HCV-RNA saptanmamasıdır. Bu güne dek yapılan çalışmalarda tedavi yanıtını etkileyen -konağa veya virüse ait bazı faktörler tanımlanmıştır. Hemen tüm çalışmalarda virüsün genotipi en önemli faktörlerin başında gösterilmiştir⁽⁵⁾ (KVY; HCV genotip 2 ve 3 için en yüksek, genotip 1 için en düşük). Diğer olumlu etki eden faktörler arasında; tedavi öncesi düşük viral yük, karaciğer histolojisinde köpürleşme fibrozu veya siroz saptanmaması, düşük vücut kitle endeksi, genç yaş, beyaz ırk, kadın cinsiyet ve hastaların tedaviye yüksek uyumu sayılmaktadır^(3,4,5,8,10,11,13). Bu çalışmada ülkemizde en sık görülen HCV genotip 1 ile infekte hastalarda peginterferon alfa-2b ve ribavirin tedavisinin etkinliği ve kalıcı viral yanıtı etki eden faktörlerin araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize 2006-2009 yıllarında başvuran hastalar arasından tedavi ve izlem sürelerini tamamlamış, 50 naiv KHC olgusu çalışmamıza alınmıştır. Bu kriterlere ek olarak; serum HBsAg ve anti-HIV negatifliği, PCR (Cobas Amplicore PCR assay, Roche Diagnostics; en düşük saptama sınırı 50 IU/ml) ile serum HCV-RNA pozitif saptanması, KHC ile uyumlu karaciğer histolojisi, kompanse karaciğer hastalığı ve HCV genotip 1 (47 genotip 1b, 3 genotip 1a; Abbott Laboratories, RealTime, reverse transcription-polymerase chain reaction RT-PCR assay HCV Genotype II, sensitivity 500 IU/mL) ile infekte olma koşulları aranmıştır.

Hastalara peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/hafta ve ağırlığa ayarlı ribavirin (<75 kg için 1000 mg/gün ve >75 kg için 1200 mg/gün) tedavisi uygulanmıştır. Hastalar aylık kontrollere çağrılarak hemogram ve rutin kan biyokimyası testlerine bakılmış ve tedavi uyum anketi uygulanmıştır. Ayrıca hastalarda tedavinin 12., 24., 48. haftalarında ve tedavi bitiminden 24 hafta sonra serum HCV-RNA düzeyleri bakılmıştır. Eğer tedavinin 12. haftasında serum HCV-RNA düzeyinde en az 2 log düşüş saptanmadıysa veya 24. haftada HCV-RNA negatifleşmediyse hastaların tedavileri kesilmiş, diğer hastaların tedavisi 48 haftaya tamamlanmıştır.

BULGULAR

Hastaların yaşı ortalama 46.7 (29-69) olup 31'i kadın, 19'u erkekti. Serum alanin aminotransferaz seviyesi (ALT) 21 (% 42) hastada ≥ 1.5 üst sınırdıydı. Karaciğer biyopsi örnekleri alanında deneyimli bir patolog tarafından incelendi ve ortalama histolojik aktivite endeksi modifiye Knodell skorlama sistemine göre 7.6±3.1 olarak bulundu. İki hastada kompanse siroz saptanırken, 9 hastada fibroza rastlanmadı (F0). Tedavi sırasında 8 hastada ilaç yan etkilerine bağlı olarak doz ayarlaması yapıldı (3 interferon, 5 ribavirin). Ayarlamalar Jacobson ve ark.⁽⁷⁾'nin, çalışmasında belirtildiği üzere; ribavirin dozu hemoglobin seviyesi 9 g/dl altına indiğinde, iki basamak olarak (önce 200 mg/gün, yan etki devam ederse ek olarak 200 mg/gün azaltma) ve interferon dozu nötrofil sayısı <750 hücre/mm³ saptandığında, peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/hafta'dan 1.0 µg/kg/hafta'ya azaltma olarak uygulandı. İstatistiksel analizler için ki-kare testi kullanıldı ve p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi. Uyum anketi ve ilaç geri dönüş sorgulamalarına göre, 46 (% 92) hastada anti-viral tedaviye % 85 üzerinde uyum saptandı. Kalıcı viral yanıtı 50 hastanın 30'unda (% 60) ulaşıldı. Tedavi öncesinde 27 hastada serum HCV viral yük > 500,000 IU/ml ve 23 hastada < 500,000 IU/ml olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da KVY düşük viral yük saptanan hasta grubunda yüksek viral yük saptanan hasta grubuna oranla daha yüksek sap-

