TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HEPATİT C VİRUS ENFEKSİYONUNA BAĞLI DEKOMPANSE SİROTİK VE KARACİĞER NAKİL HASTALARINDA SOFOSBUVİR/LEDİPASVİR TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE TOLERABİLİTESİ

Dr. Cihan EROL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN

Ankara
2016

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Cihan Erol	**Sınav tarihi:** 18 /11 / 2016
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Ramazan İdilman	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Hepatit C Virüs Enfeksiyonuna Bağlı Dekonpamse Sirotik ve Karaciğer Nakil Hastalarında Sofosbuvir / Ledipasvir Tedavisinin Etkinliği ve Tolerabilitesi			
Tezin Niteliği:	☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☑ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Ramazan İDİLMAN
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Kubilay ÇINAR
Jüri Üyesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Tarkan KARAKAN
Jüri Üyesi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve emeği geçen bütün değerli öğretim üyelerine öncelikle teşekkür ederim.

Hekimliği, bilim adamlığı ve kişiliği ile örnek aldığım, gerek tez sürecimde gerekse de hekimlik ve sosyal hayatımda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanı hocam Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN'a ayrı bir teşekkürü borç bilirim. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden gerek bilimsel gerekse de insani değerler bakımından çok şey öğrendiğim İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Kenan ATEŞ'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin hazırlanma sürecinde yaşadığım sıkıntılarda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Onur KESKİN, Uzm. Dr. Çağdaş KALKAN ve Uzm. Dr. Fatih KARAKAYA'ya, istatistiksel analiz esnasında katkılarından dolayı Zeynep YAVUZ'a ve asistanlık hayatımda tüm zorlukları beraber aştığımız Dr. Serdar SEZER'e ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Ve en önemlisi her zaman yanımda olan, umutsuzluğa kapıldığım her anımda umut ışığım olan sevgili eşim Dr. Sena EROL'a en içten sevgilerimi sunuyorum. Sen olmasaydın, hayatımda her şey çok daha zor ve anlamsız olacaktı. Son olarak bugünlere gelmemi sağlayan babam ve annem ile desteklerini hep arkamda hissettiğim ağabeyim Dr. Seyhan EROL ve kardeşim Stj. Dr. Gökhan EROL'a teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY ii
ÖNSÖZ iii
İÇİNDEKİLER iv
KISALTMALAR DİZİNİ v
TABLO DİZİNİ vii
ŞEKİL LİSTESİ viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 5
3. GEREÇLER VE YÖNTEM 10
3.1. HASTALAR 10
3.2. ÇALIŞMA PLANI VE DEĞERLENDİRME 11
3.3. SONLANIM NOKTALARI VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ 12
3.4. ÇALIŞMAYA GENEL BAKIŞ 12
4. BULGULAR 14
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER 14
4.2. ETKİNLİK 16
4.3. BİYOKİMYASAL SONUÇLAR 19
4.4. GÜVENLİK 20
5. TARTIŞMA 22
6. ÖZET 25
7. SUMMARY 26
8. KAYNAKLAR 27

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	**:**	Amerika Birlesik Devletleri
ALP	**:**	Alkalen fosfataz
ALT	**:**	Alanin aminotransferaz
aPTT	**:**	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARFP	**:**	Alternate reading frame protein
AST	**:**	Aspartat aminotransferaz
BFT	**:**	Böbrek fonksiyon testleri
CPT	**:**	Child-Pugh-Turcotte skorlaması
DAA	**:**	Direk etkili ajanlar
EIA	**:**	Enzim immünoassay
GGT	**:**	Gama-glutamil transferaz
HBV	**:**	Hepatit B virüsü
HCV	**:**	Hepatit C virüsü
HCV RNA	**:**	Hepatit C virüs RNA
HIV	**:**	İnsan immünyetmezlik virüsü
HSK	**:**	Hepatoselüler Karsinom
IFN	**:**	İnterferon
INR	**:**	İnternational normalized ratio
KHC	**:**	Kronik hepatit C enfeksiyonu

KVY : Kalıcı viral yanıt

MELD : Model for end-stage liver disease

mTOR : Mammalian target of rapamycin

Na : Sodyum

NNPI : Nonnükleotid polimeraz inhibitörü

NPI: : Nükleotid polimeraz inhibitörü

Peg-IFN : Pegile interferon

PI : Proteaz inhibitörü

TABLO DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Child-Pugh-Turcotte (CPT) skorlaması 7

Tablo 2.2. MELD skorlarına göre mortalite oranları 7

Tablo 4.1. Demografik özellikler 15

Tablo 4.2. Tedavi sırasında ve sonrasında tedavi cevabı (HCV RNA düzeyi ölçülebilir düzeyin altında olanlar ve yüzdeleri).....17

Tablo 4.3. Bazal ve KVY12'deki biyokimyasal değerler.....19

Tablo 4.4. Yan etkiler.....21

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1.1. HCV'nin genom organizasyonu 2

Şekil 4.1. CPT B-C (n=14) hastalarının bazal ve tedavi bitimi (24. hafta) ve tedavi sonrası 12. hafta arası MELD ve MELD-Na skorlarındaki değişim (her bir sütun bir hastanın değişimini temsil etmektedir) 18

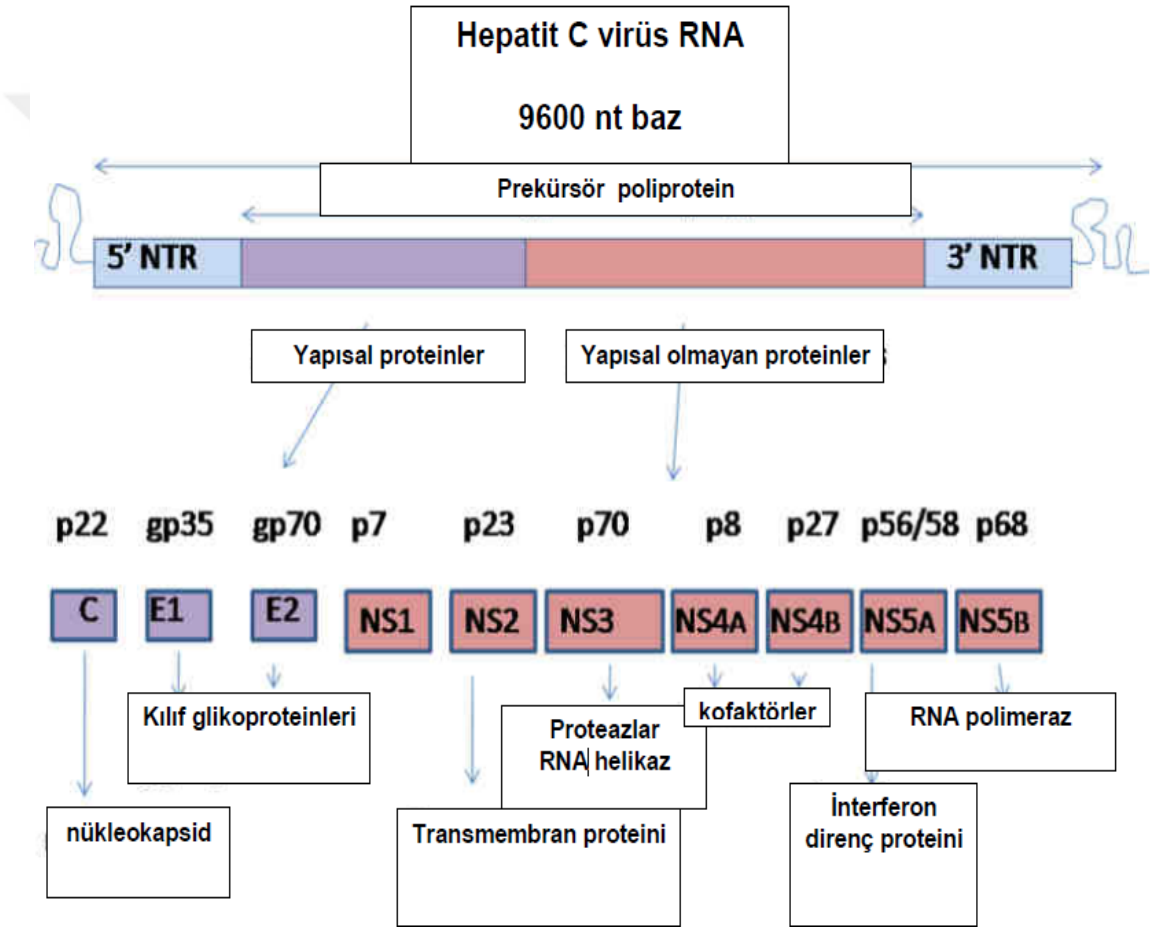
1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu batı toplumunda ve ülkemizde kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biridir. Dünyada HCV ile enfekte kişi sayısının 160 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmada bu oranın %1 civarında olduğu bildirilmektedir (2). HCV akut, kronik hepatit, akut ve kronik karaciğer yetmezliğine ve hepatosellüler kansere (HSK) yol açabilmektedir. Akut hepatit olgularının yaklaşık %50-85'i kronik hepatite ilerleyerek son dönem karaciğer yetmezliğine neden olmaktadır. HCV'ye bağlı kronik karaciğer yetmezliği batı toplumunda ve ülkemizde karaciğer nakli endikasyonlarının da en sık sebebini oluşturmaktadır. HCV enfeksiyonu hepatit dışında kriyoglobulinemi, glomerulonefrit, lenfoma, vaskülit, korneal ülserler gibi karaciğer dışı yapılarda da ekstrahepatik bulgulara yol açabilmekte ya da bu bulgulara eşlik edebilmektedir.

