

REVIEW ARTICLE

2015년 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인 개정, 무엇이 달라졌는가? – 유전자 2, 3형 만성 C형간염의 치료

정영걸

고려대학교 의과대학 내과학교실, 고대안산병원 소화기내과

Renewed 2015 Clinical Practice Guidelines for Management of Hepatitis C by Korean Association for the Study of the Liver; What Has Been Changed? – Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 2 and 3

Young Kul Jung

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan, Korea

Ever since direct-acting antiviral agents (DAA) have been approved and released into the world, numerous studies on the efficacy, adverse effects and drug-drug interactions of interferon-free DAA combination therapy have been studied and published. With all oral DAA therapy showing sustained virological response rate of 80-90% with minimal adverse events, HCV eradication has now become a realistic goal. DAA combination treatments were approved and adapted to practice in Korea in 2015, and Korean Association for the Study of the Liver (KASL) has revised the guideline based on the systematic approach that reflects evidence-based medicine and expert opinions. In this article, new recommendations for treatment of chronic HCV genotype 2 and 3 infected patients will be introduced base on KASL practice guidelines for management of hepatitis C that has been updated in 2015. (*Korean J Gastroenterol* 2016;67:132-136)

Key Words: Antiviral agents; Evidence-based medicine; Genotype; Chronic hepatitis C

서 론

Direct-acting antiviral agents (DAA) 치료제가 나오기 이전, 유전자 2, 3형 만성 C형간염의 경우 peginterferon과 ribavirin으로 치료시 치료반응을 나타내는 지속 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)은 80-90%로 매우 효과적이었으며, 이는 서양인들을 대상으로 한 연구에서보다 10-20% 정도 높은 반응률을 보여주는 결과였다.¹⁻³ 하지만 역시 interferon에 의한 부작용인 백혈구 감소, 혈소판 감소, 몸살, 두통, 기침, 호흡곤란, 주사 부위 부작용 및 주사치료 거부

감 등은 늘 C형간염 치료 시에 치료 방해요소들로 작용하였고, 치료기간 역시 1, 4, 5, 6형 등의 다른 유전자형들에 비해 24주의 비교적 짧은 치료기간이었지만 상당한 부담으로 작용하였다.⁴⁻⁶

최근에 DAA 치료제가 출시되면서 다른 유전자형들과 마찬가지로 치료 패러다임에 전반적인 변화를 겪고 있다. 1세대 protease inhibitor의 경우 체외 실험에서 유전자 2, 3형에 항바이러스 효과가 좋아서 치료제로 시도되었다가 임상연구에서 치료효과가 떨어져서 치료제로 시도되지 않았으나,^{7,8} 이후 NS5A 혹은 NS5B 억제제의 경우 유전자형에 상관없이

© 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 © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정영걸, 15355, 안산시 단원구 적금로 123, 고려대학교 안산병원 소화기내과

Correspondence to: Young Kul Jung, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea. Tel: +82-31-412-7623, Fax: +82-31-412-5582, E-mail: 93cool@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

치료효과(pan-genomic virus suppression)가 증명되면서 본격적으로 C형간염 치료제로 임상에서 사용하게 되었다.^{9,10} 하지만, 유전자 3형이거나 간경변증을 동반한 환자의 경우 치료 효과가 떨어져, 치료기간을 연장하거나 두 가지 이상의 병합 치료가 필요하거나 기존 peginterferon 혹은 ribavirin과의 병합요법이 필요한 경우가 발생하였다.^{11,12} 하지만, 이 역시도 새로운 DAA 제제의 개발 및 새로운 DAA 제제 간의 병합요법 등을 통하여 peginterferon 치료가 필요 없는 치료방법들이 짧은 시간 내에 임상에 적용될 것으로 생각된다.

저자는 최근에 대한간학회에서 개정 편찬한 2015년 만성 C형간염 가이드라인을 중심으로, 현재 사용 가능한 약제들에서 유전자 2, 3형 만성 C형간염의 치료 변화를 살펴보고 앞으로의 치료 방향에 대해 전망해 보고자 한다.

