

Genotip 1 Kronik C Hepatitli Hastalarda İnterferon Tedavisi İle Kalıcı Cevap (Mümkün mü?)

SUSTAINED RESPONSE TO INTERFERON THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 1

Levent ERDEM*, Salih TÜRKÖĞLU**, Yılmaz ÇAKALOĞLU***, Uğur ÇEVİKBAŞ****, Selim BADUR*****, Atilla ÖKTEN***

* Uz.Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü,
** Doç.Dr., İstanbul Üniversitesi Tıp fakültesi Mikrobiyoloji BD Seroloji Lab.,
*** Prof.Dr., İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji BD,
**** Prof.Dr., İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji BD,
***** Prof.Dr., İstanbul Üniversitesi Tıp fakültesi Mikrobiyoloji BD Seroloji Lab., İSTANBUL

Özet

Amaç: Kronik C hepatitli hastalarda klasik interferon tedavisine yanıtta virusun genotipi önemlidir. Bu çalışmada, ülkemizde kronik C hepatitlerin büyük çoğunluğundan sorumlu olan genotip 1 hastaların interferon tedavisine kalıcı yanıt oranı araştırılmıştır.

Materyel ve Metod: Çalışmaya bölümümüze başvuran ve klinik, biyokimik, virolojik ve histopatolojik bulgularla kronik C hepatiti tanısı konulan ve interferon (IFN) tedavisine uygun kriterleri taşıyan 28 genotip 1 (24:1b, 4:1a) hasta alındı. Hastalara ilk 6 ay haftada 3 gün interferon - alfa- 6 milyon ünite (MU), son 6 ay 3 MU alfa IFN-2a uygulandı. Hastaların tedaviye yanıtı 12 aylık tedavi bitiminde ve 6 ay tedavisiz dönem sonunda biyokimyasal ve virolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Oniki aylık tedavi sonunda 7 hastada ALT düzeyi normal idi. Bu hastalardan sadece 2 tanesinde HCV-RNA negatif (virolojik yanıt %7,5) bulundu. Altı ay tedavisiz dönemde HCV-RNA pozitif olan hastaların tümünde ,negatif hastaların 1 tanesinde ALT' de yükselmeler oldu ve HCV-RNA pozitif oldu (Nüks %50). Bir hastada (%4) normal ALT değeri ve HCV-RNA negatif liği devam etti. Kalıcı yanıtı kabul edilen bu hastada karaciğer biyopsisi ile histopatolojik iyileşme gösterildi.

Sonuç: Sonuç olarak genotip 1 kronik C hepatitli hastalarda tek interferon (monoterapi) tedavisiyle kalıcı yanıt oranı (%4) çok düşüktür. Ülkemizde kronik C hepatiti tedavisinde interferon monoterapisi uygun değildir.

Anahtar Kelimeler: Kronik C hepatiti, Genotip 1, İnterferon, Kalıcı yanıt

T Klin Gastroenterohepatol 2001, 12:147-150

Summary

Background: The relationship of HCV genotypes with the clinical course, prognosis and their influence on response to interferon (IFN) therapy is an important aspect in the management of chronic hepatitis C (CHC). The aim of this study was to investigate the sustained response rate to IFN monotherapy in chronic hepatitis C (CHC) patients with genotype 1.

Materials and Methods: 28 patients with CHC genotype 1 (24;1b,4;1a) were included in this study after clinical, biochemical, virological and histopathological diagnosis. The patients were administered IFN-alpha- (three times a week) 6 million units (MU) in the first subcutaneously 6 months and followed by 3 MU in the second 6 months. The response rate was evaluated following in the 12 months (end treatment) treatment and additional 6 months observation period after cessation of treatment by biochemical and virological criteria's.

Results: After 12 months treatment 7 patients showed biochemical response (early response) and 2 of these were HCV-RNA (-) (virological response; 7,5%). Following the additional 6 months observation period; all HCV-RNA (+) patients and one HCV-RNA(-) patient showed ALT elevation and HCV-RNA (+) (relapse 50%). Only 1 patient had sustained response (4%) and was confirmed by liver biopsy which demonstrated histopathological improvement.

Conclusion: As a conclusion; sustained response to interferon monotherapy in patients with CHC genotype 1 is very low (4%). Thus, new treatment modalities should be further studied.

Key Words: Chronic hepatitis C, Genotype 1, Interferon, Sustained response

T Klin J Gastroenterohepatol 2001, 12:147-150

Geliş Tarihi: 26.05.2000

Yazışma Adresi: Dr.Levent ERDEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Gastroenteroloji Bölümü

XVI.Ulusal Gastroenteroloji haftasında sözlü bildiri olarak sunuldu.

T Klin J Gastroenterohepatol 2001, 12

Epidemiyolojik ve klinik bilgilere göre Hepatit C Virusu (HCV) ,siroz ve hepatosellüler karsinomun (HSK) en önemli nedenlerinden birisidir. Karaciğer transplantasyon indikasyonları içinde ilk sıralarda yer alır (1). Türkiyede kronik hepatit

,siroz hasta havuzunda HCV'nın kapladığı yer (%35) giderek artmaktadır (2). Hepatit C infeksiyonunda kronikleşme oranı çok yüksektir (%50-90) (3-4). Tüm bu nedenlerle iyi seçilmiş HCV infeksiyonlu hastaların tedavi edilmesi konusunda görüşbirliği vardır.

İnterferon-alfa (IFN α) halen bilinen antiviral ve immunomodülatör etkilerinden dolayı tedavide en önemli ilaç olma konumunu korumaktadır. İnterferon tedavisinin ilk yıllarında biyokimyasal yanıtı dayanan yüksek oranlarda (%50) başarı oranları virolojik tetkiklerin yaygınlaşması ve tedavi bitiminde kalıcı yanıtı araştıran çalışmalarda kullanılması sonucunda yerini daha düşük oranlara bırakmıştır (%10-20) (5-7).

İnterferon-alfa tedavisine kimlerin yanıt vermesi ya da vermeme olasılığının yüksek olduğunu, tedavi öncesinde bazı konağa ve virusa ait kriterlerle belirleme arzusu pek çok çalışmanın konusu olmuştur. HCV'nin genotiplerinin belirlenmesi ile kronik C hepatitli hastaların genotipine göre interferon tedavisine yanıt bakımından farklar olduğu anlaşılmıştır. Ülkemizde kronik C hepatitli hastaların büyük çoğunluğunun genotip 1b olduğu gösterilmiştir (8-11). Genotip 1 hastaların haftada 3 gün 3 milyon ünite 6 ay süreyle standart interferon tedavisine yanıt yönünden en şanssız genotip olduğu belirlenmiştir (12-16). Bu nedenle çalışmamızda standart tedavi dozundan fazla ve uzun süreli interferon tedavisi uygulayarak (ilk 6 ay 6 milyon, son 6 ay 3 milyon ünite haftada 3 gün toplam 12 ay) genotip 1 (1b veya 1a) kronik C hepatitli hastalarda tedavi başarısı araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya bölümümüze 1997-1998 yıllarında başvuran 28 genotip 1 kronik C hepatitli hasta (16 kadın, 12 erkek ortalama yaş 47 yıl, yaş aralığı 28-60) alındı. Hastalarda interferon alfa tedavisi için serum alanin aminotransferaz (ALT) değerinin normalin en az 1,5 katı yüksek olması, hepatit C antikor (anti HCV) ve HCV-RNA'nın pozitif olması, histopatolojik olarak kronik C hepatiti tanısı almış olması ve 18-60 yaş aralığında olma şartları arandı. Üst gastrointestinal endoskopide özefagus varisi, histopatolojik karaciğer sirozu, asit, kronik alkol kullanım hikayesi, hamile, HCV dışı kronik karaciğer hastalığı nedenlerinden biri pozitif veya

ciddi sistematik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Başlangıçta tüm hastaların şikayetleri ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Kan sayımı, protrombin zaman ve biyokimyasal tetkikler standart yöntemlerle yapıldı. Anti HCV pozitifliği 3. kuşak ELISA ile saptandı. HCV-RNA ölçümü, İstanbul Üniversitesi Tıp fakültesi Mikrobiyoloji bilim dalı immünoloji, seroloji laboratuvarında yapılan HCV-RNA (PCR) veya RT-PCR (HCV amplifik testi) yöntemleri ile kalitatif veya kantitatif olarak yapıldı. Aynı bilim dalında tüm hastalarda Okamoto'nun ikinci kuşak genotipleme yöntemi kullanılarak, kor bölgesinden genotipe spesifik primerler ile HCV-RNA genotipleme yapıldı (17). Ayrıca Ohno ve ark. tanımladığı primerler kullanılarak 5a ve 6a genotipleri de araştırıldı (18).

