

Bölüm Editörü: Yücel ÜSTÜNDAĞ

## Karaciğer nakli sonrası tekrarlayıcı kolestatik hepatit C olgusunun peginterferon, ribavirin ve daklatasvir ile başarılı tedavisi

### Case report of successful peginterferon, ribavirin, and daclatasvir therapy for recurrent cholestatic hepatitis C after liver retransplantation

Fontana RJ, Hughes EA, Appelman H, Hindes R, Dimitrova D, Bifano M. Liver Transpl 2012;18:1053-9.

Boseprevir ve telaprevir takrolimus ve siklosporin ile ilaç etkileşimi gösterdikleri için ve etkinlik/güvenlik verilerinin olmaması nedeni ile kronik hepatit C virüsü (HCV) ilişkili karaciğer nakli olgularında, nüks hastalığın tedavisi için kullanılmazlar. Daklatasvir bir NS5A inhibitörü olup, peg-interferon (PEG İNF) ve ribavirin ile beraber hem naiv olgularda hem de daha önce tedavi almış HCV genotip 1-4 olgularında kullanılan bir oral anti-viral ajandır. Bu yazıda, interferon refrakter kolestatik HCV nüksü olan 49 yaşındaki karaciğer nakilli kadın olguda PEG-İNF + ribavirin + daklatasvir ile yapılan başarılı bir kombinasyon ile tedavi edilen bir olgu anlatılmaktadır. Bu olgu sunumunda, önce standart interferon monoterapi ile başarısızlık, ardından 2002'de PEG-İNF ve ribavirin ile tedavi başarı şansı elde olunan, ancak daha sonra HCV enfeksiyonu nüks eden bir bayan hasta anlatılmaktadır. Diabetes mellitus ve hipertansiyon ko-morbiditeleri olan ve vücut kitle indeksi 35 kg/m<sup>2</sup> üzerinde saptanan olguda (IL28 gen analizinde CT fenotip olup), dekompanse siroz nedeni ile karaciğer nakil sırasında beklerken 2 cm hepatosellüler kanser odağı geliştiği ortaya konmuş. MELD skoru 22'ye yükselen olguda böbrek yetmezliği de gelişmesi üzerine hemodiyaliz tedavisi başlanmıştır. Bu olguya 40 yaşından küçük bir kadavradan karaciğer nakli yapılmıştır. İmmunosüpresyon indüksiyonu Basiliximab ile yapılan ve intra-operatif steroid verilen olgu post-operatif 22. günde siklosporin, mikofenolat mofetil ve prednison tedavisi ile taburcu edilmiştir. 4 ay sonra hastanın alkalin fosfataz (ALP) değeri 1525 IU/ml olmuş, bilirubin düzeyi 8.4 mg/dl'ye çıkmış ve HCV RNA düzeyi 10,8x10<sup>6</sup> olarak bulunmuş. Karaciğer biyopsisinde ciddi perisinüsoidal fibrozis ve kolestatik HCV enfeksiyonu ile uyumlu bulunmuş. Hastaya PEG-İNF ve ribavirin tedavisi başlanmıştır. HCV RNA azalırken, ALP değeri 1959 IU/ml'ye, serum bilirubin değerleri ise 36,8 mg/dl değerine kadar yükselmiştir. Bu nedenle anti-viral tedavi kesilmiştir. Hasta ensefalopati geliştirmiş, MELD skoru

36'ya çıkmış ve INR 1,9'a ulaşmıştır. Hasta yoğun bakıma alınarak, 19 yaşında bir kadavradan karaciğer nakli tekrar yapılmıştır. Siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil ve steroid tekrar verilmiştir. 20 gün sonra olgu siklosporin ve prednison ile taburcu edilmiştir. 12 hafta sonra ALP değeri tekrar yükselmiştir. Kolanjiogramda safra yollarında tıkanma görülmemiştir. HCV RNA düzeyi 4x10<sup>6</sup> olarak raporlanmıştır. Karaciğer biyopside hafif peri-portal ve lobular hepatit ortaya koymuştur. Erken tekrarlayıcı kolestatik hepatit ön tanısı ile 2. nakilden 3 ay sonra olgu PEG-İNF, ribavirin ve daklatasvir kombinasyonundan oluşan tedavi programına alınmıştır. 3. haftada serum HCV RNA negatifleşmiştir, Tedavi süresince HCV RNA düzeyleri 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12 ve 24. haftalarda ölçülmüş ve aynı dönemlerde sıvı kromatografi/mass spektrometri yöntemi ile daklatasvir trough düzeyleri hesaplanmıştır. Alanin aminotransferaz (ALT)-ALP değerlerinde düzelmeler başlamıştır. Tedavinin 4. ayında Herpes zoster atağı olmuş ve valacyclovir ile 4 hafta tedavi uygulanmıştır. Tedavinin 19. haftasında ALT, ALP değerleri 99 ve 507'ye çıkmıştır. Karaciğer biyopside yaygın plazma hücre infiltrasyonu, hepatik nekroz görülmüştür. ASMA, ANA menfiymiştir. Bunun üzerine PEG-İNF dozu 135 ug'a inilmiştir ve prednison dozu 29 mg'a çıkılmıştır. Tedavinin 6 ayı dolduğunda ALT 82, ALP 294 saptanmıştır. Bilirubin değerleri normalmiştir. Tedavi sonrası 12-24 haftalarda serum HCV RNA negatif imiş. Serum ALT 50, ALP 220 IU/ml olarak raporlanmıştır. Tedavi sonu 32. haftada ise karaciğer enzimleri, ALP normalize olmuş. Siklosporin, prednison ve azathiopurin almakta olan hastada HCV RNA hala menfiymiştir.

