

KRONİK C HEPATİTİ TEDAVİSİ' 2012 "DİREK ETKİLİ ANTİVİRAL AJANLARLA SAĞLANANLAR"

Yılmaz ÇAKALOĞLU

Memorial Hastanesi, Gastroenteroloji-Hepatoloji Bölümü, İSTANBUL
ycoglu@gmail.com - yilmaz.cakaloglu@memorial.com.tr

ÖZET

Kronik C hepatiti tedavisinde son 20 yılda çok önemli ilerlemeler yaşandı. Önce interferon sonra interferon ve ribavirin ve günümüzde pegile interferon, ribavirin ve direk antiviral etkili ilaçlarla üçlü tedavisi ile genotip 1 hastalarda kalıcı viral yanıt oranları %70-%80 civarındadır. Hedef daha etkili ve direnç bariyeri yüksek oral antiviral ilaçlarla %100 kalıcı viral cevap sonuçlarına ulaşmaktır. Boceprevir ve telaprevir 2011 yılında ruhsatlanan ve günlük tedavide yerini alan, her ikisi de NS3/4 serin proteaz inhibitörü olan ilaçlar olarak hepatit C tedavisini daha başarılı bir noktaya getirmiştir. Ancak aynı zamanda daha zor ve komplike, yan etkilerin arttığı ve hasta ve hastalık yönetiminin zorlaştığı bir kronik C hepatiti tedavisi dönemi-ne girdiğimiz de bilinmelidir.

Anahtar sözcükler: direk antiviral ilaçlar, genotip 1, hepatit C, peginterferon, ribavirin

SUMMARY

Treatment of Chronic Hepatitis C in 2012 "Achievements with Direct-Acting Antivirals"

We have witnessed vary important developments in hepatitis C treatment during the last 20 years. About 50% of patients with genotype 1 HCV infection have had sustained virologic response with peginterferon alfa and ribavirin combination therapy. Triple therapy with direct acting antivirals (DAA) boceprevir or telaprevir approved by FDA and EMEA in 2011 and peginterferon and ribavirin have increased the sustained virologic response rate to 80% in both naïve and treatment experience patients with genotype 1 chronic hepatitis C. New standard of care in HCV therapy for genotype 1 patients is triple therapy. Several serious adverse effects and complicated treatment course will result in more demanding effort by patients and doctors to manage this new form of treatment in chronic hepqtitis C.

Keywords: direct-acting antivirals, genotype 1, hepatitis C, peginterferon, ribavirin

Giriş ve temel tanımlamalar

Hoofnagle ve ark.⁽¹⁰⁾ 1980'li yıllarda kronik non-A, non-B hepatitinde inerferon alfa (IFN) monoterapisinin etkili olduğunu göstererek, 1989 yılında tanınıp hepatit C virusu (HCV) adını alan etkene bağlı kronik C hepatiti tedavisinde ilk adımı attılar. Bunu 1990'lı yıllarda değişik sürelerde IFN ve ribavirin (RBV) ve 2000'li yıllarda da pegile IFN ve RBV kombinasyonu tedavileri izledi^(2,3,14,18). PegIFN ve RBV ile yapılan üç büyük çalışmanın sonuçları son 10 yıldır uyguladığımız ve oldukça başarılı olan tedavisinin esasını oluşturdu^(6,9,13,16). Böylece ortalama olarak genotip 1 hastalarda %50, genotip 2 veya 3 hastalarda ise %80 kalıcı viral cevap

(KVC) sağlandı. Bu kalıcı viral cevabın hepatit C enfeksiyonunun kürü anlamına geldiğinin gösterilmesi gerçek bir başarı öyküsünü oluşturdu⁽¹⁵⁾. Henüz direk etkili antiviral ajanların (DAA) bulunmadığı ülkelerde kronik C hepatiti standart olarak PegIFN ve RBV kombinasyonu ile tedavi edilir ve uygulanacak tedavi başlangıçtaki virolojik (genotip, viral yük) ve klinik özellikler (yaş, cins, hastalığın derecesi, alkol kullanımı, obesite, insülin direnci/diabetes mellitus vb hususlar) ve tedavi sırasında meydana gelen viral kinetik ile ilgili verilere (hızlı viral cevap, erken viral cevap, yavaş viral cevap gibi) göre belirlenir⁽⁴⁾.

2011 Mayıs ayında ABD'de, Temmuz'da da Avrupa birliği ülkelerinde ruhsatlanan DAA

ilaçlar olan **Boceprevir** (*Victrelis 200 mg tb 3x4 tb/gün*) ve **Telaprevir** (ABD’de *Incivek*, Avrupa’da *Incivo 375 mg tb 3x2 tb/gün*) ile **kronik C hepatiti genotip 1 hastaların standart tedavisi PegIFN, RBV ve bir DAA’dan (Boceprevir veya Telaprevir) ibaret üçlü tedavi şeklini aldı⁽⁸⁾**. Bu yeni ilaçlar henüz Türkiye’de yoktur. Ancak yakın gelecekte ruhsatlanmaları ve kullanıma sunulmaları beklenmektedir.

Gerek ikili (pegIFN ve RBV) gerekse üçlü (+DAA) tedavide, konuyu iyi anlamak için kronik C hepatiti tedavisi ile ilgili bilinmesi gereken terminoloji Tablo 1’de özetlenmiştir.