HCV, Flaviviridae ailesinden Hepacivirus genusunda yer alan 40-50 nm büyüklüğünde, lipid zarf taşıyan pozitif sarmallı tek zincirli RNA'ya sahiptir (Şekil 1.1). HCV'nin bilinen 6 major genotipi mevcut olup subtipleri ile birlikte 16 tipi bulunmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, genotip 1'in (%99.2) en sık görülen genotip olduğu, subtip olarak da genotip 1b (%92.5) ve sırası ile genotip 2a %0.4 ve genotip 4 %0.2 olduğu saptanmıştır (3).

HCV genomu en az 11 proteini kodlamaktadır. Bunlar yapısal (core, E1, E2) ve yapısal olmayan (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) proteinler ile birlikte F proteinidir (4). Core proteini bir RNA bağlayıcı protein olup viral kapsidi oluşturduğu, E1 ve E2 ise iki zarf glikoproteini olup viral giriş ve füzyondan sorumlu tutulmaktadır (4). p7 integral membran proteini, sitoplazmik parçasındaki mutasyonların karaciğer içi enfektiviteyi baskıladığı düşünülmektedir. NS2 ise nonglikolize bir transmembran proteini olup endoplazmik retikulum ile bağlantıyı sağlamaktadır. NS3 multifonksiyonel bir viral protein olup NS4A bu proteazın aktivitesine kofaktörlük etmektedir. Bu proteaz kombinasyonu HCV'nin yaşam döngüsü için esansiyel olup güncel tedavilerin hedefi haline gelmiştir. NS4B integral

bir membran proteini olup membran bağlantılarının kurulmasından sorumludur. NS5A fosforile bir çinkometalloprotein olup viral replikasyonda önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir. NS5B membran protein sınıfında yer almakta olan RNA polimeraz olup, HCV replikasyonunu düzenleyen önemli bir enzim görevi yapmaktadır (4). F (frameshift) proteini ya da ARFP (alternate reading frame protein) ise fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber bu proteine karşı antikorların kronik enfeksiyonda oluşması, viral devamlılıkta rolü olduğunu düşündürmektedir (4).



Şekil 1.1. HCV'nin genom organizasyonu

HCV esas olarak kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ve kontamine iğnelerin kullanılması ile bulaşır. Günümüzde gelişmiş ülkelerde en önemli bulaş yolu

intravenöz ilaç kullanımı, kan ve kan ürünleri transfüzyonudur. Perinatal yol ve cinsel yolla bulaş daha nadir olarak görülen bulaş şekilleridir.

Başarılı HCV tedavisi, tedavi altında ve tedavi sonrası en az 12 hafta süresince HCV RNA'nın ölçülemeyen değerlerde olduğu kalıcı viral yanıt (KVY) olarak tanımlanmaktadır. KVY olan hastaların en az 5 yıl takibinde KVY'nin yaklaşık >%99 oranında devam ettiği görülmüştür (5). KVY, hastalık seyrini önemli ölçüde düzeltmekte, HSK gelişim riskini, karaciğer kaynaklı morbidite ve mortaliteyi ve karaciğer transplantasyon ihtiyacını azaltmaktadır (6). KVY izlenmesi aynı zamanda kriyoglobulinemik vaskülit gibi ekstrahepatik belirtilerde de azalma sağlayabilmektedir (7).

Kronik hepatit C'de (KHC) ilk tedavi 1991'de standart alfa interferon monoterapisi ile başlamıştır. 24 haftalık tedavi ile KVY oranları yaklaşık %6 civarında idi. Tedavi 48 haftaya uzatıldığında KVY oranları %16'ya yükselmiştir. 1997'de IFN'nun yanına ribavirin tedavisi eklenmiş olup 24 haftalık tedavide KVY oranları %34'e, 48 haftalık tedavide %42'ye yükselmiştir (8). 2001'de IFN'nun yarı ömrü pegilasyon ile uzatılarak virolojik yanıt oranları arttırıldı ve enjeksiyon sıklığı azaltıldı. Peg-IFN+ribavirinin 48 haftalık tedavisi ile KVY oranları %56'ya yükseldi (9). Zaman içerisinde HCV yapısı ile yaşam döngüsü ve patogenezi hakkındaki bilgiler arttıkça virüsün direk kendisini hedef alan tedaviler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu noktada umut vaadeden ilk direk etkili antiviral ajanlar (DAA) proteaz inhibitörleri (telaprevir ve boseprevir) olmuştur. Proteaz inhibitörleri NS3/4A proteazını inhibe ederek HCV RNA sentezini dramatik olarak düşürmüştür. Ancak monoterapide direnç mutasyonları hızla gelişmekte olduğu için proteaz inhibitörleri 2011'de Peg-IFN ve ribavirin ile birlikte kullanılmak üzere onay almıştır. 2014 yılında genotip 1 hastalarında kullanılmak üzere 3 yeni DAA lisans almıştır. Bunlar proteaz inhibitörü simeprevir, RNA polimeraz inhibitörü sofosbuvir ve NS5A inhibitörü daclatasvirdir. 2015 yılında yeni farklı DAA'ların tedaviye girmesi ile HCV tedavisinde devrim yaşanmış olup KVY oranı yaklaşık %99'lara çıkmıştır (10).

Mevcut Peg-IFN içeren rejimler dekompanze sirotik hastalarda karaciğer dekompansazyonunu arttırabildiği ve ciddi yan etkilere neden olduğu için

kullanılmamaktadır. Karaciğer transplantasyonu sonrası erken dönemde Peg-IFN bazlı rejimler yan etki potansiyeli nedeniyle kullanılamamaktadır. İnterferonsuz tedavi rejimleri ile dekompanze sirotik hastalarda da tedaviden faydalanabilme olanağına kavuşarak hem KVY oranındaki artış nedeni ile karaciğer nakil ihtiyacı hem de interforunun yan etkilerinin azaltılması amaçlanmıştır (11).

Dekompanze sirotik hastalar yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip olup ne yazık ki bu hastalarda sınırlı tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Bu nedenle dekompanze sirotik hastalara güvenli ve etkin bir tedavi seçeneği sunmak önemlilik teşkil eder. Sofosbuvir HCV tedavisi için onay almış olan nükleotid analog inhibitörüdür. NS5A inhibitörü olan ledipasvir ile sabit doz kombinasyonu (Ledipasvir/Sofosbuvir 90/400 mg) yakın zamanda FDA'dan HCV tedavisi için onay almıştır. Günümüze kadar çok az sayıda çalışma dekompanze hastaları dahil etmiş ve ilk veriler dekompanze sirotik ve karaciğer nakli yapılan hastalarda bu kombinasyonun güvenle ve etkili bir biçimde kullanılabileceğini göstermiştir (12).

