



Pegile İnterferon Başlanılan HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Hastalarında, HBV-DNA düzeyi ile Tedavi Başarısı Arasındaki İlişki

Relationship between HBV-DNA Level and Treatment Success in HBeAg Negative Patients Treated with Pegylated Interferone

Ertuğrul GÜÇLÜ¹, Nazan TUNA¹, Mehmet YAHYAOĞLU¹, Oğuz KARABAY¹

¹Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Sakarya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Hepatit B yaygın bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu çalışmada HBeAg negatif kronik hepatit B (KHB)'de pegile interferon (pegIFN) tedavi yanıtıyla ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya pegIFN tedavisi alan toplam 20 HBeAg negatif KHB hastası dahil edildi. Hastaların bilgileri retrospektif olarak elde edildi. Ko-enfeksiyonlu hastalar (Hepatit C, HIV ve Hepatit D) çalışmaya alınmadı. Tedavi bitiminde HBV-DNA düzeyinin 300 IU/ml'den düşük olması virolojik yanıt (VY) ve tedavi bitiminden altı ay sonra bu düzeyin altında olması kalıcı virolojik yanıt (KVY) olarak tanımlandı.

Bulgular: Yirmi hastanın dokuzunda (%45) VY görülürken, yedi (%35) olguda KVY görüldü. KVY saptanan hastaların tamamı ve yanıtız 13 hastanın dokuzunda tedavinin altıncı ayında HBV-DNA < 2000 IU/ml (p=0,58) bulundu. Ayrıca iki (%15) yanıtız hastada, tedavinin 12. ayında HBV-DNA < 300 IU/ml idi (p=0,01). Tedavi yanıtılı ve yanıtız hastaların HBV-DNA düzeyi tedavinin üçüncü ayında sırasıyla 2,6 log₁₀ IU/ML ve 7,36 log₁₀ idi (p=0,04). Cinsiyet, yaş, histolojik aktivite indeksi, fibrozis ve bazal HBV-DNA, ALT, AST ve GGT düzeyleri interferon tedavisinin başarısını etkilemedi (p>0,05).

Sonuç: HBV-DNA düzeyleri, tedavi yanıtı alınan hastalarda tedavinin üçüncü ayından itibaren anlamlı oranda düşüktü. Interferon tedavisi süresince viral yükün sıkı bir şekilde izlenmesi, hastaları gereksiz yan etkilerden ve gereksiz maliyetlerden koruyacaktır. (*Viral Hepatit Dergisi 2012; 18(2): 60-3*)

Anahtar Kelimeler: Pegile İnterferon alfa, HBeAg negatif KHB, Hepatit B, Tedavi

ABSTRACT

Objective: Hepatitis B is a common infectious disease. In this study, factors affecting pegylated Interferon (pegIFN) therapy response in HBeAg negative chronic hepatitis B (CHB) were investigated.

Materials and Methods: A total of 20 HBeAg(-) CHB patients who received pegIFN were enrolled in this study. The patients' information was obtained retrospectively. Patients co-infected with Hepatitis C, HIV and Hepatitis D were excluded. HBV-DNA levels less than 300 IU at the end of therapy was considered as virologic response (VR), and as sustained virologic response (SVR) at six months after completion of treatment.

Results: While nine (45%) of 20 patient achieved VR, SVR was seen in seven (35%) cases. All of the patients who have SVR, and 9/13 of patients who do not have VR, had less than 2000 IU HBV-DNA in the sixth month of treatment (p=0.58). Also, two of 13 patient who do not have VR, had HBV-DNA <300 IU/ml in the twelfth month of treatment (p=0.01). Responder patients' HBVDNA level was found significantly low after the third months of the treatment. Gender, age, histological activity index, fibrosis, and basal HBV-DNA, ALT, AST and GGT levels did not affect the success of interferon treatment (p>0.05).

Conclusion: As a result, HBV-DNA levels below 2000 IU at sixth month of the treatment did not exactly indicate the treatment success. But, patients who have HBV-DNA < 300 IU in the twelfth month of treatment, have increased chance of SVR. (*Viral Hepatitis Journal 2012; 18(1): 60-3*)

Key words: Pegylated Interferon alpha, HBeAg negative CHB, Hepatitis B, Treatment

Giriş

Hepatit B virüsü (HBV) dünya'da iki milyar insanı enfekte etmiş ve 350 milyondan fazla insanda kronik karaciğer hastalığına neden

olmaktadır. HBV ile enfekte hastaların %15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği veya hepatoselüler kanser (HCC) gelişmekte ve her yıl 600.000'den fazla kişi HBV ilişkili kronik ve akut hastalıklar sonucunda hayatını kaybetmektedir (1,2).

