

## Araştırma

# Kronik Hepatit C Tedavisi Alan Hastalarda Uzun Dönem Kalıcı Virolojik Yanıt Oranları

Mustafa SÜNBL, Tuba KURUOĞLU, İsmail Hakkı HOROZ, Şaban ESEN, Cafer EROĞLU, Hakan LEBLEBİCİOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

### ÖZET

*Bu çalışmada, retrospektif olarak uzun dönem kalıcı virolojik yanıt oranı ile antiviral tedavi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.*

*Çalışmaya 87 kronik hepatit C (KHC) hastası alındı. Tedavinin 12. haftasında, RT-PCR ile HCV RNA negatif olması veya HCV RNA'da  $2\text{-log}_{10}$  düşüş olması; erken virolojik yanıt (EVY) olarak tanımlanmıştır. Tedavinin bitimindeki virolojik yanıt tedavi sonu viral yanıt olarak; tedaviden altı ay sonraki yanıt ise kalıcı virolojik yanıt (KVY) olarak tanımlanmıştır. Tedaviden bir yıl sonraki yanıt ise uzun dönem kalıcı virolojik yanıt (UDKVY) olarak tanımlanmıştır.*

*Çalışmaya alınan 87 hastanın 36'sı erkek 41'i bayandı. Standart interferon- $\alpha$  (sIFN- $\alpha$ ) 19 hastaya, sIFN- $\alpha$  + ribavirin 49 hastaya ve peg-IFN + ribavirin 19 hastaya verildi. Hastaların %72.4'ünde EVY, %67.8'inde tedavi sonu viral yanıt, %51.7'sinde KVY ve %45.9'unda UDKVY saptandı. EVY tespit edilen hastalarda UDKVY oranı daha yüksekti. UDKVY tüm hastaların %95'inde 2 yıl boyunca, %70'inde 3 yıl, %60'ında 4 yıl, %22.5'inde 5 yıl, %7.5'inde 6 yıl ve %2.5'inde ise 8 yıldır devam ediyordu. UDKVY'li hastalardan monoterapi ve kombinasyon tedavisi alan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).*

*Sonuç olarak EVY saptanan veya kombinasyon tedavisi alan KHC hastalarında UDKVY oranı daha yüksektir.*

**Anahtar kelimeler:** Uzun dönem kalıcı yanıt, erken virolojik yanıt, hepatit C virusu, interferon- $\alpha$ , ribavirin.

### SUMMARY

#### **Long-term Sustained Virological Response Rate in Treatment of Chronic Hepatitis C Patients**

*In this study, it was aimed to evaluate the relationship between long-term sustained virological response (LTSVR) rate and antiviral treatment, retrospectively.*

*Eighty seven chronic hepatitis C patients were enrolled in this study. In the 12<sup>th</sup> week of the treatment, a negative HCV RNA determined by RT-PCR or  $2\text{-log}_{10}$  decrease in HCV RNA was considered as early virological response (EVR). The virological response at the end of the treatment was considered as post-treatment viral response. The response after six months of the treatment was considered as sustained virological response (SVR). The response after one year of the treatment was considered as long term sustained virological response (LTSVR).*

Thirty six of 87 patients were male and 41 were was female. Standart interferon- $\alpha$  (sIFN- $\alpha$ ) was given to 19 patients, sIFN- $\alpha$  plus ribavirin to 49 patients and peg-IFN plus ribavirin to 19 patients. EVR, post-treatment viral response, SVR and LTSVR ratios were 72.4%, 67.8%, 51.7% and 45.9%, respectively. The ratio of LTSVR was higher in EVR detected patients. The LTSVR was present for two years in 95%, three years in 70%, four years in 60%, five years in 22.5%, six years in 7.5% and eight years in 2.5% of the patients. The differences between the LTSVR in the patients that were treated with monotherapy and either combination therapies was found to be statistically significant ( $p < 0.05$ ).

In conclusion, the LTSVR ratio was higher in CHC patients who had EVR or treated with combination therapy.

**Keywords:** Long-term sustained response, early virological response, hepatitis C virus, interferon- $\alpha$ , ribavirin.

## GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalığının majör sebeplerinden biri olan Hepatit C Virusü (HCV) enfeksiyonunun 170 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir. 1980'lerin sonunda, bu KHC hastalarının tedavisinde kullanılan ilk etkili ilaç interferon-alfa (INF-) idi (1, 2). Yapılan çalışmalarda, ribavirin ve polietilenglikol molekülünün eklendiği interferon (pegile interferon) tedavisinin kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranını genotip 2/3 hastalarında %76-82 ve genotip 1 hastalarında %42-46 oranlarında artırdığı gösterilmiştir (3-5).

Bu çalışmada, antiviral tedavi uygulanan KHC hastalarında uzun dönem kalıcı virolojik yanıt oranı ile bu yanıtın virolojik dayanıklılığının belirlenmesi arasındaki ilişkinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

### Hastalar

Çalışma Ocak 1999 ve Haziran 2007 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya 19–65 yaşları arasında (ortalama  $47.0 \pm 10.6$  yaş) 36 erkek ve 51 kadın olmak 87 kronik HCV hastası alındı. Tüm hastalarda anti-HCV ve serum HCV RNA (*AmplicorTM*; Roche Diagnostics, NJ, USA) pozitifliği. 6 aylık takipte aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri yüksekti. Çalışmaya alınmama kriterleri 18 yaş altı veya 65 yaş üstü, eşlik eden hepatit B virus veya *Human immunodeficiency virus* (HIV) enfeksiyonu, aşırı alkol kullanım öyküsü, siroz, otoimmün hepatit ve gebelik olarak belirlendi. Tüm hastalara perkutan karaciğer biyopsisi yapıldı ve *Knodell* skorlamasına göre değerlendirildi (6).

### Tedavi ve Takip

On dokuz hastaya standart interferon- $\alpha$  (sIFN- $\alpha$ ), 49 hastaya sIFN- $\alpha$  + ribavirin ve 19 hastaya ise

pegile interferon (peg-IFN) + ribavirin verildi. Hastalar haftada 3 kez 3 MU subkutan sIFN- $\alpha$  (*Intron-A*; Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ, USA veya *Roferon*, Roche, Basel Switzerland) ve/veya günlük ribavirinle (*Rebetol*; Schering-Plough) tedavi edildi. Peg-IFN (*PEG-Intron*; Schering Plough, NJ, USA) 12 ay boyunca haftada tek doz ve ribavirin ile kombine edildi. Ribavirin, <75 kg olan hastalara toplam 1000 mg/gün dozunda, >75 kg olan hastalara toplam 1200 mg/gün dozunda verildi.

Hastalar tedavi öncesinde, 3. ayda, tedavi sonunda, tedavi bitiminden 6 ay ve 12 ay sonra değerlendirildi. UDKVY olan hastalar 6 aylık aralıklarla takip edildi. Her vizitte; yan etki, vital bulgular, fizik muayene, tam kan sayımı ve kan biyokimyası değerlendirmeleri yapıldı. Ribavirin dozu subjektif semptomlara veya objektif anemi belirtilerine göre ayarlandı. Serum HCV RNA düzeyi 3. ayda, antiviral tedavi sonunda ve antiviral tedavinin tamamlanmasından 6 ay sonra kaydedilerek değerlendirildi. Hastaların tedavisinin 12. haftasında HCV RNA (RT-PCR ile) negatifliği veya düzeyinde  $\geq 2 \log_{10}$  düşüş olması EVY olarak tanımlandı. Tedavi tamamlandıktan 6 ay sonrasındaki yanıt KVY olarak tanımlandı. Tedavi kesildikten 1 yıl sonraki yanıt ise UDKVY olarak kabul edildi. Tedavinin ilk, ikinci, altıncı aylarında ve tedavi bitiminde ve tedavi sonrası takiplerde biyokimyasal ve virolojik yanıtlar değerlendirildi. Serum aminotransferaz konsantrasyonlarının normal sınırlar içinde olması biyokimyasal yanıt olarak adlandırıldı. Tedavinin 3. ayında HCV RNA pozitif saptanan veya  $2 \log_{10}$  düşme olmayan hastalar yanıtız olarak kabul edildi (7).

### İstatistiksel Analiz

Kantitatif değişkenler ortalama  $\pm$  standard deviasyon olarak ifade edildi. İstatistik analizi olarak Ki-kare testi kullanıldı ve  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Seksen yedi hastanın %41.3'ü erkek, %58.7'i bayandı. 78 hasta daha önce hiç tedavi almamıştı ve 9 hastada ise relaps vardı. *Knodell* skorlamasına göre histolojik aktivite indeksi ortalama  $7.1 \pm 2.9$  olarak saptandı (6). Toplam 15 hasta çalışmanın tedavi aşamasında veya tedavi tamamlandıktan sonraki takip döneminde kontrollere gelmedi.

