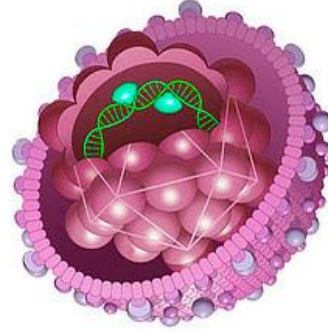




TELAPREVİR VİRAL HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU DENEYİMİ

Dr. Bilgehan Aygen

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon
Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Kronik hepatit C infeksiyonunun telaprevir kombinasyonu ile yeniden tedavisi

- Daha önce tedavi deneyimi olan ve telaprevir içeren üçlü kombinasyon tedavisinde ilk 6 ayı tamamlayan hastalar
 - Dokuz merkez (yedi üniversite, iki eğitim hastanesi)
 - PegİFN/RBV tedavisi ile KVY elde edilemeyen 111 hasta
 - Relaps 80, yanıtız (null) 25 ve kısmi yanıtılı 6 hasta
 - 60 kadın, 51 erkek hasta
 - Yaş aralığı: 24-76 yıl

Çalışmaya katılan merkezler ve hasta sayıları

➤ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	————→	35
➤ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	————→	20
➤ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	————→	18
➤ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi	————→	11
➤ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi	————→	9
➤ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	————→	6
➤ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	————→	5
➤ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	————→	4
➤ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	————→	3

Demografik özellikler (1)

Erkek cinsiyet– no. (%)	51 (45.9)
Yaş ortalaması	56.02 ±9.96
Alanin aminotransferaz ortalaması – IU/L	57.20 ± 41.03
HCV RNA log10 - IU/mL	6.00± 0.07
≥ 800,000 IU/mL – no. (%)	57 (51.4)
Önceki tedaviye yanıt şekli	
Relaps	80 (72.1)
Yanıtsız	25 (22.5)
Kısmi yanıt	6 (5.4)

Demografik özellikler (2)

HCV genotip 1 - no. (%)	101 (91)
1a	1 (1.0)
1b	84 (83.2)
Bilinmeyen	16 (15.8)
HCV genotip 4 – no. (%)	10 (9)
İL28B rs12979860 C/T gen polimorfizmi – no. (%)*	
CC	6 (5.9)
CT	71 (69.6)
TT	25 (24.5)

* 102 hastada İL28B genotip testi yapıldı

Demografik özellikler (3)

Fibroz evresi veya siroz – no. (%) [*]	
Fibroz yok veya minimal	38 (45.2)
Portal fibroz	14 (16.7)
Köprüleşme fibrozu	15 (17.9)
Siroz	17 (20.2)

^{*} 84 hastada karaciğer biyopsisi yapıldı

Tedavi yanıtları (1)*

Hastalar	RVR n/toplam (%)	EVR n/toplam (%)	eRVR n/toplam (%)	24. hafta n/toplam(%)
Relaps (n:75)	69/75 (92)	73/73 (100) ^a	67/73 (91.8)	71/73 (97.3)
Yanıtsız (n:22)	14/22 (63.6)	14/20 (70) ^b	12/20 (60)	14/20 (70)
Kısmi yanıtli (n:5)	3/5 (60)	5/5 (100)	3/5 (60)	4/5(80) ^c
<i>p</i>	0.002	<0.001	0.001	0.001

* 102 hastanın sonuçları değerlendirildi

^a Bir hastada onuncu haftada şiddetli döküntü olduğu için tüm tedaviler kesildi, bir hasta dördüncü haftadan sonra kontrole gelmediği için çalışmadan çıkarıldı

^b Bir hastada dokuzuncu haftada üst gastrointestinal kanama geliştiği için tüm tedaviler kesildi, bir hastaya onuncu haftada mesane tümörü tanısı konduğu için çalışmadan çıkarıldı

^c Bir hastada yirminci haftada “breakthrough” saptandığı için tüm tedaviler kesildi

Tedavi yanıtları (2)

- Tüm hastalar
 - RVR oranı: %84.3
 - EVR oranı: %93.9
 - eRVR oranı: %83.7
 - 24. haftadaki virolojik yanıt oranı: %90.8