KHB tedavisinde standart interferon alfa, pegile interferon alfa 2a ve 2b (pegIFN- α) ile nükleoz(t)id (NUC) analoglarından lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olup, kullanım onayı almışlardır (3). Hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif KHB hastalarında, pegile interferon alfa (pegIFN) veya nükleoz(t)id (NUC) analogları ile süresi belirli tedavi başlanabileceği gibi, NUC analogları ile uzun süreli tedavi de başlanabilmektedir (4).

Hastanın tedavi öncesi sahip olduğu HBV-DNA düzeyi, serum ALT seviyesi ve virusun genotipi tedavi başarısında ve başlanılacak ilacın seçiminde önemlidir (3). Yapılan araştırmalar, HBeAg (+), kadın cinsiyet, genç olmak, HBV-DNA düzeyi $<2 \times 10^6$ IU/ml, ALT düzeyi >100 U/L, genotip A veya B enfeksiyonu, histolojik aktivite indeksi yüksek (metavire göre en az A2), enfeksiyonun vertikal yol dışında bir yolla bulaşmış ve enfeksiyon bulaşı üzerinden iki yıldan daha az süre geçmiş olan hastalarda interferon tedavisine daha iyi yanıt alındığını göstermektedir (5-7). Dolayısıyla pegIFN tedavisi özellikle iyi cevap verebilecek hasta gruplarında tercih edilmelidir. ALT düzeyi normal olan veya HBV-DNA seviyesi $>10^9$ IU/ml olan hastalarda başlanılmamalıdır (3).

PegIFN başlanılan hastalar tedavinin ilk haftasının bitiminde, birinci ve üçüncü aylarda, daha sonrasında da üçer ay aralıklarla tam kan sayımı ve karaciğer enzimleri ile takip edilmelidir. HBV-DNA ise tedavi süresince her üç ayda bir, tedavi bitiminde ve tedavi kesildikten sonra her altı ayda bir bakılmalıdır (3).

Kür sağlamanın neredeyse imkansız olduğu KHB hastalığında yaşam boyu yakın takip ve tedavi gerekmektedir. Tedaviyle ulaşılmaması istenen esas hedef, HBeAg serokonversiyonudur. Ancak bu hedefe ulaşma olasılığı oldukça düşüktür. Bu nedenle kısa ve uzun dönemli daha ulaşılabilir hedefler seçilmektedir (8). Tedavinin kısa dönem hedefleri içinde; karaciğer enzimlerinin normalizasyonu (biyokimyasal cevap), HBV-DNA seviyesinin ölçülemeyecek düzeye düşürülmesi (virolojik cevap) ve HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonudur (9). Uzun dönemde ise, HCC ve sirozun önlenmesi böylece yaşam kalitesi ve sağ kalımın artırılması hedeflenmektedir (4).

Ülkemizde KHB'nin %10'unu HBeAg pozitif iken, kalan %90'ı anti-HBe pozitif olgulardan oluşmaktadır (10). HBeAg negatif olgularda tedavi hedefi HBeAg serokonversiyonunun sağlanması ve tedavi bitiminden sonra HBV-DNA saptanamamasıdır. Genotiplere göre değişmekle birlikte, PegIFN tedavisi ile HBeAg kaybı oranı sadece %3'tür (6). KHB tedavisinde pegile interferonların kullanımı çok yaygın değildir. Bu nedenle interferonlara cevabı belirleyen çalışmaların sayısı da sınırlıdır. Ülkemizde genotip D baskın olup, bu grupta interferon tedavisine yanıt pek iyi değildir (10). Bu çalışma ile kliniğimizde pegIFN ile tedavi edilen HBeAg negatif KHB olgularının tedaviye yanıtını etkileyen faktörleri retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yapılmıştır. Ocak 2009 ile Eylül 2011 tarihleri arasında, 18 yaşından büyük, daha önce tedavi almamış, pegIFN alfa ile tedavi edilen 20 HBeAg negatif KHB olgusu çalışmaya alındı. Hasta bilgileri hasta dosyalarından retrospektif

olarak elde edildi. Tedavisi devam eden veya tedavisi tamamlanmış olup altı aylık tedavi sonrası takip dönemi tamamlanmamış olan hastalar değerlendirmeye alınmadı. Ayrıca Hepatit C virüs, HIV veya Hepatit D virüs ile ko-enfekte hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Tedaviye yanıt kriterleri:

Biyokimyasal yanıt (BY): Serum ALT değerlerinin tedavi sonunda normal sınırlara gerilemesi.

Virolojik yanıt (VY): Serum HBV-DNA seviyelerinin tedavi sonunda polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testleri ile ≤ 300 IU/ML tespit edilmesi.

Kalıcı virolojik yanıt (KVY): Serum HBV-DNA seviyelerinin tedavi tamamlandıktan 6 ay sonra PZR testleri ile ≤ 300 IU/ML tespit edilmesi.

Primer yanıtız: En az 12 haftalık tedavi sonrası serum HBV-DNA seviyesinde 1 log₁₀ IU/ml'den az düşüş olması.

Virolojik rebound: Tedavinin devamı sırasında virolojik yanıt oluştuktan sonra HBV-DNA'nın 20.000 IU/ml veya tedavi öncesi değerinin üstüne çıkması.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiki inceleme için nitelendirici verilerin değerlendirilmesinde chi-square testi (gereğinde Fisher kesin χ^2 kare testi), niceleyici değişkenlerin değerlendirilmesinde ise Student-t testi kullanıldı. İstatistik testlerin ölçümünde Epi-info 6.0 adlı paket program (Centers for Disease Control, Atlanta, USA) kullanıldı. P<0,05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın 14'ü (%70) erkek altısı (%30) kadındı. Hastaların tedavi başlangıcındaki bulguları tablo 1'de sunulmuştur.

PegIFN tedavisi başlanılan 20 hastadan 14'ü (%70) tedavi süresini tamamlarken, altısı tamamlamamıştı. Tedavi süresini tamamlayamayanların dördü üçüncü, ikisi tedavinin dokuzuncu ayında virolojik rebound-yanıtızlık nedeniyle tedavi kesilmişti. Bu olgulara NUC analogları başlanılmıştı. Tedavisini tamamlayanların beşinde, tedavi bitiminde HBV-DNA >2000 IU/ml olması üzerine pegIFN kesilmişti.

Tedavi sonu VY dokuz (%45) olguda vardı. Tedavi sonu VY görülen hastaların ikisinde, tedavi sonrası altıncı ayda virolojik rebound tespit edilmesi üzerine NUC analogları başlanılmıştı. KVY yedi (%35) hastada belirlendi. Çalışmaya alınan hiçbir hastada HBeAg serokonversiyonu saptanmadı.

Tablo 1. Hastaların tedavi başlangıcındaki değerleri

Özellik	Sonuç Ortalama (Min-Max)	Normal değerler
Yaş	40,3 (22-59)	
ALT U/L	103 (17-320)	1-33
AST U/L	68 (23-298)	1-32
GGT U/L	23 (6-40)	5-36
HAİ	8 (4-14)	
Fibrozis	1,8 (1-5)	
HBV-DNA log ₁₀ IU/ml	7,54	

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transpeptidaz, HAİ: Histolojik aktivite indeksi

KVY'li ve KVY'siz hastalarda yaş, cinsiyet, histolojik aktivite indeksi (HAI), fibrozis, serum ALT ve AST düzeyi ile viral yük arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu değişkenlerle kalıcı yanıt arasında istatistiksel fark saptanmadı. KVY'li hastaların % 80, KVY'siz hastaların %50'sinde tedavinin üçüncü ayında 2000 IU/ml altına inen HBV-DNA düzeyi saptandı. Tedavinin üçüncü ve altıncı ayında viral yükün gerek <20,000 IU/mL gerekse <2,000 IU/ML tespit edilmesi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sonu ve tedavi sonrası altıncı ayda viral yükün <300 IU/ML saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2).

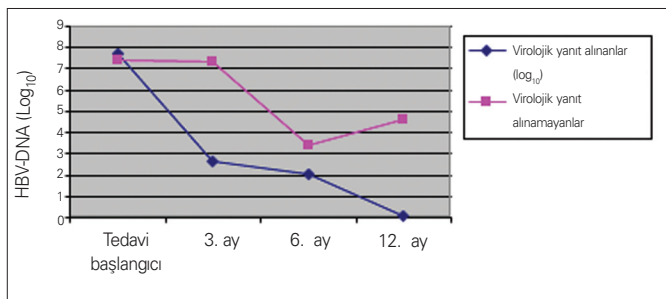
KVY'li olguların viral yükü (log₁₀), tedavinin üç, altı ve onikinci aylarında yanıtızsız olgulardan daha düşüktü (Şekil 1) (p<0,05).

Tartışma

Kliniğimize ait 20 hastanın retrospektif analizinden oluşan bu çalışmada, tedavi sonu VY oranı %45 iken, KVY oranı %35 olarak saptandı. HBeAg-negatif olguların yer aldığı bir çalışmada, TSVY %63 ve KVY %20 olarak bildirilmiştir (11). Piccolo ve ark. (12) da pegIFN monoterapiyle tedavi sonu VY'yi %37 ve KVY'yi %20 olarak bildirmiştir. Ülkemizden çok merkezli HBeAg negatif hastaların alındığı bir çalışmada KVY %17 olarak bildirilmiştir (13). KVY oranımızın diğer çalışmalardakilerden yüksekliği öncelikli olarak hasta sayımızın sınırlılığına, pegIFN tedavisinin titizlikle seçilen hastalarda tercih ediliyor olmasına bağlı olabilir. Bu çalışmaya alınan olgularımızın çoğu genç, obez olmayan, serum ALT düzeyi normalin üç kat üzerinde ve HBV-DNA <107 IU/ML olan hastalardan oluşmuştur. Yine hastalarımızda diabetes mellitus olmaması da başarı oranının yüksekliğinde etkili olabilir.

IFN tedavisi ile KVY arasında bazı ilişkiler belirlenmiştir. Tedavinin üçüncü ayında HBV-DNA'sı 20.000 IU/ml sınırının altına düşen HBeAg negatif hastalarda KVY olasılığı %50 olarak belirlenmiştir (6). Çalışmamızda da, tedavinin üçüncü ayında olguların %70'inde HBV-DNA <20,000 IU/ml tespit edilmiş ve KVY %35 bulunmuştur. KVY'li olguların tamamında (%100), KVY elde edilemeyenlerin ise %60'ında HBV-DNA < 20.000 IU/ml tespit edilmesine rağmen gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,15).

HBeAg negatif KHB olgularında tedavi yanıtını önceden belirlemede önemli olan bir diğer gösterge, tedavi sürecindeki viral yükün düşüklüğüdür. Kau ve ark. (7) tedavinin 12. haftasında HBV-DNA düzeyinin < 2,5 log₁₀ copy/ml tespit edilmesinin KVY için %64 pozitif prediktif değeri olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda da tedavinin üçüncü ayında yanıtı olguların ortalama viral yükü 2,6 log₁₀ IU/ml iken yanıtızsızların viral yükü ise 7,36 log₁₀ IU/ml idi (p=0,04). Tedavinin altıncı ayında bu oranlar sırasıyla 2,07 log₁₀ IU/ml ve 3,39



Şekil 1. Tedavi sürecinde viral yük (log₁₀) değişimi

log₁₀ IU/ml saptanmıştır (p=0,02). Tedavinin 12. ayında bu fark çok daha fazla belirginleşerek; virolojik yanıt elde edilenlerde 0,1 log₁₀ IU/ml ve virolojik yanıtı ulaşılamayanlarda 4,6 log₁₀ IU/ml tespit edilmiştir (p=0,001).

KHB hastaları tedaviye yanıt açısından HBV-DNA düzeyi ile yakından takip edilmelidir. Kılavuzlarda, üçüncü aydaki HBV-DNA değerine bakılarak interferon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi önerilmektedir. Tedavinin üçüncü ayında HBsAg düzeyinde herhangi bir düşme olmayan ve HBV-DNA'sı 2 log₁₀ IU/ml'den daha az düşen olgularda tedavinin kesilmesi önerilmektedir (14). Oysa çalışmamızda KVY elde edilen olgular ile KVY elde edilemeyen olgular arasında tedavinin üçüncü ayında 2 log₁₀ düşme açısından istatistiksel fark bulunamamıştır. Ancak tedavinin altıncı ayından sonra KVY'ye ulaşılan ve ulaşılamayan olgular arasında viral yükte 4 log₁₀ düşüş açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür. Bu durumu hasta sayımızın sınırlı olmasına bağlıyoruz.

Tedavinin 48. haftasında viral yükü <300 IU/ml olan hastalarda tedavi başarısının kalıcılığı oldukça yüksekti (p=0,01, RR:3,5). Dolayısıyla 48 haftalık tedavinin sonunda viral yük 300 IU/ml'nin altına düşürülebiliyorsa, bu hastalarda immün yanıtın alındığı düşünülebilir. Bu durum tedavi başarısının kalıcı olacağına göstergesidir. Nitekim tedavi sonu VY elde edilen dokuz hastanın yedisinde (%77) KVY tespit edilmiştir.

