

Derleme:

Kronik hepatit C tedavisinde yeni seçenekler

Neşe Demirtürk

Afyon Kocatepe Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyon

Amaç: Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu tüm dünyada siroz ve karaciğer kanserinin en önemli nedenlerinden biridir. Hastaların tespit edilerek tedavi edilmesi bu olumsuz sonuçların ortaya çıkmasını büyük ölçüde önlemektedir. Günümüzde KHC tedavisinde önerilen standart tedavi şeması, pegile-interferon alfa 2a/2b ile birlikte ribavirin kombinasyonundan oluşmaktadır. Yanıtsız hastalarda yeni tedavi seçenekleri gündemdedir. Bu yazıda özellikle yanıtsız ve relaps gelişen hastalardaki tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Ana bulgular:** Tedaviye yanıt alınamayan ya da relaps gelişen hastalar için, yeni geliştirilen proteaz inhibitörü ilaçlar içinde telaprevir ve boceprevir ön plana çıkan iki ilaçtır. **Sonuç:** İncelenen son literatür verilerine göre yanıtsız ya da relaps gelişen KHC hastaları için proteaz inhibitörlerini içeren tedavi kombinasyonları yeni umutlar vaat etmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit C, standart tedavi, proteaz inhibitörleri

New options of chronic hepatitis C treatment

Objective: Chronic hepatitis C (CHC) is one of the important reasons of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the world. CHC patients should determine because of treatment of them may be prevent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Now, pegile-interferon 2a/2b and ribavirin combination is standard treatment for CHC. In this review treatment options for relapser or nonresponder CHC patients were evaluated. **Main findings:** Treatment in nonresponder or relapser patients is difficult due to absent of alternative certain treatment. But recently, new developed protease inhibitors may be new option for them. Telaprevir and boceprevir are two important new protease inhibitors. **Conclusion:** According to data obtained from the literature, protease inhibitors are promises new hope for relapser or nonresponder CHC patients.

Key words: Chronic hepatitis C, standard care of therapy, protease inhibitors.

Genel Tıp Derg 2011;21(4): 163-168

Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalıklarının etiolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Dünya nüfusunun % 3'ü, yaklaşık 200 milyon kişi, hepatit C virusu (HCV) ile kronik infektidir. Son yıllarda hem enfeksiyonun patogenezinin daha iyi anlaşılması, hem de gelişen yeni tanı metodları sayesinde KHC tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir (1,2).

Gönderim Tarihi: 29.09.2011

Kabul Tarihi: 20.12.2011

Yazışma adresi: Doç.Dr.Neşe Demirtürk, Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ali Çetinkaya Kampüsü, 03200 Afyonkarahisar.

E-posta: nese60@hotmail.com

KHC tedavisinde günümüzde, kabul görmüş tek tedavi seçeneği pegile interferon alfa- α 2a/2b (peg-IFN) ve ribavirin kombinasyonunun 24 ya da 48 hafta süre ile kullanılmasıdır (2,3). Bu standart tedavi (ST) ile, HCV genotip 1 ile infekte hastalarda % 42-52, HCV genotip 4,5 ya da 6 ile infekte hastalarda % 65-85, genotip 2 veya 3 ile infekte hastalar da ise % 76-82 arasında değişen oranlarda tedavi yanıtı elde edilmektedir (3).

Günümüzde kullanılan tedavi şemaları ve tedavide hedef

KHC hastalarında tedavinin ana hedefi, dolaşımdaki HCV yükünü yok etmektir. Bunun göstergesi olarak HCV RNA düzeylerinin, laboratuarda saptamaz hale

gelmesi gerekir. Yani hedeflenen son nokta KVY'tır. Sirozu olmayan hastalarda KVY genellikle karaciğer hastalığının gerilediğinin göstergesidir. Bu hastalar, KVY elde edildikten bir yıl sonra da hala ALT değerleri normal ve HCV RNA negatif ise kür kabul edilebilirler. Ancak sirozlu hastalar, KVY elde edilse bile, hala hepatosellüler karsinoma riski taşıdıkları için ömür boyu takipte tutulmalıdır (1,2).

