

Kronik Hepatit C Tedavisinde Direkt Etkili Antiviral Ajanların Tedavi Yanıtının Gerçek Yaşam Verileri: Tek Merkez Çalışması

The Real-World Outcomes of Virologic Response of Treatment with Direct Acting Antiviral Agents of Chronic Hepatitis C: Single Center Study

Özlem Özer Çakır

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, Antalya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Özlem Özer Çakır

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, Kestel Yerleşkesi, Alanya, Antalya

T: +90 242 510 61 35 E-mail: tansozlem@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 26.05.2019 Kabul Tarihi / Accepted: 09.08.2019

Orcid:

Özlem Özer Çakır: <https://orcid.org/0000-0002-5916-8049>

Öz

Amaç	Kronik Hepatit C tedavisinde ülkemizde Haziran 2016'dan beri kullanıma giren direkt etkili antiviral ajanların tedavi yanıtlarının gerçek yaşam verilerini sunarak, bu tedavilerin etkinliğini araştırmayı amaçladık. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):455-463)
Gereç ve Yöntemler	Temmuz 2017 ile Eylül 2018 tarihleri arasında Kronik Hepatit C hastalığı için direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi olan hastaların retrospektif olarak tedavi yanıtları incelendi. Hastaların klinik, demografik özellikleri, tedavi sırasındaki yan etkiler, 4. 12. ve 24. hafta HCV RNA seviyeleri hastane veri tabanından kaydedildi.
Bulgular	Araştırma popülasyonu (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir (OPrD) kullanılan 7 hasta (%36,8) ve (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + Ribavirin (OPrD+rib) kullanılan 12 hasta (%63,2) olmak üzere toplam 19 Kronik Hepatit C hastasından oluştu. Hastaların yaş aralığı 20-69 yıl olup ortalaması 43,8±13,6 yıl ve %57,9'u (n:11) erkek idi. Hastaların %42,1'inde (n:8) genotip 1a, %36,8'inde (n:7) genotip 1b ve %21,1'inde (n:4) genotip 4 idi. OPrD kullanan hastalarda 4. haftada RNA düzeyi 0 olan hasta oranı %28,6 ve <12 IU/ml'nin altında olan hasta oranı %42,9 idi, 12. ve 24. haftada hastaların tamamında RNA düzeyi 0 idi (p<0,001). OPrD+rib kullanan hastalarda 4. haftada RNA düzeyi 0 olan hasta oranı %58,3 ve <12 IU/ml'nin altında olan hasta oranı %33,3 idi, 12. ve 24. haftada ise hastaların tamamında RNA düzeyi 0 idi (p<0,001).
Sonuç	Kronik Hepatit C tedavisinde direkt etkili antiviral ajanların kalıcı viral yanıt oranı gerçek yaşam verilerimizde %100 olup, iyi tolere edilebilen ilaçlardır.
Anahtar Kelimeler	Direkt etkili antiviral ajanlar; kronik hepatit C; kalıcı virolojik yanıt; gerçek yaşam verileri

Abstract

Objective	We aimed to investigate the efficacy of the treatment which is a direct acting antiviral agent currently offering real-life data and exists since June 2016 in our country against Chronic Hepatitis C. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):455-463).
Materials and Methods	Patients with chronic hepatitis C treated with new direct acting antiviral agents were retrospectively evaluated for sustained virologic response in our university affiliated hospital between July 2017 and September 2018. Clinical and demographic characteristics of patients, side effects during treatments, 4., 12. and 24th weeks HCV RNA levels were recorded from the hospital database.
Results	A total of 19 chronic hepatitis C patients were included in our study (7 patients (36.8%) using (Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir) + Dasabuvir (OPrD) and 12 patients (63.2%) using (Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir) + Dasabuvir + Ribavirin) (OPrD+rib). The age range of the patients was 20-69 years, the mean age of the patients was 43.8 ± 13.6 years and 57.9% of the patients were male (n: 11). The genotypes determined in our patients were, genotype 1a in 42.1% (n: 8), genotype 1b in 36.8% (n: 7), and genotype 4 in 21.1% (n: 4). Patients treated with OPrD had a RNA level of 0 at week 4 with a rate of 28.6% and RNA level of <12 IU/ml with a rate of 42.9%. All of these patients had HCV RNA level of 0, at weeks 12 and 24 (p <0.001). Patients treated with OPrD+rib had a RNA level of 0 at week 4 with a rate of 58.3% and RNA level of <12 IU/ml with a rate of 33.3%. HCV RNA level was 0 in all of the patients at 12th and 24th weeks in patients treated with OPrD+rib (p <0.001).
Conclusion	Treatment with direct-acting antiviral agents is well tolerated and treatment of chronic hepatitis C with these agents provide sustained virologic response rate is 100% in our real-world outcomes.
Keywords	Direct acting antiviral agents; chronic hepatitis C; sustained virologic response; real-world outcomes

