



Kronik hepatit C tedavisinde sona mı gelindi? Tek merkez deneyimi

Has the treatment of chronic hepatitis C come to an end? Single center experience

İD Bülent ALBAYRAK¹, İD Harun YETİMOĞLU¹, İD Murat ALTUNOK²

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

Giriş ve Amaç: Direkt etkili antiviral kombinasyonlarının, klinik çalışmalarda kronik hepatit C virüsü enfeksiyon yükünü azaltmada oldukça etkili olduğu gösterilmiştir ve Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği tedavi kılavuzları tarafından da tavsiye edilmektedir. Merkezimizde en önemli sağlık sorunlarından biri olan kronik hepatit C virüsü enfeksiyonunda güncel tedavide kullanılan Glecaprevir/Pibrentasvir tedavi rejiminin sonuçlarını sunmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde tedavi naif kronik hepatit C enfeksiyonu tanısı ile 8 hafta Glecaprevir/Pibrentasvir tedavisi verilen ve tedaviyi tamamlayan 47 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hepatit C virüsü genotip alt tipi, HCV-RNA düzeyi temelinde demografik ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Tedaviyi tamamlayan hastaların tedavi başlangıç, 12. hafta, tedavi sonu HCV-RNA düzeyleri kaydedildi. Tedavi sonrası 12. hafta HCV-RNA düzeyi kalıcı viral yanıt değerlendirilmesinde kullanıldı. **Bulgular:** Glecaprevir/Pibrentasvir tedavisi alan 47 hastanın yaş ortalaması 57.64 ± 15.71 olup, 20'si (%42.62) kadın 27'si (%57.4) erkek idi. Başlangıç HCV-RNA düzeyi 6.65 ± 6.77 log IU/ml olarak saptandı. Tedavi bitimini takiben 12. haftada kontrole gelen tüm hastaların HCV-RNA düzeyleri negatif olarak ölçüldü. Bu hastalarda tedaviyi kesmeyi gerektirecek herhangi bir yan etki gözlenmedi. **Sonuç:** Hepatit C virüsü enfeksiyonunda Glecaprevir/Pibrentasvir tedavi sonuçlarına ilişkin Türkiye'den bir merkezden gerçek yaşam verileri bildirilmiştir. Sonuç olarak, yüksek tedavi başarısı ve düşük yan etki profiline sahip ikinci kuşak ilaçlar ile kronik hepatit C virüsü enfeksiyonunda eradikasyon mümkün gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit C, güncel tedavi, kalıcı virolojik yanıt

Background and Aims: Direct-acting antiviral combinations have been shown to be highly effective in reducing the burden of chronic hepatitis C virus infection in clinical studies and are recommended by the European Association for the Study of the Liver treatment guidelines. We aimed to present the results of the Glecaprevir/Pibrentasvir treatment regimen used in the current treatment of chronic hepatitis C virus infection, which is one of the most important health problems in our center. **Materials and Methods:** This study included 47 patients who were diagnosed with chronic hepatitis C virus infection and were given Glecaprevir/Pibrentasvir treatment for 8 weeks and completed the treatment at the gastroenterology clinic of Atatürk University Research Hospital. Demographic and laboratory data of the patients were evaluated based on age, gender, hepatitis C virus subtype, and HCV-RNA level. HCV-RNA levels at treatment initiation, week 12, and end of treatment were recorded for patients who completed treatment. The HCV-RNA level at week 12 post-treatment was used to assess sustained virologic response. **Results:** The mean age of 47 patients receiving Glecaprevir/Pibrentasvir treatment was 57.64 ± 15.71 years, 20 (42.62%) were female and 27 (57.4%) were male. The initial HCV-RNA level was determined as 6.65 ± 6.77 log IU/ml. HCV-RNA levels of the patients who came for follow-up at the end of treatment 12th week were measured as negative. No side effects that would cause discontinuation of treatment were observed in these patients. **Conclusion:** Real-life data on the Glecaprevir/Pibrentasvir treatment protocol in hepatitis C virus infection have been reported. As a result, eradication of chronic hepatitis C virus infection seems possible with second-generation drugs with high treatment success and low side effect profiles.