본 론

1. 유전자 2형 만성 C형간염의 치료(Fig. 1, Table 1)

초치료 환자를 대상으로 sofosbuvir와 체중에 따라 조절된 ribavirin 병합 12주 요법과 기존의 peginterferon alfa와 ribavirin 병합 24주 요법과의 비교연구에서 SVR률은 각각 97% (68/70) 및 78% (52/67)로 sofosbuvir와 ribavirin 병합 12주 요법이 의미 있게 높았다.¹³ 또한 국내 환자 129명을 대상으로 한 12주 연구에서도 SVR률은 97%로 매우 좋은 결과를 보여주었다.¹⁴ 그렇지만, 대상성 간경변증이 있는 환자들에 대한 하위분석에서 비교적 낮은 SVR률을 보여서 주의를 요한다.^{13,15} 이전에 peginterferon과 ribavirin 병합치료에서 SVR

에 도달하지 않은 환자를 대상으로 sofosbuvir와 체중에 따라 조절된 ribavirin 병합 12주 치료로 재치료를 한 연구에서도 SVR률은 93% (68/73)로 매우 좋은 치료효과를 보였다.¹⁶ 하지만 재치료 환자를 대상으로 한 비슷한 다른 연구에서 간경변증이 있는 경우 SVR률은 12주와 16주 치료에서 각각 60%와 78%를 보여서, 일부 환자에서 치료효과가 낮아질 수 있음을 알 수 있었다.¹⁵ 따라서, sofosbuvir와 ribavirin 병합요법으로 치료 시에는 초치료 및 재치료 환자 모두 12주 요법을 추천하고, 대상성 간경변증을 동반한 경우에 16주 혹은 24주까지 치료기간 연장을 고려해 볼 수 있다.^{11,12}

HIV를 동반한 유전자 2형 만성 C형간염 환자를 대상으로 sofosbuvir와 daclatasvir 병합 12주 요법에 대한 연구가 있다. 치료환자의 수는 작지만 병합 12주 요법 치료시 SVR률은 100%를 보여주어서, DAA 제제만 병합하여 12주 치료가 가능함을 확인할 수 있었다. 이 연구들에서 재치료 혹은 간경변증을 동반한 경우에도 치료효과는 비슷하였다.^{17,18}

이전 peginterferon과 ribavirin 병합요법에 실패한 환자들에게 sofosbuvir 그리고, peginterferon과 체중에 따라 조절된 ribavirin을 병합한 12주 구제 치료를 고려해 볼 수 있다. Peginterferon 치료가 가능한 23명의 환자를 대상으로 한 연구에서 12주 치료의 SVR률은 96%였다.¹⁹

비대상성 간경변증 환자를 대상으로 한 연구는 매우 적어서 명확한 치료 기준은 없지만, Child-Pugh 등급 B 혹은 C인 유전자 2, 4, 6형 환자 9명을 대상으로 daclatasvir와 sofosbuvir 및 ribavirin 병합 12주 요법을 시행한 연구에서 SVR률은 89%를 보여서 필요 시 치료를 고려해 볼 수 있다.²⁰

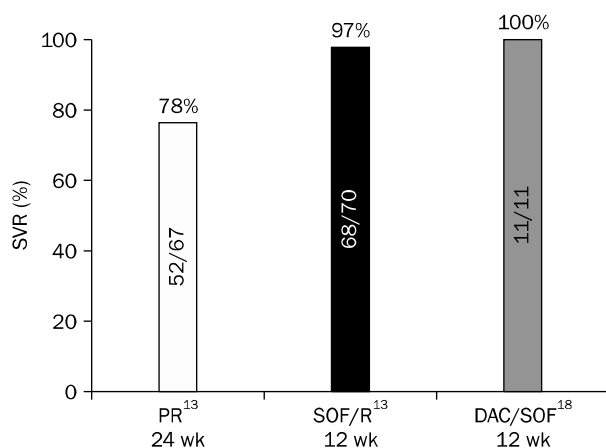


Fig. 1. Sustained virological response (SVR) of naïve treatment for chronic HCV genotype 2 infected patients. PR, peginterferon alfa-2a (180 µg subcutaneous/week) or peginterferon alfa-2b (1.5 µg subcutaneous/kg/week) and ribavirin; SOF, sofosbuvir 400 mg daily; R, ribavirin (weight-based dose [1,000 mg daily if < 75 kg; 1,200 mg daily if ≥ 75 kg]); DAC, daclatasvir 60 mg daily.