Tablo 1'de, KHC hastalarının tedavi öncesi, tedavi sürecinde ve takip sırasında AST, ALT seviyeleri görülmektedir.

Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasındaki 3., 6., ve 12. aylarda AST değerleri arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0.01$ ). Benzer şekilde, tedavi öncesindeki ALT seviyesi ile tedavi sonrası dönemdeki 3, 6 ve 12. aylardaki ALT oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı

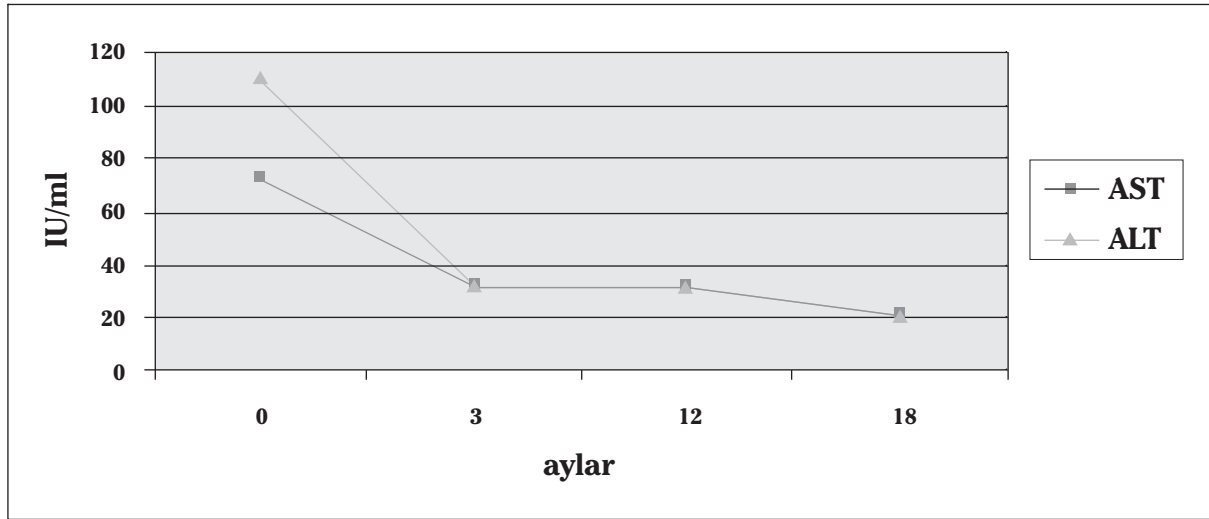
**Tablo 1.** KHC hastalarının AST ve ALT seviyeleri

AST	(Ort±SD) <sup>a</sup>	ALT (Ort±SD)
Tedavi öncesi	73.1±61.7	111.8±65.5
Tedavinin 3. ayı	33.4±24.0	33.3±24.7
Tedavi bitimi	32.6±30.2	32.8±31.5
Takibin 6. ayı	22.5±8.4 <sup>b</sup>	21.6±11.1 <sup>b</sup>
Takibin 12. ayı	22.5±8.6 <sup>b</sup>	20.4±10.1 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ortalama ±Standard deviasyon,

<sup>b</sup>Sadece tedaviye yanıt veren hastalar

( $p < 0.01$ ). Tedavi öncesi, tedavinin 3. ayındaki, tedavi bitimindeki, takip sürecindeki 6. ve 12. ayların AST ve ALT seviyeleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** AST ve ALT düzeylerindeki seri değişiklikler; tedavi öncesi, tedavi sırasında ve takip sürecinde.