GİRİŞ

Hepatit C virüs enfeksiyonu tüm dünyada kronik karaciğer hastalıklarının ana nedenlerinden biridir. Karaciğer hasarı minimal histolojik değişikliklerden, ileri derece fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinoma kadar değişiklik gösterebilir. Tüm dünyada yaklaşık 71 milyon insan kronik hepatit C enfeksiyonuyla enfektedir.^{1,2} Ülkemizde ise yaklaşık 600-700 bin kişi hepatit C ile enfektedir.³ Kronik Hepatit C'nin tedavisinde son zamanlarda yeni tedavi rejimlerinin gündeme gelmesi ile interferonsuz, iyi tolere edilebilen, tedavi yanıt oranı yüksek oral rejimler mevcut hale gelmiştir. Daha iyi tolere edilebilen, daha etkili direkt etkili antiviral ajanlar; sofosbuvir, ledipasvir/ sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir ve dasabuvir'dir. Sonuç olarak, kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastaların çoğunluğu bu oral ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.⁴⁻⁶ Türkiye'de bu ilaçların mevcudiyeti ve sağlık uygulama tebliğati kapsamında geri ödemeye girişi Haziran 2016 yılında olmuştur.

Ülkemizde gerçek yaşam verileri kısıtlı sayıda olup, çalışmamızda direkt antiviral ajanlarla tedavi gören Hepatit C ile kronik enfekte hastalarımızın kalıcı viral yanıt oranlarını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim ve Araştırma hastanesinde Temmuz 2017 ile Eylül 2018 tarihleri arasında Kronik Hepatit C nedeniyle direkt antiviral ajanlarla tedavi gören hastalar retrospektif olarak çalışmamıza dahil edildi. Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 29/03/2019 tarihinde 5-16 karar no ile kesitsel tipte tanımlayıcı çalışmamız için onay alındı. Hastalar, ülkemizdeki Sağlık Uygulama Tebliğine göre tedavi endikasyonu konulan ve bu endikasyonlara uyan tedavi rejimlerini alan hastalardı. Hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verileri hastane veri tabanından kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi bazal, 4. Hafta (tedavi sırasında), 12. hafta (tedavi sonunda) ve 24. hafta (tedavi bitiminden sonraki 24. hafta)(Kalıcı Viral Yanıt 24) (KVY24) HCV

RNA seviyeleri de kaydedildi. Hastaların HCV RNA seviyelerine göre viral yanıt oranları araştırıldı. Hastaların tedavi sırasındaki raporlanmış yan etkileri de kaydedildi. Sağlık Uygulama Tebliğine göre hastalara verilmiş tedaviler şöyledir; Genotip 1a hastalar için; nonsirotikse (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 hafta, sirotik Genotip 1a (Child A):(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir+(Ribavirin) ile toplam tedavi süresi 24 haftadır. Genotip 1b (nonsirotikse):(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır. Genotip 1b (Child A): (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır. Genotip 4 nonsirotikse, (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+ Ribavirin ile toplam tedavi süresi 12 haftadır, Child A ise (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+ Ribavirin ile toplam tedavi süresi 12 haftadır. Tedavi deneyimli (daha önce Kronik Hepatit C nedeniyle direkt etkili antiviral ajanlardan başka tedavi almış hastalar) Genotip 1b ile enfekte nonsirotik veya Child A hastalarda Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım sergileyen sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi ve tedavi gruplarına göre farklılıkları student T testi ile incelendi. Normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenler ortanca (min - max) olarak gösterildi ve tedavi gruplarına göre farklılıkları Mann Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi ve tedavi gruplarına göre farklılıkları Ki-kare testi ile değerlendirildi. HCV RNA düzeylerinin izlemlerdeki farklılıkları Friedman testi ile yapıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ (*) değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırma popülasyonu Ombitasvir+Paritaprevir+Ritona-