KHC hastalarının tedavisinde kullanılan iki tip peg-IFN alfa preparatı mevcuttur; peg-IFN alfa 2a ve peg-IFN alfa 2b. Literatürde, bu iki preparatın hangisinin KVY üzerine daha etkili olduğunu gösteren az sayıda karşılaştırmalı çalışma vardır. İtalya'dan bildirilen çalışmalarda, peg-IFN alfa 2a ve ribavirin kombinasyonu ile elde edilen KVY oranlarının, hem genotip 1/4 hem de genotip 2/3 hastalarda, peg-IFN alfa 2b ve ribavirin kombinasyonu ile elde edilen KVY oranlarından anlamlı derecede yüksek olduğu, her iki tedavi rejiminde de hastalarda gözlenen yan etkilerin benzer olduğu bildirilmektedir (4,5). Amerika'dan bildirilen ve İtalya'daki çalışmalara göre çok daha geniş hasta serisi içeren bir karşılaştırma çalışmasında ise, sadece genotip 1 olan hastalarda elde edilen KVY oranları, peg-IFN alfa 2a ya da peg-IFN alfa 2b içeren tedavi rejimlerinde farklı bulunmamıştır (6). Bu nedenle henüz rehberlerde her iki peg-IFN alfa preparatı da ST içinde önerilmekte ve KVY açısından birbirlerine bir üstünlüklerinin olmadığı bildirilmektedir (2).

Bugün için önerilen standart KHC tedavisi peg-IFN ve ribavirin kombinasyonudur. Genotip 1 ve 4 olan hastalarda tedavi süresi 48 hafta diğer genotiplerde ise 24 haftadır. Peg-IFN alfa 2a için önerilen doz 180mcg/hafta; peg-IFN alfa 2b için önerilen doz ise 1.5mg/kg/haftadır. Ribavirin dozu 65kg'ın altındaki hastalarda 800mg/gün; 65-85kg arasındaki hastalar için 1000mg/gün; 85kg'ın üzerindeki hastalar için ise 1200mg/gün olarak belirlenmiştir (7).

Tedavi sonucunu öngörmede kullanılan belirleyiciler

KHC tedavisine başlamadan önce, hangi hastada KVY elde edileceğini önceden kesin olarak öngörmek mümkün değildir. Ancak bazı belirleyici faktörler, hangi hastalarda daha iyi yanıt alınabileceği konusunda bir fikir verebilir. Bu belirleyici faktörler üç grupta toplanabilir (3):

1. Genetik ve konakla ilişkili faktörler

Konakla ilişkili olarak tanımlanan başlıca faktörler; yaş, vücut-kitle indeksi, etnik köken, hastalığın şiddeti ve insülin direnci olarak tanımlanmaktadır. Yaşı 40'ın altında olanlarda, siyah ırktan olmayan hastalarda, kilosu 75kg'ın altında ya da vücut-kitle indeksi 30kg/m²'nin altında olanlarda, karaciğerde yağlanması olmayan ve fibrozis skoru Metavir skorlama sistemine göre ≤ 2 olanlarda, ST uygulanarak, KVY elde etme olasılığı daha yüksektir (3). Son yıllarda bazı yayınlarda, özellikle kuzey Asya'lı hastalarda KVY oranlarının Kafkasyalı ve güney Asya'lı hastalara göre belirgin derecede daha yüksek olduğu ve bunun genetik faktörlerle ilişkili olabileceği bildirilmektedir (8).