Viral kinetik bilgileri giderek daha fazla önem kazanmakta ve belirli zaman dilimlerindeki HCV RNA sonuçları tedaviyi yönlendirmektedir. Bu yanıtı dayalı tedavi (“response-guided treatment”) uygulaması tedaviye cevap veya cevapsızlığın daha erken belirlenmesini ve

esnek bir tedavi şemasının oluşturulmasını sağlar. Tedavide amaç kalıcı viral cevap (KVC), diğer bir ifade ile HCV enfeksiyonunu küratif tedavisi, eradikasyonu ve bunun doğal sonucu olarak siroz ve komplikasyonlarının (hepatoselüler karsinoma ve diğerleri) ve karaciğer nakli gereksiniminin önlenmesidir.

DAA bulunmayan ülkelerdeki standart tedavi algoritmasına göre G1 hastaları 48 hafta, G2 ve G3 hastaları ise 24 hafta PegIFN ve RBV kombine tedavisi yapılır (Tablo 2). Genotip dışında da tedaviye cevaba etkili bir çok farklı özelliklere sahip bütün bu hastaların aynı tedaviye maruz kalmaları doğru değildir. Nitekim büyük çalışmaların verilerinin retrospektif olarak yeniden analizi ve yeni çalışmalar daha kısa veya daha uzun tedavi gerektiren hasta gruplarının tanımlanmasına ve netice olarak tedaviye cevap oranlarının artırılmasına imkan sağlamıştır⁽⁴⁾.

Tablo 1a. HCV tedavisinde temel ve tedaviye yanıtla ilgili terminoloji.

Viral yük:	Tedavi öncesi serumda kantitatif HCV RNA tayini (yüksek >600,000 IU/ml, düşük <600,000 IU/ml... x 2.7 ile kopya/ml bulunur). Yayınlarda ayırım için 400,000 ile 800,000 IU/ml arasında değişen değerler belirtilmektedir.
Genotip:	HCV genotipidir (Türkiye’de >%90 genotip 1 - sıklıkla 1b, daha az 1a). Yeni oral antiviral ilaçlar genotip 1 için alt tipleri (1a, 1b ayrımı) önemli kılmaktadır.
Hızlı viral cevap (HVC):	(RVR “rapid virologic response”): Tedavinin 4. haftası sonunda HCV RNA’nın kalitatif olarak negatif bulunması (<50 IU/ml, hatta daha hassas testler tercih edilir). Kalıcı viral cevap açısından pozitif prediktif değeri en yüksek testtir. Tedavi süresini belirler.
Erken viral cevap (EVC):	Tedavinin 12.haftası sonunda HCV RNA negatif (tam EVC) veya $\geq 2 \log_{10}$ (100 kat) azalma olması (kısmi EVC). Kalıcı viral cevap açısından negatif prediktif değeri en yüksek olan testtir.
Yavaş viral cevap (YVC):	Geç viral cevap (GVC) da denir. Tedavinin 12.haftasında HCV RNA pozitif ancak $\geq 2 \log_{10}$ azalmış olan hastalarda, 24.haftada HCV RNA’nın negatif olması hali.
Kısmi cevaplılık (“partial responders”):	Tedavinin 12. haftasında HCV RNA düzeyinin $>2 \log_{10}$ azalması ancak tedavi boyunca negatif olmaması. Bu durum kısmi cevapsızlık (“Partial nonresponse”) olarak da tanımlanmaktadır.
Kırılma (“Breakthrough”):	Erken veya yavaş viral cevap geliştikten sonra tedavinin devam ettiği sırada (12/24-48 hafta arası) HCV RNA’nın yeniden pozitifleşmesi
Nüks (“relapse”):	Başarılı bir tedaviden sonra ilk 6 aylık takip döneminde HCV RNA’nın yeniden pozitifleşmesi.
Primer cevapsızlık (“null responders”):	Tedavinin 12 haftası sonunda HCV RNA’da $<2 \log_{10}$ azalma olması.
Kısmi cevapsızlık (“partial nonresponse”):	12.haftada HCV RNA’da $>2 \log_{10}$ azalma olması, ancak 12 ve 24. haftada HCV RNA’nın pozitif bulunması
Tedavi sonu cevap:	Tedavi bittiği anda HCV RNA negatif, ALT normal olması hali.
Kalıcı viral cevap (KVC):	Tedavi bittikten 6 ay sonra HCV RNA’nın negatif olması durumudur.
Uzun süreli cevap (“long-term response”)/ Kür:	Kalıcı viral cevap halinin devamı (>12 ay ve sonrası). Bu hastalarda nüks ihtimali yok denecek kadar azdır (% 1-2).

Tablo 1b. DAA ilaçlarla tedavide kullanılan yeni tanımlamalar.

“eRVR (extended RVR)”:	Genişletilmiş hızlı viral cevap (gHVC) Boceprevir için: Tedavinin 8. ve 24. haftasında HCV RNA’nın saptanamaz (“undetectable”) olması - naif ve sirotik olmayan tedavi almış hastalarda daha kısa süreli tedavi Telaprevir için: Tedavinin 4. ve 12. haftasında HCV RNA’nın saptanamaz (“undetectable”) olması - naif ve sirotik olmayan tedavi almış hastalarda daha kısa süreli tedavi
8.hafta cevabı:	Boceprevirli tedavide ilk 4 hafta pegIFN ve RBV ile “lead-in” fazından sonra ikinci 4 hafta boceprevirli üçlü tedavi (toplam 8 hafta) sonrası HCV RNA’nın saptanamaz (undetectable) olması
“Lead-in RVR (Öncü HVC):	Boceprevir veya telaprevir ile ilk 4 haftalık öncü PegIFN+RBV tedavisi sonunda ulaşılan saptanamaz (undetectable) HCV RNA neticesi

Tablo 2. Kronik C hepatiti tedavisi (standart tedavi rejimleri).

- 1) Standart yaklaşım PEG IFN-alfa ve ribavirin birlikte tedavisi olmalıdır.
- 2) Standart doz PEG IFN alfa-2a için 180 µg/hafta, PEG IFN alfa-2b için 1.5 µg/kg/hafta dır.
- 3) Tedavi süresinin ve ribavirin dozunun belirlenmesi genotipe göre yapılmalıdır;
 - a. Genotip 1 hastalarda süre 48 hafta ve ribavirin dozu 1000/1200 mg/gün*
 - b. Genotip 2-3 hastalarda süre 24 hafta ve ribavirin dozu 800mg/gün**
 - c. Genotip 4-6 için yeterli bilgi yok, ancak genotip 1 gibi davranılmalıdır.

* Ağırlığı 75 kg’dan az olanlarda 1000, 75 kg ve üzeri olanlarda 1200 mg/gün ya da EASL 2011 kılavuzuna göre genotip 1 (ve genotip 4-6) hastalarda 15 mg/kg/gün RBV dozu hedef alınmalıdır.

** Başlangıç parametreleri KVC için olumsuz (ileri yaş, obezite, insülin direnci, ileri fibrozis; F3-4 hastalık) genotip 2 ve 3 hastalarda da RBV 15 mg/kg/gün dozunda verilmeli, geç cevaplı hastalarda tedavi 48 haftaya uzatılmalıdır (EASL 2011 kılavuzu).

Genotip 1 hastaların en az yarısı hâlâ tedaviye cevapsızdır. Soru standart tedaviye yanıtın nasıl arttırılacağıdır. Başlangıçta tedaviye dirençli hasta profili (genotip 1, erkek, >50 yaş, ciddi fibrozis/F3-4, alkolizm, uyumsuzluk, şişmanlık-hepatosteatoz) söz konusu ise veya standart tedaviye beklenen cevap alınamazsa, hastada kronik C hepatiti tedavisini olumsuz etkileyen ve giderilebilecek faktörler (Tablo 3) ile mücadele edilmeli ve ilaç tedavisine uyum azami seviyede tutulmalıdır⁽¹⁴⁾.

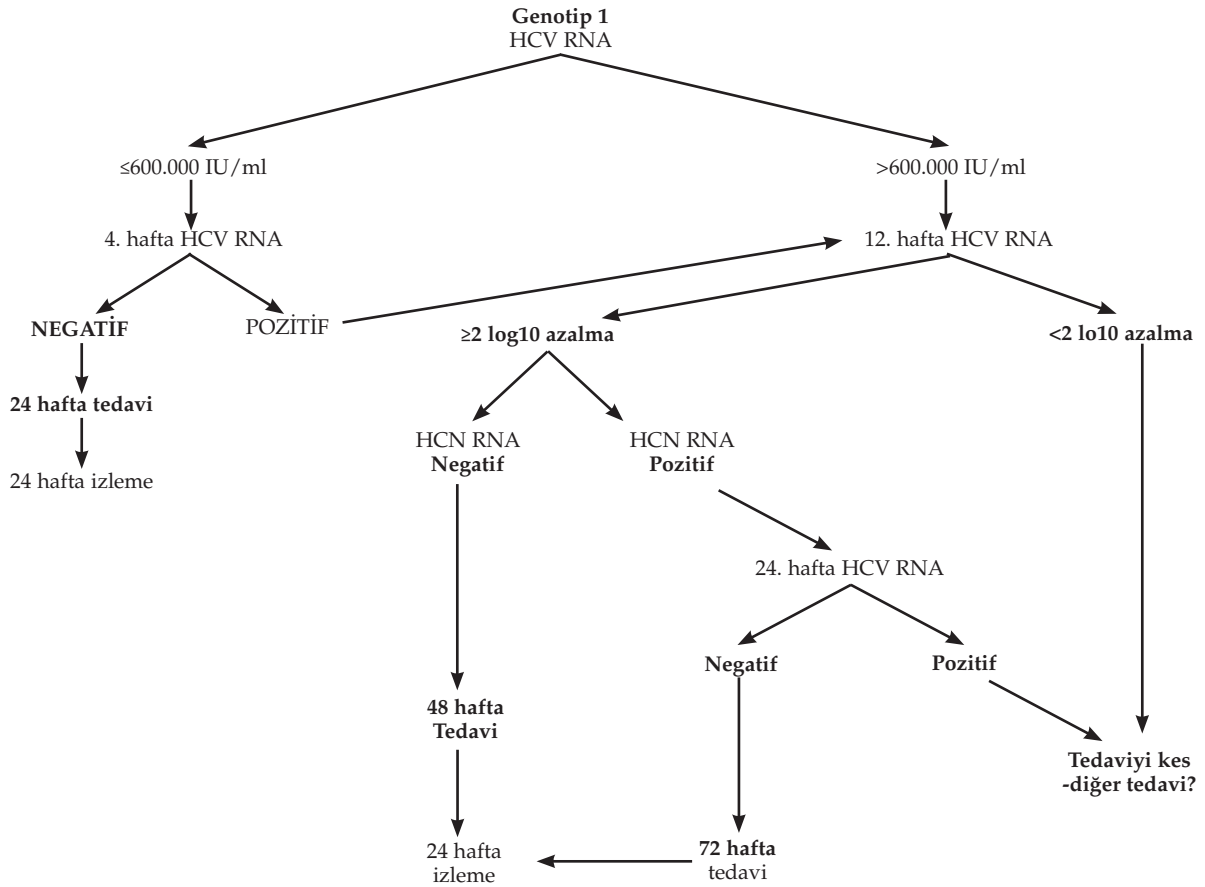
Son yıllardaki en önemli gelişmelerden birisi de, hızlı viral cevap (HVC) alınan genotip 1 ve viral yükü düşük hastalarda 24 haftalık tedavinin, 48 hafta ile eşdeğer olduğunun gösterilmesidir. Böylece başlangıç viral yükü ≤600,000 IU/1 olan genotip 1 hastalarda 4.hafta