Relaps hastalarında subgroup analizi

- ▶ Yirmidördüncü haftada virolojik yanıt alınan 73 hasta
 - İL-28B genotipi: 52 hasta CT, 12 hasta TT ve 2 hasta CC genotipi (5 hastada bakılamadı)
 - HCV genotipi: 68 hasta genotip 1, 3 hasta genotip 4
 - HCV RNA düzeyi: 43 hastada 800.000 IU/mL'nin altında
 - Karaciğer biyopsisi: Fibroz skoru 31 hastada 1, 9 hastada 3, 9 hastada 5, 3 hastada 4, 2 hastada 6 (17 hastada biyopsi yok)

Yanıtsız hastalarda subgroup analizi

- ▶ Yirmidördüncü haftada virolojik yanıt alınan 14 hasta
 - Onbir hasta CT, 2 hasta CC ve 1 hasta TT genotipi
 - Hepsi HCV genotip 1 ile infekte
 - Hastaların yedisinde başlangıç viral yük 800.000 IU/mL'nin altında
 - Fibroz skoru 5 hastada 4, 2 hastada 1, 1 hastada 3, 1 hastada 5 (5 hastada biyopsi yok)

Kısmi yanıtlı hastalarda subgrup analizi

- ▶ Yirmidördüncü haftada virolojik yanıt alınan 4 hasta
 - Üç hasta CT ve 1 hasta TT genotipi
 - Hepsi HCV genotip 1 ile infekte
 - Bir hastada başlangıç viral yük 800.000 IU/mL'nin altında
 - Fibroz skoru 2 hastada 4, 2 hastada 5

Yan etkiler (1)

	no. (%)
Yorgunluk	90 (81.1)
Baş ağrısı	87 (78.4)
Halsizlik	79 (71.2)
Ateş	29 (26.1)
Kilo kaybı*	17 (15.3)
Kuru öksürük	14 (12.6)

* Altı hastada PegİFN dozu azaltılmış

Yan etkiler (2)

Gastrointestinal	no. (%)
İştahsızlık	87 (78.4)
Dispeptik yakınmalar	48 (43.2)
Bulantı	45 (40.5)
Mide ağrısı	29 (26.1)
İshal	24 (21.6)
Kusma	21 (18.9)
Ağız kuruluğu	15 (13.5)
Kabızlık	16 (14.4)
Disguzi	9 (8.1)

Yan etkiler (3)

Gastrointestinal	no. (%)
Anorektal problemler	
Rahatsızlık	28 (25.2)
Hemoroid	25 (22.5)
Kaşıntı	23 (20.7)
Kanama	17 (15.3)

Yan etkiler (4)

Dermatolojik	no. (%)
Kaşıntı	70 (63.0)
Deride kuruluk	67 (60.4)
Döküntü	53 (47.7)
Hafif	35 (66.0)
Orta	16 (30.2)
Şiddetli	1 (1.8)

Yan etkiler (5)

Psikiyatrik	no. (%)
Depresyon*	25 (22.5)
Anksiyete	12 (10.8)
Uykusuzluk	9 (8.1)
“Mood” bozukluğu	7 (6.3)
Emosyonel labilite	3 (2.7)

* Bir hastada üçlü tedavi kesilmiş, bir hastada ise PegİFN tedavisine iki hafta ara verilmiş, antidepresif tedavi başlanmış ve sonrasında PegİFN tedavisine devam edilmiş

Yan etkiler (6)

Periferik kan bulguları	no. (%)
Hemoglobin	
To 8.5 to ≤ 10 g/dL	62 (55.9)
To < 8.5 g/dL	27 (24.3)
Nötrofil	
To 500 to < 750 /mm ³	4 (3.6)
To < 500 /mm ³	2 (1.8)
Trombosit	
To 25.000 to < 50.000 mm ³	9 (8.1)
To < 25.000 mm ³	2 (1.8)

Yan etkiler (7)

- ▶ Anemi saptanan hastaların 57 (%51.4)'sinde RBV dozu azaltılması, 36 (%32.4)'sında eritrosit transfüzyonu uygulaması
- ▶ Nötropeni ve trombositopeni nedeniyle 13 hastada PegİFN dozunda azaltılma

Yan etkiler (8)

Diğer	no. (%)
Hipotiroidi*	2 (1.8)
İnfeksiyon**	2 (1.8)