Konakla ilişkili faktörler arasında, son yıllarda üzerinde en çok durulan konu, insülin direnci ve vücut-kitle indeksidir. Vücut-kitle indeksi yüksek olan ya da insülin direnci olan KHC hastalarında ST'ye yanıtın daha kötü olduğu ile ilişkili birçok yayın vardır (9,10). KHC'li hastalarda kan glukoz düzeyinde bozukluklar olduğu bilinmektedir. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda HCV enfeksiyonunun insülin duyarlılığını bozduğu gösterilmiştir (11). Bu bulgulardan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda, "zor tedavi edilen grup" olarak tanımlanan genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda da, insülin direnci varlığının, KVY oranlarını düşürdüğü gösterilmiş ve KHC tedavisi verilmeden önce bu insülin direncinin tedavisi ile, KVY oranlarının artırılabilceği bildirilmiştir (12). Erken menapoza giren kadınlarda, genotip 1 HCV enfeksiyonunda, KVY oranlarının reproduktif yaştakilere göre daha düşük olduğu; bunun da inflamatuvar sitokinlerin menapozda olmayanlara göre artmış olması ile açıklanabileceği bildirilmektedir (13).

Son yıllarda tedavi belirleyicileri arasında tanımlanan, konakta tip III interferon (IFN λ 3) kodlayan interlökin 28B (IL-28) gen polimorfizmi, KVY'ı öngörmede önemli bir belirleyici gibi görünmektedir (2,13). Genotip 1 HCV ile enfekte olup homozigot IL-28B genotipleri olan genotip TT (rs8099917), genotip AA (rs12980275) ve genotip CC (rs12979860) taşıyan hastalarda, KVY olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Genotip 2 ve 3 ile enfekte olan hastalarda ise IL-28B polimorfizmi KVY belirlemede etkin bulunmamıştır (14). Yüksek KVY ile ilişkili bir diğer genetik

faktör, IFN stimüle edici gen aktivasyonunu gösteren “IFN gamma indükleyici protein 10” (IP-10) düzeyleridir. Tedavi öncesi intrahepatik ve sistemik düşük IP-10 düzeyleri, artmış KVV oranları ile ilişkili bulunmuştur (15).

2. HCV ile ilişkili faktörler

Hastalarda enfeksiyona neden olan HCV genotipi, KVV’ı belirlemede çok önemli bir faktördür. Genotip 1 ve 4 ile enfekte olan hastalarda, ST ile elde edilen KVV oranları, diğer genotiplerle enfekte olanlara göre belirgin olarak düşüktür (2). Genotip kadar belirleyici olmamakla birlikte, tedavi öncesi viral yükü düşük (<800 000IU/ml) olan hastalarda KVV elde etme olasılığı daha yüksektir (16).

3. Tedavi izleminde köşe taşları

Tedavi sırasında elde edilen yanıtlar KVV’ı öngörmekte belirli ipuçları vermektedir. İlk kullanılan köşe taşı, ST’nin 12. haftasındaki viral yük değerlendirmesidir. EVY; en son yayınlanan Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği HCV Tanı ve Tedavi rehberinde tanımlama değişmeden önce; tedavinin 12 haftasında HCV RNA düzeyinde en az 2 log azalma olması olarak tanımlanıyordu. Bu tanıma göre değerlendirildiğinde EVY vermeyen hastalarda, KVV elde etme oranları çok düşük olmakta ve EVY’nin, KVV’ı öngörmekte negatif belirleyici değeri % 97-100 arasında değişmektedir. Başka bir ifade ile EVY elde edilemeyen hastalarda tedavi başarısızlığı olasılığı % 97-100 olmaktadır. Bu nedenle tedavinin 12. haftasında en az 2 log HCV RNA azalması olmayan hastalarda KVV elde edilemeyeceği için tedavinin sonlandırılması gerekmektedir (17).

Tedavi sırasında izlenmesi gereken bir diğer önemli belirleyici HVY’tır. HVY’nin KVV’ı öngörmekte negatif belirleyici değeri % 41-79 arasında bildirilmekte olup tedaviyi kesmeye karar vermek için yeterli bulunmamıştır. Ancak pozitif belirleyici değeri % 75-90 arasında olup be değer HVY elde edilen hastalarda KVV elde etme olasılığının çok yüksek olduğunu göstermektedir (18). HVY’nin tedavi süresinin belirlenmesinde de etkin olduğu; genotip 2/3 ile enfekte hastalarda HVY elde edildiğinde tedavinin 16 haftaya kısaltılabileceği; genotip 1 ile enfekte hastalarda ise eğer başlangıç viral yükü düşük ve HVY elde edilmişse tedavinin 24 haftaya kısaltılabileceği bildirilmektedir (17,19).

Tedaviye yanıtız ve relaps gelişen hastalar

Günümüzde kullanılan ST ile, 12. haftada HCV RNA düzeylerinde en az 2 log azalma olmayan ya da tedavinin ilk 24 haftası süresince hiç HCV RNA negatifliği gelişmeyen hastalar *tedaviye yanıtız*; tedavi sonunda yanıt elde edilmesine rağmen tedavi kesildikten sonra yeniden HCV RNA pozitifliği gelişen yani KVV elde edilemeyen hastalar *relaps* olarak değerlendirilir (2). Tedavi alan KHC hastalarında relaps gelişme oranı % 15-25; tedaviye yanıtızlık oranı ise % 35-45 arasında değişmektedir. Bugüne kadar bu hastalarda yeniden tedavide tek seçenek ST iken son yıllarda geliştirilen yeni proteaz inhibitörü ilaçlar yeni umutlar doğurmuştur (1,2).

ST’ye yanıtız ve relaps gelişen KHC hastaları, bugün için çok önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu hastalarda ST’nin yeniden uygulanması ile elde edilen sonuçlar yüz güldürücü olmamaktadır. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada, sadece EVY alınan hastalarda relaps geliştiğinde, yeniden ST uygulanması ile yarar sağlanabileceği; GVV verenlerde ise yeniden ST ile KVV elde etmenin çok güç olduğu bildirilmektedir (20). Literatürde farklı ülkelerden bildirilen çalışmalarda da bu görüş desteklenmektedir (21,22). Son yıllarda yayınlanan bir çalışmada ise ST süresi uzatılan relaps gelişmiş KHC hastalarında, KVV’nin iyi olabileceği bildirilmektedir. İtalya’dan bildirilen bu çalışmada genotip 2 ve 3 hastalara 48 hafta; genotip 1 ve 4 hastalara ise 72 hafta süre ile yeniden ST uygulanması ile, genotip 2/3 hastalarda % 82.9; genotip 1/4 hastalarda ise % 50.6 KVV elde edildiği tespit edilmiştir (23). Ancak HCV genotip 1 ile enfekte olup ilk tedaviye yanıtız veya relaps gelişen hastalarda bugün için önerilen, bu hastaların tedavisi için acele edilmemesi ve yeni tedavi seçeneklerinin beklenmesidir (2).

Yeni tedavi seçenekleri: Proteaz inhibitörleri

Faz III çalışmaları tamamlanmış iki proteaz inhibitörü, telaprevir ve boseprevir, gelecekte KHC tedavisi için umut verici ilaçlar olarak görünmektedir. Her iki ilaç da oral yoldan biyoyararlanımı iyi olan, alfa ketoamid ailesine ait, HCV’nun NS3/4A bölgesinde kodlanan proteaz enzimine kovalent ve geri dönüşümlü olarak bağlanır ve enzimin aktivitesini bloke ederek virus replikasyonunu durdururlar (3).