Table 1. Recommendations for Treatment of Chronic HCV Genotype 2 Infected Patients

Type	Recommendation (primary)	Alternative
Treatment-naïve		
Non-cirrhosis	SOF/R (12 wk)	DAC/SOF (12 wk)
Cirrhosis	SOF/R (16 wk)	PR (24 wk)
PR Treatment-experienced		
Non-cirrhosis	SOF/R (12 wk)	DAC/SOF (12 wk)
Cirrhosis	SOF/R (16-24 wk)	SOF/PR (12 wk)

This table is adapted from 2015 clinical practice guidelines: management of hepatitis C by Korean Association for the Study of the Liver.

SOF, sofosbuvir 400 mg daily; R, ribavirin (weight-based dose [1,000 mg daily if < 75 kg; 1,200 mg daily if ≥ 75 kg]); DAC, daclatasvir 60 mg daily; PR, peginterferon alfa-2a (180 µg subcutaneous/week) or peginterferon alfa-2b (1.5 µg subcutaneous/kg/week) and ribavirin.

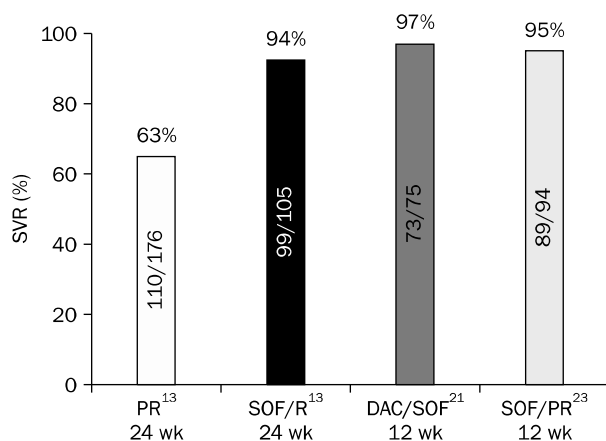


Fig. 2. Sustained virological response (SVR) of naïve treatment for chronic HCV genotype 3 infected patients. PR, peginterferon alfa-2a (180 µg subcutaneous/week) or peginterferon alfa-2b (1.5 µg subcutaneous/kg/week) and ribavirin; SOF, sofosbuvir 400 mg daily; R, ribavirin (weight-based dose [1,000 mg daily if < 75 kg; 1,200 mg daily if ≥ 75 kg]); DAC, daclatasvir 60 mg daily.

2. 유전자 3형의 치료(Fig. 2, Table 2)

초치료 유전자 3형 만성 C형간염 환자를 대상으로 유전자 2형과 마찬가지로 sofosbuvir와 체중에 따라 조절된 ribavirin 병합 12주 요법과 기존의 peginterferon과 ribavirin 병합 24주 요법과의 비교연구를 시행하였고, 그 결과 SVR률은 각 56%와 63%로 치료기간은 DAA 제제가 짧았지만 치료효과는 두 군 간에 통계적인 차이가 없었다.¹³ 105명의 환자를 대상으로 sofosbuvir와 ribavirin 병합요법을 24주로 늘려서 치료한 결과 SVR률은 94%로 치료효과가 높아졌고, 간경변증 환자에 대한 치료효과는 차이가 없었다.¹⁶ 하지만, 기존에 peginterferon과 ribavirin 병합요법에 실패한 환자들을 sofosbuvir와 ribavirin 병합 24주 요법으로 치료했을 때 SVR률은 85% (213/250)로 치료효과는 높아졌지만 초치료 환자에 비해 다소 낮은 SVR률을 보였고, 간경변증 동반 환자들에 대한 하위분석을 시행하였을 때 SVR률은 62%로 유의하게 낮아서, 과거 peginterferon과 ribavirin 치료에 실패한 경험이 있고 간경변증을 동반한 환자에게 위 치료는 추천되지 않는다.^{15,16}