vir)+Dasabuvir (OPrD) kullanan 7 hasta (%36,8) ve Om-
bitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir+Ribavirin
(OPrD+rib) kullanan 12 hasta (%63,2) olmak üzere toplam
19 Kronik Hepatit C hastasından oluşmaktadır. Hastala-
rın yaş aralığı 20-69 yıl olup ortalaması 43,8±13,6 yıl ve
%57,9'u (n:11) erkek idi. Hastaların büyük çoğunluğu yük-
sek lisans (%42,1, n:8) ve lisans (%31,6; n:6) mezunu idi.
Hastaların body mass index (BMI) ortalamaları 24,5±4,3
kg/m² idi. Hastaların %15,8'inde (n:3) komorbidite mev-
cuttu (hipertansiyon(HT) n:2, diyabetes mellitus (DM)
n:1). Sigara kullananların oranı %36,8 (n:7), alkol kulla-
nanların oranı %5,3 (n:1), uyuşturucu madde kullanım öy-
küsü olanların oranı %10,5 (n:2) idi. Sirotik olan hasta ora-
nı %10,5 (n:2) idi ve bu hastaların tamamı Child-Turcot
Pugh A idi. Hastaların 16'sının karaciğer biyopsisi mevcut-
tu ve hepsi fibrozis 3 idi. Diğer hastalardan iki tanesi siro-
tik olduğu için, bir tanesi de daha önce tedavi deneyimli
olduğu için karaciğer biyopsisi alınmamıştı.

OPrD kullanan hastalarda OPrD+rib kullananlara kıyas-
la ortalama yaş yüksek saptandı (51,7±14,6 vs 39,2±11,2;
p=0,050). Diğer demografik özellikler anlamlı farklılık
göstermedi (Tablo 1).

Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterildi.
OPrD ve OPrD+rib kullanan hastalarda laboratuvar bul-
guları anlamlı farklılık göstermedi.

Hastaların %89,5'i (n:17) 0 yıldır HCV (yeni tanı), %5,3'ü
(n:1) 2 yıldır, %5,3'ü (n:1) 7 yıldır HCV enfeksiyonu has-

tası idi. Hastaların %94,7'sinde (n:18) tedavi naif idi, 1
hastanın önceden Peginterferon+Ribavirin tedavisi al-
dığı belirlendi. Hastaların %42,1'inde (n:8) genotip 1a,
%36,8'inde (n:7) genotip 1b ve %21,1'inde (n:4) genotip
4 idi. Hastaların bazal HCV RNA düzeyi 365-4371186 IU/
ml aralığında olup ortancası 366154 IU/ml idi. Hastaların
tamamında relaps saptanmadı, yan etki saptanan 1 hasta
(%5,3) belirlendi. Yan etkinin uykusuzluk olduğu izlendi.
Tedavi gruplarına göre hastaların klinik özellikleri anlamlı
farklılık göstermedi (Tablo 3).

İzlem sürelerine göre HCV RNA düzeyleri Tablo 4'te gös-
terildi. Tüm popülasyonda hastaların tamamında bazalde
HCV RNA düzeyi >12 IU/ml'nin üzerinde idi, 4. haftada
RNA düzeyi 0 olan hasta oranı %47,4 ve <12'nin altında
olan hasta oranı %36,8 idi, 12. ve 24. haftada hastaların
tamamında RNA düzeyi 0 IU/ml idi (p<0,001). OPrD
kullanan hastalarda 4. haftada RNA düzeyi 0 olan hasta
oranı %28,6 ve <12'nin altında olan hasta oranı %42,9 idi,
12. ve 24. haftada hastaların tamamında RNA düzeyi 0 idi
(p<0,001). OPrD+rib kullanan hastalarda 4. haftada RNA
düzeyi 0 olan hasta oranı %58,3 ve <12'nin altında olan
hasta oranı %33,3 idi, 12. ve 24. haftada hastaların tama-
mında RNA düzeyi 0 idi (p<0,001). Hastaların tamamında
kalıcı viral yanıt oranı tedavi bitiminden sonraki 24. hafta-
da (KVY 24) %100 olarak tespit edildi.