Tablo 3. Kronik C hepatiti tedavisine yanıtız hastalarda tedavi sonucuna etkili faktörler (sabit ve değişken).

Sabit faktörler	Değiştirilebilir etkenler
Genotip	Tedaviye hasta uyumu
Viral yük	Yan etkilerle uygun mücadele
Siroz	Alkol kullanımı
Cinsiyet	İlaç dozunun önemi
Yaş	Obesite/insülin direnci
Etnik yapı	Doktor uyumu
IL28B genotipi	Diğer ilaçlar (statinler vb).

sonunda HCV RNA kalitatif negatif ise tedavi 24 haftadır (Şekil 1). Benzer şekilde genotip 2/3 hastalarda da HVC sağlananlarda 24 hafta yerine 12-16 hafta tedaviye yeterli olabilir. Buna karşılık yavaş viral cevaplı hastalarda veya HVC sağlanamayanlarda ise tedavinin 72 haftaya uzatılmasının kalıcı cevap oranını arttıracığı belirtilmektedir. Genotip 1 ve düşük viral yüklü hastalarda 24 hafta tedavi Avrupa ülkelerinde standart algoritmada yer almaktadır (Şekil 1).

Genotip, viral yük ve viral kinetikle ilgili cevap kriterleri (HVC, EVC, YVC gibi) kronik C hepatiti tedavisinde virolojik faktörleri yeniden baş aktör durumuna getirmiştir. Tedavi sırasında 4, 12, 24, 48. haftalarda HCV RNA ölçümüne dayanan tedaviye cevap rehberliğinde yapılan kısa süreli, uzun süreli veya klasik süreli tedavilerle hem KVC oranı arttırılmış (genotip 1 hastalarda %70'lere kadar), hem de gereksiz yere uzun süreli ilaç kullanımının önüne geçilmiş olmaktadır. Gerek maliyet gerekse yan etkiler ve uyum açısından daha rasyonel bir yaklaşımdır.



Şekil 1. Genotip1 hastalarda başlangıç viral yük ve tedavi sırasındaki viral cevap rehberliğinde değişken süreli tedavi yaklaşımını içeren tedavi şeması.

Farmakogenetik ve bireysel tıp uygulaması yeni bir yaklaşımdır. İnsan genomunun keşfi ve GWAS ("genome wide association studies") ile HCV tedavisinde IL28B gen polimorfizminin önemli olduğu gösterilmiştir. IL28B geninde rs12979860 lokasyonunda CC alleleline sahip olanlarda (C/T veya T/T olanlara kıyasla) akut HCV enfeksiyonunda spontan klirens daha sıktır, genotip 1 HCV ile kronik C hepatiti olanlarda da standart tedaviye yanıt daha yüksektir^(7,20,22). Genotip 2 ve 3 hastalarda daha silik olarak benzer olumlu etkiyi gösterir. Özellikle G1 hastalarda pegIFN ve RBV kombine tedavisine cevabın öngörülmesinde yararlıdır. IL28B genotipi tedavi kararını değiştirmemelidir^(4,8). Ancak IL28B CC profili hastalarda tedavi kararını kolaylaştırır. IL28B polimorfizmi genotip 1 hastalardaki cevapsızlığı, Afrikan Amerikalılardaki düşük KVC oranlarını (CC genotipi sıklığı düşük) ve Asya'lılardaki yüksek sıklıkta

KVC sağlanmasını (CC genotipi oranı yüksek) izah eden bir farmakogenetik belirleyicidir. Türkiye'de kronik C hepatiti hastalarında IL28B CC genotipi sıklığı %40 civarındadır.

Direkt etkili antiviral ajanlarla (DAA) üçlü tedavi

Daha önce **STAT-C** ("Specifically Targeted Antiviral Therapies for Hepatitis C") diye adlandırılan bu oral antiviral ilaçlardan **boceprevir** ve **telaprevir** birer NS3/4 serin proteaz inhibitörüdür. HCV replikasyonunu engellerler. Bu ilaçlara karşı süratle direnç geliştiği için tek başlarına kullanılamazlar. Ancak PegIFN ve RBV ile birlikte üçlü tedavi şeklinde naif veya daha önce tedavi olmuş-cevapsız kalmış genotip 1 kronik C hepatiti hastalarının tedavisinde etkilidirler. Genotip 2/3 hastalarda etkili değildir. Telaprevirin genotip 2 hastalarda etkili olabileceğine dair çalışmalar söz konusudur⁽⁵⁾. Hepatit

C tedavisinde yeni bir çıkış açan bu ilaçlarla sağlanan sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

