

Hepatit C Tedavisine Yeni Bakış: Doğrudan Etkili Antiviral Ajanların Güvenilirliği ve Tolere Edilirliği

Levent FİLİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara SUAM Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

KRONİK HCV HEPATİT TEDAVİSİNİN ÖNEMİ

Dünyadaki kronik hepatit C (HCV) enfeksiyonu prevalansı %1.2-1.7 arasındadır (1). Türkiye'de HCV prevalansı %1-2 arasındadır. Etkin bir aşısının olmaması ve kronik süreçte neden olduğu siroz, hepatosellüler kanser (HSK) gibi ciddi sonuçlar kronik HCV tedavisini gündemde, araştırmaları ise canlı tutmaktadır.

KRONİK HCV HEPATİTİNİN 30 YILLIK GELİŞİM SÜRECİ

Kronik HCV hepatitinde tedavi denildiğinde bir dönem standart alfa-interferon sonraki dönemde haftalık pegile interferonlar 24-48 hafta kullanılmış ve yaklaşık %40-50 kalıcı viral yanıt (SVR) ulaşılmıştır (3,4). İnterferon tedavileri enjeksiyon olmaları nedeniyle hastalar açısından her zaman uyum sorununu beraberinde getirmiştir. Ayrıca, grip benzeri şikayetler, hemolitik anemi ve istenmeyen psikiyatrik etkiler diğer yaygın yan etkilerdir (4). Bu durum, 48 haftalık bir tedaviyi tamamlama açısından hastalarda ve takip eden kliniklerde SVR oranları daha iyi, daha kısa süreli ve kullanım kolaylığı açısından oral tedavi beklentilerini ortaya çıkarmıştır. NS3/4A inhibisyonunu sağlayan ilk direkt etkili antiviraller (DAA) telaprevir ve boceprevir interferona ek olarak verilmiştir, ancak SVR oranlarını %70'lere artırmasına rağmen yan etki profilinde yeni sorunlar ortaya çıkarmıştır. Telaprevir ve boceprevir

verilen hastalar yan etki riskinin ötesinde tedavi başladığında sıkı diyet programları ve ciddi ilaç etkileşimlerinin yarattığı kısıtlamaları peşinen kabul etmek zorunda kalıyordu (5). DAA'lar ile oral tedavilerin kapısı 2013'te simeprevir ve sofosbuvir'in %90 SVR ve American Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alması ile tamamen açılmıştır (6). Simeprevir ve sofosbuvir iyi tolere edilebilen ilaçlar olarak kombine oral tedavide kullanılabilirdiği gibi istenildiğinde interferon tedavisine de eklenebiliyordu. DAA'lar HCV replikasyonunda NS3/4A, NS5A ve NS5B inhibisyonunda rol almaktadırlar (Tablo 1).

DAA TEDAVİSİ KİMLERE VERİLEBİLİR?

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) HCV kılavuzlarında DAA'ların 12 aydan daha uzun yaşama ihtimali olan tüm kronik HCV hastalarında kullanılabileceğini belirtmiştir (7,8). Ancak DAA tedavi maliyeti gözönüne alındığında hastaların DAA erişiminde bazı uygulama kısıtlarının konması gündeme gelebilecektir.

Tedavi başlamadan önce tedavi endikasyonunun hasta ve hekim tarafından net bir şekilde önceden kabul edilmiş olması hasta uyumunu arttıracaktır. Ayrıca potansiyel ilaca bağlı istenmeyen etkiler gelişme ihtimali de tedavinin devamındaki kararlılık açısından önemlidir.

Tablo 1. Direk etkili antiviral ajanların (DAA) etki yerleri

	NS3/4A Proteaz İnhibitörü	NS5A Polimeraz İnhibitörü	NS5B Nonnükleozid Polimeraz İnhibitörü	NS5B Nükleotid Polimeraz İnhibitörü
Sofosbuvir+Ribavirin±PEG-IFN				+
Sofosbuvir+Simeprevir±Ribavirin	+			+
Sofosbuvir/Ledipasvir±Ribavirin		+		+
Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir+Dasabuvir	+	+	+	
Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir	+	+		
Elbasvir/Grazoprevir±Ribavirin	+	+		
Daklatasvir+Sofosbuvir±Ribavirin		+		+
Sofosbuvir/Velpatasvir±Ribavirin		+		+
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir	+	+		+
Glesaprevir/Pibrentasvir	+	+		

PEG-IFN: Pegile interferon.