Tablo 1. Kronik Hepatit C nedeniyle direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi olan hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Total n=19	Tedavi		P
		OPrD n=7	OPrD+rib n=12	
Yaş	43,8±13,6	51,7±14,6	39,2±11,2	0,050*
Cinsiyet				
1	8(42,1)	5(71,4)	3(25,0)	0,135
2	11(57,9)	2(28,6)	9(75,0)	
Eğitim				
Okuryazar Değil	1(5,3)	1(14,3)	-	0,253
İlköğretim	1(5,3)	1(14,3)	-	
Lise	3(15,8)	-	3(25,0)	
Lisans	6(31,6)	2(28,6)	4(33,3)	
Yüksek lisans	8(42,1)	3(42,9)	5(41,7)	
BMI (kg/m ²)	24,5±4,3	26,9±5,2	23,1±3,1	0,062
Komorbidiye				
Yok	16(84,2)	4(57,1)	12(100,0)	0,069
Var	3(15,8)	3(42,9)	-	
HT	2(10,5)	2(28,6)	-	0,237
DM	1(5,3)	1(14,3)	-	0,779
Sigara				
Hayır	12(63,2)	6(85,7)	6(50,0)	0,287
Evet	7(36,8)	1(14,3)	6(50,0)	
Alkol				
Hayır	18(94,7)	7(100,0)	11(91,7)	0,999
Evet	1(5,3)	-	1(8,3)	
Uyuşturucu Madde				
Hayır	17(89,5)	7(100,0)	10(83,3)	0,714
Evet	2(10,5)	-	2(16,7)	
Sirotik				
Hayır	17(89,5)	5(71,4)	12(100,0)	0,237
Evet	2(10,5)	2(28,6)	-	
CTP A	2(10,5)	2(28,6)	-	0,237

Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
OPrD: (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir , OPrD+rib: Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + Ribavirin, BMI: Body mass index, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, CTP A: Chil-Turcot-Pugh A

Tablo 2. Kronik Hepatit C nedeniyle direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi olan hastaların laboratuvar bulguları

Değişkenler	Total n=19	Tedavi		P
		OPrD n=7	OPrD+rib n=12	
Hb (g/dl)	14±1,5	13,5±2	14,3±1,1	0,300
AST (U/L)	45(14-89)	45(14-89)	42,5(18-81)	0,711
ALT (U/L)	32(15-147)	32(15-147)	35,5(19-75)	0,536
GGT (U/L)	37,9±7,8	37,6±9,5	38,1±7,1	0,895
Alb (g/dl)	4,0±0,3	3,9±0,4	4,0±0,2	0,607
Cre (mg/dl)	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1	0,505
Nötrofil sayısı (/ml)	3,5(1,5-7,7)	3,5(1,5-7,7)	3,5(2,8-5)	0,902
Lenfosit sayısı (/ml)	2,7(1,3-4)	2,5(1,3-3,9)	2,7(1,3-4)	0,837

Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım, göstermeyenler median (min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

OPrD: (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir , OPrD+rib: Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + Ribavirin, Hb: Hemoglobin, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, Alb: Albumin, Cre: Kreatinin

Tablo 3. Kronik Hepatit C nedeniyle direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi olan hastaların klinik bulguları

Değişkenler	Total n=19	Tedavi		P
		OPrD n=7	OPrD+rib n=12	
Hastalık süresi (yıl)				
0 (yeni tanı)	17(89,5)	6(85,7)	11(91,7)	0,623
2	1(5,3)	-	1(8,3)	
7	1(5,3)	1(14,3)	-	
Kaçılıdır HCV				
Yeni tanı	17(89,5)	6(85,7)	11(91,7)	0,999
>1 Yıl	2(10,5)	1(14,3)	1(8,3)	
Tedavi Naif				
Evet	18(94,7)	6(85,7)	12(100,0)	0,779
Hayır	1(5,3)	1(14,3)	-	
Önceki HCV Tedavisi				
Peginterferon+Ribavirin	1(100,0)	1(100,0)	-	-
Genotip				
1a	8(42,1)	-	8(66,7)	<0,001*
1b	7(36,8)	7(100)	-	
4	4(21,1)	-	4(33,3)	
HCV RNA (IU/ml)	366154 (365-4371186)	275898 (219022-2798611)	368345,5 (365-4371186)	0,773
4. hafta HCVRNA				
0	9	2	7	?
<12	7	3	4	
62	1	1	0	
69	1	0	1	
89	1	1	0	
4. hafta				
0	9(47,4)	2(28,6)	7(58,3)	0,476
<12	7(36,8)	3(42,9)	4(33,3)	
62+	3(15,8)	2(28,6)	1(8,3)	
12. hafta HCVRNA				
0	19(100,0)	7(100,0)	12(100,0)	-
24. hafta HCVRNA				
0	19(100,0)	7(100,0)	12(100,0)	-
Relaps				
Var	-	-	-	-
Yok	19(100,0)	7(100,0)	12(100,0)	
Yan Etki				
Var	1(5,3)	1(14,3)	-	0,779
Yok	18(94,7)	6(85,7)	12(100,0)	
Tedavi				
OPrD	7(36,8)	7(100,0)	-	-
OPrD+rib	12(63,2)	-	12(100,0)	

Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım, göstermeyenler median (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

OPrD: (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir, OPrD+rib: Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + Ribavirin,

Tablo 4. Kronik Hepatit C nedeniyle direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi olan hastaların izlem sürelerine göre HCV RNA düzeyleri

Grup	HCV RNA (IU/ml)	Bazal	4.hafta	12.hafta	24.hafta	P
Total n=19	0	-	9(47,4)	19(100,0)	19(100,0)	<0,001*
	<12	-	7(36,8)	-	-	
	>12	19(100,0)	3(15,8)	-	-	
OPrD n=7	0	-	2(28,6)	7(100,0)	7(100,0)	<0,001*
	<12	-	3(42,9)	-	-	
	>12	7(100,0)	2(28,6)	-	-	
OPrD+rib n=12	0	-	7(58,3)	12(100,0)	12(100,0)	<0,001*
	<12	-	4(33,3)	-	-	
	>12	12(100,0)	1(8,3)	-	-	

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

OPrD: (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir, OPrD+rib: Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + Ribavirin,

TARTIŞMA

Genotip 1 ve 4 ile enfekte kronik hepatit C hastalarında Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin tedavisinin iyi tolere edilebilir ve yüksek etkinliğe sahip olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir.⁷⁻¹⁰

Çin'de gerçek yaşam verilerine göre yapılmış bir çalışmada; genotip 1 ile enfekte kronik hepatit C hastalarında Ombitasvir dasabuvir kombine tedavisinin iyi tolere edilebilirliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada (Kalıcı Viral Yanıt 12) KVV12 oranı %100 olarak bulunmuştur.⁸

Yapılan bir çalışmada; genotip 1b ile enfekte Kronik Hepatit C hastalarında tedavi naif ve yanıtız nonsirotik hastaların Ombitasvir + Paritaprevir + ritonavir (OPr) ile KVV12 oranları sırasıyla %95,2 ile %90 bulunmuştur. Aynı çalışmada tedavi naif ve tedavi deneyimli sirozlu hastalarda KVV12 oranları sırasıyla %97,9 ile %96,2 saptanmıştır.⁹ Bizim çalışmamız genotip 1b ile enfekte kronik hepatit C hastalarımızda OPrD ile 12 hafta tedavi ile kalıcı viral yanıt 24 (KVV24) oranı %100 olarak tespit edildi. Genotip 1a ve genotip 4 hastalarımızda da OPrD+rib ile 12 hafta tedavi ile KVV24 oranı %100 olarak tespit edildi. Çalışmamızda direkt etkili antiviral ajanlarla tedavinin tolerebili-

tesinin ve güvenliğinin iyi olduğunu gözledik. Bir hastada gözlediğimiz yan etki uykusuzluk idi. Bunun dışında yan etki gözlemlenmedi.

Geniş çaplı bir çalışmada genotip 1a (n = 732; %19), genotip 1b (n = 2619; %69) ve genotip 4 (n = 457; %12) ile enfekte olan hastaların direkt etkili antiviral ajanlarla yapılan tedavilerinde KVV12 oranları sırasıyla %93, %97 ve %94 olarak gösterilmiştir.¹¹ Başka bir çalışmada ise genotip 1b ile enfekte hastalarda direkt etkili antiviral ajanlarla tedavinin KVV12 oranı %99,1 ve yan etki oranı %2,7 olarak saptanmıştır. Çok merkezli yapılan bu çalışmada, genotip 1 hastalarında OPr ile tedavide KVV oranı %97,6 olarak tespit edilmiştir.¹² Japonya'da yapılan bir çalışmada ise, direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi olan genotip 1 hastalar için KVV24 oranı %96,6 olarak bulunmuştur.¹³