* Otoantikörler negatif

** Bir hasta komplike üriner sistem infeksiyonu, bir hasta ise viral üst solunum yolu infeksiyonu nedeniyle PegİFN tedavisine bir hafta ara verilmiş

▶ Hastalarda %25'in üzerinde saptanan yan etkiler:

- ▶ Yorgunluk
- ▶ Baş ağrısı
- ▶ İştahsızlık
- ▶ Halsizlik
- ▶ Anemi
- ▶ Kaşıntı
- ▶ Deride kuruluk
- ▶ Döküntü
- ▶ Dispeptik yakınmalar
- ▶ Bulantı
- ▶ Ateş
- ▶ Mide ağrısı
- ▶ Anorektal rahatsızlık

- ▶ Yan etkiler nedeniyle bütün tedavilerin kesilme oranı %9.9 (11 hasta)
- ▶ Bu hastaların %63.6'sında tedavinin kesilme nedeni gastrointestinal yan etkiler

Tedavinin kesilmesine yol açan yan etkiler

Yan etkiler	no. (%)
Anorektal problemler	3 (2.7)
Aşırı bulantı, kusma	3 (2.7)
Üst gastrointestinal kanama (Mallory-Weiss)	1 (1.8)
Şiddetli döküntü	1 (1.8)
Majör depresyon	1 (1.8)
Hemoptizi	1 (1.8)
Konstitüsyonel semptomlar	1 (1.8)

ÖZET

- ▶ Daha önceki tedavi ile relaps gelişen hastalarda RVR, eRVR ve 24. haftadaki virolojik yanıt oranları parsiyel yanıt ve “null responder” hastalara göre daha yüksek bulundu
- ▶ Döküntü, anemi ve anorektal yan etkiler dahil tüm yan etkilerin görülme sıklığı literatürde bildirilen oranlardan yüksek saptandı

SONUÇLAR

- ▶ KHC genotip 1 ve 4 ile infekte, daha önceki PegİFN/RBV kombinasyon tedavisi ile viral eradikasyonun başaramadığı hastalarda TVR/PegİFN/RBV kombinasyon tedavisi ile elde edilen virolojik yanıt oranları yüksektir
 - ▶ Kesin sonuçlar için KVY oranları değerlendirmelidir!
- ▶ TVR'nin yan etkileri yüksek olmakla beraber tedavinin kesilme oranı yüksek değildir

Retreatment of Chronic Hepatitis C Infection with Telaprevir: Preliminary Results in Turkey