### YORUM

HCV ilişkili karaciğer nakli olgularında monoklonal antikorlar ile veya pulse steroid tedavisi ile indüksiyon yapıldığında, yukarıda ki hastada olduğu gibi ciddi HCV ilişkili

İletişim: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak  
Tel: +90 372 261 21 42 • E-posta: yuce\_l\_u@yahoo.com

Geliş Tarihi: 30.12.2013 • Kabul Tarihi: 08.01.2014

kolestatik hepatit C enfeksiyonu gelişebilmektedir. Yine yukardaki olguda olduğu gibi, post-transplant ciddi kolestatik HCV enfeksiyonu ilk 1 yıl içinde ortaya çıkmakta ve graft yetmezliğine neden olmaktadır. Bu olgunun 3'lü tedavi ile 3. haftadan itibaren HCV RNA düzeylerinin tamamen negatif kaldığı ve tedavi sırasında allograft immun rejeksiyonun başladığı, buna rağmen ilaç doz modifikasyonları ile anti-viral tedavinin kesilmediği ve böylece de hem HCV'nin hem de allograft rejeksiyonun başarılı bir şekilde kontrol edilebildiği ortaya konmuştur. Ayrıca daklatasvir 20 mg/gün dozunda serum trough düzeylerinin standart doz olan 60 mg/gün ile aynı serum seviyelerinde olduğu anlaşılmaktadır. Daklatasvirin siklosporin serum düzeylerine olumsuz etki etmediği açık olarak görülmektedir. Diğer bir şekilde söylemek gerekirse, daklatasvirin bu olguda ciddi bir ilaç ilaç etkileşimine neden olamadığı anlaşılmaktadır. Aynı şekilde tedavinin 19. haftasında ortaya çıkan Herpes zoster enfeksiyonu ile Daklatasvir arasında net olarak neden sonuç ilişkisinin söylenemeyeceğini düşünmekteyiz. Bunun nedeni ise solid organ nakli sonrası Herpes zoster enfeksiyonu zaten sık olarak gelişebilmektedir. İmmune ilişkili allograft hepatit ise interferon tedavisinin bir sonucudur. Bazı yazarlarca immun reconstitution sendromu olarak ifade edilen HCV RNA'nın hızlı baskılanması sonucu ortaya çıktığı ifade edilen bir tablo

olup, interferon tedavisinin potansiyelize ettiği HCV spesifik CD4-CD8 T hücrelerinin karaciğerde neden olduğu hepatit olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Diğer bir nokta ise anti-viral tedavi ile karaciğer fonksiyonları düzeltilen olgularda calcinörin inhibitörlerinin metabolizmasının normalizasyonu sonrası karaciğer rejeksiyonun gelişebileceği bilinmektedir.

Sonuç olarak burada direkt etkili bir antiviral ajan ile PEG-INF-ribavirin kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir post-transplant HCV ilişkili ciddi kolestatik hepatit olgusu raporlanmış olup, bilindiği kadarı ile literatürde bu şekilde tedavi edilen ilk olgudur. Daklatasvir ile ciddi bir yan etki gelişmemesi dikkat çekicidir. Bununla beraber bu kombinasyonun genotip 1a olgularında nasıl etki edeceği, bu üçlü kombinasyonun ne kadar süre verilmesi gerektiği netleşmemiştir. Üstelik artık interferon içermeyen, ribavirinli veya ribavirinsiz 2'li (ve veya üçlü) direkt etkili oral antiviral ajan kombinasyonları da söz konusudur. Örneğin, bu yayından 1 yıl sonra interferon bağımsız bir tedavi ile post-transplant HCV genotip 1b ilişkili ciddi kolestatik hepatit geliştiren 54 yaşında bir erkek olgunun sadece oral 2'li antiviral ajan (sofosbuvir ve daklatasvir kombinasyonu) ile tedavi edilebildiği yayınlanmıştır (Fontana RJ, et al. Am J Transplant 2013).

Yücel ÜSTÜNDAĞ

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak