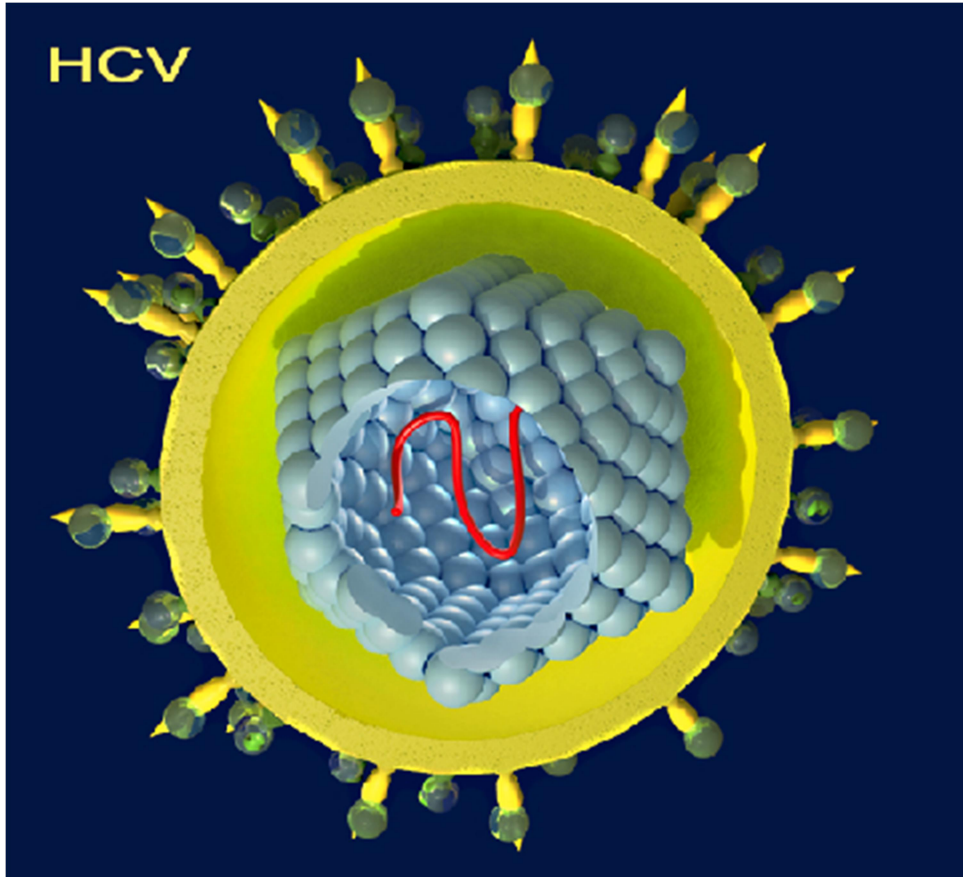


## KRONİK HEPATİT C'DE TEDAVİ

Prof. Dr. Reşit Mıstık

İzole edilmeden antijenleri klonlanarak keşfedilen ilk virüs olan hepatit C virüsü (HCV) Flaviviridae ailesinden, Hepacivirus genusunda, zarflı, genomu 9600 bp uzunluğunda tek sarmallı ve pozitif polariteli bir RNA virüsüdür (Şekil-1).



Genomu bir kor (C) iki zarf (E1 ve E2) ve yapısal olmayan (NS) 1 den 5 e kadar sıralanan HCV'nün proteinlerini ve enzimlerini kodlayan gen bölgelerine sahiptir. Bu gen bölgeleri tek bir ORF (open reading frame)'i kodlar. NS2 ve NS3'ün amino uçları birçok ekten proteinlerinin kesilmesinden sorumlu olan proteaz aktivitelerini kodlar. Proteazlar ORF (poliproteini) parçalayarak yapısal veya aksesuar proteinlere ayırır. NS3; serin proteaz ve helikaz etkisi olan bifonksiyonel bir enzimi kodlar. Helikaz viral RNA replikasyonuna destek olur. Proteaz; NS3-4A, NS4A-4B, NS4B-5A, NS5A-5B arası bölünmeleri sağlar. NS4A, NS3 proteaz enziminin kofaktörüdür ve NS3/4A kompleksinin oluşumunu sağlar (1, 2). Bu enzimlerin fonksiyonlarını inhibe eden araştırılan veya kullanıma giren birçok ilaç vardır.