Çalışmamızın amacı, dekompanze sirotik ve karaciğer transplantasyonu yapılan KHC'li hastalarda sofosbuvir ve ledipasvir kombinasyonunun etkinliği ve tolerabilitesini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

HCV akut hepatit, kronik hepatit, karaciğer yetmezliğine ve HSK yol açabilmektedir. Batı toplumununda ve ülkemizde kronik karaciğer yetmezliği ve karaciğer nakli endikasyonlarının en önemli nedenini oluşturmaktadır. KHC morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Bu nedenle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler çapında HCV için genişletilmiş tarama programının uygulanması tartışılmaktadır. HCV ile enfekte hastaların önemli bir kısmı HCV ile enfekte olduklarının farkında değillerdir. Dolayısı ile HCV'nin gerçek prevelans ve insidans oranları da net değildir. Bundan dolayı enfekte kişileri belirlemek onların yeni ve etkin tedavi seçeneklerine ulaşımını sağlayabilmek için başta yüksek riskli populasyonlar olmak üzere HCV taraması yapmak gerekmektedir.

Akut ve kronik hepatit C enfeksiyonun tanısı sensitif moleküler metod ile HCV RNA'nın <15 IU/mL'ye kadar saptanmasına dayanır. HCV enfeksiyonu olan hastaların büyük çoğunluğunda anti-HCV antikorları enzim immünoassay (EIA) ile saptanabilir. Viral klirens gerçekleşse bile genellikle anti-HCV antikorları serumda saptanabilmektedir. Kronik HCV enfeksiyon tanısı biyolojik veya histolojik olarak kronik hepatit belirtileri varlığında anti-HCV antikorları ve HCV RNA'nın saptanmasına dayanır.

KHC'nin tedavisinde son 20 yılda hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve tedavideki gelişmeler sayesinde ileri derecede ilerleme kaydetmiştir. 2015 yılında yeni DAA'ların tedaviye girmesi ile HCV tedavisinde devrim yaşanmış ve KVY oranı yaklaşık %99'lara çıkmıştır (10). Yeni DAA'ların tedaviye girmesi ile interferonsuz tedaviler gündeme oturmuştur. KHC'de tedavinin amacı, HCV ilişkili karaciğer ve karaciğer dışı morbidite ve mortalitenin engellenebilmesi için enfeksiyonu ortadan kaldırmaktır. Böylece fibrozis, siroz, dekompanse karaciğer hastalığı, HSK ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlar engelenmiş olacaktır. Tedavinin sonlanım noktası da KVY elde etmektir.

Tedavi öncesinde HCV enfeksiyonu ve karaciğer hastalığı arasındaki nedensel ilişki çerçevesinde karaciğer hastalığının şiddeti değerlendirilmelidir.

Kronik karaciğer hastalığına sebep olabilecek diğer nedenler mutlaka incelenmeli ve tüm hastalar diğer hepatotropik virüsler (özellikle hepatit B virüsü (HBV) ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV)) yönünden tetkik edilmelidir. Ülkemizde kronik hepatitlerin etiyolojisinde HCV'nin rolü son yıllarda giderek artmaktadır. Ökten (13)'in yaptığı çalışmaya göre HBV enfeksiyonunun etyolojide hâlâ önemini korumasına karşılık son 10 yılda HCV'nin katkısı %23'ten %38.1'e çıkmıştır. Benzer şekilde sirozların etyolojisinde HBV %56.6'dan %45.9'a inerken, HCV'nin katkısı %25.2'den %45.9'a yükselmiştir. Burada HCV'nin tanı testlerinin geliştirilmesi önemlidir (14). Alkol kullanımı, otoimmünite, genetik veya metabolik karaciğer hastalığı gibi komorbiditeler ve ilaç ilişkili hepatotoksisite de etyolojide değerlendirilmelidir.

Karaciğer hastalığının şiddetinin değerlendirilmesi de tedavi öncesi önerilmektedir (1). Sirozu olan veya ileri fibrozisi olan olgularda antiviral tedavi hastalık prognozunu etkilemektedir. KHC olan hastaların %25'inde siroz oluşur ve bunların da önemli bir kısmında HSK gelişir (15). Dünyada sirozun %27'si, HSK'nın ise %25'i HCV ile ilişkilidir (16).

Siroz prekanseröz bir durumdur. HSK gelişme riski, sirozun seyriyle ve aktivitesiyle ilişkili görülmektedir. Kompanse sirozlu hastalarda HSK prevelansı %5 olarak bildirilirken, bu oran assit gelişimi, varis kanaması, bakteriyel peritonit geçiren sirotik hastalarda %15-20 düzeyine yükselmektedir (17). HBV koenfeksiyonu KHC olgularında HSK görülme riskini artırmaktadır. Birçok çalışmada B ve C hepatit koenfeksiyonu olan hastalarda HSK sıklığının sadece bir virüs ile enfekte olanlara göre arttığı gösterilmiştir (18, 19).

Sirozun derecelendirilmesi, risk değerlendirilmesi bakımından kritik bir öneme sahiptir. Bu amaçla en sık kullanılan sistem olan Child-Pugh-Turcotte (CPT) skorlaması, bir dönem cerrahi mortaliteyi belirlemek üzere oluşturulmuş ancak daha sonra prognozun, transplantasyon için uygunluğun ve yasam beklentisinin değerlendirilmesi için de kullanılmıştır (20). CPT sınıflamasını oluşturan klinik ve biyokimyasal parametreler; asit, hepatik ensefalopati, total bilirubin, albumin ve protrombin zamanıdır. Her bir parametre için 3 puan belirlenmiştir. Buna göre 2 yıllık sağ kalım Child A için (5 ya da 6 puan) %85, Child B için (7 –9 puan) %55, Child C için (9 puan ve üzeri) %35'tir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Child-Pugh-Turcotte (CPT) skorlaması

	1 puan	***2 puan***	***3 puan***
Total Bilirübin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (gr/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Asit	Yok	Hafif	Refrakter
Hepatik Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Puan	***Sınıflama***	***1 yıllık yaşam***	***2 yıllık yaşam***
5-6	A	%100	%85
7-9	B	%80	%55-60
10-15	C	%45	%35

Kronik karaciğer hastalarında hastalığın ciddiyetini belirlemek ve 3 aylık ölüm riskini hesaplamak amacıyla "Model for End-stage Liver Disease" (MELD) skorlaması geliştirilmiştir. Bilirubin, kreatinin, INR ve diyaliz gereksinimi ile sodyum değeri kullanılarak hesaplanır (Tablo 2.2). Sirozlu hastalarda hepatik disfonksiyon ve 3 aylık mortaliteyi göstermede oldukça faydalıdır (21). Kan sodyum değerinin hesaplanmaya 2016 yılında katılması ile MELD-Na şeklinde modifiye edilmiştir.

Tablo 2.2. MELD skorlarına göre mortalite oranları

MELD Skoru	**Mortalite**
<9	**%2**
10-19	**%5**
20-29	**%20**
30-39	**%50**
≥40	**%70**

Hastalık aktivitesinin ve histolojik progresyonun evreleme ve derecelendirilmesinde tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. Ancak her hastada biyopsi yapılamaz. Biyopsinin yapılamadığı durumlarda karaciğer sertliğinin ölçümü ve serum fibrozis biyobelirteçleri karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde non-invaziv yöntemler olarak kullanılabilir (1).

Tedavi alacak her hastada HCV RNA güvenilir ve duyarlı bir yöntem ile çalışılarak IU/mL cinsinden belirtilmelidir (1). Ayrıca her hastada genotip 1a ve 1b'yi birbirinden ayırabilecek doğrulukta bir yöntem ile genotip/subtip tayini yapılmalıdır (22). Günümüzde elde edilen çalışma verilerine göre, tedavi naiv hastada tedavi öncesi direnç testlerinin yapılmasına gerek yoktur. Çünkü önceden var olan direnç ilişkili varyantların tedavi sonuçları ve seçimi üzerinde major etkisi gösterilememiştir (1).

Peg-IFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi KVY oranı günümüz tedavilerine göre anlamlı derecede düşüktür. Bununla birlikte, Peg-IFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi kontrolsüz depresyon, psikoz ve epilepsi hastalarında, gebelerde, eşlik eden ciddi medikal hastalığı ve komorbiditesi olan hastalarda ve dekompanse karaciğer hastalığı olanlarda kullanılması mutlak kontrendikedir. Mutlak nörtofil sayısı $<1500/mm^3$ ve/veya $\leq 90.000/mm^3$ olan hastalarda Peg-IFN kullanımı önerilmemektedir (1). DAA'lar için ise şu ana kadar bilinen mutlak kontrendikasyon mevcut değildir.

