

HepAtölye III: Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Tedavisinde Yeni Antiviraller (4-6 Aralık 2015, İstanbul)'in Ardından

After a Workshop on the Novel Antivirals for Treatment of Hepatitis C Virus Infection (4-6 December 2015, İstanbul)

Süda Tekin¹, Bilgehan Aygen², Mehtap Aydın³, Funda Şimşek⁴, HepAtölye III Düzenleme Kurulu

¹Koç Üniversitesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Başkent Üniversitesi, İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu (VHÇG), *HepAtölye III: Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Tedavisinde Yeni Antiviraller* başlığını taşıyan üçüncü atölyeyi 4-6 Aralık 2015'te İstanbul'da başarıyla gerçekleştirmiştir. Dünyada olduğu kadar, ülkemizde de sorun olmasını sürdüren hepatit C virusu (HCV) infeksiyonunun önlenmesi, tanısı ve tedavisi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık alanını yakından ilgilendirmektedir. VHÇG'nin 21 Eylül 2013 ve 12-14 Aralık 2014'te art arda düzenlediği ilk iki atölyede olduğu gibi, HepAtölye III'te de HCV infeksiyonunun tedavisine ilişkin en güncel bilgiler paylaşılmıştır. Bu raporda HepAtölye III'te üzerinde durulan yeniliklerin bazıları özetlenecektir.

HCV İnfeksiyonunun Prevalansı ve Tedavinin Hedefi

HepAtölye III'teki ilk sunumda vurgulandığı gibi Türkiye'de 50 yaşın üzerinde olmak anti-HCV pozitifliğinin anlamlı tek prediktörü olarak bulunmuş ve erişkin nüfusun %1'i anti-HCV-pozitif olarak hesaplanmıştır.

Kronik hepatit C'de erken tanı ve uygun tedavile komplikasyonları ve ölüm oranını azaltmak mümkündür. Tedavide birincil amaç, kür ya da şifa olarak da ifade edilen kalıcı virolojik yanıt (KVV) ulaşmak ve HCV infeksiyonuna bağlı mortalite ve morbiditeyi önlemektir. KVV elde edilen hastaların %99'undan fazlası, HCV infeksiyonundan tamamen kurtulmaktadır (1,2).

Günümüzde kronik HCV infeksiyonunda yeni direkt etkili antiviral (DEA) ilaçlar, yüksek etkinlikleri, düşük direnç geliştirmeleri, tüm genotiplere etkili olmaları, oral yolla ve az sayıda alınmaları, kısa süre kullanılmaları, iyi tolere edilmeleri, ilaç etkileşimlerinin az olması ve eşlik eden farklı durumlarda kullanılabilirliği, adeta devrim niteliğinde bir tablo ortaya koymaktadır. Modern tıp tarihinde ilk kez bir kronik infeksiyon hastalığının tedaviyle eradike edilebileceğinden söz edilmektedir (3).

Aralık 2014'te Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, Ocak 2015'te Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde, Mart 2015'te de Türkiye'de ruhsatlanan tek tabletlik sabit dozlu ledipasvir (LDV) / sofosbuvir (SOF) kombinasyonu ve çift tabletlik sabit dozlu ombitasvir (OBV) / paritaprevir (PTV)-ritonavir (RTV) + dasabuvir (DSV) kombinasyonu, HCV infeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilk interferonsuz (IFN'siz ya da "IFN-free") oral rejimlerdir.

Japonya'daki daklatasvir (DCV) / asunaprevir kombinasyonu, AB ülkelerindeki DCV içeren oral tedavi rejimleri, ABD'de HCV genotip 3 infeksiyonu için Temmuz 2015'te onaylanan DCV/SOF tedavisi ve diğerleri, HCV infeksiyonunun tedavisinde çok daha fazla sayıda DEA ilacın gündeme geleceğini göstermektedir. Kronik HCV infeksiyonunda kullanılan ve geliştirilmekte olan DEA ilaçlar Tablo 1'de belirtilmiştir.