Genom dizi analizi ile virüslerin belli gruplar içinde toplandığı görülmüş ve bunlara göre genotipler belirlenmiş olup 7 ana genotip (1,2,3,4,5,6 ve 7) en az 67 alttipi –subtip- (1a, 1b, 2a, 4a v.b.) belirlenmiştir (2). Genotipler arasında dizi benzerliği %55-72, alttipler arasında bu benzerlik %75-85 arasındadır.

## Epidemiyoloji

Temel olarak parenteral yolla bulaşır. Cinsel ve perinatal geçiş ihmal edilecek düzeydedir. Ancak potansiyel bir risk vardır. Hepatit B virüsüne göre enfeksiyözitesi daha düşüktür. Dünya nüfusunun % 2-2.5 (130-150 milyon) enfekte olup; Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerikada %0.2, Avustralya’da %1-1.5, Brezilya, bazı diğer Güney Amerika ülkelerinde ve Mısır’da >% 10 üzerinde bir prevalansı vardır (1, 3).

Ülkemizde yaygınlığı; kan donör , toplum taraması ve risk gruplarında araştırılmıştır (Tablo-1).

Tablo-1. Kan Donörlerinde Anti-HCV Pozitiflik Oranları

Yıl	Kaynak	Sayı	% Pozitif
2012-2014	4	4718231	0.019 RIBA (+ doğrulanmış)
2012-2017	5	1.747.939	0.26 (31 kan donör çalışması)
1991-1999	6	342.619	0.6,
2000-2006	6		0.54
2006-2012	6	4842347	0.3

Toplum taramaları ve Kızılay dışı kan donör taramalarında Kızılay’ın bildirdiği oranlardan 10 kat daha yüksek oranlar bildirilmiştir. Tablo-1 incelendiğinde son yıllara gelindikçe prevalansının azaldığı da görülmektedir. Toplum taramalarından VHSD’nin taramasında %0.7 ve TKAD’nin çalışmasında %0,95 oranında anti-HCV pozitif bulunmuştur (7, 8).

Risk gruplarından; hemodiyalize giren 33596 olguda % 8.5, periton diyaliz yapan 3551 olguda % 4.8, böbrek transplantı olan 5209 olguda %8.4 olarak bildirilmiştir (9).

Hepatosellüler kanser (HSK) ile HCV arasındaki ilişki de bilinmektedir. Türkiye’de çok merkezli bir çalışmaya göre HSK’i olan 963 olgunun % 16.5 ‘unda anti-HCV pozitifliği bildirilmiştir (10).

Genotiplerin Dünya ve Türkiye’deki dağılımında en sık genotip 1 olduğu görülür (Tablo-2 ve Tablo-3) (1,2, 6).

Tablo-2. Hepatit C Virüsünün Genotipleri ve Görüldüğü Yerler (1, 2)

Genotip 1 -Türkiye, Batı Avrupa , Amerika ve Güney Asya’da

1b subtipi Türkiye’de en sık saptanan tip

Genotip 2- Tüm Dünya’da , kaynağı batı ve orta Afrika

Genotip 3- Hindistan, Pakistan,Avustralya İskoçyada ve i.v. madde bağımlıları

Genotip 4- Orta Doğu ve Kuzey Afrika’da (özellikle Mısır’da),

Genotip 5- Güney Afrika ve Güneydoğu Asya (Hong Kong)

Genotip 6- Hong Kong ağırlıklı

Genotip 7- Orta Afrika

Tablo-3. Türkiye’de HCV’nün Genotip Dağılımı (6)

<u>Yıl</u>	<u>Toplam Sayı</u>	<u>Sayı</u>	<u>%</u>	<u>Genotip</u>
1994-2004	902	855	94.8	1
		25	2.8	2
		4	0.4	3
		10	1.1	4
		8	0.9	Karışık
2005-2011	1536	1392	90.6	1
		27	1.8	2
		23	1.5	3
		78	5.1	4
		16	1.0	Karışık

---

(Genotipler Türkiye Veri Derlemesi, 2012)

Genotiplerin Türkiye’de dağılımı Dünya’ya benzer olarak %80-90’lar düzeyinde genotipin 1 ve alt tipte ise 1b olduğu görülür (6). Ancak bazı bölgelerde; Kayseri’de genotip 4 (11) ve Kahramanmaraş’ta genotip 3 (12) %30-40’larda bildirilmiştir. Bursa’da KHC’li olgularımızda %90 genotip1 ve yine Bursa’da 10 yıl önce hemodiyaliz ve böbrek transplant hastalarında %96.3 genotip 1 ağırlıklı olarak saptanmıştır (13, 14).

