

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Bir Üniversite Hastanesinde Kronik Hepatit C’de Telaprevir ve Boceprevir İçeren Üçlü Tedavi Deneyimi

Sibel YORULMAZ GÖKTAŞ, Gülay ÇEKİÇ MOR, Reşit MISTIK, Esra KAZAK,  
Nesrin KEBABCI, Yasemin HEPER, Emel YILMAZ, Emin Halis AKALIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BURSA.

### ÖZET

Bu çalışmada kronik hepatit C (KHC) tedavisinde, NS3/4A proteaz inhibitörleri (telaprevir ve boceprevir) içeren üçlü tedavinin etki ve yan etki profilleri araştırıldı. Polikliniğimize başvuran; proteaz inhibitörü, pegile interferon ve ribavirin uygulanan hastaların demografik özellikleri retrospektif olarak elektronik dosyadan elde edildi. Sekiz hastaya telaprevirli rejim, üç hastaya boceprevirli rejim verildi. Genotip 1 ile enfekte hasta sayısı dokuz idi, hepsinde kalıcı viral yanıt (KVY) elde edildi. Genotip 4 ile enfekte hasta sayısı ise iki idi, bir hastada KVY elde edildi. En sık görülen yan etkiler anemi, döküntü, kaşıntı ve anorektal yan etkilerdi. Döküntü sebebiyle bir hastada tedavi kesildi. Bu hastada da KVY gelişti. Sonuç olarak iyi yan etki yönetimiyle, olgularımızda KVY oranı çok yüksek bulundu (10/11). Bu nedenle sosyal güvenlik kurumu tarafından geri ödeme kapsamında olan proteaz inhibitörü içeren üçlü tedavinin ücret ödeyemeyecek ve siroza yakın/siroz olup bekleyemeyecek hastalara verilmesi düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit C. Telaprevir. Boceprevir. Proteaz inhibitörleri.

**Experience with Triple Therapy Including Boceprevir and Telaprevir for Chronic Hepatitis C in a University Hospital**

### ABSTRACT

In this study, treatment outcome and side effects in chronic hepatitis C (CHC) of triple therapy containing NS3/4A protease inhibitors (telaprevir and boceprevir) is evaluated. Demographic data of patients from our outpatient clinic who is administered protease inhibitors, pegylated interferon and ribavirin were recorded from electronic files retrospectively. Of 11 patients, eight patients were treated with telaprevir based regimen and three patients with boceprevir based regimen. All of nine patients with genotype 1 achieved sustained virological response (SVR). The study consisted of two genotype 4 patients one of whom achieved SVR. The most common side effects were anemia, rash, pruritus and anorectal discomfort. One patient discontinued treatment due to rash. This patient also achieved SVR. As a result, high SVR rate was achieved in our patients (10/11). Therefore, triple therapy including protease inhibitors which is within the scope of social security payments should be considered for precirrhotic/cirrhotic patients who are unable to pay and can not wait.

**Key Words:** Hepatitis C. Telaprevir. Boceprevir. Protease inhibitors.

Hepatit C Virüsü (HCV) *Flaviviridae* ailesinden hepatotropik bir virüs olup, virüs ile enfekte hastaların %75-85’inde enfeksiyon kronikleşmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık %2,35’i, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 150 milyon insan virüs ile enfektedir<sup>1,2</sup>. Günümüzde 11 temel HCV genotipi ve yaklaşık 100 subtipi mevcuttur<sup>2</sup>. Türkiye’de ve tüm dünyada en sık görülen genotip 1b’dir. 2014 yılında yayınlanan ve HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve HCV genotiplerinin global dağılımının incelendiği araştırmada

Türkiye’de erişkin anti-HCV prevalansı %1,0; viremi oranı %82, viremik erişkin prevalansı %0,8’dir. HCV genotip 1b %83,7 oranında, genotip 1a %8,1 oranında, genotip 3 %4,9 oranında, genotip 2 %2,2 oranında ve genotip 4 %1,1 oranında görülmüştür<sup>3</sup>.