DEA ilaçların primer hedefi, yapısal olmayan proteinlerden HCV replikaz kompleksini sentezleten gen gruplarıdır (2-5). DEA'lar NS3/4A, NS5A ve NS5B gen bölgelerinden birini inhibe ederek etkili olur (4-7).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Süda Tekin, Koç Üniversitesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Topkapı, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: suda_tekinkoruk@yahoo.com

(Geliş / Received: 1 Mart / March 2016; Kabul / Accepted: 20 Mart / March 2016)

DOI: 10.5152/kd.2015.12



Tablo 1. Kronik Hepatit C Virusü İnfeksiyonunda Direkt Etkili Antiviral İlaçlar

Üretici Firma	NS5B Polimeraz İnhibitörleri		NS5A Replikasyon	NS3/4A Proteaz
	Nükleoz(t)id	Non-Nükleozid	Kompleksi İnhibitörleri	İnhibitörleri
Gilead	Sofosbuvir	Radalbuvir	Ledipasvir Velpatasvir	GS-9451 GS-9857
AbbVie		Dasabuvir	Ombitasvir ABT-530	Paritaprevir/r ABT-493
Merck	MK-3682 IDX-459	MK-8876	Elbasvir MK-8408 Samatasvir	Boseprevir Grazoprevir
BMS		Beklabuvir	Daklatasvir	Asunaprevir
Janssen		TMC-055/r	GSK-2336805	Telaprevir Simeprevir
Achillion	ACH-3422		ACH-3102	Sovaprevir

Tablo 2. Hepatit C Virusü Genotip 1 İnfeksiyonu Olan Tedavi Naif Hastalarda Tedavi Önerileri*

	LDV/SOF [†]	OBV/PTV-RTV + DSV	SOF + SMV
Genotip 1a - Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta (+ RBV)	12 hafta (± RBV) [†]
Genotip 1a - Kompanse Sirotik	12 hafta	24 hafta (+ RBV)	24 hafta (± RBV) [†]
Genotip 1b - Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta	12 hafta (± RBV)
Genotip 1b - Kompanse Sirotik	12 hafta	12 hafta	24 hafta (± RBV)

*Kaynak 13 ve 14'ten uyarlanmıştır. [†]Q80K mutasyonu yoksa yeğlenmelidir. LDV: Ledipasvir, SOF: Sofosbuvir, OBV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, RTV: Ritonavir, DSV: Dasabuvir, SMV: Simeprevir, RBV: Ribavirin.

Tablo 3. Hepatit C Virusü Genotip 1 İnfeksiyonu Olan PegİFN + RBV Deneyimli Hastalarda Tedavi Önerileri*

	LDV/SOF	OBV/PTV-RTV + DSV	SOF + SMV
Genotip 1a - Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta (+ RBV)	12 hafta
Genotip 1a - Kompanse Sirotik	24 hafta 12 hafta (+ RBV)	24 hafta (+ RBV)	24 hafta (± RBV) [†]
Genotip 1b - Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Genotip 1b - Kompanse Sirotik	24 hafta 12 hafta (+ RBV)	12 hafta	24 hafta (± RBV)

*Kaynak 13 ve 14'ten uyarlanmıştır. [†]Q80K mutasyonu yoksa yeğlenmelidir. PegİFN: Pegile interferon, RBV: Ribavirin LDV: Ledipasvir, SOF: Sofosbuvir, OBV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, RTV: Ritonavir, DSV: Dasabuvir, SMV: Simeprevir.

Tablo 4. Hepatit C Virusü Genotip 1 İnfeksiyonu Olan Proteaz İnhibitörü Deneyimli Hastalarda Tedavi Önerileri*

	LDV/SOF
Genotip 1a - Sirotik Olmayan	12 hafta
Genotip 1a - Kompanse Sirotik	24 hafta 12 hafta (+ RBV)
Genotip 1b - Sirotik Olmayan	12 hafta
Genotip 1b - Kompanse Sirotik	24 hafta 12 hafta (+ RBV)

*Kaynak 13 ve 14'ten uyarlanmıştır. LDV: Ledipasvir, SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin.