Hastalara interferon alfa haftada 3 gün ilk 6 ay 6 milyon ünite, son 6 ay 3 milyon ünite haftada 3 gün sc. uygulandı. Hastalar ilk ay 15 günde 1, daha sonra ayda 1 olmak üzere kontrole çağrıldı. Hastalar 12 aylık tedaviyi tamamladıktan sonra 6 ay ilaçsız takibe alındı. Tedavi sonunda ALT yüksek, HCV-RNA pozitif olan hastalar yanıtızsız, ALT normal, HCV-RNA pozitif olanlar biyokimyasal yanıtlı, ALT normal, HCV-RNA negatif olanlar "tam yanıtlı", 6 ay tedavisiz dönemde ALT değerleri yükselen ve HCV-RNA tekrar pozitif olanlar "nüks", ALT normalliği ve HCV-RNA negatifliği devam edenler "kalıcı yanıtlı", kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya katılan 28 genotip 1 (24:1b,4:1a) kronik C hepatitli hastaların tedavi öncesi demografik, klinik, laboratuvar, serolojik, histolojik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Tedavi sırasında tüm hastalarda tedaviyi kesmeyi gerektirecek yan etki saptanmadı.

Bir yıllık tedavi sonunda hastalardan 7'sinde (%25) ALT normal bulundu. Bu hastaların ALT değerinin 4-10 hafta arasında değişen sürelerde normal değerlere indiği ve tedavi süresince bunun sürdüğü görüldü. ALT normal hastalardan 2'sinde (%8) HCV-RNA negatif, ve 5'inde (%17) HCV-RNA pozitif bulundu. Tedavisiz izleme döneminde tam yanıtlı (ALT normal, HCV-RNA negatif) 2 hastadan 1 tanesinde ALT değerleri tekrar yükseldi ve 6 ay sonunda HCV-RNA pozitif bulundu (nüks

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların karakteristik, biyokimyasal, serolojik, histolojik, genotip özellikleri (n:28)

| | |
|------------------------------|-------------------------|
| Yaş: | 47±11,2 |
| Cins K/E: | 16/12 |
| ALT(IU/L) : | 126,3 ± 87,4 |
| HCV-RNA (Viral yük) *: | 876541± 843882 kopya/ml |
| Histolojik aktivite indeksi: | 9,2±5,4 |
| HCV genotip (1b/1a): | 24/4 |

*:Viral yük 16 hastada bakılmıştır.

Tablo 2. İnterferon tedavisine biyokimyasal, tam, kalıcı yanıt oranları

| | Hasta sayısı | % |
|--|--------------|----|
| Biyokimyasal yanıt (ALT normal, HCV-RNA +)* | 5 | 18 |
| Tam yanıt (ALT normal, HCV-RNA -)* | 2 | 7 |
| Kalıcı yanıt (ALT normal, HCV-RNA -)** | 1 | 4 |

* 12 ay tedavi sonunda değerlendirme

** 18 ay tedavi sonunda değerlendirme

%50). Diğer tam yanıtli hastada izlem sonunda ALT normal, HCV-RNA negatif di. Kalıcı yanıtli bu hastada karaciğer biyopsisi tekrarlandı. Bu hastada başlangıçta histolojik aktivite indeksi (HAI) 5 olan kronik hepatitin tamamen düzeldiği minimal değişiklikler dışında patoloji olmadığı (HAI:0-1) gösterildi. Bu hastanın genotipi 1b idi. ALT normal, HCV-RNA pozitif tüm hastalarda tedavisiz dönemde ALT yükseldi. Bu hastaların tümünde tedavisiz 6 aylık dönem sonunda HCV-RNA pozitif. 12 aylık tedavi sonucunda ve 18 ay sonunda biyokimyasal, tam, kalıcı yanıt oranları Tablo 2'de görülmektedir.