Standart interferon- $\alpha$  (sIFN- $\alpha$ ) 19 hastaya, sIFN- $\alpha$  + ribavirin 49 hastaya ve peg-IFN + ribavirin 19

hastaya verildi. Tedavi seçenekleri ve yanıt oranları Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Tedavi protokolleri ve yanıt oranları

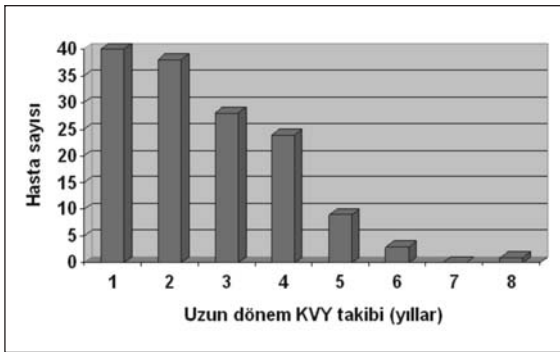
Alınan tedavi	Tedaviye Yanıt Oranları			
	Tedaviye yantısız	Takiplere gelmeyen	Relaps	UDKVY*
sIFN (n=19)	% 52.7 (10/19)	% 5.2 (1/19)	% 26.4 (5/19)	% 15.7 (3/19)
sIFN + ribavirin (n=49)	% 22.5 (11/49)	% 16.3 (8/49)	% 6.1 (3/49)	% 55.1 (27/49)
Peg-IFN + ribavirin (n=19)	% 10.5 (2/19)	% 31.6 (6/19)	% 5.2 (1/19)	% 52.6 (10/19)

\*UDKVY; uzun dönem kalıcı viral yanıt

Hastaların %72.4'ünde EVY, %67.8'inde tedavi sonu viral yanıt, %82.3'ünde biyokimyasal yanıt, %51.7'sinde KVV ve %45.9'unda ise UDKVV saptandı. UDKVV oranı EVY'li hastalarda daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). UDKVV saptanan 40 hastanın 37'si EVY hastalarından oluşmakta idi. UDKVV'li hastaların 23'ü bayan ve 17'si erkekti. UDKVV'li hastaların cinsiyeti ile tedaviye yanıt oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). UDKVV'li hastaların %92.5'inde biyokimyasal yanıt mevcuttu. İnterferon tedavisi genel olarak iyi tolere edildi ve ciddi yanıt etki gözlenmedi.

UDKVV sağlanan 40 hastanın %95'i takibin ikinci yılı, %70'i üçüncü yılı, %60'ı dördüncü yılı, %22.5'i beşinci yılı, %7.5'i altıncı yılı ve %2.5'i ise sekizinci yılında idi. Takipler sırasında hiçbir hastada hepatik dekompanasyon, siroz ve hepatosellüler karsinoma saptanmadı. UDKVV'li olan monoterapi ve kombinasyon tedavisi alan hastalar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

KVV sağlanan ve UDKVV açısından takip edilen hastalar ve takip süreleri Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. KVV sonrası hastaların takip süreleri

## TARTIŞMA

INF tedavisine yanıtı gösteren çok sayıda virolojik parametre mevcuttur; viral yük, viral genotip, *quasispecies* (türümsü), mutasyonların varlığı ve muhtemel INF-sensitivitenin belirlenmesi bunlardan bazılarıdır. Kimi hastalar haftada 3 kez INF tedavisine yanıt vermesine rağmen, diğer hastalar (genotip 1b ile enfekte veya yüksek viral yükü olan hastalar) daha agresif bir tedavi yaklaşımı gerektirebilirler (8).

KHC tedavisinde haftada 3 kez 3 MU veya eşdeğer sINF'nin verilmesiyle hastaların yaklaşık %33-50'sinde yanıt sağlanabilmiştir. Ancak çoğu hastada tedavinin sonlandırılmasıyla relaps

gelişmiş, sINF monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda uzun dönem kalıcı yanıt sadece %3-19 oranında gözlenmiştir (9).

Ribavirin henüz kullanıma sunulmadığı dönemde, sINF monoterapisi ile KHC hastalarında yanıt oranları düşük iken sINF + ribavirin kombinasyon tedavisine çok daha iyi yanıt alındığı bilinmektedir. Çalışmamızda UDKVV oranı sINF monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda %15.7, sINF + ribavirin kombinasyonu ve peg-IFN + ribavirin tedavisi alanlarda ise sırasıyla %55.1 ve %52.6 oranında saptanmıştır.

Ülkemizde, HCV hastalarında genotip 1'in (%94.4) en yaygın genotip olduğu dikkate alınırsa çalışmamızda saptanan yanıt oranları literatürle uyumlu bulunmuştur (10, 11).