유전자 3형 환자에게 sofosbuvir와 daclatasvir 병합 12주 요법의 경우, 간경변증이 없는 초치료 환자 75명을 대상으로 한 연구에서 SVR률은 97%의 좋은 치료효과를 보였다.²¹ 하지만, 간경변증을 동반한 환자에서는 SVR률이 58%로 낮아서 치료기간의 연장이나 ribavirin 추가요법 등이 필요함을 알 수 있었다. 최근 유럽 코호트 연구에서 간경변증을 동반한 환자의 경우 치료기간을 24주로 연장하고 필요시 ribavirin 추가 치료를 시행한 결과 SVR률이 88%로 향상되어, 위와 같은 환자들은 치료기간의 연장과 필요시 ribavirin 추가 치료를 권고

Table 2. Recommendations for Treatment of Chronic HCV Genotype 3 Infected Patients

Type	Recommendation (primary)	Alternative
Treatment-naïve		
Non-cirrhosis	DAC/SOF (12 wk)	SOF/R (24 wk)
Cirrhosis	DAC/SOF±R (24 wk)	SOF/PR (12 wk) PR (24 wk)
PR Treatment-experienced		
Non-cirrhosis	DAC/SOF (12 wk)	SOF/R (24 wk, non-cirrhosis only)
Cirrhosis	DAC/SOF±R (24 wk)	SOF/PR (12 wk)

This table is adapted from 2015 clinical practice guidelines: management of hepatitis C by Korean Association for the Study of the Liver.

DAC, daclatasvir 60 mg daily; SOF, sofosbuvir 400 mg daily; R, ribavirin (weight-based dose [1,000 mg daily if < 75 kg; 1,200 mg daily if ≥ 75 kg]); PR, peginterferon alfa-2a (180 µg subcutaneous/week) or peginterferon alfa-2b (1.5 µg subcutaneous/kg/week) and ribavirin.

하였다.²²

Peginterferon 치료가 가능한 환자들을 대상으로 sofosbuvir와 peginterferon과 ribavirin 병용 12주 요법을 연구하였는데, 대상은 주로 간경변증을 동반하거나 예전 peginterferon과 ribavirin 치료에 실패한 환자를 선정하였다. 초치료 환자 94명을 대상으로 시행한 병합치료 12주 SVR률은 95%, 과거 치료에 실패한 환자 87명을 대상으로 시행한 병합치료 12주 SVR률은 91%로 좋은 치료효과를 보여주었고, 간경변증이 있는 경우의 SVR률도 91%로 치료효과에 차이는 없어서 치료효과가 떨어질 것으로 예상되는 환자에게 권고할 수 있겠다.^{19,23}

결론

Peginterferon과 ribavirin을 주된 치료제로 사용하던 때에 치료에 반응이 나쁠 것이 예상되는 환자들의 임상적 특징은 IL28B SNP T allele, 유전자형 1형, 치료 전 혈청에서 HCV RNA 농도가 높은 경우, 진행된 간섬유화, 고령 및 비만 등이 있었다.^{24,25} 그러나 DAA 치료제가 보편화된 최근에는 유전자형 3형, 기존 치료에 실패한 환자, 그리고 간경변증의 동반 여부가 치료효과를 떨어뜨리는 대표적인 요인들이다.^{11,12} 치료의 경향은 DAA 제제를 기전이 다른 2개 이상의 병합요법으로 사용하는 방향, 치료기간을 단축하는 방향, 그리고 되도록이면 부작용이 많은 peginterferon은 쓰지 않는 방향으로 치료 가이드라인을 권고하고 있다.^{11,12,26} 따라서 최근에 개정된 2015년 C형간염에 대한 대한간학회 가이드라인은 유전자 2형에서는 sofosbuvir와 ribavirin 병합 12주 요법 혹은 so-

fosbuvir와 daclatasvir 병합 12주 요법을 권고하고, 유전자 3형에서는 sofosbuvir와 ribavirin 병합 24주 요법 또는 sofosbuvir와 daclatasvir 병합 12주 요법, 혹은 sofosbuvir와 peginterferon과 ribavirin 병합 12주 요법을 1차 치료로 권고하고 있다. 그리고 치료반응이 나쁠 것으로 예상되는 환자들은 치료기간을 늘리거나, peginterferon 또는 ribavirin을 병합하여 치료효과를 높이는 방법을 또한 권고하고 있다.