Tartışma

Kronik C hepatitinde haftada 3 gün 3 milyon ünite interferon tedavisiyle 6 aylık tedavideki düşük kalıcı yanıt oranları nedeniyle yapılan tedavi süresinin ve/veya dozunun artırılmasıyla ilgili değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (19-22). İnterferon tedavisinde bu farklı yanıtların nedenleri üzerinde durulunca bazı prediktif faktör-

ler belirlenmiştir. Bu prediktif faktörler konakla veya virusla ilgili olabilir. Konakla ilgili olumlu prediktif faktörler arasında en önemlileri; hastanın yaşının 45'in altında olması, hastalığın başlangıcının 5 yıldan daha kısa süreli olması, sirozun olmaması, yüksek ALT seviyesi, normal GGT seviyesi, karaciğer demir konsantrasyonunun düşük olması sayılabilir (12-14). Virüsle ilgili olumlu faktörler ise, genotip 2 veya 3 HCV'nin olması, tedavi öncesi serum HCV-RNA titrasyonunun düşük olması ve düşük genetik diversite ("quasispecies")dir (12-15). Genotip 1'de özellikle 1b'de kalıcı yanıt oranının düşük olduğu bildirilmiştir (12-16). Poynard ve ark. (23) tek interferon tedavisi ile 24 aylık tedavide %2, 48 aylık tedavide %9 kalıcı yanıt bulurken, genotip 2,3 hastalarda bu oranı %15 ve %32 olarak bildirmişlerdir. Mohoney ve ark. (16) ise genotip 1 ile 2 veya 3 hastaları interferona yanıt yönünden karşılaştıran çalışmasında ALT normalleşmesi ilk yanıt yönünden aralarında anlamlı fark bulamamış (%44, %50), kalıcı yanıtı genotip 1 de %7, genotip 2 veya 3 hastalarda %40 olarak bulmuştur. Norveçte çok merkezli bir çalışmada genotip 1a hastalarda %13, 1b de %0 kalıcı yanıt bildirilmiştir (24). Aynı çalışmada genotip 2'de %60, genotip 3'de %29 kalıcı yanıt görülmüştür. Avrupa Viral Hepatit çalışma grubunun çok merkezli çalışmasında standart interferon tedavisiyle genotip 1 siroz olmayan hastalarda %8, genotip 2/3 hastalarda %24, siroz olan hastalarda ise genotip 1 de %1, genotip 2/3'de %5 kalıcı yanıt elde edilmiştir (25). Bir diğer çalışmada konsensus interferon tedavisi ile genotip 1 hastalarda %4, genotip 2 hastalarda %23, genotip 3 hastalarda %28 kalıcı yanıt bildirilmiştir (26).

Ülkemizde Kaymakoğlu ve ark. (27) olguların büyük bölümü genotip 1 olan hastalarda 1 yıllık interferon tedavisi sonucu kalıcı yanıtı yaklaşık %10 olarak bildirmiştir.

Çalışmamıza dayanarak kronik C hepatitli hastalarda tedaviye başlamadan önce genotip analizi yapmanın gerekli olmadığını düşündük. Çünkü ülkemizde yapılan değişik çalışmalar hakim olan genotipin (%80-100) genotip 1 ve özellikle 1b olduğunu göstermiştir (8-11).

Sonuç olarak çalışmamız genotip 1 kronik C hepatitinde tek interferon tedavisinde kalıcı yanıt oranının %4 gibi çok düşük olduğunu göstermiştir.