Mevcut kanıtlar HCV ile enfekte tüm kişilerin tedavi edilmesini desteklemektedir, ancak eldeki kaynaklar, önerildiği şekilde tüm hastaların tedavi edilmesini kısıtlamaktadır. Dolayısı ile komplikasyon açısından yüksek riskli olanlar, bulaştırıcılık oranı yüksek olanlar karaciğer nakli olan hastaların öncelikle tedavi edilmesi ön plana çıkarılmaktadır (23). Kompanse sirotik hastalar, dekompanse sirotik hastalar, HIV ve HBV koenfeksiyonu, karaciğer nakil endikasyonu olanlar, nakil sonrası HCV rekürrensi olanlar, klinik olarak belirgin ekstrahepatik bulguları olanlar, ileri derecede halsizliği olanlar, bulaştırıcılık riski yüksek olanlar (aktif iv ilaç kullananlar, homoseksüeller, fertil çağda ve gebe kalmak isteyen kadınlar, hemodiyaliz hastaları ve mahkümlar) öncelikle tedavi edilmesi gereken grupta yer almaktadır (1).

Sofosbuvir HCV NS5B polimeraz inhibitörü, ledipasvir ise NS5A inhibitörüdür. Tüm dünyada erişkinlerde HCV tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Sofosbuvir 400 mg ve ledipasvir 90 mg sabit doz kombinasyonu ile tek tablet halinde kullanılır. Günde bir sefer oral yolla kullanılmaktadır. Sofosbuvir'in yaklaşık %80'i böbrek, %20'si ise feçes ile atılır. Bozulmuş böbrek fonksiyonlarının sofosbuvir metabolitlerinin klirensi üzerine etkileri net bilinmemektedir. Sofosbuvir sitokrom p450 ile metabolize olmaz ancak P-glikoprotein ile taşınır. Bu nedenle rifampisin, karbamazepin ve fenitoin gibi P-glikoprotein ile etkileşen ilaçlar ile kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Ledipasvirin ana atılım yolu safra yolu iken yaklaşık %1 kadarı da böbrekler ile atılmaktadır. Sofosbuvir ve ledipasvir için hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Sabit doz kombinasyon tedavisinin de bildirilen en sık yan etkileri halsizlik ve baş ağrısıdır. Sofosbuvir/ledipasvir bütün antivirallerle kullanılabilir (1). Ledipasvirin çözünürlüğü pH arttıkça azaldığından mide pH'ını arttıran ilaçlar ledipasvir konsantrasyonunu azaltabilir. Bu nedenle asit baskılayıcılar ile kullanılırken dikkat edilmelidir.

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Çalışmaya, 01/03/2015 ile 31/08/2016 arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Karaciğer Hastalıkları İzlem Polikliniği'ne başvurmuş ve sofosbuvir/ledipasvir tedavisi alan hastalar alınmıştır. Çalışma başladıktan sonra polikliniğe yeni başvuran ve sofosbuvir/ledipasvir tedavisi alan hastalar da çalışmaya prospektif olarak alınmıştır. Çalışmaya, KHC'ye bağlı siroz ve karaciğer nakli olan 19 hasta alınmıştır.

Araştırmaya dahil olma kriterleri

1. 18-65 yaş arası olan hastalar,
2. HCV RNA pozitif olan hastalar,
3. Dekompanse siroz olan hastalar (Assit, hepatik ensefalopat, varis kanaması gibi dekompansasyon bulgularından en az birinin olması),
4. HCV'ye bağlı karaciğer nakli olan ve HCV rekürrensi olan hastalar
5. Antiviral tedavi olarak sofosbuvir/ledipasvir tedavisi alan hastalar,
6. Kreatinin klirensi >60 mg/ml olan hastalar,
7. Düzenli olarak poliklinik takibinde olanlar,
8. Olur formu imzalayan hastalar.

Araştırmaya dahil olmama kriterleri

1. Akut HCV enfeksiyonu,
2. Diğer viral hepatitler ile ko-enfeksiyonu olan hastalar,
3. Diğer nedenlere bağlı kronik karaciğer hastalığı olan hastalar,
4. Kronik böbrek yetmezliği olan ve/veya diyalize giren hastalar,
5. Ağır psikiyatrik bozukluğu olan hastalar.

Çalışmaya alınan hastalar, son dönem karaciğer yetmezliği olan pre-transplant hastalar ve karaciğer nakli yapılmış ve HCV rekürrensi olan post-transplant hastalar olarak iki gruba ayrıldı.

3.2. ÇALIŞMA PLANI VE DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada 12 ve 24 hafta sofosbuvir (400 mg) ve ledipasvir (90 mg) tedavisi almış olan hastaların verileri değerlendirildi. 17 hasta 24 hafta, bir hasta 12 hafta ve bir hasta 4 hafta tedavi almıştır. 24 hafta tedavi alan hastaların üçü 24 hafta boyunca 600-1000 mg/gün arasında ribavirin tedavisi almıştır. Hastaların poliklinik takip sürelerine göre 0, 2, 4, 8, 12 ve 24. haftaları (tedavi sonu) ile tedavi sonrası 4, 8 ve 12. haftadaki tam kan sayımı, karaciğer hasar ve fonksiyon testleri (serum ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, albümin, PTZ), viral belirteçleri (serum HCV RNA düzeyi) ve böbrek fonksiyon testleri (serum kreatinin) ile fizik muayene bulguları değerlendirilmeye alındı. Karaciğer nakil hastaları için immunsüpresyon protokolünde yer alan ilaçların (kalsinörin inhibitörü, takrolimus) dozları ve ilaç düzeyleri kayıt altına alındı. Bununla birlikte tedavi ve takip sürecinde ortaya çıkan, ilaca bağlı olan ve olmayan yan etkiler ve ilaç tolerabilitesi değerlendirildi.

HCV RNA düzeyi HCV RNA Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test v2.0 yöntemi ile saptandı. HCV genotiplendirme ise HCV'nin NS5B bölgesinin ABI PRISM 310 Genetic Analyzer, Bigdye Terminator Cycle Sequencing Kit ile dizi analizi yapıldı. Tüm bu serolojik analizler Ankara Üniversitesi Hepatoloji Enstitüsü'nde yapılmıştır. HCV RNA düzeyi 15 IU/mL'nin altı negatif olarak değerlendirilmiştir.

3.3. SONLANIM NOKTALARI VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Birincil etkinlik sonlanım noktası, HCV'ye bağlı son dönem karaciğer yetmezliği ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda sofosbuvir/ledipasvir tedavisinin KVY oranı olarak belirlendi. KVY, en az bir tablet sofosbuvir/ledipasvir kombinasyonu almış olan hastaların tedavi bitiminden 12 hafta sonraki serumlarında ölçülemeyecek düzeyde HCV RNA (<15 IU/mL) olması olarak tanımlanmıştır.

İkincil sonlanım noktaları ise KVY ile birlikte CPT ve MELD skorlarında başlangıca göre tedavi sonu ve KVY12'de iyileşme olarak tanımlandı. Ayrıca sofosbuvir/ledipasvir tedavisinin tolerabiltesi ve tedaviye bağlı yan etkiler ikincil etkinlik olarak tanımlandı.