Kronik HCV hepatit tedavisinde, karaciğer fibrozis derecesi, dekompanse siroz, eşlik eden durumlar (kriyoglobulinemi, lenfoma gibi) veya özel hasta grupları [insan immün yetmezlik virüsü (HIV) veya hepatit B virüsü (HBV) koinfeksiyonu, hemodiyaliz, diyabet, gebelik, ilaç bağımlılığı, karaciğer transplantasyonlu hasta vb] gibi sıralanabilecek durumlar tedavi sürecinde gözönüne alınması gereken diğer faktörlerdir (3). Bazı kombinasyonlar (örn. paritaprevir/ritonavir/ombitasvir) sirotik hastalarda dekompanzasyona neden olabilmektedir (9). DAA kullanılan 12.985 hastalık geniş bir seride kriyoglobulinemi ve ciddi kronik böbrek hastalığı gelişiminin nadir olduğu rapor edilmiştir (10).

Kronik böbrek hastalığında elbasvir/grazoprevir ve glesaprevir/pibrentasvir kombinasyonları önerilebilir (11).

Diyabet ve metabolik sendrom varlığı ve HCV'de DAA tedavisi etkisi üzerine çalışmalar olumludur. 1.068 hastalık retrospektif çalışmada DAA tedavisinin HbA1c'yi belirgin miktarda düşürdüğü izlenmiştir. Tip 2 diyabetes mellitus (DM) varlığının DAA tedavi sonucuna olumsuz etkisi olmamıştır (12).

Son olarak, gebelikte DAA kullanımı önerilmemektedir (13).

DAA TEDAVİSİNDE KOMBİNE TEDAVİ GERÇEĞİ

DAA'ların günümüze kadar denenen çeşitli kombinasyonları mevcut olup, bu ilaç kombinasyonlarının etkinliği ve istenmeyen etkileri konusunda tecrübelerin artırılmasına ihtiyaç vardır. Mevcut kombinasyonlara ilave yeni ilaçlar ge-

liştirilmeye devam etmekte ve yeni kombinasyonların kapısı aralanmaktadır. Bu kombinasyonlarda önemli özelliklerden biri pozolojidir. Çünkü, DAA'ların popülaritesini artıran en önemli özellik, oral alınmaları ve günlük kullanım sayılarıdır. Karmaşık olmayan pozoloji hastaların DAA tedavisi uyumunda önemlidir (Tablo 2).

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

İlaç etkileşimleri, DAA kullanımında akılda tutulması gereken en önemli olaylardır. Hastanın daha önce kullandığı ve potansiyel alabileceği ilaçlar ile olabilecek ilaç etkileşimleri tedaviye uyumu etkileyebilir. Bu nedenle olabilecek tedavi uyumsuzluklarının önlenmesi için klinisyenler gerekli özeni göstermelidir.

İdiosinkratik yan etkilerde ilaç kullanımında yeni tecrübeler ihtiyacı vardır. Ancak mekanizma temelli beklenen etkileşimler ana hatlarıyla Tablo 3'te özetlenmiştir. Bu tabloda bazı ilaçların örn. antiepileptikler gibi daha dikkatli kullanımının gerektiği görülmektedir. Ledipasvir kullanımında asit baskılayıcı tedavilerin [proton pompa inhibitörleri (PPI) gibi] kullanımında PPI'lerin 4 saat sonra verilmesi ledipasvir biyoyararlanımını artıracaktır.

HIV pozitif hastalar aldığı tedavi açısından ayrıca vurgulanmalıdır. Proteaz inhibitörü kullanan HIV pozitif hastalarda simeprevir kullanımı CYP3A inhibisyonu nedeniyle önerilmez. HIV tedavisinde kullanılan bir diğer grup nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleridir. Bu gruptan tipranavir kullanan HIV (+)'lerde ledipasvir ve sofosbuvir önerilmez.

Tablo 2. Direk etkili antiviral ajanların (DAA) kullanım sıklığı

Tedavi Protokolü	Her Tabletteki DAA Sayısı	Günlük DAA Tablet Miktarı	Ribavirin Gerekliliği (Kullanıldığında 4-6 Kapsül)
Sofosbuvir+Ribavirin±PEG-IFN	1 DAA/tb	1 tablet	+
Sofosbuvir+Simeprevir±Ribavirin	1 DAA/ tb+1 DAA/tb	2 tablet	Bazen
Sofosbuvir/Ledipasvir±Ribavirin	2 DAA/tb	1 tablet	Bazen
Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir	2 DAA (1. tablette) + 1 DAA (2. tb)	4 tablet	Bazen
Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir	2 DAA/tb	2 tablet	-
Elbasvir/Grazoprevir±Ribavirin	2 DAA/tb	1 tablet	Bazen
Daklatasvir+Sofosbuvir±Ribavirin	1 DAA/tb+1 DAA/tb	2 tablet	Bazen
Sofosbuvir/Velpatasvir±Ribavirin	2 DAA/tb	1 tablet	bazen
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir	3 DAA/tb	1 tablet	-
Glesaprevir/Pibrentasvir	2 DAA/tb	3 tablet	-

PEG-IFN: Pegile interferon. DAA: Direk etkili antiviral ajan.