Key words: Chronic hepatitis C, current treatment, sustained virological response

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV), siroz, dekompanse karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinoma (HCC)

ile sonuçlanan ilerleyici karaciğer hasarıyla birlikte akut ve kronik hepatite neden olabilen hepatot-

ropik bir RNA virüsüdür. 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bir halk sağlığı tehdidi olarak HCV enfeksiyonunun 2030 yılına kadar ortadan kaldırılması çağrısında bulundu. Bazı ilerlemele-
re rağmen, 2020'de tahminen 57 milyon kişi HCV enfeksiyonuyla enfektedir ve yılda 300.000 kişi HCV'ye bağlı nedenlerle kaybedilmektedir. Direkt etkili antiviral (DEA) ilaçlarla tedavinin geliştirilmesi ve takiben tedavide ne derece etkin olduklarının gösterilmesi HCV eliminasyonunu gündeme getirirse de eliminasyon için basitleştirilmiş ve genişletilmiş HCV taraması, tedaviye erişimin artırılması ve HCV bulaşını önleme stratejilerine acilen ihtiyaç duyulmaktadır (1).

Direkt etkili antiviral tedavi kombinasyonlarının, klinik çalışmalarda kronik HCV enfeksiyon yükünü azaltmada oldukça etkili olduğu gösterilmiştir ve Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL) tedavi kılavuzları tarafından da tavsiye edilmektedir (2). Böylece, tedavisi zor bir hastalığın hızlı, basit, güvenli ve etkin bir tedavisi sağlanmıştır. Yapılan çalışmalara göre kronik hepatit C tedavisinde hastaların $> 90\%$ 'ında kalıcı virolojik yanıt elde edilmesi ile HCC gelişme riskinde 70% azalma ve karaciğer kaynaklı ölüm ve karaciğer naklinde 90% azalma sağlanmıştır (3).

Biz de merkezimizde en önemli sağlık sorunlarından biri olan kronik HCV enfeksiyonunda günlük tedavide kullanılan Glecaprevir/Pibrentasvir (GLP/PIB) tedavi rejiminin sonuçlarını sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde tedavi naif kronik hepatit C enfeksiyonu tanısı ile 8 hafta Glecaprevir/Pibrentasvir (GLP/PIB) tedavisi verilen ve tedaviyi tamamlayan 47 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, HCV alt tipi, HCV-RNA düzeyi temelinde demografik, laboratuvar verileri

değerlendirildi. HCV enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozu olan ve tedaviyi tamamlamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Tedaviyi tamamlayan hastaların tedavi başlangıç, 12. hafta, tedavi sonu HCV-RNA düzeyleri kaydedildi. Tedavi sonrası 12. hafta HCV-RNA düzeyi kalıcı viral yanıt değerlendirilmesinde kullanıldı. Çalışma için Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.03.2024 tarih ve 179 sayılı kararı ile onay alındı.

İstatiksel Yöntemler

Verilerin analizi için IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Araştırmanın istatistiksel analizinde sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri tanımlandı. Grupların genel özellikleri ve demografik özellikleri Frekans (Tanımlayıcı analiz: tek değişken için frekans analizi) analizi ile belirlendi. Verilerdeki bulgular Kolmogorov-Smirnov (K-S) testine göre normal dağılım göstermediğinden parametrik olmayan testler uygulandı. İkili karşılaştırmalarda, iki bağımsız grubun ortalama karşılaştırmaları için Bağımsız Örneklem t-Testi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde ki-kare testi kullanıldı. Çalışmanın tamamında $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

GLP/PIB tedavisi alan 47 hastanın yaş ortalaması 57.64 ± 15.71 olup, 20'si (42.62%) kadın, 27'si (57.4%) erkek idi. Başlangıç HCV-RNA düzeyi 6.65 ± 6.77 log IU/ml olarak saptandı. Hastaların 4'ü (8.5%) genotip 1a, 37'si (78.7%) genotip 1b, 3'ü (6.4%) genotip 3a, 3'ü (6.4%) genotip 3b idi. Hastaların tamamına GLP/PIB tedavisi verildi. 12. hafta sonu takibe gelen hastaların HCV-RNA düzeyleri negatif olarak ölçüldü. Bu hastalarda tedaviyi kesmeyi gerektirecek herhangi bir yan etki gözlenmedi. Kalıcı virolojik cevap sağlanan hastala-