Bütün istatistiksel yöntemler, "SPSS (Statistical Packages of Social Sciences, SPSS for Windows, Version 15,0 Chicago, IC, USA)" istatistiksel paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (minimum–maksimum) değerleri hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler için de frekans (%) olarak verilmiştir. KVY12 oranı belirlenerek nominal değişkenler Ki-kare kullanılarak hesaplanmıştır. Dağılımı normal olmayan sürekli değişkenlerin istatistiksel anlamlılığı Wilcoxon ve Mann-Whitney testleri ile değerlendirilmiştir. $p<0.05$ olması istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.4. ÇALIŞMAYA GENEL BAKIŞ

Çalışma, Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Klavuzu doğrultusunda yapılarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'unun 21/03/2016 tarihli toplantısının onayı ile yürütülmüştür. Çalışmanın verilerinin toplandığı dönemde sofosbuvir/ledipasvir tedavisi Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından geri ödemede olmadığı için çalışmaya alınan hastaların büyük bir kısmı (n=17) tedavilerini, ilaç firması (Gilead Sciences) tarafından "İnsani Amaçla İlaca

Erken Erişim Programı" kapsamında elde etmişlerdir. Bu hastaların antiviral tedavi altında iken Karaciğer İzlem Polikliniğin'de rutin olarak yapılan anamnez, fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarına, AÜTF Hastane Veri Sistemi (Avicenna) üzerinden ulaşılarak sonuçlar değerlendirmeye alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Bu tez çalışmasına sofosbuvir/ledipasvir tedavisi almış, 19 (E/K: 11/8; ortanca yaş: 60 yıl [23 – 70 yıl]) KHC'ye bağlı son dönem karaciğer yetmezliği ya da karaciğer nakli olup HCV rekürrensi olan hasta alınmıştır. Hastaların 10'u (% 53) son dönem karaciğer yetmezliği (pre-transplant), 9'u (% 47) karaciğer nakli yapılmış (post-transplant) olan hastalar idi. Hastaların başlangıç ortalama HCV RNA düzeyleri 5.9±0.9 log10 IU/mL idi, 9 hastanın HCV RNA düzeyleri 800.000 IU/mL üzerindeydi. HCV genotip dağılımına bakıldığında, 17 hasta (% 89) genotip 1b**,** 1 hasta (% 5) genotip 1a ve diğer 1 hasta ise (% 5) genotip 4 idi. Hastaların %21'i (n=4) HBV'ye aşı ile bağışıklık kazanmış, %32'si (n=6) HBV'ye karşı doğal immünite geliştirmiş olup, geri kalan %47'si (n=9) ise HBV ile hiç karşılaşmamıştı. Çalışmaya alınan hastaların 6'sı tedavi naiv iken, 11 hasta daha önce interferon/peginterferon + ribavirin, 2 hasta da peginterferon + ribavirin + telaprevir ya da boceprevir kombinasyon tedavisi almış idi. Daha önce tedavi almış hastaların 10'u tedaviye yanıtsız iken 3 hastada tedavi sonrası relaps idi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan 11 hastanın bazal serum ALT değerleri normalin üstünde (>34 U/L) saptandı. Hastaların ortanca serum ALT, AST düzeyleri sırasıyla, 39 U/L ve 45 U/L saptandı. Pre-transplantasyon döneminde olan 10 hastanın ortanca CPT skoru ve MELD skoru sırasıyla 7.5 ve 15.5 saptandı. Bu hastalardan 7'si CPT skor A grubunda, 3'ü CPT B grubundaydı. Post-transplantasyon döneminde yer alan 9 hastanın 4'ü sirotik evrede olup 2'si CPT skor A grubunda, 1 hasta CPT B ve 1 hasta da CPT C grubundaydı. Karaciğer nakli olan 9 hastanın nakilden antiviral tedaviye kadar geçen ortanca süre 98 ay idi. Karaciğer nakli olan hastalar inmmunsüpresif tedavi olarak takrolimus, mikofenalat mofetil almaktaydı.

Tablo 4.1. Demografik özellikler

	Tüm hastalar (n=19)	**Pre-transplantasyon (n=10)**	**Post-transplantasyon (n=9)**
Median yaş, yıl	60 (23-70)	60 (56-66)	58 (23-70)
Erkek, n (%)	11 (58)	3 (30)	8 (89)
HCV genotipi			
***1b**	17 (89)	8 (80)	9 (100)
***1a**	1 (5)	1 (10)	0
***4**	1 (5)	1 (10)	0
HCV RNA log10 IU/mL±SD	5.9 ± 0.9	6.0 ± 1.1	5.8 ± 0.6
HCV RNA ≥800.000 IU/mL, n (%)	9 (47)	5 (50)	4 (44)
Tedavi geçmişi			
***Naiv**	6 (32)	4 (40)	2 (22)
***IFN+Ribavirin**	3 (16)	1 (10)	2 (22)
***Peg-IFN+ Ribavirin**	8 (42)	3 (30)	5 (56)
***Peg-IFN+ Ribavirin+Telaprevir ya da Boceprevir**	2 (10)	2 (20)	0
Tedavi yanıtı			
***Yanıtsız**	10 (77)	4 (67)	6 (86)
***Relaps**	3 (23)	2 (33)	1 (14)
Ortanca nakil süresi, ay	-	-	98 (3-144)
Ortanca kreatinin, mg/dL	0,77 (0,41-1,1)	0,78 (0,53-1,1)	0,77 (0,41-0,98)
Ortanca trombosit sayısı, x10^9/L	87 (41-320)	66 (41-217)	141 (65-320)
Ortanca ALT, U/L	39 (15-97)	33,5 (15-51)	53 (25-97)
Ortnaca AST, U/L	45 (26-132)	45 (26-103)	45 (27-132)
Ortanca Albumin, gr/dL	3,5 (2,6-4,5)	3,2 (2,6-4,2)	3,9 (2,7-4,5)
CPT grubu			
***Grup A (5-6)**	5 (36)	3 (30)	2 (50)
***Grup B (7-9)**	8 (57)	7 (70)	1 (25)
***Grup C (10-12)**	1 (7)	0	1 (25)
MELD skoru			
***<10**	4 (29)	2 (20)	2 (50)
***10-15**	5 (36)	3 (30)	2 (50)
***16-20**	5 (36)	5 (50)	0
***21-25**	0	0	0
MELD-Na skoru			
***<10**	4 (29)	2 (20)	2 (50)
***10-15**	4 (29)	2 (20)	2 (50)
***16-20**	6 (43)	6 (60)	0
***21-25**	0	0	0

4.2. ETKİNLİK

Sofosbuvir/Ledipasvir tedavisi alan 19 hastanın 18'i antiviral tedaviyi tamamlamış, 1 hasta tedavinin 4. haftasında kardiopumoner arrest sonucu kaybedilmiş. Bu 18 hastanın içinde 2 karaciğer nakli hastası tedavi sonrası 1. ve 6. haftada, karaciğer nakli sonrası devam eden biliyer komplikasyonlar ve buna bağlı gelişen biliyer sepsis sonrası eksitus olmuşlar. Toplam 16 hasta ise KVY12'ye ulaşmış.

Sofosbuvir/Ledipasvir tedavisinin 4. haftasında 19 hastanın 16'sında (%84) HCV RNA saptanamaz düzeye gelirken geriye kalan 3 hastada ise HCV RNA düzeyinde anlamlı derecede azalma olduğu gözlendi. Sofosbuvir/Ledipasvir tedavisini tamamlayan KVY12'ye ulaşan 16 hastada KVY oranı %100 olarak saptandı.