Genotiplerin bir önemi de kronik hepatit C (KHC)’nin tedavisinde kullanılan bazı direkt etkili antivirallerle (DAA)’in tedavi başarı/başarısızlık oranlarını etkilemesinden kaynaklanmakta ve tedavi seçimi genotipe göre yapılmaktadır.

## TEDAVİ

HCV'nün 1991'de özel bir klonlama yöntemiyle keşfi ile kriptojenik kronik karaciğer hastalığının oranı azalmıştır. Uzun süren tedavi çalışmalarında ilk olarak interferon kullanılmış, daha sonra IFN'a ribavirin eklenmiş ve pegile-IFN+ ribavirin ile tedavisinde genotip 1b için %40-60 genotip 2 ve 3 için daha yüksek kür oranları sağlanmıştır (Tablo-4) (1, 15). İlk kullanılan bu ilaçların enjeksiyon gerekliliği, kompleks pozoloji, yüksek yan etki sıklığı, IL28B gen polimorfizmine bağımlı etkililik, uzun tedavi süreleri, ancak seçilmiş bazı hastalarda kullanılabilme endikasyonları, karaciğer fibroz ve steatozu, viral yük, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, etnik köken ve HIV koenfeksiyonuna bağlı olarak değişen yanıt oranları ve en fazla %40-60 oranındaki kür oranları ile yeni tedavi arayışlarına girilmiştir (16-22).

Tablo-4. Kronik Hepatit C Tedavisindeki Gelişmeler

Yıl	İlaç/İlaç Kombinasyonu	Kullanım Hafta	Kür Oranı %
1998	IFN*	24	6
1998	IFN	48	13-19
1998	IFN+RİB**	48	38-43
2001-2004	IFN+RİB	48	45-47
2001-2004	Peg IFN***+RİB	48	54-63
2001-2004	Peg IFN+RİB	48	42-52 (Genotip 1)
2001-2004	Peg IFN+RİB	24	76-84 (Genotip2/3)
2011	Teleprevir+RİB	12	81
2011	Boseprevir+RİB	24	81****

\*IFN: İnterferon

\*\*RİB: Ribavirin

\*\*\*Peg IFN: Pegile interferon

\*\*\*\* : İlk ay yükleme peg-IFN+RİB sonra Boseprevir+Ribavirin verilir

İlk terminoloji STAT-C (Specifically Targeted Antiviral Therapies for Hepatitis C) olarak ifade edilen ve ilk kullanıma giren; birinci jenerasyon NS3/4 serin proteaz inhibitörleri teleprevir ve boseprevir 2011’de FDA onayı ile kullanıma girmişti. Ribavirin ile kullanım endikasyonları vardı. Ciddi yan etkileri görüldü ve direnç sorunu ortaya çıktı. Ancak bu tedavilerle kür oranı da %80’lere çıktı (Tablo-4). Daha sonra STAT-C yerine direkt etkili antiviraller (DAA) deyimini kullanılmaya başlandı. DAA birkaç yeni ilaç ilk olarak 2013’ten itibaren kullanıma girdi. Daha sonra onaylanan ve kullanılan ilaç sayıları arttı. Tablo-5’te kullanılan ilaçlar ve araştırılmakta olanlar verilmektedir. Bu ilaçların adlandırmasında ; NS3/4A Proteaz inhibitörleri (Pİ)’nin sonuna -previr, NS5A inhibitörleri için – asvir ve NS5B Nükleoz(t)id inhibitörleri (NI) için -buvir getirilerek yapılmaktadır (1, 15, 22).

