

PEG-IFN ALFA 2B /RİBAVİRİN /BOSEPREVİR KOMBİNASYONU İLE TEDAVİ EDİLEN KHC OLGUSU

Doç Dr Neşe Demirtürk
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

- H.D. G. 59 yaşında erkek hasta
- 4 yıl önce frontal sinüs drenajı operasyonu öncesinde yapılan tarama testlerinde anti-HCV pozitifliği saptanması nedeni ile polikliniğimize başvurmuş.
- Halsizlik yakınması var
- Eşlik eden komorbidite öyküsü yok
- FM'de patolojik bulgu yok

- Yapılan kan tetkiklerinde ;
 - HBV ve HIV serolojileri negatif, anti-HAV IgG pozitif
- Biyokimyasal inceleme sonucu
 - AST 30 IU/ml ALT 28 IU/ml GGT 15 IU/ml
 - Kreatinin 1.1mg/dl Total protein 7.7gr/dl Alb 4.5 gr/dl
- Hemotolojik inceleme sonucu
 - BK 6840/mm³ Hb 12.5gr/dl PLT 197 000/mm³
 - PT 12.9 sn aPTT 31sn INR 1.2
- Viral yük
 - HCV RNA 11×10^5 IU/ml

- Batın Ultrasonografi bulguları
 - Karaciğer boyutları normal, konturları düzgün görünümde.
 - Parankim ekojenitesi normal
 - Kistik ya da kitle lezyon görüntüsü yok
 - Splenomegali izlenmedi.
- HCV genotip incelemesi
 - Genotip 1
 - Linear Array HCV Genotyping Test ; RT-PCR sonrası ters hibridizasyon yöntemi ile bakılmış
 - Subgrup analizi yok

- Karaciğer biyopsi sonucu

- Tru-cut biyopsi alınmış
- ISHAK değerlendirme sistemi ile
Nekroinflamatuvar skor 8
Fibrozis 2

- Hastaya KHC tanısı ile
180mcg/hafta Peg-IFN alfa 2a ve
800mg/gün Ribavirin kombinasyon
tedavisi başlanmış (55 kg)

Tedavi takibi ve laboratuvar değerleri

Tedavi haftası	ALT (IU/ml)	BK (/mm ³)	PLT (/mm ³)	Hemogloblin (gr/dl)	HCV RNA (IU/ml)
Başlangıç	28	6840	197 000	12.5	11 × 10 ⁵
4 hafta	85	2820	222 000	10.8	77 × 10 ³
12 hafta	17	2080	177 000	10.6	Negatif
24 hafta	13	2460	206 000	9	Negatif
48 hafta	11	1670	187 000	9.4	Negatif

- Tedavi sırasında doz değişiklikleri
 - 12-24 hafta arasında BK 1100 /mm³' e kadar düşünce Peg-IFN dozu 4 hafta 135mcg/hafta olarak verilmiş, daha sonra tam doza çıkılmış.
 - RBV dozu hiç değiştirilmemiş
- Tedavi sonrası 12 haftada hemogram değerleri ve karaciğer enzimleri normal sınırlarda ve HCV RNA negatif
- Hasta erken virolojik yanıtı olmasına karşın tedavi sonu 24 hafta kontrolünde HCV RNA yeniden pozitif

Hasta nüks KHC olarak değerlendirilip takibe alınıyor

- Bir yıl süresince;
 - 3 ayda bir ALT, hemogram, total protein/albumin değerleri, batın USG, AFP
 - bir yılda iki kez de HCV RNA bakılarak izleniyor

Takip süresince laboratuvar değerleri

Tedavi sonrası	ALT (IU/ml)	PLT (/mm ³)	HB/BK (gr/dl; /mm ³)	AFP	HCV RNA (IU/ml)
6 ay	11	200 000	10.6/2100	2	1.8×10^5
9 ay	23	203 000	11/2580	1.9	-
12 ay	82	247 000	12.2/5560	1.1	-
15 ay	32	267 000	13/6030	2.1	-
18 ay	22	271 000	12.1/5400	1.8	1.7×10^5

Batın USG incelemelerinde karaciğerde normal görüntü

- Hastaya ilk tedavi sonlandıktan 1.5 yıl sonra, yeniden, boseprevir içeren üçlü tedavi başlandı. Hasta kabul etmediği için tedavi öncesi yeniden biyopsi yapılamadı.
 - Peg-IFN alfa 2b 90 mcg/hafta (60kg)
 - RBV 800 mg /gün
 - 4. hafta sonundan itibaren 3 x800mg/gün boseprevir