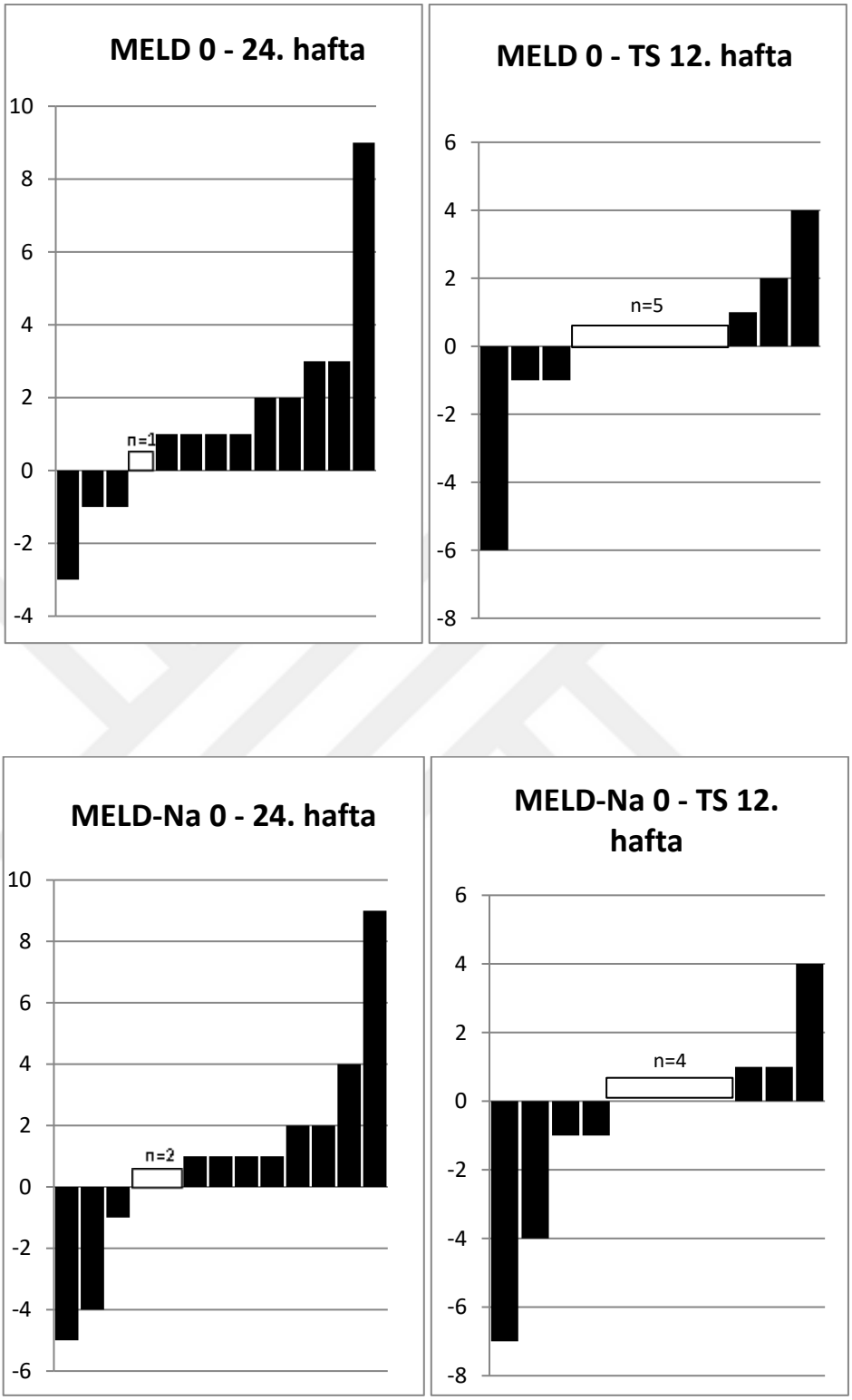
Sofosbuvir/Ledipasvir tedavisini alan ve pre-taransplant dönemde yer alan 10 hastanın 9'u antiviral tedaviyi tamamlamıştır. Bu 9 hastada KVY oranı %100 saptandı (Tablo 4.2). Sofosbuvir/Ledipasvir tedavisi alan ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan, post-transplant dönemde yer alan 9 hastanın tamamı antiviral tedavi tamamlamış, 7 hasta KVY12'ye ulaşmıştır. Bu 7 hastada KVY oranı %100 saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Tedavi sırasında ve sonrasında tedavi cevabı (HCV RNA düzeyi ölçülebilir düzeyin altında olanlar ve yüzdeleri)

	Tüm Hastalar	Pre-transplantasyon	Post-transplantasyon
2. hafta	7/12 (58)	6/9 (67)	1/3 (33)
4. hafta	16/19 (84)	9/10 (90)	7/9 (78)
8. hafta	18/18*(100)	9/9*(100)	9/9 (100)
12. hafta	18/18 (100)	9/9 (100)	9/9 (100)
Tedavi sonu (24. hafta)	17/17^ (100)	9/9 (100)	8/8^ (100)
Tedavi sonrası 4. hafta (KVY4)	17/17*(100)	9/9 (100)	8/8*(100)
Tedavi sonrası 8. hafta (KVY8)	16/16*(100)	9/9 (100)	7/7*(100)
Tedavi sonrası 12. hafta (KVY12)	16/16 (100)	9/9 (100)	7/7 (100)
Virolojik yanıtsızlık	0	0	0

*Ex olan ve ^12 hafta tedavi alan hastaların kan sonuçları olmaması nedeni ile eksik görünmektedir.

Sirotik hastaların (n=14, 10 pre-transplantasyon, 4 post-transplantasyon dönemi) tedavi öncesi bazal CPT ve MELD/MELD-Na skorları, Sofosbuvir/Ledipasvir tedavisi bitimi ve KVY12'deki skorlar ile karşılaştırıldı. Sofosbuvir/Ledipasvir tedavisi tamamlandığında ortanca CPT skorunun bazale göre 7.5'den 7.0'ye istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gerilediği görüldü (p=0,007). MELD/MELD-Na skorlarında ise tedavi bitiminde bazal skorlara göre sırasıyla ortanca 0,5 ve 1 puanlık düzelme gözlendi (p>0,05). KVY12 ortanca CPT skorunun bazal ortanca CPT skoruna göre 7.5'dan 7'ye, ortanca MELD-Na skorunun ise 14'den 13'e düştüğü gözlendi (p>0.05), ortanca MELD skorunun ise 12,5'den 13'e yükseldiği saptandı (p>0.05).



Şekil 4.1. CPT B-C (n=14) hastalarının bazal ve tedavi bitimi (24. hafta) ve tedavi sonrası 12. hafta arası MELD ve MELD-Na skorlarındaki değişim (her bir sütun bir hastanın değişimini temsil etmektedir)

Sirotik hastaların tedavi öncesinde %36'sında (n=5) assit mevcut iken, Sofosbuvir/Ledipasvir tedavisi sonrası 12. haftada tüm hastalarda assit kaybolmuştur. Tedavi öncesinde %7 (n=1) hastada varis kanama öyküsü mevcutken tedavi sırasında ve tedavi sonrası 12. haftaya kadar hiç bir hastada varis kanaması gözlenmemiştir.

4.3. BİYOKİMYASAL SONUÇLAR

Hastaların serum kreatinin, albumin değeri, INR ile ALT ve AST değerlerinin bazal ve KVY12'deki düzeyleri karşılaştırılmıştır (Tablo 4.3). Ortanca serum ALT, AST ve albumin KVY12 düzeylerinde bazal ortanca düzeylerine göre anlamlı değişiklik saptanmıştır. Serum ALT ve AST düzeylerinde anlamlı derecede düzelme, serum albumin değerinde ise anlamlı derecede yükselme saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Bazal ve KVY12'deki biyokimyasal değerler

	Tüm hastalar (n=19)		
	Bazal		
		KVY12	P değeri*
Ortnaca ALT, U/L	39 (15-97)	25 (10-41)	0,003
Ortanca AST, U/L	45 (26-132)	26 (14-54)	0,005
Ortanca Albumin, gr/dL	3,5 (2,6-4,5)	3,95 (2,6-5,2)	0,020
Ortanca INR	1,14 (0,93-3,29)	1,14 (0,91-2,07)	0,877
Ortanca kreatinin, mg/dL	0,77 (0,41-1,1)	0,73 (0,25-1,18)	0,670

Karaciğer transplant hastalarının tümü immunsüpressif olarak takrolimus kullanmakta idi. Hastaların %.77,8'i (n=7) 2. immünsüpressif olarak mikofenolat

mofetil kullanırken, bir hasta da everolimus kullanmakta idi. Tedavi boyunca immunsupresif ilaç değişimini ve doz ayarlamayı gerektiren ilaç etkileşimi görülmemiş.

4.4. GÜVENLİK

Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi KHC'ye bağlı siroz hastaları ve karaciğer nakli hastalarında iyi tolere edildi. Çalışma süresince 19 hastanın hiçbirinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek herhangi bir yan etki görülmemiş. Hiçbir hasta antiviral tedaviye bağlı eksitus olmamış. Hastalarda en sık görülen yan etki halsizlik ve başağrısıdır. Ribavirine bağlı anemi ribavirin kullanan 3 hastanın hiçbirisinde gelişmemiştir. Yan etkiler Tablo 4.4' te özetlenmiştir. 59 yaşında Tip 2 DM ve hipotiroidi tanıları olan bir sirotik kadın hastada, tedavinin 6. haftasında akut böbrek hasarı gelişmiş ve 4 hafta içinde akut böbrek hasarı düzelmiş. Bu hastada antiviral tedaviye ara verilme ihtiyacı duyulmamış.

Sofosbuvir/Ledipasvir tedavisi alan hiç bir karaciğer nakli hastasında rejeksiyon gözlenmemiş. İki karaciğer nakil hastası (58 ve 55 yaş erkek hasta) antiviral tedavi sonrası 1. ve 6. haftada biliyer sepsis nedeni eks olmuşlar.