Direkt etkili antiviraller (DAA) etki mekanizmalarına göre 4 sınıfa ayrılırlar:

1-NS3/4A Proteaz inhibitörleri (Pİ) (-previr): Yüksek potens, sınırlı genotipik kapsam ve düşük direnç bariyerine sahiptirler. Bunlar; Teleprevir, Boceprevir, Simeprevir, Paritaprevir, Danoprevir, Faldaprevir, Asunaprevir, Grazoprevir, Vaniprevir, Vedroprevir, Sovoprevir’dir.

2-NS5A inhibitörleri (- asvir) : Yüksek potens, multigenotipik kapsam ve düşük direnç bariyeri gibi özellikleri vardır. Bunlar; Ledispavir, Ombitasvir, Daclatasvir, Somatasvir, Velpatasvir, Ravidasvir, Elbasvir, ABT-5885, ACH-3102, MK8742, GSK2336805

3-NS5B Nükleoz(t)id inhibitörleri (NI) (- buvir): Orta ve yüksek potens, pangenetipik kapsam, yüksek direnç bariyeri gösterirler. Bunlar; Sofosbuvir, Dasabuvir, Beclabuvir, GS-9660, TMC055, MK-3682

4-NS5B “Non”- nükleozid inhibitörleri (NNI): Orta potens, sınırlı genotipik kapsam ve düşük direnç bariyerine sahiptirler. Bunlar; Setrobuvir, Togobuvir, Deleobuvir, ABT-072, ABT-333, BI-207127, BMS-791325, GS-9669, PPI-383, VX222

Bazı ilaçların seçimi genotipe göre yapılmaktadır. Bu ilaçların değişik kombinasyonlarıyla yapılan genotipe uygun tedavilerde çok daha az yan etki ve %100’ lere varan kür oranları sağlanmıştır. Yukarıda bahsedilen ve listesi verilen ilaçlardan bazıları onaylı bazıları onay aşamasında bazıları ise araştırma aşamasında olan ilaçlardır. Bugüne kadar Dünya’nın bazı ülkelerinde onay almış ilaç veya ilaç kombinasyonları Tablo-5’te verilmektedir (22, 23). Karşılarında ise Türkiye’de onaylananlar işaretlenmiştir (24, 25). Dünya’daki gelişmelere

bakılacak olursa önümüzdeki ay ve yıllarda Dünya’da ülkemizde KHC tedavisi için daha fazla sayıda ilaç kombinasyonları ruhsatlandırılacağı açıktır.

Tablo-5. Dünya’da ve Türkiye’de Hepatit C Tedavisinde Onay Almış Direkt Etkili Antiviraller

<u>İlaç/İlaç Kombinasyonu</u>	<u>Dünya</u>	<u>Türkiye</u>
Ledipasvir/Sofubuvir	Evet	Evet
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+ Dasabuvir	Evet	Evet
Sofosbuvir *	Evet	Evet
Simeprevir *	Evet	Hayır
Daclatasvir+Asunaprevir	Evet	Evet
Grazoprevir/Elbasvir	Evet	Hayır
Sofosbuvir/Velpatasvir	Evet	Hayır
<u>Glecaprevir/Pibrentasvir</u>	<u>Evet</u>	<u>Hayır</u>

\*Kombinasyon tedavisinde (RİB veya diğer DAA’lerle)

Ülkemizde kronik viral hepatitlerin tedavisinde Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ile Gastroenteroloji uzmanları yetkilendirilmiştir (bakınız: Sağlık Uygulama Tebliği). KHC tedaviden katkı payı ödemediği yararlanacak Sosyal Güvenlik Kurumuna (SGK) kayıtlı olanların tanımını da Maliye Bakanlığı Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ile yapmaktadır (24, 25).

Sonuç olarak ; KHC tedavisinde yeni jenerasyon DAA’lerin kullanıma girmesi ve hastaya ve genotipe göre uygun DAA seçimiyle %95-100 lere varan kür sağlanmış ve şu anda ülkemizde de geri ödeme almış olanlarla yapılan tedavilerle de aynı sonuçlara varıldığı kişisel deneyim ve konunun uzmanlarıyla yapılan toplantılarda ortaya konulmuştur. Diyaliz programındaki hastalar ve böbrek transplant hastalarındaki KHC tedavisinde de bazı DAA

kullanılmış (ombitasvir/parateprevir/ritonavir+dasabuvir, daklatasvir/asunaprevir ve elbasvir/grazoprevir) ve aynı sonuçlar alınmıştır.