Tedavi takibi ve laboratuvar değerleri

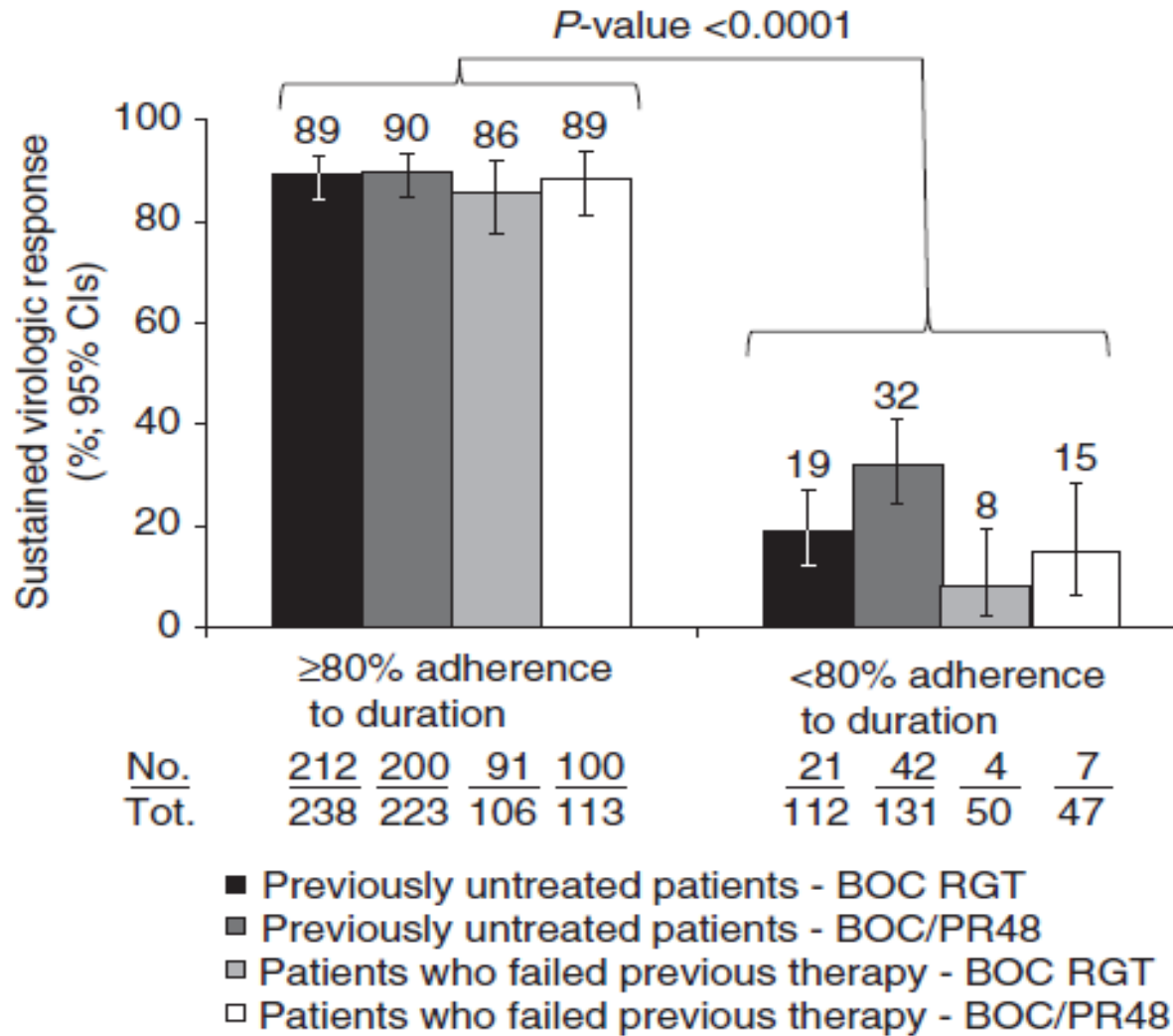
Tedavi haftası	ALT (IU/ml)	BK (/mm ³)	PLT (/mm ³)	Hemogloblin (gr/dl)	HCV RNA (IU/ml)
Başlangıç	22	6150	232 000	13.8	1.7×10^5
4 hafta	17	3700	213 000	12.3	1.9×10^2
8 hafta	11	2500	312 000	9.4	Negatif
12 hafta	13	2900	270 000	8.9	Negatif
24 hafta	18	3700	250 000	9.5	Henüz sonuçlanmadı

- Tedavi sırasında doz değişiklikleri
 - Tedavi süresince interferon dozunda herhangi bir değişiklik yapılmadı.
 - RBV dozu 12 haftada 400mg/gün'e düşürüldü.
 - Başka bir değişiklik ya da ES transfüzyonu gerektirecek düzeyde anemi derinleşmedi.
- SORUN: Tedavi uyumu konusundaki tüm bilgilendirmelere rağmen hasta 8. hafta kontrolünden sonraki 3 gün boseprevir ve ribavirin almamıştı !!