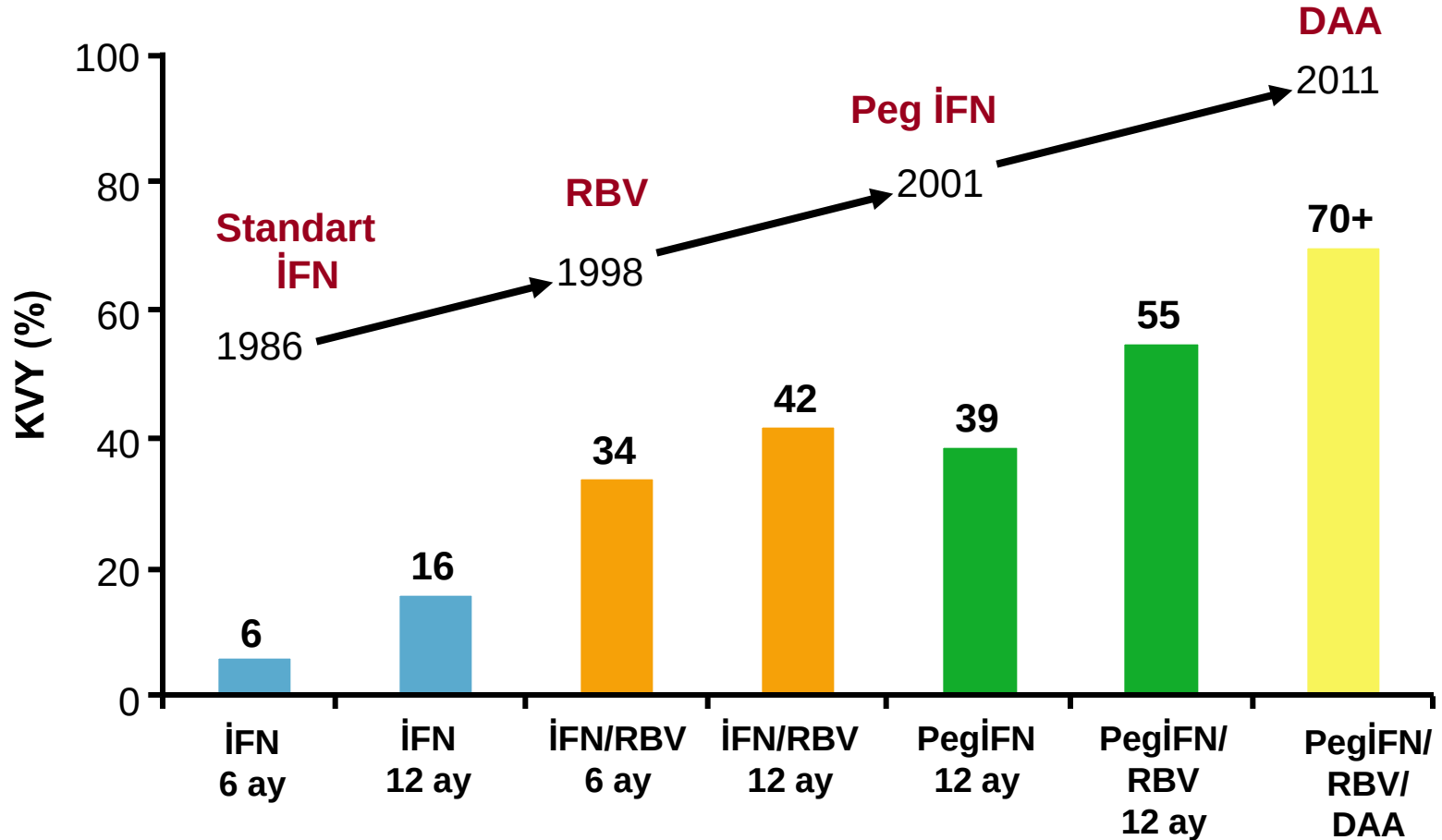
Bilgehan Aygen¹, Orhan Yildiz¹, Sila Akhan², M. Kemal Celen³, Onur Ural⁴, Suda Tekin Koruk⁵, Sukran Kose⁶, Fatime Korkmaz⁷, Ziya Kuruuzum⁸, Nazan Tuna⁹, Serpil Taheri¹⁰, Murat Sayan¹¹, Nazlim Aktug Demir⁴, Sua Sumer⁴, Elif Sargin Altinok²



BALKAN MEDICAL JOURNAL



Güncel tedavi



Erciyes Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği verileri

- 18 Ocak-21 Aralık 2013 tarihleri arasında KHC tanılı 39 hasta
 - 25 kadın, 14 erkek hasta
 - Yaş aralığı: 31-67 yıl
 - Relaps 20, yanıtızsız (null) 12, kısmi yanıtı 6 ve naiv 1 hasta

Tedavi öncesi süreç

- Tedavi hakkında bilgilendirme
 - Başarı oranları
 - Uygulama şekli
 - Olası yan etkiler
 - İlaç-ilaç etkileşimleri
 - Hasta uyumunun ve geri bildirimin önemi
 - İzlem periyotları
- Başka nedenlere bağlı kullanılan ilaçların değerlendirilmesi ve gerekli ise modifikasyonların yapılması
- Deri bakımı

Hastaların başlangıç özellikleri

- Relaps 20, yanıtsız 12, kısmi yanıtı 6 ve naiv 1 hasta
- HCV RNA sınırları: 9.88×10^3 IU/mL- 3.06×10^7 IU/mL
- Hastaların 29'i genotip 1b, 10'u genotip 4 infeksiyonu
- İL28B polimorfizmi: 26 hasta CT, 11 hasta TT, 2 hasta CC
- ALT ve AST değerleri yüksek olan hasta sayısı 16
 - 7 hastada AST ön planda, 1 hastada ALT normal, AST hafif yüksek
- Fibroz evreleri:
 - F0-2: 23 hasta
 - F3-4: 10 hasta
 - F5-6: 6 hasta