Kronik hepatit C (KHC) tedavisinde interferon (IFN) ve ribavirin (RBV) kombine tedavisi 2000’li yılların başından beri kullanılmaktadır. Bu standart tedavi ile HCV genotip 1 enfeksiyonlarında kalıcı viral yanıt (KVY) oranı %42-46; genotip 2 ve 3 enfeksiyonlarında ise KVY oranı %76-82, genotip 4, 5 ve 6 enfeksiyonlarında ise %65-85 oranındadır<sup>4</sup>. Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda, bu standart tedavi rejimine direkt etkili antiviral (DAA) ajanlar; boceprevir ve telaprevir eklenerek interferon bazlı üçlü tedavi (İNF+RBV+DAA) 2011 yılında onay almıştır<sup>5</sup>. Birinci kuşak selektif NS3/4A serin proteaz inhibitörleri olan telaprevir ve boceprevir oral yolla alınır. Naif hastalarda, standart ikili tedavide KVY %40-50 ora-

Geliş Tarihi: 24 Nisan 2015  
Kabul Tarihi: 12 Mayıs 2015

Dr. Sibel YORULMAZ GÖKTAŞ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
BURSA.  
Tel: 0 224 2950338  
e-Posta: sibelyorulmaz@yahoo.com

nında iken, telaprevir ve boceprevir içeren kombinasyon tedavisinde KVV oranları ikili tedaviye kıyasla %22-31 oranında artmıştır. Tedavi deneyimli hastalarda ise artış %23-64 oranındadır<sup>6,7</sup>. Mevcut yeni rehberlerde ise telaprevir ve boceprevir içeren üçlü kombinasyon tedavileri hem naif, hem de tedavi deneyimli hastalarda artık önerilmemektedir<sup>8</sup>. Üçlü tedavi rejiminde telaprevirin yağlı yiyeceklerle birlikte alınma zorunluluğu, alınan ilaç sayısının fazla olması ve ilaç etkileşimi kullanım zorluğu oluşturur. Bu ilaçların ilaç etkileşimi nedeni ile dikkatli verilmesi gerekmektedir<sup>9,10</sup>. Proteaz inhibitörleri sitokrom p450 enziminin ve taşıyıcı proteinin (P-glikoprotein) inhibitörü ve substratıdır, bu sebeple bazı ilaçların etkisini azaltıp bazılarının arttırırlar. Etkileşimi olan ilaçlar antikonvülzanlar, rifampin, antiretroviraller, tacrolimus, sirolimus gibi immunsupresanlar, antipsikotikler, antihipertansif ilaçlar olarak sayılabilir<sup>11</sup>.

European Association for the Study of the Liver (EASL) 2014 tedavi rehberi de daha iyi tolere edilebilen ve daha etkili ajanlar olduğu sürece birinci nesil DAA ile üçlü tedavinin kullanılmasını önermez. Son yıllarda yeni (2.kuşak) NS3/NS4A serin proteaz inhibitörleri, NS5A inhibitörleri, nükleozid ve non-nükleozid NS5B polimeraz inhibitörleri ve siklofilin inhibitörleri gibi DAA ajanlar faz III çalışmalarında HCV tedavisinde KVV oranları daha yüksek, tedavi süreleri daha kısa, yan etkileri daha az ve interferon bağımsız seçenekler sunmaktadır<sup>12</sup>.

Konakçı genetiğinin hastalık ile ilişkisinin araştırıldığı Genom-Wide Association (GWAS) çalışmalarında hepatit C tedavisinde *interlökin 28B (IL28B)*'ye yakın lokalizasyondaki polimorfizmlerin (SNP=Single Nucleotide Polymorphism), IFN ve RBV tedavisi sonrası KVV elde etme şansı ve spontan viral klirens ile güçlü ilişki gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Tedaviye cevapla en güçlü ilişki gösteren *IL28B*'nin SNP varyantları rs12979860 ve rs8099917'dir<sup>13</sup>. Yapılan bir meta analizde DAA içeren üçlü tedavi rejimlerinde ise *IL28B* rs12979860 ile, CC genotipinde KVV oranlarının hem naif hem de tedavi deneyimli hastalarda daha yüksek bulunduğu görülmüştür<sup>14</sup>.