Tablo 3. Direk etkili antiviraller ve beklenen ilaç etkileşimleri

Eş zamanlı ilaç	Daklatasvir	Ledipasvir	PrOD	Simeprevir	Sofosbuvir
Proton pompa inhibitörleri		X	X		
Alfuzosin/tamsulosin			X		
Amiodaron	X	X	X	X	X
Antiepileptikler	X	X	X	X	X
Antifungaller	X ^b		X	X	
Buprenorfin/nalokson			X		
Kalsinörin inhibitörleri			X	X	
Kalsiyum kanal blokörleri	X		X	X	
Sisaprid			X	X	
Digoksin	X	X		X	
Ergot derivatıvleri			X		
Östrojen			X		
Furosemid			X		
Gemfibrozil			X		
Glucokortikoidler	X		X	X	
HMG-CoA reduktaz inhibitörleri	X	X	X	X	
Makrolid antibiyotikler	X			X	
Fosfodiesteraz inhibitörleri			X	X	
Salmeterol			X		
Sedatifler			X	X	

PrOD: Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir+Dasabuvir

Üçlü etki mekanizmasına sahip paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir tedavisinde rilpivirin uzun QT'ye neden olduğu için önerilmez. Simeprevir de nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörü alanlarda kullanılmamalıdır. Daklatas-

vir için nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörü kullanımında potansiyel riskler mevcuttur.

Ledipasvir ve sofosbuvir kullanımında tenofovir nefrotoksitesi gelişebilir.

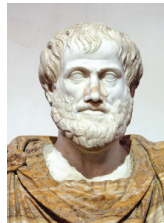
SONUÇ

Kronik HCV hepatit tedavisinde DAA kullanımında; tedavi maliyeti, hastanın komorbiditeleri ve ilaç etkileşimleri tedaviye başlama ve uyumu etkileyen 3 ana değişkendir. Bu değiş-

kenler tedavinin başlangıcındaki hazırlık aşamasıdır. Tedavi süreci ve sonrasındaki dönemde DAA tecrübelerinin paylaşılması çok önemlidir. DAA tedavisine gelişebilecek direnç ayrıca izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014;61(Suppl 1):S45-57.
2. Tozun N, Ozdogan O, Çakaloğlu Y. et al. Seroprevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect 2015;21:1020-6.
3. Kish T, Aziz A, Sorio M. Hepatitis C in new era: A review of current therapies. Pharmacy Ther 2017;42:316-29.
4. 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;140:346-55.
5. Wilby KJ, Partovi N, Ford JAE, et al. Review of Boceprevir and Telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. Can J Gastroenterol 2012;26:205-10.
6. Chopp S, Vanderwall R, Hult A, Klepser M. Simprevir and sofosbuvir for treatment of hepatitis C infection. Am J Health Syst Pharm 2015;72:1445-55.
7. American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. (Last Update September 2017). www.hcvguidelines.org
8. Maddison AR, Fisher J, Johnston G. Preventive medication use among persons with limited life expectancy. Prog Palliat Care 2011;19:15-21.
9. Asselah T, Hassanein T, Qaqish RB, et al. 1345: A randomized, open-label study to evaluate efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir co-administered with ribavirin in adults with genotype 4 chronic hepatitis C infection and cirrhosis. Presentation at European Association for the Study of the Liver 50th International Liver Congress 2015; Vienna, Austria. April 22-26, 2015.
10. Fayed A, El Nokeety MM, Samy Abdelaziz T, et al. Incidence and characteristics of de novo renal cryoglobulinemia after direct acting antivirals treatment in an Egyptian hepatitis C cohort. Nephron 2018:1-7. [Epub ahead of print]
11. Fabrizi F, Messa P. Managing hepatitis C therapy failures and chronic kidney disease. Expert Rev Clin Pharmacol 2018:1-8. [Epub ahead of print]
12. Dong TS, Aby ES, Benhammou JN, et al. Metabolic syndrome does not affect sustained virologic response of direct acting antivirals while hepatitis C clearance improves hemoglobin A1c. World J Hepatol 2018;10:612-21.
13. Spera AM, Eldin TK, Tosone G, Orlando R. Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? World J Hepatol 2016;8:557-65.



ARISTOTELES
(MÖ 384-MÖ 322)

Kişiler başaklara benzerler, içleri boşken başları havadadır, doldukça eğilirler.