## KAYNAKLAR

- 1-Ray SC and Thomas DL. Hepatitis C. In Principles and Practice of Infectious Diseases (Eds. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), Eighth Ed. Vol 2, Elsevier Saunders, Canada, 2015; p. 1904-1927.
- 2-Kupfer B. HCV Virology. In Hepatology: a clinical textbook (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wdemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlag, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 107-131.
- 3-Boesecke C, Wasmuth C. Hepatitis C. In Hepatology: a clinical textbook (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wdemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlag, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 55-66.
- 4-Taylan Özakın A, Güreser S, Karasartova D, Taşçı L, Boyacıoğlu Zİ ve KTM Çalışanları . VIII Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kongresi, 14-18 Aralık 2015; eds. Uluhan R, Emekdaş G, Heper Y, Bayık M. Yatay Ofset, Türk Kan Vakfı-Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği, 2015; s.380-1.
- 5-Türkiye’de Kızılay Kan Merkezi Dışındaki Kan Merkezi Kan Donör bağışçılarında Anti-HCV Pozitiflik Oranları (Yayınlanmamış Bilgi).
- 6-Mıstık R. Hepatit C virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi. Ed. Tabak F, Tosun S. İn.Viral Hepatit 2013, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul Tıp Kitabevi **2013**, s. **83-112**.
- 7-Gürbüz Y, Tosun S, Balık İ, ve ark. X.Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 1-4 Nisan 2010, Maritim Pine Beach Hotel –Antalya, Kongre Kitabı, 2010, s.107;
- 8-TÜRKHEP ÇALIŞMASI- TKAD verileri Tözün N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y ve ark.
- 9-Serdengeçti K ve ark. Registry of the Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey, Registry 2010.
- 10-Can A, Doğan E, Bayoğlu IV, et al. Multicenter epidemiologic study on HCC in Turkey. Asian Pac J Cancer Prew. 2014; 15: 2923-7.
- 11-Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınç A. Hepatit C genotiplerinin pirosekanslama ile belirlenmesi. Erciyes Tıp Derg 2011; 33:99-102.



12-Kirişçi Ö, Çalışkan A, Alkış Koçtürk S, Erdoğan P, Gül M. Kahramanmaraş İli HCV enfekte bireylerde genotip dağılımı ile genotipin HCV-RNA yükü ve ALT, AST ilişkisi. *Viral Hepatit Derg* 2013; 39: 67-70.

13-Ağca H, Mıstık R, Kazak E. Güney Marmara bölgesinde HCV genotiplerinin dağılımı. *J Clin Anal Med* 2015; 6:190-2.

14-Coşkun Y, Sayan M, Mıstık R, Dilek K. Hemodiyaliz olgularında HCV'nün genotipleri. *Viral Hepatit Derg* 2005;10:28.

15-Cornberg M, zu Siederdissen CH, Maasoumy B, Manns MP, Wedemeyer H. In *Hepatology: a clinical textbook* (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wdemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlag, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 253-321.

16-Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55, 1350-9.5.

17-McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1292-1303.

18-EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatology* 2011;55:245-64.

19-Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17 .

20-Berg T, Andreone P, Pol S, et al. Predictors of virologic response with telaprevir-based combination treatment in HCV genotype 1-infected patients with prior peginterferon/ribavirin treatment failure: post-hoc analysis of the phase III realize study. *Hepatology* 2011.

21-Roberts SK, Andreone P, Pol S, et al. Impact of anemia and ribavirin dose reduction on svr to a telaprevir-based regimen in patients with hcv genotype 1 and prior peginterferon/ribavirin treatment failure in the phase III realize study. *Hepatology* 2011;54:1007A-1008A.

22-Longe C, Sarrazin C. Hepatitis C: new drugs. In *Hepatology: a clinical textbook* (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wdemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlag, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 323-346.

23- [www.fda.gov/downloads/drugs](http://www.fda.gov/downloads/drugs)

24- [www.titk.gov.tr](http://www.titk.gov.tr)

25-[www.resmigazete.gov.tr](http://www.resmigazete.gov.tr) 25.03.2017