Poordad ve ark (24) tarafından yapılan ve faz III çalışma olan SPRINT-2 çalışmasında, genotip 1 HCV ile infekte, naiv hastalarda, ST'ye boseprevir eklenmesinin sonuçları nasıl değiştirdiği ve boseprevir içeren tedavi şeması ile tedavi süresinin kısaltılıp kısaltılamayacağı değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar üç gruba ayrılmış, hepsine de ilk 4 hafta peg-IFN alfa 2b ve ribavirinden oluşan ST uygulanmıştır. Takiben birinci grupta ST 48 haftaya tamamlanmış, üçüncü grupta tedaviye boseprevir eklenerek 48 haftaya tamamlanmıştır. İkinci grupta ise tedaviye boseprevir eklenmiş ancak tedavi süresi hasta yanıtına göre belirlenmiştir. Buna göre tedavinin 8-24 haftalarında HCV RNA negatif olan hastalarda tedavi 28 haftada kesilirken, 8-24 hafta arasında pozitif HCV RNA değeri olanlarda 48 haftaya uzatılmıştır. Çalışma sonunda KVY oranları bir, iki ve üçüncü gruplarda sırası ile % 38, % 63 ve % 66 bulunmuştur. Sonuç olarak araştırmacılar ST'ye boseprevir eklenmesinin KVY yanıt oranlarını anlamlı düzeyde arttırdığını ve genotip 1 HCV ile infekte hastalarda da, tedavi süresinin boseprevir eklenmesi ile kısaltılabileceğini bildirmişlerdir (24). Bu çalışma, gelecekte KHC tedavisinde boseprevirin önemli bir yer tutacağını işaret eden önemli çalışmalardan biri gibi görünmektedir.

Bacon ve ark (25) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise boseprevirin daha önceden tedavi almış genotip 1 HCV ile infekte hastalardaki etkinliği değerlendirilmiştir. RESPOND-2 olarak adlandırılan bu çalışmaya, daha önceden ST almış ancak tedaviye yanıtı olmayan ya da relaps gelişen hastalar dahil edilmiştir. Tedaviye yanıtı olmayan ve relaps gelişen hastalar, üçer gruba ayrılarak, tümüne, ilk 4 hafta peg-IFN alfa 2b içeren ST uygulanmıştır. Takiben birinci grupta standart tedavi 48 haftaya tamamlanmış, üçüncü grupta tedaviye boseprevir eklenerek 48 haftaya tamamlanmıştır. İkinci grupta ise tedaviye boseprevir eklenmiş ancak tedavi süresi hasta yanıtına göre belirlenmiştir. Buna göre tedavinin 8-24 haftalarında HCV RNA negatif olan hastalarda tedavi 32 haftada kesilirken, 8-24 hafta arasında pozitif HCV RNA değeri olanlarda 48 haftaya uzatılmıştır. Çalışma sonunda tedaviye yanıtı olmayan hastalarda sırası ile bir, iki ve üçüncü gruplarda KVY oranları % 7, % 40 ve % 52 bulunurken relaps olan hastalarda bu oranlar % 29, % 69 ve % 75 olarak bulunmuştur (25). Bu çalışmadan elde edilen sonuca göre hem yanıtı olmayan hem de relaps

gelişmiş hastalarda tedaviye boseprevir eklenmesi KVY oranlarını anlamlı derecede arttırmaktadır. Yanıtı olmayan hastalarda 4 haftadan sonra boseprevirin standart tedaviye eklenmesi ve tedavinin 48 haftaya sürdürülmesi sonucunda elde edilen KVY oranı, boseprevirin, gelecekte bu grup hastalarda önemli bir tedavi seçeneği olacağını düşündürmektedir.

Görüldüğü gibi, çalışmalarda, boseprevir, tedaviye, ilk dört haftadan sonra eklenmektedir. Bunun nedeni, muhtemelen, yüksek viral yükü hastalarda boseprevirin etkinliğinin düşük olması ve direnç gelişme olasılığının yüksek olmasıdır. Bunu kesin olarak gösteren çalışma olmamakla birlikte, bir çalışmada naiv hastalarda %16 oranında boseprevir direncinin olduğu; tedavinin dördüncü haftasında HCV RNA değerinin bir log'dan daha az düştüğü hastalarda, daha fazla düşenlere göre direnç oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (26).

