

BRIEF SUMMARY OF PRACTICE GUIDELINE

## 2017년 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인 소개: 2015년 가이드라인과 달라진 점을 중심으로

김경아

인제대학교 일산백병원 내과

### 2017 Korean Association for the Study of the Liver (KASL) Clinical Practice Guidelines of Chronic Hepatitis C: What's New?

Kyung-Ah Kim

Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

With the advent of highly effective direct-acting antiviral agents (DAA), the treatment of hepatitis C virus infections continues to change. The Korean Association for the Study of the Liver updated guidelines for the management of hepatitis C were revised in 2015 in accordance with the introduction of new DAA into practice and a results of domestic and overseas research in late 2017. More effective and convenient DAAs are also recommended for each genotype depending on the presence of cirrhosis and treatment experience. DAA treatment in patients with chronic kidney disease is feasible. The treatment guidelines for DAA failure are also presented. The guidelines need to be revised constantly as new drugs are developed and the results of clinical research and experience accumulate. (*Korean J Gastroenterol* 2018;71:315-318)

**Key Words:** Hepatitis C; Therapeutics; Direct-acting antiviral agents; Guideline

## 서론

최근 수년간 매우 효과적이고 부작용이 적은 경구약제인 direct acting antivirals (DAA)의 개발에 힘입어 C형간염의 치료는 획기적인 변화를 맞이하고 있다. 대한간학회는 2015년 C형간염 진료 가이드라인을 개정하였으나, 이후 새로운 약제가 개발되고 국내외 연구 결과가 축적됨에 따라 2017년 새로운 개정안을 제시하였다. 이 글에서는 2017년 개정된 C형간염 진료 가이드라인을 국내에서 흔한 유전자형인 유전자형 1형 및 2형을 중심으로 2015년 진료가이드라인과 비교하여 소개하고자 한다.

## 본론

### 1. 새로운 약제 소개

#### 1) Elbasvir/grazoprevir

HCV nonstructural protein 5A (NS5A) 억제제인 elbasvir와 NS3/4 단백질분해효소 억제제인 grazoprevir의 복합제이며, 식사와 무관하게 하루에 한 번 1정(elbasvir 50 mg, grazoprevir 100 mg)을 경구 투여한다. Child-Turcotte-Pugh (CTP) 분류 B 또는 C의 간경변증 환자에서 금기이며, 콩팥기능 장애 환자에서 약제 용량 조절 없이 투여한다. 투약 시 약물 상호작용에 대한 검토가 필요하다. 치료 8주째 약 1%에서

Received May 31, 2018. Revised June 8, 2018. Accepted June 8, 2018.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
Copyright © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김경아, 10380, 고양시 일산서구 주화로 170, 인제대학교 일산백병원 내과

Correspondence to: Kyung-Ah Kim, Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea.  
Tel: +82-31-910-7847, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: kakim@paik.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

ALT가 정상 상한치의 5배 이상 상승하였으므로 간기능 검사에 대한 모니터링이 필요하다.

## 2) Glecaprevir/pibrentasvir

NS5A 억제제인 pibrentasvir와 NS3/4 단백분해효소 억제제인 glecaprevir의 복합제이다. 식사와 함께 하루에 한 번 3정(1정 glecaprevir 100 mg, pibrentasvir 40 mg)을 경구 투여한다. CTP 분류 B 또는 C의 간경변증 환자에서 금기이며, 콩팥기능 장애 환자에서 약제 용량 조절 없이 투여한다. 투약 시 약물 상호작용에 대한 검토가 필요하며, 심각한 부작용은 드물다.

## 3) Sofosbuvir/velpatasvir

NS5A 억제제인 velpatasvir와 NS5B 중합효소 억제제인 sofosbuvir의 복합제이다. 하루 한 번 1정(sofosbuvir 400 mg, velpatasvir 100 mg)을 식사와 무관하게 경구 투여한다. CTP 분류 B 또는 C의 간경변증 환자에서 금기이다. 사구체 여과율 30-80 mL/min의 콩팥기능 장애 환자에서 약제의 용량 조절은 필요하지 않으나, 사구체 여과율 <30 mL/min 또는 혈액투석을 필요로 하는 콩팥기능 장애 환자에서는 금기이다. 아직 국내에 도입되지 않았다.

