

Bölüm Editörü: Yücel ÜSTÜNDAĞ

## Karaciğer nakli sonrası hepatit C genotip 1 tedavisinde ribavirinli veya ribavirinsiz simeprevir ve sofosbuvir kullanımının çok merkezli analizi.

Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology* 2015;61:1880-6.

Pungpapong S, Aqel B, Leise M, Werner KT, Murphy JL, Henry TM, Ryland K, Chervenak AE, Watt KD, Vargas HE, Keaveny AP.

2013 yılı sonu/2014 başında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan sofosbuvir (SOF) ve simeprevir (SMV) kombine tedavisinin transplant dışı olgularda 12 haftada (siroz dışı) ve 24 haftada (siroz) %90 üzerinde kalıcı viral yanıt (SVR) sağladığı gösterilmiştir. Bununla beraber karaciğer nakli olmuş olgularda SOF ve SMV kombinasyonunun etkinliği ve güvenilirliği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çok merkezli (Mayo Kliniği'nin 3 farklı merkezinden) çalışmada, hepatit C virüs (HCV) genotip 1 olgularında SOF/SMV kombine kullanımının [ribavirin (RBV)'li veya ribavirinsiz] nakil olgularındaki etkinlik ve güvenilirlik analizi yapılmış.

HCV genotip 1 ile enfekte ve allograftda histolojik olarak HCV nüksü belirlenmiş 123 olgu çalışmaya dahil edilmiş. 150 mg SMV ve 400 mg SOF (ribavirinli veya ribavirinsiz) doz ayarlaması yapılmadan kullanılmış. RBV hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) >60 ise 1.000-1.200 mg/gün dozunda, eGFR 30-59 arasında 400-600 mg ve eGFR <40 ml/dk ise RBV dozu 200 mg/gün olarak uygulanmış. Eritropoietin haftada 40.000 ünite veya darbopoetin alfa 100 ug/hafta eğer hemoglobin (Hg) düzeyi 10 g/dl altında ise veya semptomatik anemi varsa yapılmış. Primer sonlanım noktası SVR 12 olarak belirlenmiş. HCV RNA düzeyleri her 2 haftada bir, negatif çıktığından itibaren ayda veya 2 ayda bir çalışılmış. Sekonder sonlanım noktaları olarak 1. ayda, tedavi sonunda ve tedavi tamamlandıktan sonraki 1. ayda HCV RNA (SVR 4) ölçümleri olarak karar verilmiş. SVR 12 için subgroup analizleri gerçekleştirilmiş ve SVR 12 için prediktif faktörler araştırılmış. Güvenlik datası tüm olgularda not edilmiş ve immünosupresif ilaç trough düzeyleri 0 2 4 6 8 ve 12. haftalarda ve tedavi sonrası 4 8 ve 12. haftalarda araştırılmış. 25 hastaya (%20) RBV verilmiş. Bütün olgular an-

tiviral tedaviyi tamamlamışlar ve medyan 30 hafta (12-53 hafta) takip edilmişler. 105 hasta SVR 4 ve SVR 12 elde edebilmiş. Olguların %60'ı genotip 1a, %35'i genotip 1b %5 olgu ise subtiplendirilememiş. 22 olgu daha önce tedavi almazken 1 olgu PEGRBV ve SOF kombine tedavi, 15 olguda PEGRBV+ Telaprevir (TPV) ve 85 olguda PEGRBV ile başarısız tedavi öyküleri mevcutmuş. 85 olgu F0-F2 iken 37 olgu F3-F4 olarak raporlanmış. 5 olguda hepatik dekompanseasyon ve 13 olguda kolestatik nüks söz konusu imiş. eGFR tedavi başında 7 olguda 30 ml/dk altında olarak bildirilmiş. Biri hariç bütün hastalar kalsinörin bazlı immünosupresif tedavi altındalmış. 112 olgu takrolimus, 10 olgu siklosporin, 1 hasta sirolimus, 10 hasta mikofenolat mofetil (MMF) ve veya prednizon <10 mg/gün kullanılmamış. Sadece minimal doz ayarlamaları yapılmış. İmmünosupresif tedaviye bağlı yan etkiler (nefrotoksikite..) görülmemiş. Biyopsi ile gösterilmiş bir akut rejeksiyon epizodu yaşanmamış. RBV alan hastalarda daha çok anemi gelişmiş. 1 hastada akut pankreatit tedavinin 5. gününde gelişmiş. Tedaviye 2 hafta ara verildikten sonra tekrar başlanmış ve 12 hafta tedavi kürü pankreatit tekrar etmeden tamamlanabilmiş. 1 hastada pnömonit nedeniyle akut solunum yetmezliği akabinde ölüm olmuş ve 1 hastada akut böbrek hasarı (tıkayıcı üreter taş varlığı) geliştiğinden tedaviler kesilmiş (%1-%1). Sık görülen yan etkiler halsizlik, cilt sorunları, baş ağrısı, bulantı kusma, dispne, uykusuzluk, anemi olarak raporlanmış. Grade 3 hematolojik yan etki Hg<8 gm/dl %8 olguda ve total bilirubin 3 mg/dl %2 olguda görülmüş. Kreatinin 3 mg/dl üzerine çıkışı 1 olguda ve amilaz 3 kat üstü artış 1 olguda bildirilmiş. 63 olgu 1. ayın sonunda HCV RNA negatifleşmesi olmuş. Tedavi kesilen 3 olgu dışında her olguda HCV RNA negatifleşmesi olmuş. Ribavirin verilen ve verilmeyen gruplar arasında tedavi sonlanım (EOT) yanıtları açısından