FDA onayı almış yeni DAA tedavileri henüz ülkemizde sağlık bakanlığı onayı almış olsa bile geri ödeme kapsamında değildir. Bu nedenle 1. kuşak DAA ile üçlü kombinasyon tedavileri ülkemizde halen uygulanmaktadır<sup>15</sup>.

Bu çalışmada KHC nedeni ile daha önce tedavi alıp nüks olan veya tedaviye yanıtız hastalarda telaprevir ve boceprevir içeren üçlü tedavi protokolünün sonuç ve yan etkilerini belirlemek amacıyla tedavi deneyimlerimizi geriye dönük olarak irdeledik.

## Yöntem-Gereç

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde 2013-2015 arasında KHC tanısı ile takip edilen ve daha önce tedavi alıp nüks olan veya tedaviye yanıtız hastalarla ileri

fibrozisli hastalarda (İSHAK skoruna göre fibrozis $\geq$ 4) kullanılan telaprevir ve boceprevir içeren üçlü tedavinin sonuçları ve yan etkilerini geriye dönük olarak değerlendirdik.

Genotip 1 KHC nedeni ile tedavi verilen dokuz hasta ve genotip 4 KHC nedeni ile tedavi verilen 2 hasta değerlendirildi. Telaprevir bazlı tedavi alan sekiz hastanın ve boceprevir içeren tedavi alan üç hastanın laboratuvar bulguları (HCV-RNA, tam kan sayımı, AST, ALT, GGT, AFP ve TSH), genotip, *IL28B* polimorfizmi, karaciğer biyopsi sonuçları, önceden verilmiş tedaviler dosyalarından bulunarak kaydedildi. Tedavi yanıtı HCV-RNA değerlerine göre 4, 12 ve 24. haftalarda incelendi. Hızlı viral yanıt (HVY) dördüncü haftada ve erken viral yanıt (EVY) on ikinci haftada HCV-RNA negatifliği olarak tanımlandı. Tedavi kesildikten 12 hafta sonra HCV-RNA negatifliği KVV olarak tanımlandı<sup>16</sup>.

## Tedavi

Tedavi protokolü olarak telaprevirin günde üç defa 750 mg yağlı yiyecekler ile, boceprevirin günde üç defa 800 mg yemek ile birlikte alınması önerildi. Üçlü tedavide, telaprevir içeren rejimde IFN+RBV+telaprevir 12 hafta, sonrasında 12 hafta daha IFN+RBV tedavisi verildi. Fibrozisi  $\geq$ 4 olan hastalarda bu süre toplam 48 haftaya tamamlandı. Boceprevir içeren rejimde ise dört haftalık ikili (IFN/RBV) lead-in periyodu sonrasında 24 hafta üçlü tedaviye devam edildi. Tedavinin dördüncü haftasında telaprevir alan hastalarda HVC-RNA $\geq$ 1000 IU/mL, boceprevir alan hastalarda tedavinin 12. haftasında HCV-RNA  $>$ 100 IU/mL ise ve her iki tedavide de 24. haftada HCV-RNA saptanması durumunda tedavi sonlandırıldı.

## Bulgular

Hastaların yaş aralığı 35-56 ortalama yaşı 53.3 idi. Hastaların altısı kadın beşi erkek idi. Diyabetes mellitusu olan hasta sayısı bir, kardiyak/vasküler hastalığı olan hasta sayısı iki idi. Hastaların sekizi ikili standart tedavi verilir nüks eden, ikisi tedaviye yanıtız idi ve bir hastada presirotik bulgular, dört hastada hepatostatoz mevcuttu (Tablo-I). İncelenen olguların sekizinde ALT seviyesi yüksek olup diğerlerinde normal olarak bulundu (Tablo-II). Takip edilen 11 hastanın dokuzuna biyopsi yapıldı. İSHAK skoruna göre ortalama HAI (Histolojik Aktivite İndeksi) 11,6<sup>6-17</sup> ve fibrozis 3<sup>1-5</sup> olarak bulundu. Ortalama başlangıç HCV-RNA değeri 1.852.336 (14.300-12.400.000) IU/mL idi. Genotip 1 hasta sayısı dokuz; genotip 4 hasta sayısı ise iki idi (Tablo-I).