Tablo 1 Hastaların genel özellikleri

		N = 47
Yaş	Ortalama ± SS (min - max)	57.64 ± 15.71 (29 - 88)
Cinsiyet	Kadın n (%)	20 (42.62)
	Erkek n (%)	27 (57.4)
HCV alt tipi	Tip 1a n (%)	4 (8.5)
	Tip 1b n (%)	37 (78.7)
	Tip 3a n (%)	3 (6.4)
	Tip 3b n (%)	3 (6.4)
Başlangıç HCV RNA (log IU/ml)	Ortalama ± SS (min - max)	6.65 ± 6.77 (3.43-7.38)
12. Hafta HCV RNA (log IU/ml)	Ortalama ± SS (min - max)	0 ± 0 (0 - 0)
Tedavi sonrası takip süresi	Ortalama ± SS (min - max)	41.26 ± 29.90 (12 - 136)

rın tedavi sonrası takiplerinde, HCV-RNA'nın en uzun süre negatif bulunduğu zaman noktası 136. haftada kaydedildi. Tedavi sonrası ortalama takip ve HCV-RNA ölçüm süresi 41.26 ± 29.90 hafta idi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Kronik HCV enfeksiyonu, tüm dünyada karaciğer ilişkili ölümlerin önde gelen sebeplerinden biridir ve birçok ülkede karaciğer nakline gidişin birincil nedenidir. HCV enfeksiyonu prevalansı bazı ülkelerde hala yüksektir ve bu ülkelerde, güvenli ve etkili tedavi seçeneklerine erişim önemlidir. Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB), çeşitli hasta popülasyonlarında HCV için kılavuzlarda önerilen, güvenli ve etkili bir tedavi seçeneğidir, non-sirotik vakalarda 8 hafta uygulanmaktadır. Antiviral tedavinin temel amacı virüsü yok etmektir. Son yıllarda, pangenomik özelliklere sahip ve çok iyi tolere edilebilen yeni ve daha etkili DEA ilaçlarının kullanımı hızla artmıştır. Bu ilaçlar, hepatit C tedavisinde kalıcı virolojik yanıt oranlarını %100'e kadar artırabilir. Ayrıca, bu ilaçlar daha kısa te-

davi süreleri ve daha az yan etki ile yeni tedavi seçenekleri sunmaktadır (4,5).

Ülkemizde yaklaşık 700 000 HCV hastası olduğu tahmin edilmektedir. HCV'nin spesifik yapısal olmayan proteinlerini hedef alan ve böylece viral replikasyonu ve enfeksiyonu bozan direk etkili antiviral ilaçların piyasaya sürülmesi ile HCV enfeksiyonu tedavisinde devrim gerçekleşmiştir. Son derece etkili, iyi tolere edilen, tamamen oral olarak uygulanan bu ajanlar HCV ile enfekte hastaların büyük çoğunluğu için tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur. Kronik hepatit C hastalarında antiviral tedavinin amacı, tedavinin tamamlanmasından 12 hafta sonra serumda saptanamayan HCV-RNA seviyesi olarak tanımlanan kalıcı virolojik yanıtın elde edilmesidir. Kalıcı virolojik cevap sağlandığı zaman karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom gelişmesi önlenmiş olacaktır. Tedavi rejimi seçiminde, HCV genotipi siroz varlığı, tedavi geçmişi gibi parametreler dikkate alınmalıdır. Pangenotipik HCV tedavi rejimlerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, tedavi öncesi HCV genotip tayini gereklilik olmaktan çıkmıştır. Bu nedenle direkt etkili antiviral ilaçlar genotip tayini yapılmadan kullanılabilir (4,6,7).