Ülkemizde kronik C hepatiti tedavisinde interferon monoterapisi uygun değildir. Genotip 1 kronik C hepatitli hastaların tedavisinde yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Hoofnagle JH. Treatment hepatitis C. In "Viral Hepatit Scientific basis and clinical management" Eds: AJ Zuckerman, HC Thomas. London: Churchill, Livingstone, 1993: 303-12.
2. Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y ve ark. Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı. *Türk J Gastroenterol* 1998; 2:113-5.
3. Alter MJ, Morgolis HS, Krawczynski K et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Eng J Med* 1992; 327:1899-905.
4. Pagliaro L, Peri V, Linea C, et al. Natural history of chronic hepatitis C. *Ital J GastroenterolHepatol* 1999; 31: 28-44.
5. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. A multicenter randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321:1501-6.
6. Tine F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L. Interferon for non-A, non-B chronic hepatitis. A meta analysis of randomised clinical trial *J Hepatol* 1991; 13:192-9.
7. Mc Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Ynterferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339:1485-92.
8. Uzunalımoğlu Ö, Mayumi M, Çetinkaya H, et al. Türkiye'de hepatit C virus genotipleri I. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Bildiri özetleri kitabı 1995; 7: S-7 (Abst).
9. Akkız H, Çolakoğlu S, Köksal F ve ark. Çukurova bölgesinde Hepatit C virus genotipleri *Turk J Gastreterol* 1995 (Suppl); 97:S-19 (Abst).
10. Yalçın K, Değertekin H, Akkız H. Güneydoğu Anadolu'da HCV'ye bağlı kronik hepatitlerde HCV genotipleri. *Turk J Gastroenterol* 1999; 10 (3) : 249-52.
11. Türkoğlu S, Boyacı M, Bozfakioğlu S, ve ark. Ystanbulda hepatit C virusu genotiplerinin araştırılması III. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu Kongresi, Bildiri özetleri kitabı. 1996; S-16 (Abst).
12. Pagliaro L, Craxi A, Cammaa C, et al. Interferon-alpha for chronic hepatitis C; An analysis of pretreatment clinical predictors of response. *Hepatology* 1994; 19: 820-8.
13. Davis Gl. Prediction of response to interferon treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994; 21: 1-3.
14. Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, et al. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22:1050-6.
15. Kanazawa, Hayashi N, Mita E, et al. Influence of viral quasispecies on effectiveness of interferon therapy in chronic hepatitis C patients *Hepatology* 1994; 20:1121-3.
16. Mohoney K, Tedeschi V, Maertens G, et al. Genotypic analysis of hepatitis C virus in American patients. *Hepatology* 1994; 20:1405-11.
17. Okamoto H, Kobata S, Tokita H, et al. A second-generation method of genotyping hepatitis C virus by the polymerase chain reaction with sense and antisense primers deduced from the core gene. *J Virological Methods* 1996; 57:31-45.
18. Ohno T, Mizokami M, Wu RR, et al. New hepatitis C virus (HCV) genotyping system that allows for identification of HCV genotypes 1a,1b,2a,2b,3a,3b,4,5a,and 6a. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 201-7.
19. Alberti A, Chemello L, Bonetti P, et al. Treatment with interferon (s) of community-acquired chronic hepatitis and cirrhosis type C. *J Hepatol* 1993; 17 (supp:3): 123-6.
20. Malaguarrera M, Restuccia S, Trovato G, et al. Interferon-alpha treatment in patients with chronic hepatitis C. A meta-analytic evaluation. *Clin Drug Invest* 1995; 9:141-9.
21. Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y, Türkoğlu S ve ark. Kronik C hepatitinde interferon tedavisi; histopatoloji, aminotransferaz düzeyleri ve HCV RNA'ya etkisi. *T Klin Gastroenteropatoloji* 1995; 110:291-5.
22. Kasahara A, Hayashi N, Hiramatsu N, et al. Ability of prolonged Interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C: A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 1995; 21:291-7.
23. Poynard T, Marcellan P, Lee SS, et al. Randomized 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. *Lancet* 1998; 352:1426-32.
24. Bell H, Hellom K, Harthug S, et al. Genotype ,viral load and age as independent predictors of treatment outcome of interferon -alpha 2a treatment in patients with chronic hepatitis C. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:17-22.
25. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, et al. Interferon - Ribavirin for Chronic Hepatitis C with and without cirrhosis; Analysis of Individual patient data of six controlled trials. *Gastroenterology* 1999; 117: 408-13.
26. Heathcote J. Consensus interferon :a novel interferon for the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 1998; 5(Suppl 1):13-8.
27. Kaymakoğlu S, Demir K, Dinçer D ve ark. Kronik C Hepatitinde iki farklı rejimde uzun süreli alfa interferon tedavisi: Yık sonuçlar. III. Ulusal Hepatoloji Kongresi Bildiri kitapçığı 1999; 96:48.