Önceki tedavi sayıları ve fibrozis evreleri

	Relaps (n=20)	Kısmi yanıtlı (n=6)	Yanıtsız (n=12)	Naiv (n=1)
Önceki tedavi sayıları				
Bir kez	12	4	9	
İki kez	4	1	1	
Üç kez	4	1	2	
Fibrozis evresi				
F0	4		4	
F1	8		1	
F2	3	1	2	
F3	3	1	1	
F4		3	2	
F5	2	1		
F6			2	1

İkili tedavi sonrasında relaps gelişen hastalar (1)

- Sirotik olmayan 15 hasta
 - Tümünde 24 haftalık tedavi tamamlandı
 - 14 hastada 24 haftalık takip süreci bitti, 1 hasta ise tedavi sonrası takip sürecinin 5. haftasında (genotip 4, F0)
 - Hastaların 4'ünde karaciğer enzimleri yüksekti (2 hastada AST ön planda)
 - 2 hastada 4., 2 hastada ise 2. haftadan itibaren enzimler normale döndü
 - AST ön planda olan hastada üçlü tedavi bitiminden sonra (14. hafta) AST düzeyinde tedavi sonuna kadar süren minimal artış oldu, ALT normal
 - 1 hastada 4. haftada HCV RNA 136 IU/mL, diğer hastalarda negatifti
 - 15 hastada TSY ve 14 hastada KVY alındı

İkili tedavi sonrasında relaps gelişen hastalar (2)

- Karaciğer fibrozu F5, genotip 4 ve 1b infeksiyonu olan 2 hastada da 48 haftalık tedavi süresi bitti ve TSY elde edildi (biri takip 2 diğeri takip 12. haftada)
- Hastaların 3'ünde tedavi kesildi
 - Bir hastada aşırı konstitüsyonel semptomlar nedeniyle 1. haftada, bir hastada aşırı konstitüsyonel semptomlar ve uyum sorunu nedeniyle 2. haftada ve 1 hastada tedaviye yanıt vermeyen anorektal problemler (anal fissür, hemoroide bağlı kanama) nedeniyle 2. haftada
 - Daha önce bir kez kombine tedavi alan, F1 ve F3, F3 skorları olan hastalar

İkili tedavi sonucu parsiyel yanıt alınan hastalar (1)

- 2 hastada (genotip 1b, F4, 1 hastada enzimler normal, 1 hastada ALT ön planda olmak üzere yüksek) 48 haftalık tedavi bitti ve TSY alındı
 - 2'side takip sürecinin 19. haftasında ve 2'sinde de tedavinin 4. haftasından itibaren HCV RNA negatif
- Bir hasta tedavinin 26. haftasında (ALT normal, genotip 4 ve F2) ve 4. haftada HCV RNA 171 IU/mL, 12 ve 24. haftada negatif
- 1 hastada (genotip 1b, F5, AST ön planda yüksek) tedavi 34. haftada kesildi
 - 2. haftadan itibaren enzimler normal, 4. haftada HCV RNA 38 U/mL
 - 8. haftadan itibaren HCV RNA negatif
 - 14. haftadan itibaren AST ön planda olmak üzere karaciğer enzimleri yükseldi
 - Otoimmün hepatit tanısı kondu ve tedavi sonlandırıldı

İkili tedavi sonucu parsiyel yanıt alınan hastalar (2)

- 1 hastada (AST artışı ön planda, genotip 1b ve F4) 22. haftada tedavi kesildi
 - Üçlü tedavinin 2.haftasında ALT ve AST normale döndü
 - 4. haftada HCV RNA 74 IU/ mL, 12. haftada negatif
 - Üçlü tedavi bittikten 2 hafta sonra ALT 55 U/L, AST 71 U/L
 - 16. haftada enzimler normal
 - 20. haftada ALT 57 U/L, AST 73 U/L ve HCV RNA 587 U/mL
 - 22. haftada ALT 78 U/L, AST 111 U/L ve HCV RNA 1.16×10^5 U/mL



VİRAL “BREAKTHROUGH”

- Bir hasta (ALT normal, genotip 4 ve F3) tedavinin 2. haftasında aşırı konstitüsyonel semptomlar, anorektal rahatsızlık ve kaşıntı nedeniyle tedaviyi bıraktı