Son yıllarda üzerinde çalışılan bir diğer proteaz inhibitörü telaprevirdir. Jacobson ve ark tarafından yapılan ADVANCE çalışmasında, genotip 1 HCV ile infekte naiv KHC hastalarında ST'ye telaprevir eklenmesinin KVY oranlarını nasıl etkilediği araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 1088 naiv KHC hastası üç gruba ayrılmış; birinci gruba ilk 12 hafta, ikinci gruba ise ilk 8 hafta peg-IFN alfa 2a içeren ST ile birlikte telaprevir verilmiş; üçüncü gruba ise 48 hafta süre ile standart tedavi uygulanmıştır. İlk iki grupta 4 ve 12 haftalarda elde edilen HCV RNA yanıtına göre tedavi tek başına ST ile sürdürülmüştür. Eğer bir ve ikinci grupta 4 ve 12 haftalarda HCV RNA negatif ise her iki grupta da ST ile toplam süre 24 haftaya tamamlanmış; eğer 4 ya da 12 haftadan bir ya da ikisinde de HCV RNA pozitif ise ST verilerek toplam tedavi süreleri 48 haftaya tamamlanmıştır. Çalışma sonunda KVY oranları birinci grupta % 75, ikinci grupta % 69, üçüncü grupta ise % 44 bulunmuş olup, KVY elde edilmesi açısından değerlendirildiğinde, telaprevir içeren tedavi şemaları tek başına ST uygulanmasına göre anlamlı düzeyde üstün bulunmuştur. ST'ye telaprevir eklenmesi, genotip 1 HCV ile infekte hastalarda tedavi süresinin kısaltılmasına da olanak sağlamaktadır (27). ADVANCE çalışması naiv KHC hastalarında telaprevirin etkinliğini kanıtlayan önemli bir çalışmadır.

Telaprevirin daha önceden ST alan yanıtı olmayan ya da relaps KHC hastalardaki etkinliği Zeuzem ve ark

tarafından yapılan REALIZE çalışması ile araştırılmıştır. Çalışmaya 354 relaps gelişen, 308 yanıtız olmak üzere toplam 662 hasta dahil edilmiştir. Hastalar üç gruba ayrılmış, birinci gruba 12 hafta standart tedavi ile birlikte telaprevir 12 hafta verilmiş takiben tedavi süresi sadece ST uygulanarak 48 haftaya tamamlanmıştır. İkinci gruba ilk 4 hafta sadece ST, takiben 12 hafta ST ile birlikte telaprevir ve daha sonra 32 hafta daha sadece ST verilerek toplam tedavi süresi 48 haftaya tamamlanmıştır. Üçüncü gruba ise 48 hafta süre ile sadece ST uygulanmıştır. Bu çalışmada ST şemalarında peg-IFN alfa 2a kullanılmıştır. Çalışma sonunda relaps gelişmiş hastalarda elde edilen KVV oranları birinci grupta % 83, ikinci grupta % 88, üçüncü grupta ise % 24 olarak tespit edilmiştir. Tedaviye yanıtız hastalarda yapılan alt grup analizinde; PY olan hastalarda bir, iki ve üçüncü gruplarda elde edilen KVV oranları sırası ile % 59, % 54, % 15 bulunurken HY hastalarda bu oranlar % 29, % 33 ve % 5 olarak bulunmuştur. Çalışma sonunda telaprevir içeren tedavinin hem relaps hem de yanıtız hastalarda ST'ye anlamlı derecede üstün olduğu gösterilmiştir (28). ST ile HY olan hastalarda bile, tedaviye telaprevirin eklenmesi ile yaklaşık % 30 oranında KVV elde edilebiliyor olması, gelecekte, KHC tedavisinde telaprevirin önemli bir yer tutacağını göstermektedir. Bu nedenle REALIZE çalışması oldukça önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda boseprevir ve telaprevir ile ilişkili olarak gözlenen en önemli yan etki anemi olup bazı hastalarda tedavi anemi nedeni ile sonlandırılmış, bazı hastalarda ise tedavinin devamı için eritropoetin kullanımı gerekmiştir (24,25,28). Telaprevir kullanımının yol açtığı ancak tedavi sonlandırılmıy gerektirmeyen diğer yan etkiler kaşıntı, döküntü, bulantı ve ishal olarak bildirilmektedir (27). Boseprevir alan hastalarda ise ciltte raş ve tad alma bozukluğu en sık görülen diğer yan etkilerdir (24,25).

