

Pegile İnterferon, Ribavirin ve Telaprevir Tedavisi Altında Gelişen HCV NS3 İnhibitörü Çapraz Direnci

Cross Resistance to HCV NS3 Inhibitor Developing During Treatment With Peginterferon, Ribavirin and Telaprevir

Günay Tuncer-Ertem¹, Murat Sayan^{2,3}, Şirin Hekimoğlu¹, Necla Tülek¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, PCR Ünitesi, Kocaeli, Türkiye

³Yakın Doğu Üniversitesi, Deneysel Sağlık Bilimleri Araştırma Merkezi, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

Özet

Bu yazıda, pegile interferon ve ribavirin tedavisine yanıtız olan ve telaprevirli kombinasyon tedavisinin 12. haftasında viral "rebound" gelişen bir kronik hepatit C olgusu sunulmuştur. O dönemde yapılan HCV NS3 direnç analizi paritaprevire duyarlı, telaprevir, boseprevir ve simeprevire dirençli olarak sonuçlandı. HCV ilaç direnci analizi, özellikle virolojik başarısızlık gösteren kronik hepatit C hastalarında antiviral ilaçların seçiminde yol gösterici olabilir.

Klimik Dergisi 2015; 28(2): 92-4.

Anahtar Sözcükler: Hepatit C virusu, tedavi, telaprevir, viral ilaç direnci.

Abstract

In this report, a patient with chronic hepatitis C who was null responder to peginterferon and ribavirin and also developed viral rebound in the twelfth week of combination treatment with telaprevir is presented. NS3 resistance analysis performed at the same week has shown sensitivity to paritaprevir but resistance to telaprevir, boceprevir and simeprevir. The resistance analysis may assist the selection of antiviral drugs especially in the chronic hepatitis C patients with virologic failure.

Klimik Dergisi 2015; 28(2): 92-4.

Key Words: Hepacivirus, therapeutics, telaprevir, viral drug resistance.

Giriş

Ülkemizde hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu seroprevalansı, bölgelere göre farklılık göstermekte ve %0.1-0.8 oranında değişmektedir (1,2). En sık bildirilen HCV genotipi, genotip 1b'dir (3). HCV, replikasyon kapasitesi yüksek (10^{10} - 10^{12} viriyon/gün) bir RNA virusudur. HCV'nin replikasyon kinetiği ve ters transkriptaz enzim aktivitesinin hata düzeltme yeteneğinden yoksun olması viral replikasyonda mutasyonlara neden olmaktadır (4). HCV NS3 gen bölgesi proteaz ve NTP bağımlı RNA/DNA helikaz işlevindedir. HCV genomunda düzenleyici enzim aktivitesi gösteren NS3 gen bölgesi oral antiviral ilaçlar için uygun hedeflerden biridir (5).

Pegile interferon (PegIFN) ve ribavirin kombinasyonu genotip 1 kronik hepatit C olgularının ancak %40-50'sinde sürdürülebilir viral yanıt (SVY) elde edilmektedir (6). Direkt etkili antivirallerden olan telaprevir ve boseprevirin 2011 yılında kullanıma girmesiyle %70'e

varan oranlarda SVY elde edilmiştir (7,8). İkili tedaviye yanıtız olguların ancak %30 kadarında bu kombinasyonlarla SVY elde edilebilmiştir (9,10). Kronik hepatit C hastaları NS3 inhibitörleriyle tedavi edilirken, ilaç yanıtızlığına yol açan mutasyonlar gelişebilmektedir (5). Bu yazıda, PegIFN ve ribavirin tedavisine yanıtız olan ve telaprevirli kombinasyon tedavisi sırasında NS3 inhibitörlerine karşı çapraz ilaç direnci gelişen bir kronik hepatit C olgusu sunulmuştur.

Olgu

Elli yedi yaşında erkek hasta anti-HCV pozitifliği nedeniyle Mayıs 2011 tarihinde başvurdu. Hastanın özgeçmişinde sol kulakta sensörinöral, sağ kulakta sensörinöral-iletim tipinde işitme kaybı dışında ek hastalığı yoktu. Fizik muayenede patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar bulguları, hemoglobin (Hb) 13.6 gr/dl, lökosit 7400/mm³, trombosit 235 000/mm³, protrombin zamanı 10.4

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Günay Tuncer-Ertem, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Altındağ, Ankara, Türkiye

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

(Geliş / Received: 26 Haziran / June 2015; Kabul / Accepted: 4 Temmuz / July 2015)

