

Bölüm Editörü: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Entekavir tedavi yanıtının öngörüsünde kantitatif Hbs antijen ve Hbe antijen titreleri

Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir
Lee JM, Ahn SH, Kim HS, Park H, Chang HY, Kim do Y, Hwang SG, Rim KS, Chon CY, Han KH, Park JY. Hepatology 2011;53:1486-93.

Viral yük monitorizasyonu günümüzde pahalı ve her yerde yapılamayan bir yöntem olan PCR tekniği ile yapılmaktadır. Bununla beraber HBV DNA negatif olsa bile viral aktivite hala olabilmekte ve HBs ve HBe antijenlerinin (Ag) titrelerinin ölçümü ile ortaya konulabilmektedir. Bu çalışmada entekavir ile yapılan antiviral tedavi sırasında seri şekilde serumda çalışılan Hbs ve Hbe-Ag titreleri ile antiviral etkinliğin değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu amaçla, 6 aydan uzun süreli Hbs antijen pozitif, genotip C, 16 yaş üstü ve son 2 yılda anti-viral tedavi almamış olgular çalışmaya dahil edilmiştir. HBV DNA 10.000 kopya/ml'nin üzerinde ise, ve ALT normalin 2 katı üstünde veya karaciğerde ciddi fibrozis veya siroz olan olgular alınmıştır. Dekompansé sirozlar, HBV HIV ko-infeksiyonu olanlar, varis, ensefalopati, 3 g/dl'nin altında albumin, 2.5 mg/dl'nin üzerinde bilirubin değeri, ve PTz normalin 3 sn üzerinde bulunanlar çalışmadan dışlanmıştır. Hbs-Ag titre ölçümü için Architect Hbs-Ag kantitatif assay (Abbott Diagnostics, Wiesbaden Almanya) kullanılmış (Hbs-Ag kantitasyon aralığı 0.05-250 IU/ml). Aynı immunoassay Hbe antijeni için de kullanılmış (Hbe-Ag kantitasyon aralığı; 0.13-100 PE IU/ml). Serum HBV DNA tespiti için Cobas TaqMan 48 analizör kullanılmış ve saptanabilir HBV DNA titresi için en düşük değer 60 kopya/ml olarak belirtilmiştir. RFLP entekavir direnci düşünüldüğünde kullanılmış. 24 ay içinde serum HBV DNA düzeyinin 60 kopya/ml'nin altına inmesi virolojik yanıt olarak değerlendirilmiştir. HBe antijen pozitif olgularda 24 ay içinde HBe antijeninin negatifleşmesi serolojik yanıt olarak kabul edilmiştir. Primer yanıtızlık 6 aylık tedavi için de 2 logdan az HBV DNA düşmesi olarak adlandırılmış. Virolojik breakthrough ise HBV DNA'da 2 log'dan fazla düşme olduktan sonra 1 log'dan fazla artış olması olarak nitelendirilmiştir.

Böylece 95 hastada 475 seri serum örnekleri incelenmiştir. Bazal log HBV DNA, log Hbs-Ag, log Hbe-Ag, ALT değerleri sırasıyla 6.73 kopya/ml, 3.58 IU/ml, 1.71 PE/ml ve 66 lu/ml olarak bulunmuş. 12. ve 24. aylarda virolojik yanıt Hbe-Ag pozitif olgularda %50.9 ve %66, Hbe negatif olgularda %86.3 ve %94.7 olarak raporlanmıştır. Hbe sero-

konversiyon oranları %7 ve %8.8 olarak bildirilmiştir. ALT normalizasyonu ilk 1 yılda olguların %90'ında, 2. yılın sonunda ise %93.8'inde saptanmıştır. Hiçbir olguda Hbs-Ag klirensi olmamıştır. 1 olguda primer yanıtızlık varken hiçbir olguda biyokimyasal veya virolojik breakthrough olmamıştır. Hbe antijen pozitif ve negatif olgularda 24 aylık tedavi sonrası Hbs-Ag titresinde istatistiksel anlamlı düşme olmuş, ve bu düşüş Hbe-Ag pozitiflerde Hbe-Ag negatif olgulara göre çok daha fazlaymıştır. Hbs-Ag titresindeki düşüş virolojik remisyon giren olgularda, virolojik remisyon girmeyen olgulara göre sadece Hbe pozitif olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Hbe-Ag düzeyinde de virolojik ve kalıcı remisyon giren olgularda remisyon girmeyen olgulara göre daha anlamlı düşüş saptanmıştır. Multivaryant analizde Hbe-Ag pozitif olgularda yüksek ALT düzeyi, düşük bazal HBV DNA ve bazal Hbs-Ag titreleri virolojik remisyon için anlamlı olarak bulunmuştur. ROC eğrisinde virolojik remisyon için prediktivitesi en doğru olan log Hbs-Ag titresi 3.68 lu/ml (sensitivite %86, spesifisite %78.9) olarak bildirilmiştir. PPV %89, NPV %75 bulunmuş. Kalıcı virolojik remisyon için log Hbe-Ag titresinde 10 birim düşüş yada log Hbe seviyesinde 1 PE lu/ml iniş istatistiksel önemli olarak saptanmıştır. Hbe-Ag pozitif olgularda HBV DNA ve Hbs-Ag arasında orta dereceli bir korelasyon varken, Hbe negatif olgularda böyle bir korelasyon saptanmamıştır. Hbe ve Hbs-Ag titreleri arasında ve Hbe-Ag/HBV DNA arasında korelasyon daha güçlü olarak bulunmuş.