## 4) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

NS3/4A 단백분해효소 억제제인 voxilaprevir, NS5A 억제제인 velpatasvir와 NS5B 중합효소 억제제인 sofosbuvir의 복합제이다. 하루 한 번 1정(sofosbuvir 400 mg, velpatasvir 100 mg, voxilaprevir 100 mg)을 식사와 함께 경구 투여한다. CTP 분류 B 또는 C의 간경변증 환자에서 금기이다. 사구체 여과율 30-80 mL/min의 콩팥기능 장애 환자에서 약제의 용량 조절은 필요하지 않으나, 사구체 여과율 <30 mL/min

또는 혈액투석을 필요로 하는 콩팥기능 장애 환자에서는 금기이다. 아직 국내에 도입되지 않았다.

## 2. 만성 간염 및 대상성 간경변증의 치료

### 1) 유전자형 1형(Table 1)

유전자형 1b형의 치료는 기존의 권고안인<sup>1</sup> ledipasvir/sofosbuvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir, daclatasvir+sofosbuvir 및 daclatasvir+anunaprevir 요법 이외에 새로운 치료 약제인 elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir 및 sofosbuvir/velpatasvir 요법이 추가되었다.<sup>2</sup> 유전자형 1a형의 치료에도 새로운 약제인 elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir 및 sofosbuvir/velpatasvir 요법이 추가되었다. 페그인터페론 및 simeprevir 포함한 요법은 치료 권고안에서 제외되었다.

페그인터페론 치료 경험(이하 치료 경험)이 있는 유전자형 1b 및 1a형 간경변증 환자에서 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료에 비해 리바비린을 추가하거나 치료 기간을 24주 연장하였을 때 SVR률(sustained virologic response)이 더 높아<sup>3</sup> 기존의 12주 치료에서 리바비린 병합 12주 또는 24주 치료로 변경하였다. 치료 경험이 있는 유전자형 1a형 환자에서는 간경변증 유무에 상관 없이 리바비린을 추가하거나 치료 기간을 24주로 연장하도록 하였다. 치료 경험, 간경변증 및 human immunodeficiency virus 동시 감염이 없고 치료 전 HCV RNA <6,000,000 IU/mL인 유전자형 1형의 경우, ledipasvir/sofosbuvir 8주 치료가 12주 치료에 비하여 효과가 열등하지 않아서<sup>4</sup> 8주 치료를 고려할 수 있다. 유전자형 1b형에서 elbasvir/grazoprevir 12주 치료 후 SVR률은 97-99%로 간경변증, 치료 경험, resistance-associated substitution (RAS) 유무에 따른 차이가 없었다.<sup>5,6</sup> 유전자형 1a형에서는 el-

**Table 1.** Treatment of HCV Genotype 1 Infection in Chronic Hepatitis or Compensated Cirrhosis

	Treatment naive				PR experienced			
	Chronic hepatitis		Compensated cirrhosis		Chronic hepatitis		Compensated cirrhosis	
	1b	1a	1b	1a	1b	1a	1b	1a
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk/8wk <sup>a</sup>		12 wk		12 wk	12 wk±R/ 24 wk	12 wk±R/24 wk	
Elbasvir/grazoprevir	12 wk	12 wk (16 wk+R <sup>b</sup> )	12 wk	12 wk (16 wk+R <sup>b</sup> )	12 wk	12 wk (16 wk+R <sup>b</sup> )	12wk	12 wk (16 wk+R <sup>b</sup> )
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir	12 wk	12 wk+R	12 wk	24 wk+R	12 wk	12 wk+R	12 wk	24 wk+R
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk		12 wk+R/24 wk		12 wk		12 wk+R/24 wk	
Daclatasvir+asunaprevir	24 wk	-	24 wk	-	24 wk	-	24 wk	-
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk		12 wk		8 wk		12 wk	
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk		12 wk		12 wk		12 wk	

HCV, hepatitis C virus; PR, pegylated interferon alpha+ribavirin; wk, weeks; R, weight-based ribavirin; HIV, human immunodeficiency virus.