DOI: 10.5152/kd.2015.18



saniye, kan glukozu 108 mg/dl, alanin aminotransferaz (ALT) 26 Ü/lt, aspartat aminotransferaz (AST) 25 Ü/lt, total bilirübin 1.08 mg/dl, albümin 4.4 gr/dl, total protein 7.9 gr/dl, kreatinin 1 mg/dl, α -fetoprotein 3.2 ng/ml (normali <9 ng/ml), HCV RNA 2.9×10^6 İÜ/ml idi. Hepatobiliyer ultrasonografi bulguları normaldi. HCV tip 1b ile infekte hastaya PegIFN α -2a 180 µg/hafta ile ribavirin 1000 mg/gün kombinasyon tedavisi başlandı. Tedavi sırasında hastada halsizlik dışında herhangi bir yan etki görülmedi. Hastada hızlı virolojik yanıt elde edilemedi. Tedavinin on ikinci haftasında, HCV-RNA 9×10^6 İÜ/lt olan hasta tam yanıtız kabul edilerek tedavi kesildi. Hastanın takiplerinde HCV RNA 10^{5-6} İÜ/ml seviyelerinde seyretti.

Yaklaşık iki yıl sonra hastaya PegIFN α -2b 100 mcg/hafta, ribavirin 1000 mg/gün ve telaprevir 3x750 mg kombinasyonu başlandı. Üçlü tedavinin başlangıcında ALT 47 Ü/lt, AST 40 Ü/lt, HCV RNA 1.5×10^6 İÜ/ml idi. Tedavinin dördüncü haftasında HCV RNA 47 İÜ/ml saptandı. Tedavi sırasında halsizlik dışında yakınması olmayan hastanın onuncu haftadaki Hb değeri 11.1 g/dl idi. On ikinci haftada HCV-RNA 1×10^5 İÜ/ml olması üzerine "viral rebound" kabul edilerek üçlü tedavi kesildi. Hastanın 12. haftaya ait plazma örneğinde HCV NS3 inhibitörleri direnç testi yapıldı. Direnç analizi, HCV NS3 gen bölgesinin 40-180. aminoasid kodonlarının viral popülasyonunun sekanslanması tekniğiyle yapıldı (11). Yapılan analiz sonucunda, klinik öneme sahip T54S, Q80L A156T ve N174S mutasyonları belirlendi ve telaprevire, boseprevire, simeprevire dirençli ve paritaprevire duyarlı olarak tanımlandı.

İrdeleme

İkili tedaviye tam yanıtız olgularda, PegIFN α -2b, ribavirin ve telaprevir/boseprevirli kombinasyonlarla yaklaşık %30 oranında SVY elde edilebilmektedir (9,10). Ayrıca tam yanıtız hastalarda sofosbuvir, simeprevir, daklatasvir, ledipasvir, dasabuvir ve ombitasvir-paritaprevir-ritonavir gibi interferonsuz tedavi seçenekleri de kullanılabilir (12-14). İnterferonlu tedavi için kontraindikasyonu bulunmayan hastamıza PegIFN α -2b, ribavirin ve telaprevir kombinasyonu başlandı.

NS3 proteaz inhibitörü olan telaprevirle boseprevir kısa süreli tedavide bile direnç gelişme potansiyeli yüksek birinci nesil ilaçlardır. Bir diğer NS3 proteaz inhibitörü simeprevir, ikinci nesil ilaç olarak dünyada kullanıma girmiştir (12). Antiviral ilaç direnci çalışmalarına göre, HCV NS3 proteaz direncinden sıklıkla V36, T54, V55, Q80, R155, D168 ve V170 pozisyonlarında gelişen aminoasid değişiklikleri sorumlu tutulmaktadır (5,13,15). Proteaz inhibitörlü kombinasyon tedavileri sırasında direnç gelişimini belirleyen faktörler arasında önceki tedaviye yanıt durumu, fibroz evresi, virus genotipi ve ribavirinin kesilmek zorunda kalınması sayılmaktadır (14). Telaprevirin yer aldığı faz III çalışmalarında, SVY elde edilemeyen genotip 1b olgularının %56'sında, genotip 1a olgularının ise %86'sında telaprevire dirençli varyantlar geliştiği kaydedilmiştir (16). Karaciğer biyopsisi yapılmadığından hastanın fibroz durumu bilinmemekle birlikte, tam yanıtız ve genotip 1b olması nedeniyle hastamız direnç gelişimi açısından aday bir olgudur.