Kronik hepatitlerde antiviral kullanımını kısıtlayan nedenler arasında antivirallere karşı direnç gelişimi yer almaktadır. Literatürde, KHC hastalarında gelecekte alternatif olarak görülen iki proteaz inhibitörü olan boseprevir ve telaprevir ile ilişkili direnç çalışmaları da mevcuttur. Zeuzem ve ark SPRINT-2 ve RESPOND-2 çalışmalarında KVV elde edilemeyen hastalarda, boseprevir direncini araştırmışlar ve sekans analizi yaptıkları hastaların % 53'ünde boseprevir direnci gösteren suşlar tespit

etmişlerdir. Bu çalışmada naiv hastalar ile daha önceden ST deneyimli hastalarda boseprevir direnci açısından fark gözlenmediği, direnç gelişimini öngörmeye hastaların tedavinin 4. haftasında verdikleri virolojik yanıtın önemli olduğu vurgulanmıştır (29). Telaprevir ile ilişkili direncin araştırıldığı bir çalışmada ise, daha önceden ST ile telaprevir kombinasyon tedavisi alıp KVV elde edilemeyen 388 KHC hastasının % 74'ünde telaprevir direnci tespit edilmiş; ancak bu hastaların 255'i 2 hafta -16 ay arasında değişen sürelerde izlendiğinde dirençli suşların çoğunun kaybolduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar tedavi sırasında telaprevir direnci gelişebileceğini, ancak dirençli suşlar tedavi kesildikten sonra sebat etmediği için bu direncin çok önem taşımadığını ve zaman içinde bu hastalara yeniden telaprevir içeren tedavi şemalarının uygulanabileceğini bildirmektedirler (30). Boseprevir ve telaprevir, yeni kullanıma giren ilaçlar olduğu için, bu ilaçları içeren tedavilerin maliyet etkinliğini araştıran çalışma henüz bulunmamaktadır. Ancak oldukça maliyetli olan bu tedavilerle elde edilen sonuçlar iyi değerlendirilmeli, bu konu ile ilgili maliyet-etkinlik çalışmaları da yapılmalıdır. Zira tedavi maliyetleri, yan etki yönetimleri de dikkate alındığında, oldukça yüksektir.

Sonuç olarak, KHC hem ülkemizde hem de dünyada hala önemli bir sorundur. Günümüzde naiv hastalarda ST ile elde edilen tedavi sonuçları özellikle genotip 1 ve 4 HCV dışında kalan genotiplerle enfekte olan hastalarda oldukça yüz güldürücüdür. Son geliştirilen proteaz inhibitörü ilaçlar, gelecekte, özellikle tedavi yanıtı elde edilemeyen hastalarda yeni bir ümit, naiv hastalarda da tedavi süresinin kısaltılmasını sağlayacak bir yol olabilir.

Kaynaklar

1. Pearlman BL, Sjogren MH. Treatment options for HCV nonresponders and relaps patients. Gastroenterol Hepatol 2010;6:1-12.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; 55:245-64.
3. Hofmann WP, Zeuzem S. A new standard of care for the treatment of chronic HCV infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8:257-64.
4. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterol 2010;138:116-22.

5. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2010;138:108-15.
6. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-93.
7. Saltoğlu N. Önceki tedaviye yanıtız/relaps kronik hepatit C hastalarında tedavi ve alternatif tedaviler. Tabak F, Balık İ (ed). *Viral Hepatit 2009*, 1 baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık 2009; 137-150.
8. Patullo V, Heathcote EJ, Wong DKH. Superior response to pegylated interferon and ribavirin in Asians with chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2010;4:723-31.
9. Moucari R, Ripault MP, Martinot-Peignoux M, Voitot H, Cardoso AC, Stern C et al. Insulin resistance and geographical origin: major predictors of liver fibrosis and response to peginterferon and ribavirin in HCV-4. *Gut* 2009;58:1662-9.
10. Romero-Gomez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol* 2005;128:636-41.
11. Huang JF, Dai CY, Hwang SJ, Ho CK, Hsiao PJ, Hsieh MY et al. Hepatitis C viremia increases the association with type 2 diabetes mellitus in a hepatitis B and C endemic area: an epidemiological link with virological imlication. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1237-1243.
12. Dai CY, Huang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC et al. Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2009;50:712-8.
13. Villa E, Karampatou A, Camma C, Di Leo A, Luongo M, Ferrari A et al. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2011;140:818-29.
14. Fattovich G, Covolo L, Bibert S, Askarieh G, Lagging M, Clément S et al. IL28B polymorphisms, IP-10 viral load predict virological response to therapy in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1162-72.
15. Lagging M, Askarieh G, Negro F, Bibert S, Söderholm J, Westin J et al. Response prediction in chronic hepatitis C by assessment of IP-10 and IL28B-related single nucleotide polymorphisms. *PLoS One* 2011;6:e17232.
16. Selzner N, Chen L, Borozan I, Edwards A, Heathcote EJ, McGilvray I. Hepatic gene expression and prediction of therapy response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2008;48:708-13.
17. Poordad F, Reddy KR, Martin P. Rapid virologic response: a new milestone in the management of chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2008;46:78-84.
18. Poordad F, Kambili C. Predictability of response: positive and negative predictive values of rapid and early virologic responses to peginterferon alfa-2b and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. Program and abstracts of the 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 2-6, 2007; Boston, Massachusetts. Abstract 305. Available at: <http://www.clinicaloptions.com/Hepatitis/>
19. Shiffman ML, Pappas S, Bacon B, Godofsky E, Nelson D, Harley H et al. Utility of virological response at weeks 4 and 12 in the prediction of SVR rates in genotype 2/3 patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin: findings from ACCELERATE [abstract 340]. *Hepatology* 2006;44:361A.
20. Floreani A, Cazzagon N, Furlan P, Baldovin T, Egoue J, Antoniazzi S et al. Retreatment of patients with chronic hepatitis C relapsers to a previous antiviral treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:711-5.
21. Akhan SC, Gürel E, Sayan M. Sustained virologic response of nonresponder hepatitis C virus patients with retreatment. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54:81-4.
22. Yoshida EM, Sherman M, Bain VG, Cooper CL, Deschênes M, Marotta PJ et al. Retreatment with peginterferon alfa2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have relapsed or not responded to a first course of pegylated interferon based therapy. *Can J Gastroenterol* 2009;23:180-4.
23. Gonçalves FL Jr, Moma CA, Vigani AG, Angerami AF, Gonçalves ES, Tozzo R et al. Retreatment of hepatitis C patients with pegylated interferon combined with ribavirin in non-responders to interferon plus ribavirin. Is it different in real life? *BMC Infect Dis* 2010;10:212.
24. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J med* 2011;364:1195-1206.
25. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Eng J Med* 2011; 364:1207-1217.
26. Zeuzem S, Barnard RJ, Howe JA et al. Boceprevir resistance-associated variants (RAVs) are observed more frequently in HCV (GT1)-infected patients with poor response to peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Hepatol* 2011;54:S4 (P-9).
27. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
28. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
29. Zeuzem S, Barnard RJ, Howe JA, Ogert RA, Ralston R, Boparai N et al. Boceprevir resistance-associated variants (RAVs) are observed more frequently in HCV (GT1)-infected patients with poor response to peg-interferon alfa-2b/ribavirin. *Hepatol* 2011;54:S4,P-9.
30. Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ, Dierynck I, Zhang E, Spanks J et al. Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase. *Hepatol* 2011;54:S4,P-8.