Tablo. Hastalar ve peginterferon alfa-2b+ribavirin kombinasyon tedavisine yanıt oranları [n (%)].

	12. hafta	24. hafta	48. hafta	72. hafta (KVY)
Hastalar (n)				
Toplam (50)	42 (84)	37 (74)	35 (70)	30 (60)
¹ Erkek (19)	15 (79)	13 (68)	12 (63)	11 (58)
² Kadın (31)	27 (87)	24 (77)	23 (74)	19 (61)
³ HCV-RNA				
> 500,000 IU/ml (27)	22 (81)	19 (70)	17 (63)	14 (52)
< 500,000 IU/ml (23)	20 (87)	18 (78)	18 (78)	16 (70)
⁴ ALT				
< x 1.5 (29)	24 (83)	22 (76)	21 (72)	17 (59)
> x 1.5 (21)	18 (86)	15 (71)	14 (67)	13 (62)
⁵ F				
> 2 (16)	12 (75)	10 (62)	10 (62)	9 (56)
< 2 (34)	30 (88)	27 (79)	25 (74)	21 (62)

ki-kare için p değerleri: p1=0.6, p2=0.2, p3=0.7, p4=0.8.

tandı (sırasıyla % 70 ve % 52). Karaciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde fibroz skoru 34 hastada ≤ 2 (F0-2) ve 16 hastada > 2 (F3-4) olarak belirlendi ve KVY oranları bu iki grup için % 62 ve % 56 olarak gerçekleşti. KVY oranı, yüksek ALT grubunda % 62 ve düşük ALT grubunda % 59 olarak bulundu. Fibroz skoru ve ALT seviyesinin KVY oranına istatistiksel olarak etki etmediği saptandı. İki sirotik hastanın birinde KVY sağlanırken diğer hastada 24. haftada HCV-RNA pozitif saptanması üzerine tedavi kesildi. Erken virolojik yanıt (12. haftada HCV-RNA'da iki log düşüş veya negatifleşme) hastaların % 84'ünde gözlemlendi ve bu hastaların % 71'inde KVY saptandı. Toplam relaps oranı (tedavi bitiminde HCV-RNA negatif iken sonrasında 24. haftada pozitif saptanması) % 14 olarak bulundu (% 17 yüksek, % 11 düşük viral yüklü hasta grubunda). Hastaların özellikleri ve serum HCV-RNA sonuçları tabloda verilmiştir.

TARTIŞMA

Türkiye'de KHC infeksiyonlarının büyük bölümü (>% 90) HCV genotip 1'e ve özellikle de genotip 1b'ye bağlıdır⁽¹⁵⁾. Genotip 1 infeksiyonlarının tedavisi diğer HCV genotiplerine oranla -özellikle de tedavi öncesi viral yük yüksek ise daha zor olmaktadır. Hadziyannis ve ark.⁽⁵⁾'nin çalışmasında, tedavide peginterferon alfa-2a ve ribavirin kombinasyonunun kullanıldığı KHC hasta grubunda KVY, genotip 2 ve 3 için % 80 ve

genotip 1 için % 52 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada genotip 1 ile infekte hasta grubunda, tedavi öncesi düşük ve yüksek viral yüklü hasta grupları arasında KVY anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur (sırasıyla % 65 ve % 47)⁽⁵⁾. Literatürde, farklı çalışmalarda, genotip 2-3 infeksiyonu ve düşük viral yüke ek olarak bazı iyi yanıt kriterleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında en önemlileri düşük fibroz skoru, düşük vücut-kitle endeksi, kadın cinsiyet, genç yaş, yüksek ALT seviyesi, beyaz ırka mensup olmak ve yüksek tedavi uyumudur.