Türkiye’de Hepatit C virüsü (HCV) prevalansı yaklaşık %1 olup, geleneksel olarak genotip 1 baskın tiptir. Ancak bölgede artan insan göçü hareketliliği enfeksiyonun epidemiyolojisini etkilemektedir. Genotip 1b baskınlığının devam etmesine rağmen bölgemizde HCV genotiplerinin dağılım ve prevalansının esas olarak göç ve intravenöz ilaç kullanımı gibi geleneksel olmayan risk faktörlerine sahip hastaların sıklığının artması nedeniyle değiştiğini göstermiştir (8). HCV enfeksiyonu, ülkemizde olduğu gibi Avrupa’da önemli bir halk sağlığı sorunudur ve artan düzeyde karaciğere bağlı morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Hem ABD hem de Avrupa’daki genotipik dağılıma benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların büyük çoğunluğu genotip 1 idi. Genotip 1 varlığının daha şiddetli karaciğer hastalık gelişme riski ve daha sık hepatoselüler kanser gelişimiyle ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (9,10).

Kronik hepatit C, hepatik ve ekstrahepatik belirtileri olan sistemik bir hastalıktır ve HCV ile enfekte hastalarda enfekte olmamış kişilere kıyasla daha yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Özellikle uyuşturucu kullananlar olmak üzere riskli gruplarda tarama yapılarak enfekte kişilerin tedavi edilmesi bu nedenle önemlidir. Ancak dirençle ilişkili mutasyonlar az sayıda hastada bu tedavilerin başarısız olmasına neden olabilir. Ayrıca antiviral tedavinin yüksek maliyeti nedeniyle hastaların bu ilaçları planlandığı şekilde kullanması önemlidir (11-14).

Çalışmamızda karaciğer siroz bulgusu olmayan tedavi naif hastalarda, EASL kılavuzunun basitleştirilmiş tedavi önerileri doğrultusunda pangenotipik Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) tedavisi 8 hafta uygulanmıştır. Böylece Erzurum ve çevresindeki kronik hepatit C hastalarındaki kalıcı virolojik yanıt oranının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız bulguları literatürdeki diğer çalışmaların bulgularına benzer şekildeydi. Bu çalışma ile tedavi naif, siroz bulgusu olmayan kronik hepatit C hastalarının tedavisinde GLE/PIB kombinasyon tedavisi ile %100 viral yanıt elde edilmiştir.

Bu çalışmada HCV enfeksiyonunda GLE/PIB tedavi protokolüne ait gerçek yaşam verileri bildirilmiştir. Sonuç olarak, yüksek tedavi başarısı ve düşük yan etki profiline sahip ikinci kuşak DEA ilaçlar ile kronik HCV enfeksiyonunda eradikasyon mümkün gözükmemektedir. Çalışmamız ile GLE/PIB tedavisinde elde edilen kalıcı virolojik yanıt sonrası uzun süreli takipte bu yanıtın kalıcılığı da gösterilmiştir.

Etik Kurul: Bu çalışma için Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 29.03.2024 tarih ve 179 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finans Beyanı: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Martinello M, Solomon SS, Terrault NA, Dore GJ. Hepatitis C. Lancet. 2023;402(10407):1085-96.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair;; EASL Governing Board representative;; Panel members:.. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series*. J Hepatol. 2020;73(5):1170-218.
- Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. BMC Infect Dis. 2012;12(Suppl. 2):S2
- Huff J, Andersen R. Glecaprevir/Pibrentasvir: The First 8-Week, Pangenotypic HCV Treatment Regimen for Patients 12 Years of Age and Older. Ann Pharmacother. 2020;54(3):262-76.
- González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. World J Gastroenterol. 2016;22(4):1421-32.

6. Schneider MD, Kronenberger B, Zeuzem S, Sarrazin C. Treatment of hepatitis C. *Internist (Berl)*. 2015;56(4):391-405.
7. Aygen B, Keten D, Akalın H, et al. Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. *Klinik Dergisi* 2014;27(Özel Sayı 1):19-39.
8. Çetin Duran A, Kaya Çetinkaya Ö, Sayiner AA, et al. Changes on Hepatitis C virus genotype distribution in Western Turkey: Evaluation of twelve-year data. *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(2):128-35.
9. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological update in Europe. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:53.
10. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):161-76.
11. Hollande C, Parlati L, Pol S. Micro-elimination of hepatitis C virus. *Liver Int*. 2020;40(Suppl 1):67-71.
12. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, et al. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):773-83.
13. Applegate TL, Fajardo E, Sacks JA. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(2):425-45.
14. Krarup H. [Diagnostics of hepatitis C] [Article in Danish]. *Ugeskr Laeger*. 2021;183(46): V05210420.