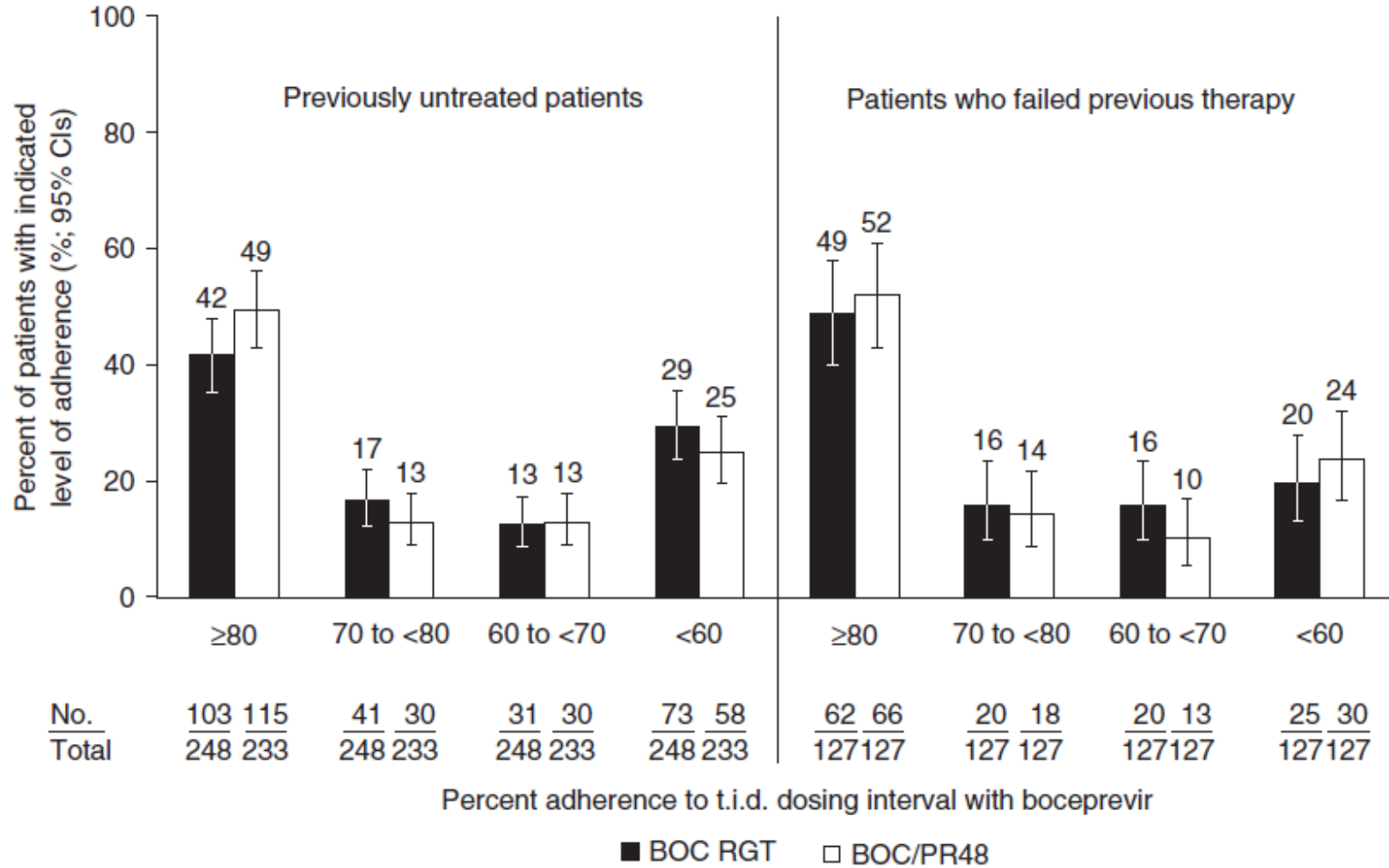
Doz atlamak tedavi yanıtını nasıl etkiliyor?

- SPRINT-2 ve RESPOND-2 çalışmalarında tedavi uyumunun KVV'a etkisinin değerlendirildiği alt analizde;
 - Tedavi süresinin %80'inin doldurulması kalıcı virolojik yanıtı etkiliyor.
 - >%80 uyum & <%80 uyum
%86-90 %8-32 $p<0.0001$
 - Doz aralıklarına uyumsuzluk kalıcı virolojik yanıtı etkilemiyor.
 - <%60 ve >%80 uyum & <%60 uyum
%60-83 %48-50 $p=0.005$

Gordon SC et al. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:16-27.