- 1) Genotip 1 naif veya daha önce tedavi almış (cevapsız, kısmi cevaplı, kısmi cevapsız veya nüksedenler) kronik C hepatiti hastalarının yeni standart tedavisi pegIFN/RBV ile birlikte birinci jenerasyon proteaz inhibitörü ilaçlardan (Boceprevir veya Telaprevir) birisinin kombinasyonu ile yapılan üçlü tedavidir.
- 2) Genotip 2, 3, 4 ve diğer hastalarda daha önceki standart tedavi geçerlidir. Sadece ribavirin dozunun G1 ve tedaviye cevabı olumsuz etkileyen faktörlere sahip G2/3 hastalarda 15 mg/kg'a yükseltilmesi yeni EASL kılavuzuna giren bir değişikliktir.
- 3) Gerek standart pegIFN ve RBV kombine tedavisi, gerekse proteaz inhibitörü eklenerek yapılan G1 hastalardaki üçlü tedavi uygulamasında "On Treatment Response-Guided Therapy" (tedavi sırasındaki cevaba göre ayarlanan tedavi) ya da kısaca "Yanıtı Bağlı Tedavi Şeması" uygulaması esastır. Bunun için Tablo 1'de belirtilen kavramların iyi bilinmesi gerekir.

PegIFN/RBV ve boceprevir üçlü tedavisi⁽¹⁷⁾:

Boceprevir 200 mg tabletler halindedir. Günde 3 kez (7-9 saatte bir) 800 mg (4 tb) yani günlük toplam 12 tb şeklinde yemekle beraber alınmalıdır. Birlikte kullanılan PegIFN alfa 2b 1.5 µg/kg/hafta ve RBV kiloya göre (15 mg/kg) ayarlanan dozlarda (600-1400 mg/gün arası) verilmiştir. Naif hastalarda yapılan 159'u siyah toplam 1097 hastayı içeren faz III (SPRINT -2) çalışmada⁽¹⁷⁾; ilk 4 hafta pegIFN ve RBV ile ("lead-in") başlangıç tedavisi (öncü tedavi) söz konusudur. Daha sonra boceprevirli üçlü tedavi ile devam edilir. İlk 4, 8 ve 12 ve 24. hafta sonuçları tedavinin sonrasını yönlendirir. HCV genotipi (G1b diğerlerinden daha iyi yanıtı), yaş (<40 yıl), bazal viral yük (<400,000 IU/ml), "nonblack" etnisite, daha hafif karaciğer hastalığı (F0-2) ve IL28 B olumlu genotipi (CC) tedaviyi gerek KVC oranları gerekse tedavi süresinin kısaltılması açısından olumlu etkileyen faktörlerdir. SPRINT-2 çalışmasının protokolüne göre ilaç kullanımı ve KVC sonuçları aşağıdaki gibidir:

Grup 1) İlk 4 hafta pegIFN+RBV, sonraki 44 hafta plasebo+PegIFN+RBV (kontrol grubu)

Grup 2) Yanıtı dayalı tedavi grubu

İlk 4 hafta pegIFN+RBV, sonra Boceprevir + pegIFN + RBV ile üçlü tedavi

- 8. ve 24. haftada HCV RNA negatif ise (eRVR) – Üçlü tedavi süresi 24 hafta ve toplam tedavi süresi 28 haftadır
- 8. haftada HCV RNA pozitif (12. haftada <100 IU/ml) ve 24. haftada HCV RNA negatif ise bu yavaş cevaplı hastadır ("slow responder"); 3'lü tedavi 24 hafta sürdürülür ve son 20 haftada pegIFN+RBV ile 48 haftaya tamamlanır.

Grup 3) İlk 4 hafta pegIFN+RBV, sonraki 44 hafta Boceprevir+PegIFN+RBV tedavisi.

Grup 1, grup 2 ve grup 3 için beyaz hastalarda KVC oranları sırasıyla %40, %67 ve %68'dir. Boceprevirli gruplarda eRVR sağlanan hastalarda KVC oranları %89 ve %91, yavaş cevaplılarda ise %37 ve %43 bulunmuştur. Diğer taraftan ilk 4 haftalık "lead-in" (öncü) tedavi fazında HCV RNA'da >1 log10 azalma olan boceprevirli tedavi gruplarında KVC oranları %82 iken, HCV RNA'da <1 log10 azalma olanlarda %29 ve %39'dur. Kontrol grubunda eRVR gelişenlerde KVC oranı %86'dır. Ancak boceprevirli gruplarda eRVR sıklığı (%53-%54), kontrol grubundan (%15) çok daha yüksektir. Kontrol grubunda 4. haftada HCV RNA negatif olanlarda (RVR) KVC oranı %96'dır ve tedaviye boceprevir eklenmesi gerekmez. Sprint 2 çalışmasından sağlanan bütün bu bilgilerin değerlendirilmesi sonucu; ilacın kullanım prospektüsü ile ilgili bazı değişiklikler yapılmıştır. Buna göre öncü fazda HCV RNA'da azalma <1 log10 olan hastalarda ve sirotik evredeki bütün hastalarda tedavi 4 hafta pegIFN ve RBV'yi takiben 44 hafta 3'lü tedavi (Boceprevir, PegIFN ve RBV) şeklinde 48 hafta olmalıdır. Diğer taraftan yavaş cevaplı hastalarda 4 hafta öncü tedaviyi takiben 32 hafta 3'lü tedavi ve son 12 hafta tekrar pegIFN ve RBV ile 48 haftalık tedavi uygun görülmüştür⁽¹⁸⁾.

IL28B genotipi CC olan ve boceprevirli tedavi alan hastalarda KVC %80-82 iken CT ve TT genotiplerinde %71-%65 ve %59-%55 arasındadır. Ancak CC olumlu genotipin asıl etkisi

tedavi süresi üzerinedir. CC genotipili ve boceprevir tedavisi alan hastaların %90'ında kısa süreli tedavi ile KVC sağlanmıştır.