Tedaviye iyi uyum KHC hastalarında pek çok çalışmada sonuca etki eden önemli bir faktör olarak tanımlanmış, atlanan ilaç dozlarının HCV viral yükünde azalmayı olumsuz etkilediği bildirilmiştir⁽⁸⁾. Benzer olarak literatürde doz azaltılmasının KVY üzerine olumsuz etki gösterdiğini bildiren çalışmalar olmakla birlikte etkisi olmadığı sonucuna varılan çalışmalar da bulunmaktadır. IDEAL çalışmasında, 2054 genotip 1 ile infekte KHC hastasında standart (1.5 µg/kg/hafta) veya düşük doz (1.0 µg/kg/hafta) peginterferon alfa-2b kullanımının KVY oranlarını etkilemediği gözlemlenmiş, yine aynı çalışmada iki basamaklı ribavirin doz azaltımının da tedavi başarısına etkisi olmadığı saptanmıştır⁽⁹⁾. Çalışmamızda uyum anketi ve ilaç geri dönüş raporlarına göre hastaların % 92'si tedaviye uyum göstermiştir (Önerilen dozun >% 85'ini düzenli olarak kullanmış).

İrk ve etnisite pek çok çalışmada KHC infeksiyonunun tedavisinde sonuca etki eden

önemli bir faktör olarak gösterilmiştir. Muir ve ark.⁽¹¹⁾'nin çalışmasında, % 98'i HCV genotip 1 ile infekte ve benzer tedavi uyumu gösteren 100 siyah ve 100 Latin kökenli olmayan beyaz ırktan hastaya, peginterferon alfa-2b ve ribavirin tedavisi uygulanmış, KVY oranı beyaz ırka mensup hastalarda % 52 ve siyah ırka mensup hastalarda % 19 olarak saptanmıştır. Benzer bir çalışmada peginterferon alfa-2a ve ribavirin tedavisi uygulanan Latin ve Latin olmayan beyaz ırka mensup hastalarda KVY oranı sırasıyla % 34 ve % 49 olarak bulunmuştur⁽¹³⁾. Bu çalışmada ilginç olarak aradaki fark, tedavi sonrası Latin hasta grubundaki yüksek relaps oranına bağlı olarak gözlenmiş ve histolojik düzelme Latin olmayan hasta grubunda daha belirgin olarak saptanmıştır. Tedavi sonucundaki bu farklılıklar, ırklar ve etnik kökenler arasında olası genetik ve immünojenetik farklılıklara bağlanmıştır^(11,13).

Ülkemizden, yabancı literatürde genotip 1 ile infekte olan KHC hastalarının peginterferon+ribavirin kombinasyon tedavisi ile ilgili çalışmaya rastlanmamakla birlikte yerli literatürde bildirilmiş iki çalışmada KVY oranları % 48 ve % 80'dir^(4,6). Uluslararası literatürde konuyla ilgili en geniş kapsamlı çalışma, Awad ve ark.⁽²⁾'nin 12 randomize klinik çalışmayı ve 5008 hastayı derledikleri meta analizdir. Bu meta analizde ribavirinle birlikte uygulanan PEG IFN- α 2a ve 2b kombinasyonu ile elde edilen KVY oranları sırasıyla % 47 ve % 41 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda ulaşılan % 60'luk KVY oranı genel literatüre göre ortalamanın üzerinde bir orandır. Bu sonuç hasta grubumuzdaki yüksek tedavi uyumuna ve/veya karaciğer histolojisinde hafif veya hiç fibrozun olmayan hasta grubunun yüksek oranda olmasına bağlı olabilir. İlginç olarak yukarıda bahsedilen ırk ve etnisite farklılıklarının da olumlu rolü olabilir ve bu konuda ülkemizden daha fazla sayıda veriye ihtiyaç olduğu açıktır.

Bilindiği gibi interferon ve ribavirin ciddi yan etkileri olan ilaçlardır. PEG-IFN + ribavirin tedavisi, hepatik dekompanseasyon, otoimmün hepatit, hemoglobinopati, hamileler ve eşi hamile olan erkeklerde kontrendikedir ve nöropsikiyatrik hastalığı olan kişilerde ise dikkatli kullanılmalıdır⁽¹⁴⁾. Bu yüzden olası virolojik yanıt

hakkında önceden bir fikir sahibi olabilmek, tedaviye olumlu veya olumsuz yanıt verecek hasta gruplarının ayırımında klinisyen ve hasta açısından önemli olabilir. Ancak tedaviye olumsuz etki edecek faktörlerin söz konusu olduğu durumlarda dahi tedavi seçeneği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akhan S, Aynuoğlu A, Sargın E, Sayan M. Kronik hepatit C hastalarının beş yıllık tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, *Klinik Derg* 2010;23(2):39-43.
<http://dx.doi.org/10.5152/kd.2010.13>
2. Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials, *Hepatology* 2010;51(4):1176-84.
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23504>
PMid:20187106
3. Fried MW, Shiffmann ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2 plus ribavirin for chronic hepatitis C infection, *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020047>
PMid:12324553
4. Gheorghe L, Iacob S, Grigorescu M et al. High sustained virological response rate to combination therapy in genotype 1 patients with histologically mild hepatitis C, *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18(1):51-6.
PMid:19337634
5. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose, *Ann Intern Med* 2004;140(5):346-55.
PMid:14996676
6. İpek S, Karabulut L, Kaya B, Acar A, Uğurluğu B, Yoğun Y. Genotip 1b ile infekte kronik hepatit C'li hastalarda tedaviye uyum, sık hasta takibi ve ilaç yan etkileriyle mücadelenin kalıcı viral yanıt üzerine etkisinin değerlendirilmesi, *Akademik Gastroenterol Derg* 2007;6(3):110-4.
7. Jacobson IM, Brown RS, Freilich B et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: A randomized trial, *Hepatology* 2007;46(4):971-81.

- <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21932>
PMid:17894303
8. Lo Re V, Amorosa VK, Localio AR et al. Adherence to hepatitis C virus therapy and early virologic outcomes, *Clin Infect Dis* 2009;48(2):186-93.
<http://dx.doi.org/10.1086/595685>
PMid:19086908 PMCID:2668718
 9. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection, *N Engl J Med* 2009;361(6):580-93.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808010>
PMid:19625712
 10. McHutchison JG, Manns M, Patel K et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C, *Gastroenterology* 2002;123(4):1061-9.
<http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.35950>
PMid:12360468
 11. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG, Atlantic Coast Hepatitis Treatment Group. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites, *N Engl J Med* 2004;350(22):2265-71.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032502>
PMid:15163776
 12. Ray SC, Thomas DL, Hepatitis C. "Mandel G, Bennet JE, Dolin R (eds). Mandel, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7.baskı" kitabında s.2157-85, Churchill Livingstone, Philadelphia (2010).
 13. Rodriguez-Torres M, Jeffers LJ, Sheikh MY et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in Latino and non-Latino whites with hepatitis C, *N Engl J Med* 2009;360(3):257-67.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805062>
PMid:19144941
 14. Sünbül M, Leblebicioğlu H. Kronik hepatit C tedavisinde PEG-interferonların kullanımı, *Flora* 2003;8(Ek 1):3-16.
 15. 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(2):94-8.
PMid:16830289
 16. www.who.int/topics/hepatitis_c/en/.