Çalışmamızda, telaprevirli rejim verilen sekiz hastada ve boceprevirli rejim verilen üç hastanın birinde *IL28B* polimorfizmi incelendi. Genotip 1 olan dört hastada rs12989860 varyantı TT, bir hastada CC, iki

## Kronik Hepatit C'de Üçlü Tedavi

**Tablo I.** Olguların demografik özellikleri ve HCV-RNA değerleri

Olgu No	*1	*2	*3	*4	*5	*6	*7	*8	**9	**10	**11	
Yaş	56	55	56	52	53	53	35	55	60	57	55	
<sup>1</sup> E/K	E	E	K	K	K	E	K	K	E	E	K	
Genotip	G1	G1	G1	G4	G1	G1	G4	G1	G1	G1	G1	
IL28B/rs12989860	TT	CC	CT	CC	CT	TT	TT	TT	-	TT	-	
IL28B/rs8099917	TG	TT	TG	TT	TG	GG	GG	GG	-	TG	-	
Hepatosteatoz	var	yok	yok	yok	yok	yok	var	yok	yok	var	var	
<sup>2</sup> KC biyopsi (İSHAK'a göre)	HAI:6 Fibroz:1	HAI:12 Fibroz:1		HAI:10 Fibroz:2		HAI:12 Fibroz:4	HAI:12 Fibroz:4	HAI:17 Fibroz:5	HAI:11 Fibroz:3	HAI:12 Fibroz:3	HAI:13 Fibroz:4	
<sup>3</sup> HCV-RNA (IU/mL)	Başlangıç	7,8X10 <sup>5</sup>	1,2X10 <sup>7</sup>	1,2X10 <sup>6</sup>	1,5X10 <sup>5</sup>	1,2X10 <sup>6</sup>	1,8X10 <sup>5</sup>	1,4X10 <sup>6</sup>	1,4X10 <sup>4</sup>	2X10 <sup>6</sup>	2,4X10 <sup>5</sup>	6,5X10 <sup>5</sup>
	1. ay	negatif	negatif	Negatif	<12	negatif	<12	4,2X10 <sup>2</sup>	negatif	1,1X10 <sup>3</sup>	1,5X10 <sup>2</sup>	<12
	3. ay	negatif	negatif	Negatif	negatif	negatif	Negatif	3,1X10 <sup>5</sup>	negatif	negatif	negatif	negatif
	Tedavi sonu 3. Ay	negatif	negatif	Negatif	negatif	negatif	Negatif		negatif	negatif	negatif	negatif
	Tedavi sonu 6. ay	negatif	negatif	Negatif	negatif	negatif	negatif		Negatif	negatif	negatif	negatif

\*Telaprevir içeren üçlü tedavi alan olgular \*\* Boceprevir içeren üçlü tedavi alan olgular

1- E/K: Erkek/Kadın

2- KC: Karaciğer

3- HCV-RNA: Hepatit C virüs RNA

**Tablo II.** Olguların laboratuvar bulguları

Olgu No	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*	9**	10**	11**
TSH (ng/mL)	3.36	0.537	2.4	2.04	0.95	1.2	4.9	2.5	0.441	0,697	2,02
ALT (Ü/L)	20	26	32	40	68	49	59	22	56	88	41
GGT (Ü/L)	26	22	66	75	27	65	187	63	23	90	31
AFP (ng/mL)	1.8	2.75	4.11	4.41	13.5	9.67	8.85	6.67	1,93	6,5	4,98

\*Telaprevir içeren üçlü tedavi alan olgular \*\* Boceprevir içeren üçlü tedavi alan olgular

hastada CT olarak sonuçlandı. Genotip 4 olan hastalarda ise rs12989860 varyantı bir hastada TT, bir hastada CC idi. *IL28B* rs8099917 varyantında ise genotip 1 olan dört hastada TG, bir hastada TT, iki hastada GG olarak sonuçlandı. Genotip 4 olan hastalarda ise rs8099917 varyantı bir hastada TT, bir hastada GG idi (Tablo-I).