<sup>a</sup>Without liver cirrhosis, without HIV co-infection, and HCV RNA <6×10<sup>6</sup> IU/mL; <sup>b</sup>Presence of NS5A resistance-associated substitution.

**Table 2.** Treatment of HCV Genotype 2 Infection in Chronic Hepatitis or Compensated Cirrhosis

	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Sofosbuvir+R	12 wk	16 wk	12 wk	16-24 wk
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
PR	24 wk	24 wk	-	-

HCV, hepatitis c virus; R, weight-based ribavirin; wk, weeks; PR, pegylated interferon alpha+ribavirin 800 mg.

**Table 3.** Treatment of Decompensated Cirrhosis

	Genotype 1, 4, 5, 6	Genotype 2, 3
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk+R <sup>a</sup> /24 wk	
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk+R <sup>a</sup> /24 wk	12 wk+R <sup>a</sup> /24 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk

wk, weeks; R, weight-based ribavirin.

<sup>a</sup>ribavirin started from 600 mg/day.

basvir에 대한 RAS가 존재할 경우 SVR률이 58%로 낮아<sup>6</sup> 치료 전 NS5A RAS가 검출될 경우 리바리린을 추가하여 16주 치료하도록 권고하였다. 간경변증이 없는 유전자형 1형 환자에서 glecaprevir/pibrentasvir 8주 치료의 SVR률은 치료 경험에 관계 없이 99.1%였고, 간경변증이 있는 환자에서 glecaprevir/pibrentasvir 12주 치료의 SVR률은 치료 경험에 관계 없이 99.7%였다.<sup>7</sup> 유전자형 1형에서 sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료의 SVR률은 치료 경험 및 간경변증 유무와 무관하게 97-100%로 보고된다.

## 2) 유전자형 2형(Table 2)

기존의 sofosbuvir+ribavirin, daclatasvir+sofosbuvir 및 페그인터페론과 리바비린 병합요법 이외에 새로운 약제인 glecaprevir/pibrentasvir 및 sofosbuvir/velpatasvir 요법이 추가되었다. 간경변증이 없는 유전자형 2형 환자에서 glecaprevir/pibrentasvir 8주 치료의 SVR률은 치료 경험과 관계 없이 98%였고, 간경변증이 있는 환자에서 glecaprevir/pibrentasvir 12주 치료의 SVR률은 치료 경험과 관계 없이 99.5%였다.<sup>8</sup> Sofosbuvir/velpatasvir 12주 치료의 SVR률은 치료 경험 및 간경변증 유무와 관계 없이 99-100%로 보고된다.<sup>9</sup> 페그인터페론 치료 경험자에서 sofosbuvir+페그인터페론 치료법은 권고안에서 제외되었다.

## 3) 비대상성 간경변증 환자의 치료(Table 3)

단백분해효소 억제제를 포함한 요법은 간독성 위험 때문에 비대상성 간경변증에서는 금기이므로, sofosbuvir와 NS5A 억제제(즉, ledipasvir, daclatasvir, velpatasvir)의 병합요법

이 추천된다. 일반적으로 비대상성 간경변증 환자들에서 치료 성적이 만성 간염이나 대상성 간경변증 환자들에서보다 나쁘므로 리바비린을 추가하거나 치료 기간을 늘리도록 권고한다. 비대상성 간경변증 환자에서 DAA 치료 후, 약 50-80%의 환자에서 간기능의 호전을 기대할 수 있다. 호주에서 시행된 한 연구에서 model for end-stage liver disease (MELD) 점수 15점 이상인 비대상성 간경변증 환자 92명에게 daclatasvir와 sofosbuvir를 24주간 병합 치료하였을 때 간기능 호전을 보인 경우는 전체 환자 중 50%로 치료 전 MELD 점수 20점 미만인 환자에서만 이러한 간기능의 호전이 관찰되었다.<sup>10</sup> 이는 기저 MELD 점수가 20점 이상이면 항바이러스 치료 후에도 간기능 호전을 기대할 수 없음을 시사한다.