Öte yandan ülkemizde, HCV NS3 proteaz inhibitörleri direnciyle ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. HCV NS3

proteaz inhibitörleri mutasyon analizleri ilk kez, Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (Klimik) Viral Hepatit Çalışma Grubu (VHÇG)'nin 2013 yılında, ulusal düzeyde yaptığı sürveyans çalışmasında ele alınmıştır. Ayrıca, bir hemodiyaliz hastasında, telaprevirli üçlü tedavi uygulanırken benzer şekilde NS3 inhibitörleri ilaç direnci çalışılmıştır (11,17). Olgumuzda saptanan A156T mutasyonu, HCV NS3 inhibitörlerine karşı çapraz dirence yol açmakta ve NS3 inhibitörleriyle tedavi seçeneklerini büyük ölçüde etkisizleştirmektedir. Klinik açıdan önemli olduğunu saptadığımız T54S ve N174S mutasyonları telaprevir ve boseprevire, Q80L mutasyonu ise simeprevire muhtemel dirençten sorumlu tutulmaktadır (5,13,15). Yeni NS3/4A proteaz ve nükleoz(t)id/non-nükleozid NS5A/B inhibitör ilaçları giderek artmaktadır. Bu nedenle doğal dirençten sorumlu varyantların gösterilmesinde, tedavi esnasında gelişen virolojik başarısızlığı belirlemede, devam eden tedavinin kesilmesi veya değiştirilmesi kararında ve çapraz dirençten kaçınarak yeni bir tedavi planlanmasında HCV ilaç direnci mutasyonlarının gösterilmesi gerekli olabilir (18,19).

Sonuç olarak, kronik hepatit C'nin tedavisinde özellikle virolojik başarısızlık görülen hastalarda, ilaç direncinin çalışılarak tedavinin yönlendirilmesi gerektiği, direnç analizlerinin gelecekte daha önem kazanacağı ve hatta hasta yönetiminin bir parçası olacağı düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Mistik R. Hepatit C virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi. *In: Tabak F, Tosun S, eds. Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2013: 83-112.
2. Dilsiz G, Yenicesu İ, Belen FB, Çelik B, Öztürk G. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus seropositivity among blood donors over 15 years screened in the blood bank of a university hospital. *Transfus Apher Sci*. 2012; 47(1): 95-100. [\[CrossRef\]](#)
3. Altuğlu I, Söyler İ, Özaçar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis*. 2008; 12(3): 239-44. [\[CrossRef\]](#)
4. 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. [\[CrossRef\]](#)
5. 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. [\[CrossRef\]](#)
6. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014; 60(2): 392-420. [\[CrossRef\]](#)
7. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(25): 2405-16. [\[CrossRef\]](#)
8. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(13): 1195-206. [\[CrossRef\]](#)
9. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(25): 2417-28. [\[CrossRef\]](#)
10. Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(1): 81-7. [\[CrossRef\]](#)

11. Sayan M. Proteaz İnhibitörlerinde Türkiye Direnç Analizi [İnternet]. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği [erişim 20 Haziran 2015]. <http://www.klimik.org.tr/calisma-gruplari/viral-hepatit-calisma-grubu/atolye-turkiye-telaprevir-deneyimi-21-eylul-2013-istanbul/program-ve-sunumlar/>.
12. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection [İnternet]. Geneva: World Health Organization [erişim 20 Haziran 2015]. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>.
13. 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. **[CrossRef]**
14. Wyles DL. Antiviral resistance and the future landscape of hepatitis C virus infection therapy. *J Infect Dis.* 2013; 207(Suppl. 1): S33-9. **[CrossRef]**
15. Vermehren J, Sarrazin C. The role of resistance in HCV treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26(4): 487-503. **[CrossRef]**
16. Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ, et al. Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(2): 221-9. **[CrossRef]**
17. Akhan S, Sayan M, Sargin Altunok E, Aynioglu A. A case report: antiviral triple therapy with telaprevir in a haemodialysed HCV patient in Turkey. *Acta Clin Belg.* [Baskıda].
18. HCV Phenotype Working Group, HCV Drug Development Advisory Group. Clinically relevant hcv drug resistance mutations figure and tables. *Ann Forum Collab HIV Res.* 2012; 14(2): 1-10.
19. Sayan M. Kronik hepatit C tedavisinde antiviral direnç ve laboratuvar tanısı. In: Timurkaynak F, Şimşek-Yavuz S, eds. *XVII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2015, Antalya) Kitabı*. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2015: 6-7.