Tablo 4.4. Yan etkiler

	Pre-transplant (n=10)		**Post-transplant (n=9)**	
	Tedavi sırasında	KVY12	Tedavi sırasında	KVY12
Herhangi bir yan etki, n (%)	7 (70)	0	6 (67)	4 (44)
Tedaviyi bırakma, n (%)	0	0	0	0
Ciddi yan etki, n (%)				
Sepsis	0	0	0	2 (22)
Akut böbrek hasarı	1 (10)	0	0	0
Gastrik kanama	0	0	0	0
Anlamlı ALT yüksekliği	0	0	0	0
Anlamlı AST yüksekliği	0	0	0	0
Göğüs ağrısı	0	0	0	0
Diyare	0	0	0	0
Hepatik ensefalopati	1 (10)	0	0	0
Hipotansiyon	0	0	0	0
Şok	0	0	0	2 (22)
Kusma	0	0	0	0
Ölüm	0	0	0	2

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya sofosbuvir/ledipasvir tedavisi almış, KHC'ye bağlı son dönem karaciğer yetmezliği ya da karaciğer nakli olup HCV rekürrensi olan 19 hasta alınmıştır. Bu çalışma, ülkemizde KHC'ye bağlı ileri evre sirotik ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda sofosbuvir/ledipasvir tedavisi etkinliği ve tolerabilitesini araştıran ilk çalışma olması nedeniyle özgündür. Çalışmaya alınan hastaların % 53'ü son dönem karaciğer yetmezliği (pre-transplant), % 47'si karaciğer nakli yapılmış (post-transplant) olan hastalar idi. KHC'li hastaların büyük kısmı (%89) genotip 1b idi. Hastaların %68'i tedavi deneyimli olup, bunların %77'ü ise daha önceki tedaviye yanıtsız idi. Sofosbuvir/ledipasvir tedavisini tamamlayan 18 hastanın tamamında (%100) HCV RNA negatif saptandı. KVY12'ye ulaşan 16 hastada KVY oranı %100 olarak saptandı. Bu çalışmanın sonuçları, daha önce KHC'ye bağlı son dönem karaciğer yetmezliği ya da karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda yapılan çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir (12, 24). SOLAR-1 çalışmasında, araştırmacılar KHC'ye bağlı ileri evre karaciğer sirozu olan ya da karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda 12-24 haftalık sofosbuvir/ledipasvir ve ribavirin tedavisinin etkinliğini araştırmışlar. KVY12 oranları karaciğer nakli olmayan sirotik hastalarda %86-89, karaciğer nakli olan hastalarda ise %96-98 olduğu saptanmıştır (12). Araştırmacılar, KVY'ın sirotik olmayan ya da kompanse sirotik hastalarda daha yüksek olduğu, orta ve ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise KVY %60-75 oranına düştüğünü belirtmişlerdir (12). SOLAR-2 çalışmasında, dekompanze sirotik hastalar ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş. Bu hastalara sofosbuvir/ledipasvir ve ribavirin tedavisi 12 ya da 24 hafta verilmiş. KVY12 oranları dekompanze siroz hastalarında, nonsirotik ve kompanse siroz olan karaciğer nakil hastalarında göre daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (24). Bu verilere bağlı olarak, sofosbuvir/ledipasvir tedavisinin, ribavirin ya da ribavirinsiz ileri evre sirotik KHC'li ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda etkin olduğunu ileri sürebiliriz.

Sofosbuvir/ledipasvir ve ribavirin kombinasyon tedavisi sonrası relaps oranının karaciğer nakli olan hastalarda %1'in altında olduğu ve relapsın sıklıkla karaciğer nakli olmayan dekompanse sirotik hastalarda (%2) olduğu araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur (24). Relaps ile antiviral tedavi süresi arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (24). Bu çalışmada, antiviral tedavi bitiminde 18 hastanın tamamında HCV RNA negatif iken, KVY12'ye ulaşan 16 hastanın hiç birinde relaps saptanmamıştır.

KHC hastalık seyrinde antiviral tedavi ile virüs eradikasyonunun hastalık seyrine olan etkisi araştırmacılar tarafından değerlendirilmiştir. Kronik hepatit B'ye bağlı sirotik ve dekompanse sirotik hastalarda, antiviral tedavi ile viral supresyon sonrası hastalık seyrinde anlamlı derecede düzelme olduğu ve dekompanse sirotik hastaların bazılarının karaciğer nakli bekleme listesinden çıktığı gözlenmiştir. KHC'ye bağlı dekompanse sirotik hastalarda da KVY ile birlikte hastaların MELD ve CTP skorları düzeldiği araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (12, 24). Bu çalışmada, sofosbuvir/ledipasvir tedavisi tamamlandığında, viral klerensle birlikte ileri evre sirotik hastalarda ortanca CPT skorunun bazale göre 7.5'den 7.0'ye anlamlı derecede gerilediği görüldü (p=0,007). MELD ve MELD-Na skorlarında ise ortanca 0.5 ve 1 puanlık düzelme olduğu saptandı (p>0,05). Bu düzelmeler KVY12'de de gözlendi (p>0.05). KVY ile birlikte hastaların serum aminotransferaz düzeylerinin düzeldiği, albümin düzeylerinin yükseldiği saptandı. Assit mayisi olan hastalarda antiviral tedavi bitiminde assit mayilerinin kaybolduğu gözlendi. Hiç bir hastada tedavi sırasında ve tedavi sonrası 12. haftaya kadar assit gelişimi, varis kanaması gibi dekompansasyon bulguları gelişmedi. Bu veriler eşliğinde, KHC'ye bağlı dekompanse sirotik hastalarda başarılı antiviral tedavi ile morbidite ve mortalitenin azalalabileceğini ileri sürebiliriz.

Direkt etkili antivirallerin günümüzde KHC tedavisine girmesi ile birlikte ilaç-ilaç etkileşimi önemlilik kazandı. KHC'li hastalar genel olarak ileri yaş grubunda yer almaktadır. Ayrıca bu hastalarda birlikte ko-morbit hastalıklar ve bu hastalıklara yönelik ek ilaç kullanımı sık görülmektedir. Sofosbuvir/ledipasvir ilaç-ilaç etkileşimi zayıf olması nedeniyle KHC tedavisinde kullanımı açısından oldukça avantajlıdır. Sofosbuvir/ledipasvirinin kalsinörin inhibitörleri ile etkileşimin

olmaması, karaciğer nakil hastalarında kullanım kolaylığı oluşturmaktadır. Bu çalışmada, karaciğer nakil hastalarında antiviral tedavi kullanımı sırasında takrolimus doz ayarlanmasına gerek duyulmamıştır. HCV enfeksiyonunun kalsinörin inhibitörlerinin dozunu direkt etkilemesi nedeniyle (25), sofosbuvir/ledipasvir tedavisi sırasında ve sonrasında immunsüpressif ilaçların doz monitorizasyonu yapılmalıdır.

Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi KHC'ye bağlı ileri evre siroz hastaları ve karaciğer nakli hastalarında iyi tolere edildi. Hastaların hiçbirinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek önemli bir yan etki ve mortalite görülmedi. Hiç bir karaciğer nakli hastasında tedavi sırasında ve takipte rejeksiyon gözlenmedi. Bir dekompanse sirotik hastada tedavi sırasında reversibl akut böbrek hasarı gelişti. Bir dekompanse sirotik hasta tedavinin 4. haftasında kardiopulmoner arrest sonucu eksitus oldu. İki karaciğer nakil hastası antiviral tedavi sonrası gelişen biliyer sepsis nedeni eksitus oldu.

Bu çalışmada hasta sayısının az olması, çalışmanın kısıtlamalarından birini oluşturmaktadır. Bu durum KVY12 ile birlikte hepatik fonksiyonlarda düzelmeyi anlamlı şekilde ortaya konulamamıştır. Çalışmamızın diğer bir kısıtlama ise ribavirinin hematolojik yan etkisi nedeniyle sadece üç hasta ribavirin kullanabilmiştir. Bu nedenle ribavirinli kombinasyon tedavisinin etkisi net olarak değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, elde edilen veriler eşliğinde sofosbuvir/ledipasvir tedavisinin ileri evre sirotik hastalarda ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda etkin ve güvenilir bir tedavi olduğunu ileri sürebiliriz. Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi ile viral eradikasyon sonucunda, bu hastalarda dekompansasyon bulgularında düzelme olmaktadır.