Antiviral Direncin Klinik Uygulamaya Yansımaları

HCV'nin enzim kodlayan gen bölgeleri olan NS3/4A, NS5A ve NS5B, antiviral ilaçlar için iyi birer hedeftir (8,9). Ancak HCV'nin yüksek bir viral döngüsünün (10^{10} - 10^{12} viriyon/gün) olması ve ters transkriptaz enziminin de hata düzeltme yeteneğinden yoksun olması nedeniyle, antiviral ilaçların hedef bölgelerinde ilaca yanıtızlığa yol açan mutasyonlar oluşabilmektedir (10,11). Bu nedenle kronik HCV infeksiyonunun tedavisinin yönetilmesinde, ilacın potansi, tolere edilebilirliği ve genotip/subtip değişkenliği kadar antiviral ilaç direnci de önemlidir (12).

HCV Genotip 1 veya 4 İnfeksiyonunda Tedavi

Ombitasvir (OBV) / paritaprevir (PTV)-ritonavir (RTV) / + dasabuvir (DSV) kombinasyonunun her bir bileşeni, viral replikasyonu üç farklı noktadan engeller. Böylece direnç profilleri de birbirleriyle örtüşmez. Bu sayede, antiviral dirence karşı

Tablo 5. Hepatit C Virusü Genotip 4 İnfeksiyonu Olan Tedavi Naif veya PegIFN + RBV Deneyimli Hastalarda Tedavi Önerileri*

	Tedavi Naif	Tedavi Deneyimli
LDV/SOF	12 hafta	12 hafta Sirotik ise 24 hafta
OBV/PTV-RTV + RBV	12 hafta	12 hafta
	Sirotik olmayanlarda	Sirotik olmayanlarda
SOF + RBV	24 hafta	24 hafta
SOF + RBV + PegIFN	12 hafta	12 hafta
SOF + SMV ± RBV	12 hafta	Önerilmiyor

*Kaynak 13 ve 14'ten uyarlanmıştır. PegIFN: Pegile interferon, RBV: Ribavirin, LDV: Ledipasvir, SOF: Sofosbuvir, OBV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, RTV: Ritonavir, SMV: Simeprevir.

yüksek bir bariyer ve yüksek bir antiviral etkinlik elde edilir.

SOF, virusun NS5B polimerazını inhibe ederek etkisini gösteren bir nükleotid analogudur. SOF'un kullanılabileceği durumlar arasında naif ve tedavi deneyimli hastalardaki antiviral tedavi rejiminin bir bileşeni olarak HCV genotip 1, 2, 3 ve 4 infeksiyonları, bu genotiplerin HIV-1 ile ko-infeksiyonları, kompanse ve dekompanse siroz olguları dahil hastalığın tüm evreleri yer alır.

HCV infeksiyonu tedavisiyle ilgili en güncel yaklaşımlar, European Association for the Study of Liver (EASL) ve American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) / Infectious Disease Society of America (IDSA) kılavuzlarında yer almaktadır (13,14). Bu iki kılavuzdaki farklı HCV genotiplerine bağlı infeksiyonlar için önerilen rejimler Tablo 2-7'de özetlenmiştir.

Tablo 6. Hepatit C Virusü Genotip 1 veya 4 İnfeksiyonu Olan Sirotik Olmayan Tedavi Naif veya PegIFN + RBV Deneyimli Hastalarda Tedavi Önerileri*

	HCV Genotip		
	1a	1b	4
SOF + PegIFN/RBV	12 hafta		12 hafta
SMV + PegIFN/RBV	12 hafta (naif veya relaps) 24 hafta (parsiyel/ "null")		12 hafta (naif veya relaps) 24 hafta (parsiyel/ "null")
LDV/SOF	8-12 hafta [†]		12 hafta
OBV/PTV-RTV + DSV	12 hafta (+ RBV)	12 hafta	Önerilmiyor
OBV/PTV-RTV	Önerilmiyor		12 hafta (+ RBV)
SOF + SMV	12 hafta		12 hafta
SOF + DCV	12 hafta		12 hafta