Telaprevir içeren rejimde, hastalara IFN+RBV+ telaprevir 12 hafta (bir hastada döküntü nedeni ile 10,5 hafta) verildi. Tedavi sekiz hastanın altısında IFN+RBV ile 24 haftaya ve birinde de 44 haftaya tamamlandı. Boceprevir içeren rejimde ise, dört haftalık lead-in fazı (IFN+RBV) verildikten sonra 24 hafta üçlü tedaviye devam edildi.

Genotip 1 olan ve telaprevir alan hastaların hepsinde 1. ay, 3. ay ve 6. ay sonunda HCV-RNA negatif idi, bu hastaların tümünde KVV elde edildi. Genotip 4 olan ve telaprevir alan bir hastada 1.ay ve 3.ay sonunda HCV-RNA negatif idi. Genotip 4 olan ve telaprevir alan diğer hastada 1. ayda ve 3.ayda HCV-RNA pozitif olduğu için tedaviye yanıtı kabul edildi. Boceprevir alan hastaların hepsinde 1. ay, 3. ay ve 6. ay sonunda HCV-RNA negatif idi ve KVV elde edildi (Tablo-I).

## Yan Etkiler

Hastaların hepsinde başlangıç hemoglobinin (Hgb) değerleri normal iken on hastada anemi gelişti. Sadece iki hastada eritrosit süpsansiyonu (ES) replasmanı yapıldı. Üç hastada rektal yan etki (kanama, fissür ve ağrı) gelişti ve lokal tedaviye yanıt alındı. Dört hastada ilaca bağlı döküntü ve kaşıntı gelişti (Tablo-III). Bir hastada morbiliform ilaç erüpsiyonu nedeni ile 10,5 haftada telaprevir tedavisi kesildi. Bu hastada da KVV gelişti. Beş hastada anemi nedeni ile RBV dozu azaltıldı. Hastaların ikisinde ES replasmanı yapıldı. Anemi ve lökopeni boceprevir alan hastalarda en sık görülen yan etkilerdi. Bir hastada da döküntü gözlemlendi.

**Tablo III.** Olgularda gelişen yan etkiler

Olgu No	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*	9**	10**	11**
Anemi	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Lökopeni	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+
Anorektal yan etki	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
Döküntü	-	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-
Transfüzyon	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-

\* Telaprevir içeren üçlü tedavi alan olgular

\*\* Boceprevir içeren üçlü tedavi alan olgular

## Tartışma

Kronik hepatit C tedavisinde onay almış ve geliştirilmekte olan yeni antiviraller nüks olan veya tedaviye kısmi yanıtı hastalarda KVV oranlarını arttırmıştır<sup>8,12,16,17</sup>. Tedavi yanıtını etkileyen hasta faktörleri yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, etnik köken, karaciğer fibroz ve steatozu, *IL28B* genotipi, insülin direnci, GGT değeri ve HIV koenfeksiyonudur<sup>14,18,19</sup>. Viral yük ve HCV genotipi ise tedavi yanıtını etkileyen en önemli viral faktörlerdir, ALT seviyesi karaciğer hasarının seviyesini değerlendirmeden tedavi başlamasında kriter değildir<sup>14</sup>. Bizim de tedavi başladığımız üç olgunun alt düzeyleri normal idi.

Genotipe göre KVV oranları değişmektedir<sup>18</sup>. Hastanemiz verilerine göre HCV genotip 1 ile enfekte hastalarda IFN/RBV tedavisi ile KVV oranları %32, genotip 3 HCV ile enfekte hastalarda %80, genotip 4 ile enfekte hastalarda %33,3 oranındadır (Yayınlanmamış bilgi).