6. ÖZET

Amaç: Kronik hepatit C'ye (KHC) bağlı dekompanze sirotik ve karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit C virüs (HCV) rekürrensi olan hastalarda etkin ve güvenli bir antiviral tedavi yaklaşımı sınırlı idi. Çalışmamızın amacı, KHC'ye bağlı dekompanze sirotik ve karaciğer transplantasyonu sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda sofosbuvir ve ledipasvir tedavisinin etkinliği ve tolerabilitesini araştırmaktır.

Materyal ve metod: Bu çalışma tek merkezli retro-prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya, 12-24 hafta süreyle sofosbuvir (400 mg) ve ledipasvir (90 mg) tedavisi alan KHC'ye bağlı dekompanze sirotik ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalar dahil edildi. Birincil sonlanım noktası tedavi bitiminden 12 hafta sonraki kalıcı viral yanıt (KVY) oranı olarak belirlendi. İkincil sonlanım noktası ise KVY ile birlikte CPT ve MELD skorlarında başlangıca göre tedavi sonu ve KVY12'de iyileşme olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya 19 hasta (E/K: 11/8; ortanca yaş: 60 yıl) alındı. Bu hastaların 17'si (% 89) genotip 1b, bir hasta genotip 1a ve bir hasta genotip 4 idi. Bazal ortalama serum HCV RNA düzeyi 5.9±0.9 log10 IU/mL idi. Hastaların 10'u (% 53) pre-transplantasyon, 9'u (% 47) karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalardı. KVY12'ye ulaşmış olan 16 hastanın %100'ünde KVY elde edilmiştir. Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi tüm hastalarda iyi tolere edilmiştir. Hiç bir hastada ilacı sonlandırmayı gerektirecek önemli bir yan etki görülmemiştir. Tedavi süresince karaciğer nakil hastalarında immünsüpresif doz ayarlanması gerek duyulmamıştır. Bu hastaların hiç birinde rejeksiyon gözlenmemiştir.

Sonuç: Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi ileri evre sirotik hastalarında ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda etkin ve güvenilir bir tedavi olduğunu ileri sürebiliriz.

Anahtar kelimeler: Hepatit C virüs enfeksiyonu, dekompanse siroz, karaciğer transplantasyonu, sofosbuvir ve ledipasvir, HCV tedavisi.

7. SUMMARY

Aims: Until recently, no effective and tolerabl antiviral treatment option was available for patients with chronic hepatitis C-related decompensated cirrhosis or -with HCV recurrence after liver transplantation. The aim of this study is to determine efficacy and safety of the sofosbuvir/ledipasvir treatment in CHC-related decompensated cirrhosis and recurrent HCV infection after liver transplantation in Turkey.

Materials and methods: In this retro-prospective study, we investigated the effect and tolerablity of 12-24 weeks sofosbuvir (400 mg) and ledipasvir (90) mg treatment in patients with CHC-related decompensated cirrhosis and recurrent HCV infection after liver transplantation. Primary efficacy end point of the study was sustained virologic response (SVR) at 12 weeks after the end of treatment. Secondary end point is determined as improvement in CPT and MELD scores with SVR and improvement in SVR12 and at the end of the therapy.

Results: There were 19 patients (M/F: 11/8; median age: 60 year) who received the tratment and we enrolled all of them. Out of 19 patients 17 (89%) were genotype 1b. One was genotype 1a and the other one was genotype 4. Baseline mean HCV RNA level was 5.9±0.9 log10 IU/mL. 10 (53%) of them were in the pre-transplantation (advanced liver disease) group and 9 (47%) of them were liver transplanted. We accessed 16 of 19 patients' data of 12 weeks after the end of the treatment. SVR12 was achieved by 16 of 16 patients (100%). Sofosbuvir/ledipasvir therapy is well tolerated in all patients. There were no adverse event obligating discontinuation of the antiviral treatment. No dose adjusment of immunosuppresion was needed in transplanted patients. No rejection was observed.

Conclusion: Sofosbuvir/ledipasvir treatment is effective and tolerabl in patients with CHC-related decompensated cirrhosis before and after liver transplantation.

Key Words: Hepatitis C virus infection, decompensated cirrhosis, liver transplantation, sofosbuvir and ledipasvir, HCV treatment.

8. KAYNAKLAR

1. European Association for Study of L. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015;63 (1):199-236.

2. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21 (11):1020-6.

3. Kabakci Alagoz G, Karatayli SC, Karatayli E, Celik E, Keskin O, Dinc B, et al. Hepatitis C virus genotype distribution in Turkey remains unchanged after a decade: performance of phylogenetic analysis of the NS5B, E1, and 5'UTR regions in genotyping efficiency. Turk J Gastroenterol. 2014;25 (4):405-10.

4. Chevaliez S, Pawlotsky JM. HCV Genome and Life Cycle. In: Tan SL, editor. Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology. Norfolk (UK)2006.

5. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. Gastroenterology. 2010;139 (5):1593-601.

6. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med. 2013;158 (5 Pt 1):329-37.

7. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21 (6):653-62.

8. Linas BP, Wong AY, Schackman BR, Kim AY, Freedberg KA. Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men. Clin Infect Dis. 2012;55 (2):279-90.

9. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet. 1997;349 (9055):825-32.

10. A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From EASL 2015: The 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver * April 22-26, 2015 * Vienna, AustriaSpecial Reporting on:* Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients With Advanced Cirrhosis or Posttransplant Recurrence: Phase 3 ALLY-1 Study* Efficacy and Safety of Grazoprevir and Elbasvir in Hepatitis C Genotype 1-Infected Patients With Child-Pugh Class B Cirrhosis (C-SALT Part A)* Ledipasvir/Sofosbuvir With Ribavirin Is Safe and Efficacious in Decompensated and Post Liver Transplantation Patients With HCV Infection: Preliminary Results of the Prospective SOLAR 2 Trial* Retreatment of Patients Who Failed 8 or 12 Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir-Based Regimens With Ledipasvir/Sofosbuvir for 24 Weeks* Sofosbuvir + Peginterferon/Ribavirin for 12 Weeks Vs Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks in Genotype 3 HCV Infected Patients and Treatment-Experienced Cirrhotic Patients With Genotype 2 HCV: The BOSON Study* Safety and Efficacy of the Combination Daclatasvir-Sofosbuvir in HCV Genotype 1-Mono-Infected Patients From the French Observational Cohort ANRS CO22 HEPATHER* C-SWIFT: Grazoprevir/Elbasvir + Sofosbuvir in Cirrhotic and Noncirrhotic, Treatment-Naive Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection for Durations of 4, 6 or 8 Weeks and Genotype 3 Infection for Durations of 8 or 12 WeeksPLUS Meeting Abstract Summaries With Expert Commentary by: Steven L. Flamm, MD Chief, Liver Transplantation ProgramProfessor of Medicine and SurgeryNorthwestern University Feinberg School of MedicineChicago, Illinois. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2015;11 (6 Suppl 3):1-23.

11. Harrison's principles of internal medicine. 2015;19th Edition (Liver and biliary tract disease).

12. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. Gastroenterology. 2015;149 (3):649-59.

13. Ökten A. Türkiye'de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etiyolojisi. Güncel Gastroenterol. 2003;7 (3):187-91.

14. Tözün N. HCV infeksiyonunun 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.

15. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. Liver Int. 2009;29 Suppl 1:74-81.

16. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol. 2007;13 (17):2436-41.

17. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2001;35 (3):421-30.

18. Benvegnu L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. Cancer. 1994;74 (9):2442-8.

19. Yu MW, You SL, Chang AS, Lu SN, Liaw YF, Chen CJ. Association between hepatitis C virus antibodies and hepatocellular carcinoma in Taiwan. Cancer Res. 1991;51 (20):5621-5.

20. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973;60 (8):646-9.

21. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl. 2002;8 (9):851-8.

22. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. PLoS One. 2009;4 (12):e8209.

23. Panel AIHG. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology. 2015;62 (3):932-54.

24. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2016;16 (6):685-97.

25. Trotter JF, Osborne JC, Heller M, Christians U. Effect of hepatitis C infection on tacrolimus doses and blood levels in liver transplantation recipients. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22 (1):37-44.