Yan etkiler her 3 grupta benzerdir. Ciddi yan etkiler %9-12 arasındadır. Boceprevirli grupta tat alma bozukluğu olan disgozi ("dysgeusia") daha sıktır (%40 - %18), ancak bu tedavinin kesilme nedeni değildir. Anemi boceprevir grubunda daha sıktır (%49 vs %29). Anemiye bağlı olarak ilaç kesilmesi (%1 vs %2), ribavirin dozu azaltılması (%13 vs %21) ve eritropoietin kullanımı (%24 vs %43) oranları boceprevirli gruplarda belirgin şekilde daha yüksektir. Hastaların önemli bir kısmında RBV doz azaltması gerekebilir.

Tedaviyi kesme kuralları: Boceprevir mutlaka pegIFN ve RBV ile birlikte kullanılmalıdır. PegIFN ve/veya RBV herhangi bir sebeple kesildiği takdirde derhal boceprevir tedavisi de durdurulmalıdır. Doz indirimlerinde boceprevir tedavisine devam edilir. Ancak boceprevir dozunda indirim yapılamaz. Tolere edilemezse tamamen kesilir. **Üçlü tedavide eğer 12 haftada HCV RNA >100 IU/ml ise ve/veya 24. haftada HCV RNA hala tayin edilebilir ("detectable") ise boceprevir tedavisi kesilmelidir.** PegIFN ve RBV tedavisine hastanın durumuna göre devam edilebilir. Tedaviye cevapsız hastalarda boceprevir kullanılmaya devam edilmesi dirençli suş riskini artırır.

PegIFN/RBV ve telaprevir tedavisi

Telaprevir 375 mg tablet, günde 3 kez (7-9 saat ara ile) 2'şer tane (toplam günlük doz 3x750 mg) ve biraz yağlı bir yemekten sonra alınır. Faz III çalışmalarda pegIFN alfa 2a 180 µg/hafta ve RBV 1000/1200 mg/gün dozlarında verilmiştir. Telaprevirle yapılan G1 kronik C hepatitli 1088 hasta içeren faz 3 çalışma (ADVANCE study) sonuçları^(12,21); İlk 12 haftası telaprevir ile beraber pegIFN/RBV üçlü tedavisi alan ve 4-12 haftada HCV RNA negatif ise (eRVR pozitif) 12 hafta, pozitif ise 36 hafta daha sadece pegIFN/RBV tedavisi verilen hastalar (T12PR grubu) ile ilk 8 hafta üçlü tedavi, sonraki 4 hafta pegIFN/RBV alan ve 4-12. HCV RNA sonuçlarına göre ilk gruptaki gibi tedavisi 24 veya 48 haftaya tamamlanan hastalar (T8PR grubu) ve son olarak 12 hafta pegIFN/RBV ve plasebo, daha sonra da 36

hafta pegIFN/RBV alan hastalarda (PR grubu) KVC oranları sırasıyla %75, %69 ve %44 bulunmuştur (telaprevirli gruplar - kontrol; p<0.001). Bir diğer çalışmada (ILLUMINATI faz III çalışma) yanıtı dayalı tedavi şeması değerlendirilmiş ve Telaprevir gruplarında yer alan hastaların %58'inde 4. haftada (RVR: rapid virological response") veya 4-12 hafta içinde HCV RNA negatifliği ("eRVR: extended RVR") sonucu 24 hafta tedavi mümkün olmuş ve 48 hafta tedavi ile benzer KVC sonuçları (%92 ve %88) sağlanmıştır⁽¹⁹⁾.

Virolojik cevapsızlık sıklığı T12PR ve T8PR gruplarında sırasıyla %8 ve %13 iken PR grubunda %32'dir. Genotip 1a hastalarda virolojik cevap yetersizliği daha sıktır ve buna paralel olarak KVC daha azdır (KVC genotip 1b hastalarda %74, genotip 1a hastalarda %66). Boceprevirli tedavilerde olduğu gibi, telaprevirli üçlü tedavide de siyahi hastalarda KVC oranları (T12PR için %62, T8PR için %58), PR tedavi grubuna göre (%25) daha yüksek ancak her üç grupta da beyaz hastalardakinden daha düşüktür.

Telaprevirli tedavide raş, kaşıntı, gastrointestinal yakınmalar ve anemi PR tedavisine göre %10 daha sıktır. Tedavi kesilmesi oranları T12PR ve T8PR için %10, PR için %7'dir. Ancak telaprevir alınırken ilaç kesilmesine sebep olan yan etkiler PR grubundan belirgin şekilde yüksektir (%11 ve %7 vs %1). En sık sebep ciddi raş, kaşıntı ve anemidir. Ekzamatöz özellikteki raş telaprevirin kesilmesi ile kaybolur. Bu hastaların bütün tedavi boyunca ve telaprevir alırken raş sebebiyle ilaçlarının kesilmesinin sıklığı T12PR ve T8PR gruplarında sırasıyla %11, %7 ve %1.4 ve %0.5'tir. Anemiye bağlı tedavinin kesilmesi ve transfüzyon oranları telaprevirli gruplarda %1-3 ve %5, PR grubunda ise >%1 ve %2 civarındadır. Raş gelişen hastalara erken müdahale edilmeli, dermatoloji ile işbirliği yapılmalıdır.

Telaprevir mutlaka pegIFN ve RBV ile birlikte kullanılmalıdır. PegIFN ve/veya RBV herhangi bir sebeple kesildiği takdirde derhal telaprevir tedavisi de durdurulmalıdır. Doz indirimlerinde telaprevir tedavisine devam edilir. Ancak telaprevir dozunda indirim yapılamaz. **Tolere edilemezse tamamen kesilir. Telaprevirli rejimlerde 12. Haftada HCV RNA >1000 IU/ml**

(HCV RNA'da azalma $>2 \log_{10}$ olsa bile) ve/veya 24. haftada HCV RNA pozitifliği virolojik cevapsızlık ölçütleridir ve tedavi kesilmelidir. PegIFN ve RBV tedavisine hastanın durumuna göre devam edilebilir. Tedaviye cevapsız hastalarda telaprevirin alınmasına devam edilmesi dirençli suş riskini arttırır.

Daha önce tedavi alan hastalarda DAA tedavisi

Bu konuda yapılan iki önemli çalışmanın (boceprevir ile yapılan "RESPOND- 2" ve telaprevir ile yapılan "REALIZE study") sonuçları PR kontrol grubuna göre DAA ile üçlü tedavi sonucunda KVC oranlarında anlamlı artış sağlanmıştır^(1,11,23). İlk 4 hafta PegIFN/RBV tedavisini takiben; 44 hafta pegIFN/RBV ve plasebo alan grup 1 (kontrol grubu) ile 24 hafta boceprevir ve PegIFN/RBV üçlü tedavi alan ve 8-24 hafta arasında HCV RNA pozitif olanlarda 20 hafta daha PegIFN/RBV verilen grup 2 ve 44 hafta boceprevir ve pegIFN/RBV üçlü tedavisi alan grup 3 hastalarda; cevapsızlar ("partial responders") ve nüksedenlerde ("relapsers") KVC oranları sırasıyla %7-%29, %40-%69 ve %52-%75 bulunmuştur. Sirozlu hastalarda KVC grup 1, grup 2 ve grup 3'de sırasıyla %0, %35 ve %77 olup bu çok önemli bir sonuçtur. Metavir F0-2 hastalarla, F3-4 hastalardaki KVC oranları grup 3 hastalarda aynı (%68) bulunmuştur. Buna göre naif veya tedavi görmüş sirozlu hastalarda (veya F 3-4 olanlarda) boceprevirli tedaviler 4+44 hafta şeklinde uygulanmalıdır. Yan etki profili naif hastalaradaki gibidir.

"Lead-in" fazda HCV RNA azalması $>1 \log_{10}$ olan hastalarda KVC boceprevirli kollarda %73 ve %79 iken, diğerlerinde %33 ve %34 bulunmuştur. Yanıta dayalı tedavi şeması uygulanan hastalardan yarıya yakını kısa süreli tedaviye uygundur. Tedavinin 8. haftasında HCV RNA negatif olanlarda uygulanan 4 hafta pegIFN+RBV ve 32 hafta boceprevir+pegIFN+RBV (toplam 36 hafta) ile %86 oranında KVC sağlanmıştır. Bu 48 hafta tedavi alan boceprevir grubundaki %88 KVC oranına çok yakındır. Kısa süreli tedavi için uygun olmayanlarda, yanı erken viral cevapsız-yavaş viral cevaplılarda 48 hafta tedavi ile (+12 hafta pegIFN ve RBV) KVC sıklığı %40'tır. Buna göre parsiyel cevapl

ve relapser hastalar yanıtı dayalı tedavi şemasına göre daha kısa süreli tedavi adayı olabilirler. Ancak cevapsız ve sirotik hastalarda 4+44 hafta boceprevirli tedavi rejimi gerekir.

"Realize" çalışması 662 hasta ile yapılmıştır. Relapser ve parsiyel cevaplılar yanı sıra gerçek cevapsız ("null responders") hastaları da içerir. "Lead-in" fazında HCV RNA $>1 \log_{10}$ azalma olan sirotik hastalarda KVC oranı %54 iken, HCV RNA $<1 \log_{10}$ azalma olanlarda %15'dir. Telaprevir ile ilgili sonuçlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Daha önce tedavi alan hastalarda pegIFN/RBV ve telaprevir tedavisi sonuçları.

	Kalıcı viral cevap (KVC) oranları		
	T12PR48	"lead-in" T12PR48	PR48 (kontrol)
Nüklü hastalar ("relapsers")	%83	%88	%24
Kısmi cevaplılar ("Partial responders")	%59	%54	%15
Primer cevapsızlar ("null responders")	%29	%33	%5

T12PR48: 12 hafta telaprevir+pegIFN + RBV ve 36 hafta pegIFN+RBV
 "Lead-in" T12PR48: 4 hafta pegIFN+RBV, 12 hafta telaprevir + pegIFN +RBV ve son 32 hafta
 pegIFN+RBV, PR48: 48 hafta pegIFN + RBV alan kontrol grubu.

DAA ajanlarla tedavi ve IL28B polimorfizmi

IL28B genotipi PegIFN/RBV tedavisine cevapta çok önemli bir faktördür. Sprint 2 çalışmasındaki kontrol grubunda KVC oranları genotip CC, CT ve TT'de sırasıyla %78, %28 ve %27'dir. Boceprevirli gruplarda ise CT ve TT gruplarında KVC oranları belirgin şekilde yüksektir (%55-70 arası). CC genotipinde bu katkı görülemez. Ancak boceprevirli üçlü tedavi alan CC genotipli hastaların %90'ı kısa süreli (28 hafta) tedaviye uygundur. Yani boceprevir CC genotipli hastalarda tedavi süresini kısaltmada son derece etkilidir. Benzer veriler telaprevirli tedavilerde de (Advance study) gözlenmiştir. Buna göre telaprevir alan gruplarda CC genotipli hastaların %80'i 24 haftalık kısa süreli tedaviye uygundur. Ayrıca IL28B CC genotipi tedavisi zor hastalarda DAA tedavinin yüksek başarısında rol oynamaktadır. Örnek olarak sirozlu

ve F0/1 fibrozlu hastalarda KVC oranları T12PR ve PR gruplarında sırası ile %62, %81 ile %33, %46'dır. Gerek sirozlu gerekse hafif hastalıklı gruplarda KVC oranları iki katına yakın artmıştır. Gerek boceprevirli, gerekse telaprevirli tedavilerde siyahların daha düşük KVC oranlarına sahip olmasında en önemli faktörlerden birisi, muhtemelen birincisi olumsuz etkili IL28B genotipidir. TT hakim genotiptir, olumlu CC genotipi sıklığı %20 veya altındadır .

1986 yılında "non,A-non,B" hepatitinde standart IFN alfa tedavisi ile başlayan ve 10 yıl sonra ribavirin kombinasyonu ve 2000'li yıllarda pegIFN/RBV ve tedavinin optimizasyonu ile yüzgüldürücü sonuçlara ulaşan kronik C hepatiti tedavisinde "Yanıtı Dayalı Tedavi Şemaları" ve yeni DAA devreye girmesi ile etkili, çok daha başarılı ancak aynı zamanda hem hastalar hem de hekimler için daha zor ve daha pahalı ve daha meşgul edici bir tedavi sürecine gelmiş bulunuyoruz. Sırada bekleyen çok sayıda yeni DAA (başka proteaz inhibitörleri, polimeraz inhibitörleri ve diğerleri) söz konusu. Daha önce başka bir yazımda belirttiğim gibi böyle giderse gelecek dekatlar aşısı olmadan tedavi ile eredike edilecek bir kronik viral enfeksiyonun hikayesi-ne tanıklık edecekler.

KAYNAKLAR

1. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection (HCV RESPOND-2 trial), *N Engl J Med* 2011;364(13):1207-17.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009482>
PMid:21449784 PMCID:3153125
2. Brilanti S, Miglioli M, Barbara L. Combination antiviral therapy with ribavirin and interferon alpha in interferon alfa relapsre and non-responders: Italian expreinece, *J Hepatol* 1995; 23(Suppl 2):15-6.
3. Consensus Statement "EASL International Consensus Conference on Hepatitis C", *J Hepatol* 1999;30(5):956-61.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80154-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80154-8)
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guideline: Management of hepatitis C virus infection, *J Hepatol* 2011;55(2):245-64.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.023>
PMid:21371579
5. Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections, *Gastroenterology* 2011;141(3):881-9.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.05.046>
PMid:21699786
6. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020047>
PMid:12324553
7. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance, *Nature* 2009;461(7262):399-401.
<http://dx.doi.org/10.1038/nature08309>
PMid:19684573
8. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB and American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for Study of Liver Diseases, *Hepatology* 2011;54(4): 1433-44.
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24641>
PMid:21898493 PMCID:3229841
9. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose, *Ann Intern Med* 2004;140(5):346-55.
PMid:14996676
10. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon, A preliminary report, *N Engl J Med* 1986;315(25):1575-8.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198612183152503>
PMid:3097544
11. Jacobson IM. Direct-acting antivirals in treatment-experienced HCV patients. <http://www.clinicaloptions.com/Hepatitis/Annual%20Updates/2011%20Annual%20Update/Modules/DAA%20Expd.aspx>
12. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection (ADVANCE atudy), *N Engl J Med* 2011;364(25):2405-16.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1012912>
PMid:21696307
13. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC et al.

- Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial, *Lancet* 2001;358(9286):958-65.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06102-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06102-5)
14. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group, *N Engl J Med* 1998;339(21):1485-92.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199811193392101>
 PMid:9819446
 15. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C, *Gastroenterology* 2008;135(3):821-9.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.044>
 PMid:18593587
 16. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C, *Hepatology* 2002;36(5 Suppl.1):S3-20.
<http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.37117>
 PMid:12407572
 17. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection (SPRINT-2 trial), *N Engl J Med* 2011;364(13):1195-206.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1010494>
 PMid:21449783
 18. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised 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. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT), *Lancet* 1998;351(9138):1426-32.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07124-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07124-4)
 19. Sherman KE, Flam SL, Afdhal NH et al. Response guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection, *N Engl J Med* 2011;365(11):1014-24.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1014463>
 PMid:21916639
 20. Stattemayer AF, Stauber R, Hofer H et al. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment naive patients with chronic hepatitis C, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(4):344-50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.07.019>
 PMid:20728570
 21. Sulkowski MS. Direct-acting antivirals in treatment naive HCV patients. <http://www.clinicaloptions.com/Hepatitis/Annual%20Updates/2011%20Annual%20Update/Modules/DAA%20Naive.aspx>
 22. Thomas DL, Thio CL, Martin MP et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus, *Nature* 2009;461(7265):798-801.
<http://dx.doi.org/10.1038/nature08463>
 PMid:19759533 PMCid:3172006
 23. Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection (REALIZE study), *N Engl J Med* 2011;364(25):2417-28.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1013086>
 PMid:21696308