Türkiye'den şimdiye kadar bir çalışma yapılmış olup, Sivas'tan yapılan bu çalışmada kronik hepatit C ile enfekte genotip 1 hastalarda toplamda KVV oranı %96,4 olup, tedavi kollarında OPrD ±rib ile tedavide KVV oranı %98,2 iken sofosbuvir+ledipasvir±rib ile tedavide ise KVV oranı %96 olarak saptanmıştır¹⁴. Bu çalışmada hastalarda en sık görülen yan etkiler; 18 (% 22.2) kaşıntı, 17 yorgunluk (% 21) ve 16 (% 19.8) baş ağrısı olarak tespit edilmiştir.¹⁴

Sonuç olarak; kronik hepatit C tedavisinde direkt etkili antiviral ajanlar bir çığır açmıştır. Yakın zamanda kullanılmaya başlanılan bu ilaçların yüksek etkinlik ve iyi tolere edilebilirliği çalışmalarla gösterilmiştir. Uzun dönem takipler sonrası relaps olup olmayacağını bize zaman gösterecektir. Bizim çalışmamız ile genotip 1a, genotip 1b ve genotip 4 hastalarımızda direkt etkili antiviral rejimlerle KVV24 oranını %100 olarak tespit ettik. Direkt etkili antiviral ajanların kronik hepatit C tedavisinde güvenli, iyi tolere edilen ve yüksek etkinliğe sahip olduğunu görmekteyiz.

Kaynaklar

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161–176.
2. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:325–336.
3. Tözün N. "HCV enfeksiyonunun Türkiye açısından önemi" Epidemiyoloji ve projeler. In: Çakaloğlu Y, ed. *Hepatit C Güncelleme Toplantısı (11-13 Ocak 2008, İstanbul) Konuşma Metinleri*. İstanbul: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, 2008:1-3.
4. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;57:964–973.
5. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
6. EASL European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2019;69(2):461–511.
7. Falcão F, Lopes C, Viegas E, Perez R, Aldir I, Farinha H, et al. Experience of a Portuguese Center: Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C. *Acta Med Port*. 2019 Mar 29;32(3):189-194.
8. Jie YS, Yuan J, Zhang XH, Guan YJ, Zhao ZX, Chong YT, et al. Real-world study of paritaprevir/ritonavir-ombitasvir combined with dasabuvir for the treatment of chronic hepatitis C 1b genotype infection in China. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2019 Feb 20;27(2):123-127.
9. Lawitz E, Makara M, Akarca US, Thuluvath PJ, Preotescu LL, Varunok P, et al. Efficacy and Safety of Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir in an Open-Label Study of Patients With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(4):971-980.
10. Ferenci P, Bourgeois S, Buggisch P, Norris S, Curescu M, Larrey D, et al. Real-world safety and effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C virus genotype 1- and 4-infected patients with diverse comorbidities and comediations: A pooled analysis of post-marketing observational studies from 13 countries. *J Viral Hepat*. 2019 Feb 10. doi: 10.1111/jvh.13080. [Epub ahead of print].
11. Pessoa MG, Ramalho-Madruga JV, Alves K, Nunes EP, Cheinquer H, Brandão-Mello CE, et al. Efficacy and Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir ± Ribavirin for HCV in Brazilian Adults with Advanced Fibrosis. *Ann Hepatol*. 2018 Oct 16;17(6):959-968.
12. Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, et al. Efficacy of direct-acting antiviral treatment in patients with compensated liver cirrhosis: A multicenter study. *Hepatol Res*. 2019 Feb;49(2):125-135.
13. Miyasaka A, Yoshida Y, Yoshida T, Murakami A, Abe K, Ohuchi K, et al. The Real-world Efficacy and Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir for Hepatitis C Genotype 1. *Intern Med*. 2018 Oct 1;57(19):2807-2812.
14. E Çakmak. Türkiye'de kronik Hepatit C Genotip 1 hastalarında direkt-etkili oral antiviral tedavinin gerçek yaşamda etkinliği ve güvenliği. *Cumhuriyet Medical Journal* 2018; 40(1): 56-64.