YORUM

Antiviral tedavi sırasında serum HBV DNA düzeyleri ile serum Hbs-Ag titreleri korelasyon göstermektedir (Chen CH, et al. Hepatology 2004. Manesis EK, et al. Antiviral Ther 2007). Peginterferon tedavisi sırasında serum Hbs antijen titresinde tedavinin erken fazında olan düşme kalıcı virolojik yanıt oluşmasında, Hbs antijeninin temizlenmesinde ve cccDNA düzeylerinde azalma ile direkt korelasyon göstermektedir (Moucari R et al. Hepatology 2009.

İletişim: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye • Tel: + 90 372 261 01 69
Faks: + 90 372 261 01 55 • E-mail: yuce_l_u@yahoo.com

Geliş Tarihi: 05.12.2011 • **Kabul Tarihi:** 12.12.2011

Brunetto MR et al. Hepatology 2009). Interferon veya lamivudin tedavisi sırasında takip edilen Hbe antijen düzeyleri tedavi sırasında oluşacak yanıt ve viral breakthrough gelişimi yönünden bilgi vericidir (Park NH, et al. J Viral Hepatol 2005. Fried MW, et al. Hepatology 2008). Ancak literatürde yüksek genetik bariyerli antiviral ajanların kullanımı sırasında, bazal ve tedavi sırasında elde olunan Hbs-Ag ve Hbe-Ag değişikliklerinin virolojik remisyonu ve kalıcı remisyonu öngörmede etkinliği bilinmemektedir. Bu araştırma bu yönden oldukça yön göstericidir.

Bu çalışmada entekavir tedavisi sırasında serum Hbs-Ag titresinde ciddi düzeyde düşme olduğu görülmektedir. Özellikle 2 yıl içinde Hbs-Ag'de düşme Hbe-Ag pozitif olgularda (-0.24 log) Hbe-Ag negatif olgulara (-0.21 log) göre daha ciddi bulunmuş. Literatürde başka bir çalışmada lamivudin tedavisi ile Hbs-Ag titresinde çok daha düşük oranlarda düşme (1 yılda -0.02 log IU/ml) bildirilmekte, PEG İNF ile ise çok daha yüksek oranlarda (-0.71 log IU/ml) düşüş raporlanmıştır (Brunetto MR et al. Hepatology 2009). Bunun belki de en önemli nedeni, nukleosid analoglarının direkt etkilerinin HBV DNA polimerazın inhibisyonu yoluyla olmasıdır. Yani Hbs-Ag sentezi başka bir yolak üzerinden olmaktadır. Ayrıca HBV genotipi de bu açıdan önemli bir role sahiptir. En fazla Hbs-Ag titre değişiklikleri genotip A veya D olgularında yaşanmaktadır. Halbuki bu çalışmada olguların hepsi genotip C'dir. Bu durum çalışmaya homojenlik kazandırmakla beraber,

bu çalışmada elde olunan sonuçların diğer genotipler içinde geçerli olduğunu düşünemeyiz. Diğer bir konuda bu çalışmada, bazal Hbs-Ag titresinin, Hbe-Ag pozitif olgularda virolojik remisyonu öngörme yetisinin yüksek olduğunun (sensitivite %86, spesifisite %78.9, PPV %89', NPV %75) ortaya konmuş olmasıdır. Bu değerler neredeyse PEG-İNF tedavisi sırasında Hbs Ag titresinin virolojik remisyonu göstermede ki etkinliği kadardır (%86, %56, %43, ve %92. Chan HL, et al. Hepatology 2007).

Bu çalışmada Hbe-Ag negatif olguların hepsinde virolojik remisyon elde edildiği için virolojik remisyonun prediktivitesi için Hbs-Ag titresinin öngörüsü söz konusu değildir. Entekavir tedavisi sırasında Hbe-Ag titresinde düşme kalıcı remisyonu ön görmede oldukça yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu (%75-%89, sırasıyla) görülmüştür. Yani Hbe-Ag titresinde tedavinin ilk 6 ayında 10 kat düşme oluyorsa, bu kalıcı virolojik remisyon için güçlü bir umut ışığı olarak ifade edilmiştir.

Sonuç olarak, kronik hepatit B viral enfeksiyonunun PEG-İNF dışı tedavilerinde de, bazal Hbs-Ag titresini ve tedavi ile Hbe-Ag titresinde elde olunacak düşmenin virolojik ve kalıcı remisyonu ön görmede faydası olabileceği anlaşılmaktadır. HBV DNA ölçümüne göre daha az maliyetli olan Hbs-Ag kantitasyonu ile hastaların takip ve tedavi kararlarının verilebilmesi büyük önem taşımaktadır. Ancak, bu konuda belirtilen sonuçları destekleyici daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunduğunu düşünmekteyiz.

Yücel ÜSTÜNDAĞ¹, Erkan PARLAK²

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Ankara