유전자형 1형에서 ledipasvir/sofosbuvir 12주(+리바비린) 또는 24주, daclatasvir+sofosbuvir 12주(+리바비린) 또는 24주 병합 요법, sofosbuvir/velpatasvir 12주(+리바비린) 또는 24주 요법이 권고되며 sofosbuvir+simprevir 병합 요법은 제외되었다. 유전자형 2형에서는 기존 권고안이던 daclatasvir+sofosbuvir 12주(+리바비린) 또는 24주 치료에 sofosbuvir/velpatasvir 12주(+리바비린) 또는 24주 요법이 추가로 권고된다. Sofosbuvir+리바비린 16-24주 요법은 SVR률이 낮아 권고안에서 삭제되었다.

## 4) 만성 콩팥병 환자의 치료

2015년 가이드라인과 동일하게 사구체 여과율 30-80 mL/min의 콩팥기능을 보이는 환자에서 현재 권고되는 DAA에 대한 약제 용량 조절은 필요하지 않으며, 사구체 여과율 60 mL/min 미만의 만성 콩팥병 환자에서는 페그인터페론 및 리바비린을 감량하고 부작용을 면밀히 관찰하여야 한다.<sup>1</sup> 2015년 가이드라인에서는 사구체 여과율 30 mL/min 미만의 만성 콩팥병 환자에서 안전하게 사용할 수 있는 DAA가 없었으나, 개정된 가이드라인에서는 elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir를 각 유전자형에 맞게 약제 용량 조절 없이 사용할 수 있도록 권고하였다.<sup>2</sup> Daclatasvir+asunaprevir 병합 요법 역시 사구체 여과율 30 mL/min 미만의 만성 콩팥병 환자에게 사용할 수 있으며, 투석을 하지 않는

경우 asunaprevir를 100 mg으로 감량하도록 하였다.

## 결 론

2017년 개정된 가이드라인에서는 새로운 약제들이 개발되고 국내에 도입됨에 따라 각 유전자형별 효과적인 DAA 요법의 종류가 늘었고, 효과가 낮거나 부작용이 심한 요법이나 국내 도입 가능성이 없는 약제는 삭제되었다. 비대상성 간경변증의 적응증도 좀 더 구체화되었으며 사구체 여과율 30 mL/min 미만의 만성 콩팥병 환자에서도 DAA 치료가 가능하게 되었다. 또한, 이 글에서는 소개하지 못하였으나 DAA 치료 실패자에서의 치료 권고안도 제시되었다. 그러나 권고안에 제시된 치료 약제가 아직 모두 국내에 도입된 것은 아니고 보험 급여 적용 등 해결해야 할 문제들도 있다. 향후 새로운 약제의 개발과 임상 연구 및 경험이 축적되면 C형간염 진료 가이드라인은 지속적으로 수정 혹은 개정되어야 하므로, 이에 대한 지속적인 관심이 필요하다.

## REFERENCES

1. Korean Association for the Study for the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. Clin Mol Hepatol 2016;22:76-139.
2. Yeon JE. Recent update of the 2017 Korean Association for the Study of the Liver (KASL) treatment guidelines of chronic hepatitis C: comparison of guidelines from other continents, 2017 AASLD/IDSA and 2016 EASL. Clin Mol Hepatol 2018 May 2. [Epub ahead of print]
3. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated safety and efficacy analysis. Hepatology 2015;62:79-86.
4. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 2014;370:1879-1888.
5. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, et al. Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. Gastroenterology 2017;152:164-175.e4.
6. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. Ann Intern Med 2015;163:1-13.
7. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. N Engl J Med 2018;378:354-369.
8. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:417-426.
9. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. N Engl J Med 2015;373:2599-2607.
10. McCaughan GW, Thwaites PA, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and daclatasvir therapy in patients with hepatitis C-related advanced decompensated liver disease (MELD  $\geq$  15). Aliment Pharmacol Ther 2018;47:401-411.