*Kaynak 13 ve 14'ten uyarlanmıştır. [†]Tedavi naif, sirotik olmayan ve bazal HCV RNA düzeyi < 6 milyon İÜ/ml olan hastalarda 8 hafta verilebilir (özellikle F3 fibroz hastalarında). PegIFN: Pegile interferon, RBV: Ribavirin, LDV: Ledipasvir, SOF: Sofosbuvir, OBV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, RTV: Ritonavir, DSV: Dasabuvir, SMV: Simeprevir, DCV: Daklatasvir.

Tablo 7. Hepatit C Virusü Genotip 1 veya 4 İnfeksiyonu Olan Kompense Sirotik Tedavi Naif veya PegIFN + RBV Deneyimli Hastalarda Tedavi Önerileri*

	HCV Genotip		
	1a	1b	4
SOF + PegIFN/RBV	12 hafta		12 hafta
SMV + PegIFN/RBV	12 hafta (naif veya relaps) 24 hafta (parsiyel/"null")		12 hafta (naif veya relaps) 24 hafta (parsiyel/"null")
LDV/SOF	24 hafta		24 hafta
	12 hafta (+ RBV)		12 hafta (+ RBV)
	24 hafta (+ RBV) (negatif göstergeler varsa)		24 hafta (+ RBV) (negatif göstergeler varsa)
OBV/PTV-RTV + DSV	24 hafta (+ RBV)	12 hafta (+ RBV)	Önerilmiyor
OBV/PTV-RTV	Önerilmiyor		24 hafta (+ RBV)
SOF + SMV	12 hafta (+ RBV)		12 hafta (+ RBV)
	24 hafta		24 hafta
SOF + DCV	12 hafta (+ RBV)		12 hafta (+ RBV)
	24 hafta		24 hafta

*Kaynak 13 ve 14'ten uyarlanmıştır. PegIFN: Pegile interferon, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, SMV: Simeprevir, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, RTV: Ritonavir, DSV: Dasabuvir, DCV: Daklatasvir.

Tablo 8. Hepatit C Virusu Genotip 2 veya 3 İnfeksiyonu Olan Siroitik Olmayan Tedavi Naif veya PegIFN + RBV Deneyimli Hastalarda Tedavi Önerileri*

	SOF + PegIFN/RBV	SOF + RBV	SOF + DCV
Genotip 2	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Genotip 3	12 hafta	24 hafta	12 hafta

*Kaynak 14'ten uyarlanmıştır. PegIFN: Pegile interferon, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, DCV: Daklatasvir.

Tablo 9. Hepatit C Virusu Genotip 2 veya 3 İnfeksiyonu Olan Kompense Siroitik Tedavi Naif veya PegIFN + RBV Deneyimli Hastalarda Tedavi Önerileri*

	SOF + PegIFN/RBV	SOF + RBV	SOF + DCV
Genotip 2	12 hafta	16-20 hafta	12 hafta
Genotip 3	12 hafta	Önerilmiyor	24 hafta (+ RBV)

*Kaynak 14'ten uyarlanmıştır. PegIFN: Pegile interferon, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, DCV: Daklatasvir.

HCV Genotip 2 veya 3 İnfeksiyonunda Tedavi

Bugüne kadar 24 haftalık PegIFN + RBV, HCV genotip 2 ve 3 infeksiyonu için standard tedavi olagelmıştır. Güncellenen AASLD/IDSA kılavuzunda belirtilen yeni tedavilerle tedavi süreleri kısalmış, yanıt oranları da artmıştır (14). Bu kılavuzda önerilen rejimler Tablo 8 ve 9'da özetlenmiştir.