Bizim hastamız relaps sonrası tedavi verilen hasta; bu grupta tedavi süre uyumu %80'nin üzerinde ise yanıtı göre 28 hafta verilen tedavi ile 48 haftalık tedavi KVV'ları benzer (%86 & %89).



Doz intervallerine uyum yüzdelerine bakıldığında tedavi yanıtına göre 28 hafta (RGT) veya 48 hafta tedavi verilen hastalar arasında önemli bir fark görünmüyor.

- Kontrol için 10. haftada geldiğinde, aradaki 3 günlük atlama öğrenildi ancak HCV RNA 8 haftada negatif olduğu için ve hastadan bundan sonraki tedavi uyumu konusunda emin olunduğu için tedaviye devam edildi !

- Tedavi sırasında gözlenen anemi dışındaki diğer yan etkiler
 - İştahsızlık
 - Halsizlik
 - Eklem ağrıları
 - En sık rastlanan yan etkilerden olan tad alma bozukluğu gözlenmedi.

Hastanın takibi devam ediyor

- PLAN; hastanın ikili tedaviye yanıtı ancak nüks olduğu dikkate alındığında;
- 24 hafta HCV RNA değerinin negatif bulunursa (*hastanın tüm takipleri değerlendirildiğinde negatif olması bekleniyor*) ;
 - a) Tedavi 28 haftada sonlandırılсын.
 - c) Tedavi 48 haftaya uzatılсын .

- Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde 8 ve 24 haftalarda HCV RNA negatif olduğunda tedavi 28 haftada sonlandırılmalı.
- Ancak 3 günlük doz atlaması ve ribavirin dozunun son 16 haftada %50 azaltılması nedeni ile 48 haftaya uzatmak düşünülebilir mi?

- Hastanın 3günlük boseprevir ve ribarivirin doz atlamaları hesaplandığında tedavide boseprevir dozu ve tedavi süresi uyumu **%87.5** görünüyor.
- RBV doz azaltılması hesaplandığında total RBV dozunun **%69.9**'unu almış görünüyor.
 - Alması gereken toplam doz 156 800mg
 - Aldığı total doz 109 600mg
- Bu durumda 28 ve 48 haftalık tedavi sonuçları arasında fark var mı ?

- Bizim hastamıza uyan bir değerlendirme yok !
- Her üç ilaçta da dozda %80'nin altında azalma olduğunda bile 28 ve 48 haftalık tedaviler arasında sadece %17'lik fark var. Uyum %80'nin üzerinde ise hiç fark görünmüyor.
- **Kararı birlikte verelim!**

Table 2 | Adherence to peginterferon, ribavirin and boceprevir in previously untreated (SPRINT-2) and previous treatment failure patients (RESPOND-2)*

Adherence† (%)				SVR‡, n/m (%)		
Assigned treatment duration	Amount of doses of peginterferon	Amount of doses of ribavirin	Amount of doses of boceprevir	BOC RGT§, n = 368	BOC/PR48¶, n = 366	Combined arms (BOC RGT + BOC/PR48), n = 734
Previously untreated patients (SPRINT-2)						
≥80	≥80	≥80	≥80	153/169 (91)	139/155 (90)	292/324 (90)
≥80	<80	<80	<80	14/14 (100)	14/18 (78)	28/32 (88)
<80	≥80	≥80	≥80	17/79 (22)	22/79 (28)	39/158 (25)
<80	<80	<80	<80	0/9 (0)	6/12 (50)	6/21 (29)
Total	≥80	≥80	≥80	170/248 (69)	161/234 (69)	331/482 (69)
Total	<80	<80	<80	14/23 (61)	20/30 (67)	34/53 (64)
Patients who failed previous therapy (RESPOND-2)				n = 162	n = 161	n = 323
≥80	≥80	≥80	≥80	76/85 (89)	79/88 (90)	155/173 (90)
≥80	<80	<80	<80	5/6 (83)	11/11 (100)	16/17 (94)
<80	≥80	≥80	≥80	4/42 (10)	6/39 (15)	10/81 (12)
<80	<80	<80	<80	0/1 (0)	0/0 (0)	0/1 (0)
Total	≥80	≥80	≥80	80/127 (63)	85/127 (67)	165/254 (65)
Total	<80	<80	<80	5/7 (71)	11/11 (100)	16/18 (89)

- Literatür ne derse desin zaten son söz **Sağlık Uygulama Tebliğinde...**
- SUT'a göre de hastanın 36 haftaya kadar boseprevirle kombine daha sonra sadece Peg-IFN + RBV olmak üzere 48 haftaya kadar tedavi maliyeti ödeniyor...
- **Toplam tedavi süresine birlikte karar verelim !?!**