UDKVV sağlanan 40 hastanın %95'i takibin ikinci, %70'i üçüncü, %60'ı dördüncü, %22.5'i beşinci, %7.5'i altıncı ve %2.5'i ise sekizinci yılında idi. UDKVV'li hastalar içinde monoterapi ve kombinasyon tedavisi alan hastalar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

*Chavalitdhamrong* ve ark.'larının yaptıkları çalışmada tedavi sonrası ortalama 3 yıl takip edilen hastalarda hepatik dekompanasyona rastlanmazken üç hastada hepatosellüler karsinoma gelişmiştir (12). Bu hastaların ikisinde tedavi öncesinde belirgin siroz bulguları tespit edilmiştir. Bizim hastalarımızın hiçbirinde hepatik dekompanasyon, siroz ve hepatosellüler karsinoma saptanmamıştır. Çalışmamızda vaka sayısının diğer çalışmalara göre daha az olması, takip süresi, enfeksiyon yaşı gibi faktörler buna etken olabilir. Başka bir çalışmada ise tedaviye yanıt veren 187 hasta ortalama 29 ay takip edilmiştir. Hiçbir hastada relaps gözlenmemiş ve Peg-IFN + ribavirin tedavisine KVV veren KHC hastalarında uzun süreli prognozun ümit verici olduğu belirtilmektedir (13). Fransa'da yapılan bir çalışmada ise interferon tedavisi ile KVV sağlanan hastalarda uzun süreli takiplerde serum, karaciğer ve periferik kan mononükleer hücrelerinde reziduel HCV RNA varlığı araştırılmıştır. 344 hasta ortalama 3.27 yıl takip edilmiştir. 114 hastanın tedavi sonrası karaciğer dokusu, 156 tane periferik kan monositleri örneği olmak üzere 1300 örnekte sadece tedavi sonrası alınan 2 (%1.7) karaciğer materyalinde HCV RNA saptanmış ve hiçbir hastada nüks gözlenmemiştir. Ancak takip edilen hastalardan üçünde karaciğer kanseri meydana gelmiştir. Sonuç olarak bu büyük çaplı kohort hepatit C çalışması KVV'nin tedavi kesildikten 18 yıl sonrasına kadar kalabildiğini göstermiş, sadece



tedavi sonrası alınan 2 karaciğer dokusunda HCV RNA saptanabilmiştir. Araştırmacılar bu bulguların güçlü bir şekilde HCV enfeksiyonunun eradikasyonunu gösterdiği sonucuna varmışlardır (14).

Çalışmamızda hastalarımızın %72.4'ünde EVY tespit edildi. UDKVY'li hastaların %92.5'i EVY sağlanan hastalardan oluşmakta idi. Bu bulgu ise KVV veya UDKVY ile EVY arasındaki ilişkiyi göstermektedir. EVY saptanamayan hastaların sadece %7.5'inde UDKVY elde edilmiş olması da literatür bilgileri ile benzerlik göstermektedir (15). Bu nedenle EVY alınamayan hastalarda antiviral tedaviye devam etmekle elde edilecek başarı oldukça düşüktür ve maliyet yarar açısından iyi düşünülmemelidir.

Sonuç olarak, tedavi verilen KHC hastalarında EVY saptanan veya kombinasyon tedavisi alanlarda UDKVY oranı daha yüksektir.

#### KAYNAKLAR

1. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S1-S2.
2. Desmond CP, Roberts SK, Dudley F, et al. Sustained virological response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. *J Viral Hepat* 2006; 13: 311-5.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
4. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; (26) 347: 975-82.
5. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet* 1998; 352:1426-32.
6. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
7. Fontana RJ, Israel J, LeClair P, et al. Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis C: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2000; 31: 730-6.
8. 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.
9. Chander G, Sulkowski MS, Jenckes MW, et al. Treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S135-44.
10. Selcuk H, Kanbay M, Korkmaz M, et al. Distribution of HCV genotypes in patients with end-stage renal disease according to type of dialysis treatment. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1420-5.
11. Abacioglu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat* 1995; 2: 297-301.
12. Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Long-term outcomes of chronic hepatitis C patients with sustained virological response at 6 months after the end of treatment. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5532-5.
13. Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 507-11.
14. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 135: 821-9.
15. 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.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Prof.Dr. Mustafa SÜNÜL  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
55139 SAMSUN  
e-mail: msunbul@omu.edu.tr