Çalışmamızın gücünü azaltan bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Her şeyden önce, çalışmamız prospektif dizaynı değildir. Ayrıca bu çalışmada sadece 20 hasta mevcuttu. Daha fazla hasta sayısına sahip olsa idik, verilerimiz daha güçlü olabilirdi. Ek olarak olgularımızda genotip analizi yapılmamıştır. Ancak ülkemizde yapılan çalışmalarda olguların neredeyse tamamında genotip D olması, olgularımızın da genotip D baskın olduğunu düşündürmektedir (15,16).

Sonuç olarak iyi seçilmiş HBeAg negatif KHB olgularında, pegIFN tedavisi ile KVY oranı %35'e ulaşılabilir. Tedaviyle sırasındaki HBV-DNA düşüşü tedavi başarısını izlemeye iyi bir

Tablo 2. Kalıcı virolojik yanıt elde edilmiş ve edilememiş hastaların özellikleri

Özellik	Yanıtlı hastalar n=7	Yanıtızsız hastalar n=13	p değeri
Yaş (ort)	40,35	40,09	0,33
Cinsiyet (E/K)	6/1	8/5	0,27
Tedavi öncesi HBV-DNA IU/ml	52,441,533	25,829,059	0,25
Tedavi öncesi HBV-DNA (log ₁₀)	7,71	7,4	0,09
HAI (Ort)	7,84	8	0,18 (T test)
Fibrozis (Ort)	1,68	1,85	0,19
Tedavi öncesi ALT U/L (ort)	106	102	0,26
Tedavi öncesi GGT U/L (ort)	23	26	0,23
HBV-DNA <20.000 IU/ml			
Tedavinin 3. ayı (n=15)	5	6	0,15
Tedavinin 6. ayı (n=16)	7	9	
HBV-DNA < 300 IU/ml			
Tedavinin 12. Ayı (n)	7	2	0,01 (RR:3,5)
Tedavi sonrası 6. Ay (n)	7	0	

gösterge dir. Hastaları, interferonların yan etkilerinden korumak ve yanıt sız olgulara gereksiz tedavi vermemek adına, tedavi sürecinde ki virolojik yanıt göstergeleri dikkatle izlenmelidir.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO) Hepatitis B. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/print.html> (erişim:19.06.2010).
2. Alexander J, Kowdley KV. Epidemiology of Hepatitis B—Clinical Implications. *MedGenMed*. 2006; 8(2): 13.
3. III. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi (Internet). Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2011. (erişim:05.02.2012). http://www.vhsd.org/files/file/rehberler/3_Viral_Hepatit_Tani_ve_Tedavi_Rehberi2.
4. Van Bömmel F, Berg T. HBV treatment—Standart of care. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editors. *Hepatology a clinical textbook 2009*. Duesseldorf: Flying Publisher; 2009. p. 119-42.
5. Demirtürk N. Yeni milenyumda kronik aktif hepatit-B tedavisi. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 2003, 14: 107-13.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2009; 50(2): 227-42.
7. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol*. 2008; 49(4): 634-51.
8. Öztoprak N. Kronik Hepatit B tedavi algoritması. Tabak F, Balık I (eds). *Viral Hepatit 2009*. 1. Baskı İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2009: 85-102.
9. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B. Reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol*. 2008; 48(Suppl 1): 2-19.
10. Mıstık R. Ülkemizde kronik viral hepatitlerin epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi*, 2007; 20(özel sayı 1): 61-3.
11. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004; 351(12): 1206-17.
12. Piccolo P, Lenci I, Demelia L, et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Antivir Ther*. 2009; 14(8): 1165-74.
13. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012. [Epub ahead of print]
14. Karabay O, Tuna N, Esen Ş, Peg-HBV Study group. Efficacy of peginterferon alfa-2a or alfa-2b in treatment of HBeAg Negative Chronic Hepatitis B Infection. The 62nd annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases Congress book, 2011; 1061a.
15. Leblebicioglu H, Eroglu C. Members of the Hepatitis Study Group. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10(6): 537-41.
16. Bozdayı AM, Bozkaya H, Türkyılmaz AR, et al. Nucleotide divergences in the core promoter and precore region of genotype D hepatitis B virus in patients with persistently elevated or normal ALT levels. *J Clin Virol*. 2001; 21(1): 91-101.