HIV/HCV Ko-İnfeksiyonu

HIV/HCV ko-İnfeksiyonu olan hastalarda da HCV mono-İnfeksiyonu olan hastalar için önerilen tedavi rejimleri önerilmektedir. Ancak HIV tedavisinde kullanılan ilaçlarla etkileşimin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Ülkemizdeki Deneyim

Türkiye'de bazı hastalar insani amaçlı erken erişim programından yararlanarak, kılavuzlarda yer alan ancak ülkemizde henüz kullanılmayan bu ilaçlarla tedavi olma şansını yakalamıştır. HepAtölye III'te bu hastalara ait veriler de sunulmuştur. Hastaların tamamında hızlı bir virolojik yanıt elde edilmiş ve tedavi süresi tamamlananlarda KVV sağlandığı görülmüştür. Ciddi yan etkilere de rastlanmadığı bildirilmiştir.

Türkiye'de yaygın HCV genotipinin 1b olduğu, kronik HCV infeksiyonu olan popülasyonda yaygın olan interlökin (IL)-28B genotipinin TT olması nedeniyle hastaların PegIFN ve RBV kombinasyonuna yanıt verme olasılığının düşük olduğu, PegIFN + RBV tedavisine yanıtız hastalarda proteaz inhibitörleriyle elde edilen başarı oranının da düşük ve karşılaşılan yan etkilerin sık olduğu ortaya konulmuştur. Ancak ne yazık ki güncel Sağlık Uygulama Tebliği'nde DEA'ların kullanımıyla ilgili öneriler henüz yer almamaktadır. Oysa yürürlükteki geri ödeme koşullarında önerilen tedavilerin, HCV infeksiyonunu

kontrol etmede yetersiz olduğu açıktır. Hastalara defalarca tedavi verilmesi, tedavi toleransında azalmaya, maliyet ve viral direnç artışına yol açmaktadır.

Son söz olarak, HepAtölye III katılımcılarının ortak dileğini yinelersek "Geri ödeme formalitelerinin bir an önce tamamlanması ve Türkiye'deki hastaların da kısa süreli ve oral olarak kullanılan DEA'larla tedavi olma olanağına kavuşması acil bir gereksinimdir".

Kaynaklar

1. Cortez KJ, Kottlil S. Beyond interferon: rationale and prospects for newer treatment paradigms for chronic hepatitis C. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015; 6(1): 4-14. [\[CrossRef\]](#)
2. Vo KP, Vutien P, Akiyama MJ, et al. Poor sustained virological response in a multicenter real-life cohort of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon and ribavirin plus telaprevir or boceprevir. *Dig Dis Sci.* 2015; 60(4): 1045-51.
3. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle J. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol.* 2015; 62(Suppl. 1): S87-99.
4. Türkoğlu S. Hepatit C virusu: viroloji ve seroloji. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatit Savaşı Derneği, 2007: 228-45.
5. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2013; 368(20):1907-17. [\[CrossRef\]](#)
6. Lam BP, Jeffers T, Younoszai Z, Fazel Y, Younoszai ZM. The changing landscape of hepatitis C virus therapy: focus on interferon-free treatment. *Ther Adv Gastroenterol.* 2015; 8(5):298-312. [\[CrossRef\]](#)
7. Lange CM, Jacobson IM, Rice CM, Zeuzem S. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Molecular Medicine.* 2014; 6(1): 4-15. [\[CrossRef\]](#)
8. Rong L, Ribeiro RM, Perelson AS. Modeling quasispecies and drug resistance in hepatitis C patients treated with a protease inhibitor. *Bull Math Biol.* 2012; 74(8): 1789-817. [\[CrossRef\]](#)
9. Halfon P, Sarrazin C. Future treatment of chronic hepatitis C with direct acting antivirals: is resistance important? *Liver Int.* 2012; 32(Suppl. 1): 79-87.
10. Martell M, Esteban JI, Quer J, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol.* 1992; 66(5): 3225-9.
11. Farci P, Shimoda A, Coiana A, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science.* 2000; 288(5464): 339-44. [\[CrossRef\]](#)
12. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int.* 2014; 34(Suppl. 1): 69-78.
13. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015; 62(3): 932-54. [\[CrossRef\]](#)
14. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015; 63(1): 199-236. [\[CrossRef\]](#)