**İletişim:** Yücel ÜSTÜNDAĞ

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Gastroenteroloji Kliniği Zonguldak • Tel: +90 372 261 01 69  
Faks: +90 372 261 01 55 • E-mail: yucelustundag@yahoo.com.tr

**Geliş Tarihi:** 31.08.2015 • **Kabul Tarihi:** 02.09.2015

bir fark saptanmamış (tedavi 4. hafta %57 vs %50, tedavi 8. hafta %91 vs %89). 8 hastada nüks olmuş tedavi kesilmesi akabindeki 4 hafta içinde SVR 4 %90 bulunmuş (ITT analizine göre) SVR 12'de %90 olarak saptanmış. RAV analizi yapılmamış. İnterlökin 28B gen polimorfizminin tedavi sonuçlarına etkisi olmadığı ortaya konmuş. Daha önce PEGRBV± proteaz inhibitörü (PI) veya PEGRBV+SOF tecrübeli olgularda SVR 12 oranı daha düşük olmakla beraber arada istatistiksel bir farklılık bulunmamış (%86 vs %90). F3-4 ileri evre fibrozis olgularının SVR 12 (%81 vs %93) değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuş ve bu durum genotip 1a olgularında daha belirgin saptanmış (%71 vs %91). Genotip 1b olgularında ise SVR 12 değerleri fibrozis evresinden bağımsız olarak %91 düzeyinde imiş (%92 vs %96, p=1.0). Kolestatik HCV nüksü olan olguların hepsinde SVR 12 %100 olarak bulunmuş. 4. hafta HCV RNA negatif olanlar, pozitif olanlardan daha yüksek SVR 12 elde etmişler (%96 vs %83, p=0.03).

## YORUM

Bu çalışmadan anlaşıldığı üzere nakil sonrası olgularda SOF+SMV kombinasyonu genel olarak güvenlidir. Ancak muhtemel ilaca bağlı akciğer hasarından bir olgunun hayatını kaybettiği de görülmektedir. Sonuçta 3 olguda ciddi yan etkiler nedeniyle tedavi tamamlanamamış ve tedaviyi tamamlayan olgularda SVR 12 %90 gözükmemektedir. RBV eklenmesi tedavi sonuçlarını etkilememektedir. Genotip 1a olgularında ileri evre fibrozis varlığında SVR 12 belirgin düşmektedir. İlginç olarak genotip 1b olgularında sonuçları etkilememektedir. Bu çalışmada antiviral tedavi altında siklosporin ve/veya takrolimus ilaç dozlarında önemli bir değişiklik yapma ihtiyacı doğmadığı belirtiliyor. Teorik olarak SMV, siklosporin plazma düzeyini arttırırken, takrolimusun plazma düzeyini azaltmaktadır. Bununla beraber hiçbir olguda akut rejeksiyon episodunun olmaması, bu etkileşimin düzeyinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

Yani SOF+SMV kombinasyonu karaciğer nakil alıcılarında diğer ilaçlarla önemli bir etkileşime girmeyip rejeksiyon riskini arttırmamakta, küçük doz değişiklikleri ile immün-supressif ilaç dozları ayarlanabilmektedir.

Literatürde karaciğer nakil alıcılarında verilen antiviral tedavilerin etkinlikleri ile ilgili raporlar fazla değildir. Bunlardan birinde SOF+RBV kombinasyonu 24 hafta uygulanan karaciğer nakil alıcılarında genotip 1 olgularında %67 SVR 12 raporlanmıştır (Charlton M, et al. Gastroenterology 2014). Başka bir çalışmada ombitasvir, paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir ve RBV 24 hafta boyunca genotip 1 hafif veya hiç fibrozis olmayan olgularda verilmiş. SVR 12 %97 olarak elde edilmiş. Ancak, bu ilaçlar immün-supressifler ile yoğun etkileşime girmişler ve ciddi doz ayarlamaları gerekmiş (Kwo PY et al. NEJM 2014). Başka bir çalışmada ise fiks doz SOF+ledipasvir ve RBV kombinasyonu yapılmış ve bu kombinasyon 12 ya da 24 hafta boyunca verilmiş. Sonuçta %96 ve %98 SVR 12 elde edilmiş. Ancak Child B ve C olgularda başarı %83'den %67'ye inmiş. 12 ve 24 hafta tedaviler arasında ciddi bir fark bulunmamış (Reddy KR, et al. Hepatology 2014).

Sonuçta bir çok çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da, ki literatürdeki en geniş seridir, nakil dışı olgularda olduğu gibi karaciğer nakil olgularında da RBV varlığına eşer etkin 2 antiviral ajan varsa gerek görülmemektedir. Daha önce PI veya PI+SOF içeren tedaviye yanıtız olgularda SOF+SMV kombinasyon etkinliği biraz daha düşüktür (%86 vs %90-%95). Kolestatik nüks hasta grubunda hiperbilirubinemi arttırmamak için yapılan SOF RBV lead in fazı daha sonra verilen SOF+SMV'li tedavi sonuçlarını pek etkilememektedir (SVR 12 %100). Bu çalışmadaki en önemli eksikler ya da sınırlayıcı noktalar retrospektif çalışma şekli ve rezistan asosiy varyantların araştırılmasıdır. Diğer bir nokta ise bu çalışmada genotip 1a olgularında elde olunan düşük başarı için olası neden Q80k polimorfizminin çalışılmamış olmasıdır.

Yücel ÜSTÜNDAĞ

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