Faz III çalışmalarında standart tedaviye göre DAA ile KVV oranları daha yüksek bulunmuştur. REALİZE çalışması HCV genotip 1 ile enfekte 662 hasta ile yapılmış olup, nükseden hastalarda KVV oranı %86, kısmi yanıtı hastalarda KVV oranı %57, standart tedaviye cevapsız hastalarda KVV oranı %31 olarak bulunmuştur. Boceprevir ile yapılan RESPOND-2 çalışmasında ise relaps olan hastalarda KVV oranı %75 iken tedaviye yanıtı olmayan hastalarda KVV oranı %52 olarak bulunmuştur<sup>16</sup>. Yanıt oranları faz III çalışmalarında bu kadar yüksek iken yeni yayınlanan üçlü tedavi rejimlerinin verildiği 200 hastalık bir çalışmada her iki grupta da KVV oranları faz III çalışmalarından daha düşük bulunmuştur (boceprevir %40, telaprevir %53). Bu çalışmada düşük oranlar sirotik hasta sayısının fazla olmasına bağlanmıştır<sup>6</sup>. PROVIDE ve REALIZE çalışmalarında her iki DAA ile KVV oranları benzer bulunsada Sitole ve ark.<sup>20</sup> telapreviri boceprevirde KVV oranı açısından üstün bulmuşlardır. Kieran ve ark.<sup>21</sup> da sadece tedavi deneyimli hastalarda KVV oranları açısından telapreviri boceprevir üstün bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da genotip 1 olan hastalarda KVV elde edildi. Genotip 4 olan 2 olgudan birinde KVV gelişti. Hasta sayısı yeterli olmadığından telaprevir ve boceprevir etkinliği açısından karşılaştırma yapılamadı.

Standart tedavi ile genotip 4 HCV hastalarında KVV oranı yaklaşık %60'dır. Bu oran genotip 1 hastalarına göre daha yüksektir. Telaprevir ise genotip 1, 2, 3 HCV hastalarında çalışılmış ve genotip 1 hastaları için onay almıştır<sup>22</sup>. Biz de telaprevir içeren üçlü kombinasyonu ile tedavi ettiğimiz genotip 4 iki hasta için Sağlık Bakanlığı'ndan endikasyon dışı onayı aldık. Benhamau ve ark.<sup>22</sup> yaptığı bir çalışmada telaprevir içeren üçlü tedavinin genotip 4 naif hastalarda antiviral etkinliği olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da

genotip 4 olan iki hasta mevcuttu ve telaprevir ile bir hastada KVV alındı. Bir hastada ise tedavi yanıtı olmadığı nedeni ile tedavi kesildi.

Hem ikili standart tedavide, hem de DAA ile yapılan üçlü tedavide, EVY gelişen hastalarda KVV oluşma oranları daha yüksektir ve HCV eradikasyonunda güvenilir bir prediktör olarak bulunmuştur. İkili tedavide EVR gelişme oranı daha düşük olmasına rağmen EVY gelişen hastalarda KVV gelişme oranı üçlü tedaviye göre daha yüksek bulunmuştur<sup>23</sup>. Hastalarımızın 10'unda EVY gelişti. Genotip 4 olan bir hastada EVY alınmadı. Bu hastada 4. ve 12. haftada HCV-RNA pozitif olduğundan tedavisi kesildi.

Genotip 1 HCV ile enfekte hastalara *IL28B* rs12979860 TT veya CT genotipine sahip ise IFN/RBV tedavisi yanında boceprevir veya telaprevir verilmesi uygundur<sup>24</sup>. EASL rehberinde *IL28B* polimorfizminin tedavi yanıtı değerlendirmede kullanılabileceği fakat prediktif değerinin düşük olduğu, AASLD rehberinde ise prediktif değerinin yüksek olduğu belirtilmiştir<sup>17</sup>. Flamm ve ark.<sup>25</sup> boceprevir ile üçlü tedavi rejiminde *IL28B* rs12979860 TT genotipi ile KVV arasında olumlu ilişki bulmuşlardır. Pol ve ark.<sup>26</sup> telaprevir içeren üçlü tedavi rejiminde KVV ile *IL28B* rs12979860 arasında sınırlı ilişki olduğunu belirtmişler; Akuta ve ark.<sup>27</sup> ise Asyalı, genotip 1b ile enfekte hastalarda yaptıkları çalışmada KVV elde etmede *IL28B*'nin prediktif değerini yüksek saptamışlardır. Sonuçlar üçlü tedavi rejiminde kullanılan DAA çeşidine göre değişmektedir. Çalışmamızda ise telaprevirli rejim alan sekiz hastanın yedisinde *IL28B* genotipi, boceprevirli rejim alan üç hastanın birinde *IL28B* genotipi incelendi. Genotip 4 olan ve yanıt vermeyen hastada rs12979860 TT alleli ve rs8099917 GG alleli mevcuttu. *IL28B* rs12979860 TT genotipi taşıyan beş hastada KVV elde edildi. Standart ikili tedaviye yanıtı olmayan veya nüks olan hastalar rs12979860 TT genotipine ve rs8099917 GG allele sahip olsalar da DAA ajanlar ile kombinasyon tedavisi ile KVV elde edildi.

Klinik çalışmalarda bildirilen yan etkilerin çoğu IFN ve RBV ile ilişkilendirilmiştir. KHC tedavisinde IFN kemik iliği baskılanmasına neden olmaktadır<sup>9</sup>. Bu nedenle yedi olgumuzda gelişen lökopeninin IFN'a bağlı olduğu düşünüldü.

Telaprevir içeren üçlü tedavide en sık görülen yan etkiler; anemi, cilt döküntüsü, kaşıntı, bulantı ve anorektal semptomlardır<sup>18</sup>. Anorektal yan etkiler ve tedaviyi kesme telaprevirli rejimde ikili tedaviye kıyasla daha yüksek oranda görülmüştür<sup>9</sup>.

Boceprevir içeren üçlü tedavide en sık yan etkiler ise; halsizlik, anemi, bulantı, baş ağrısı, ağızda kuruluk, tat alma bozuklukları (disguzi), lökopeni ve trombositopenidir<sup>18</sup>. İkili tedavi ile karşılaştırıldığında nötropeni, disguzi, anemi, trombositopeni daha yüksek oranda bulunmuştur. Disguzi %40 hastada geliştiği belirtilse

## Kronik Hepatit C'de Üçlü Tedavi

de önemli bir tedaviyi bırakma nedeni olarak bulunmamıştır<sup>28</sup>.

Hemolitik anemi RBV ile ilgili en önemli yan etkidir ve proteaz inhibitörleri anemiyi artırır<sup>29</sup>. Bir çalışmada anemi görülen hastaların yarısına eritropoetin, %9'una ise kan transfüzyonu gereksinimi olmuştur<sup>30</sup>. Gerçekten izlediğimiz telaprevir alan tüm olgularda anemi gelişti ve 2 olguda transfüzyon ihtiyacı doğdu. Ayrıca boceprevir alan üç hastanın ikisinde anemi gelişti. Toplamda beş olguda anemi nedeni ile RBV dozu azaltıldı.

Price ve ark.<sup>30</sup> yaptığı çalışmada üçlü tedavide en sık tedaviyi kesme nedenleri olarak gastrointestinal, cilt ve mental yan etkiler bulunmuştur. Önceki çalışmalarda anemiye bağlı ilaç bırakma oranı %3, döküntüye bağlı ilaç bırakma oranları % 8 olarak bulunmuştur<sup>28</sup>. Bizim çalışmamızda döküntü veya kaşıntı telaprevir alan üç olguda ve boceprevir alan bir olguda gelişti. Bir olguda telaprevire bağlı ciddi döküntü olması nedeni ile tedavi 10,5 haftada kesildi fakat bu hastada da KVV alındı (Tablo-III). Erken yan etki yönetimi tedavi başarısını artırmaktadır<sup>31</sup>.

Bugün için KHC tedavisinde NS5B polimeraz inhibitörlü tedavi rejimi umut vaat ediyor görünse de maliyetinin yüksek olması nedeniyle tüm dünyada kullanımının yaygınlaşmasına engel olan endüstri ve hükümet politikaları gibi faktörler mevcuttur. Bu sebeple şu an mevcut olan tedaviler yan etkileri olsa bile daha ulaşılabilir gözükmektedir<sup>8</sup>.

Sonuç olarak; iyi yan etki yönetimiyle sınırlı sayıda olgularımızda KVV oranı çok yüksek bulundu<sup>10/11</sup>. Bu nedenle SGK dışında ücret ödeyemeyecek ve siroza yakın/siroz (kompanse) olup bekleyemeyecek hastalara proteaz inhibitörü içeren üçlü tedavi verilmesi düşünülmelidir.

## Kaynaklar

1. Le TK, Kalsekar A, Macaulay D et al. Treatment Patterns, Health Care Resource Utilization, and Costs in US Patients Diagnosed with Chronic Hepatitis C Infection Who Received Telaprevir or Boceprevir. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; 21:308-16.
2. World Health Organization. Hepatitis C. Available from <<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html#HCV>>, accessed: 08.05.2015.
3. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61:45-57.
4. Hofmann WP, Zeuzem SA. New standart of care for the treatment of chronic HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:257-64.
5. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54:1433-44.
6. Vo KP, Vutien P, Akiyama M 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* 2015:1-7.
7. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55:1350-9.
8. del Carmen Manzano-Robleda M, Ornelas-Arroyo V, Barrientos-Gutiérrez T et al. Boceprevir and telaprevir for chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. A systematic review and meta analysis. *Ann Hepatol* 2015; 14:46-57.
9. Hayes CN, Chayama K. Emerging treatments for chronic hepatitis C. *J Formos Med Assoc* 2015; 114:204-15.
10. Bruzzi P, Ippolito G. Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. *New Microbiologica* 2014; 37:263-76.
11. Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012; 55:1620-8.
12. European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61:373-95.
13. Balagopal A, Thomas DL, Thio, CL. IL28B and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139:1865-76.
14. Mechie NC, Röver C, Cameron S, Amanzada A. Predictability of IL-28B-polymorphism on protease inhibitor based triple therapy in chronic HCV genotype 1 patients: A meta-analysis. *World J Hepatol* 2014; 6:759-65.
15. Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) 10.01.2013.
16. Stefan M, Thomas B, Jürgen R, Christoph S, Heiner W (editors). *Hepatology*. 4th ed. Germany: Druckhaus Süd; 2013:239-66.
17. Komur S, Kurtaran B, Inal AS et al. Telaprevir experience from Turkey. *Hepat Mon* 2015; 15:e25639.
18. Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World J Gastroenterol* 2013; 19:8963-73.
19. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 2014; 61:69-78.
20. Sitole M, Silva M, Spooner L, Comee MK, Malloy M. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta analysis of data from phase II and III trials. *Clin Ther* 2013; 35:190-7.
21. Kieran J, Schmitz S, O'Leary A. The relative efficacy of boceprevir and telaprevir in the treatment of hepatitis C virus genotype 1. *Clin Infect Dis* 2013; 56:228-35.
22. Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V et al. Telaprevir activity in treatment naive patients infected hepatitis C virus genotype 4: A randomized trial. *J Infect Dis* 2013; 208:1000-7.
23. Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, Sagnelli E, Angelillo IF. Peg-interferon plus ribavirin with or without boceprevir or telaprevir for HCV genotype 1: a meta-analysis on the role of response predictors. *Plo Sone* 2014; 9:e94542.
24. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi, Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, 10.12.2011
25. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC et al. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology* 2012; 143:608-18.
26. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S et al. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. *J Hepatol* 2013; 58:883-9.
27. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 52:421-9.

28. Lee LY, Tong CYW, Wong T, Wilkinson M. New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. *Int J Clin Pract* 2012; 66:342–55.
29. Belperio PS, Hwang EW, Thomas IC et al. Early virologic response and hematologic safety of direct-acting antiviral therapies in veterans with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:1021-7.
30. Price JC, Murphy RC, Shvachko VA, Pauly MP, Manos MM. Effectiveness of telaprevir and boceprevir triple therapy for patients with hepatitis C virus infection in a large integrated care setting. *Dig Dis Sci* 2014; 59:3043–52.
31. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatology* 2011; 55:245-64.