DAA 제제가 계속 개발되면서, 앞으로 유전자형에 상관없고, interferon을 쓰지 않으며, 경구용 복합제제의 형태로 개발되어서 임상가에게 간편한 치료 솔루션을 제공할 것으로 기대된다. 앞으로의 연구결과에 따라서 가이드라인은 지속적으로 수정 혹은 개정되어야 하므로, 이에 대한 지속적인 관심이 필요하다 하겠다.

REFERENCES

1. Park SH, Park CK, Lee JW, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Korea: a multi-center, retrospective observational study. *Gut Liver* 2012;6:98-106.
2. Jin YJ, Lee JW, Lee JI, et al. Multicenter comparison of PEG-IFN α 2a or α 2b plus ribavirin for treatment-naïve HCV patient in Korean population. *BMC Gastroenterol* 2013;13:74.
3. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al; ACCELERATE Investigators. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-134.
4. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, et al; NORDynamic Study Group. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology* 2008;47:1837-1845.
5. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
6. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350-1359.
7. Foster GR, Hézode C, Bronowicki JP, et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011;141:881-889.e1.
8. Silva MO, Treitel M, Graham DJ, et al. Antiviral activity of boceprevir monotherapy in treatment-naïve subjects with chronic hepatitis C genotype 2/3. *J Hepatol* 2013;59:31-37.
9. Ludmerer SW, Graham DJ, Boots E, et al. Replication fitness and NS5B drug sensitivity of diverse hepatitis C virus isolates characterized by using a transient replication assay. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2059-2069.
10. Svarovskaia ES, Dvory-Sobol H, Parkin N, et al. Infrequent development of resistance in genotype 1-6 hepatitis C virus-infected subjects treated with sofosbuvir in phase 2 and 3 clinical trials. *Clin Infect Dis* 2014;59:1666-1674.
11. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199-236.
12. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932-954.
13. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
14. Kao JH, Ahn SH, Chien RN, et al. 98% SVR12 in Korean and Taiwanese patients with chronic genotype 2 HCV infection receiving 12 weeks of sofosbuvir plus ribavirin: Results from an international, multicenter phase 3 study. *J Hepatol* 2015;62:S638.
15. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-1877.
16. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al; VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993-2001.
17. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al; A444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-221.
18. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al; ALLY-2 Investigators. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:714-725.
19. Foster GR, Pianko S, Brown A, et al; BOSON Study Group. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology* 2015;149:1462-1470.
20. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir With Sofosbuvir and Ribavirin for HCV Infection With Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplant Recurrence. *Hepatology* 2016. [Epub ahead of print]
21. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al; ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127-1135.
22. Hezode C, De Ledinghen V, Fontaine H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with Hcv genotype 3 infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program. *J Hepatol* 2015;62:S265.
23. Foster GR, Pianko S, Cooper C, et al. Sofosbuvir plus peg-IFN/RBV for 12 weeks vs sofosbuvir/RBV for 16 or 24 weeks in genotype 3 HCV-infected patients and treatment-experienced cirrhotic patients with genotype 2 HCV: the BOSON Study. *J Hepatol* 2015;62:S259.
24. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:89-136.
25. Jung YK, Kim JH, Ahn SM, et al. Role of interleukin 28B-related gene polymorphisms in chronic hepatitis C and the response to antiviral therapy in Koreans. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:644-

650.

26. Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines

from the Canadian Association for the Study of the Liver. Can J Gastroenterol Hepatol 2015;29:19-34.