İkili tedavi sonucu yanıtı olmayan hastalar (1)

- 2 hastada (genotip 1b, F4, 1 hastada enzimler normal, 1 hastada ALT yüksekliği ön planda) 48 haftalık tedavi bitti ve TSY alındı (biri takip 13, diğeri takip 18. haftada)
 - Enzim yüksekliği olan hastanın 2. haftadan itibaren enzimleri normal
 - 2 hastada da 4. haftadan itibaren HCV RNA negatif
- 2 hasta (genotip -1-1, -F0-F1, 1 hastada AST yüksekliği ön planda 1 hastada, enzimler normal) tedavinin tedavinin 28. haftasında ve ikisinde de 4, 12, 24. haftada HCV RNA negatif
 - Enzimleri yüksek olan hastanın tedavinin 3. haftasından itibaren enzimleri normale döndü

İkili tedavi sonucu yanıtı olmayan hastalar (2)

- 5 hastada yanıt alınamadığı için tedavi kesildi
 - 1 hastada (genotip 4, F3, AST ön olanda olmak üzere enzimler yüksek ve CT) tedavinin 2. haftasında enzimler normal, ancak 4. haftada HCV RNA pozitif
 - $4.66 \times 10^6 \rightarrow 1.13 \times 10^6$
 - 1 hastada (genotip 4, F2, enzimler normal ve CT) tedavinin 4. haftasında HCV RNA pozitif
 - $7.60 \times 10^6 \rightarrow 3.14 \times 10^6$
 - 1 hastada (genotip 4, F0, enzimler normal ve CT) tedavinin 4. haftasında HCV RNA pozitif
 - $2.17 \times 10^6 \rightarrow 5.05 \times 10^5$
 - 1 hastada (genotip 4, F6, enzimler normal ve CT) tedavinin 4. haftasında HCV RNA pozitif
 - $1.19 \times 10^6 \rightarrow 1.25 \times 10^6$
 - 1 hastada (genotip 4, F0, enzimler normal ve CT) tedavinin 4. haftasında HCV RNA pozitif
 - $1.06 \times 10^6 \rightarrow 9.9 \times 10^6$

İkili tedavi sonucu yanıtı olmayan hastalar (3)

- 2 hastada yan etkiler nedeniyle, 1 hastada ise tümör tanısı nedeniyle tedavi kesildi
 - 1 hastada (genotip 4, F2, ALT ön olanda olmak üzere enzimler yüksek) tedaviye yanıt vermeyen anorektal rahatsızlık ve hemoroid kanaması nedeniyle 2. haftada tedavi sonlandırıldı
 - 1 hastada (genotip 1b, F6, AST ön olanda olmak üzere enzimler yüksek) tedavinin 6. haftasında enzimler normal, 4. haftada HCV RNA negatif
 - 9. haftada eroziv gastrit ve “Mallory-Weiss” sendromuna bağlı üst gastrointestinal kanama nedeniyle hastaneye yatırılarak hepatit tedavisi kesildi
 - 1 hastaya tedavinin 10. haftasında mesane tümörü tanısı kondu

Identifier: predicted Genotype: Included <i>NS3</i> region codons: Mutations <i>NS3</i> region: Used reference sequence :		Sequence Information	
		Kayseri,.....	
		1	
		33 - 181 (amino acid similarity to reference = 88.51%)	
		I35V, A39[n.d.], A40T, T42S, I48V, T61S, R62K, I64L, S66G, V71I, I72T, P86Q, Q89A, S91A, I132V, A147S, N174L, L175M	
		Consensus sequence from Strain HPCPLYPRE, HPCCGAA, HPCJCG, HPCHUMR, HPCCGS and AY051292	
	Drug Resistance		
Drugs	Scored mutations	Resistance analysis	
Boceprevir	none	susceptible	
Telaprevir	none	susceptible	

Naiv hasta

- Genotip 1b infeksiyonlu ve sirozu olan (F6) 1 hastada 2. haftada karaciğer enzimleri normal, 4. haftada HCV RNA negatif, ancak altıncı haftada şiddetli deri döküntüsü nedeniyle tedavi kesildi



OLGU 1

F.M., 52 yaşında, bayan hasta (kısmi yanıtı, F4)

Tedavinin üçüncü haftasında orta derecede döküntü



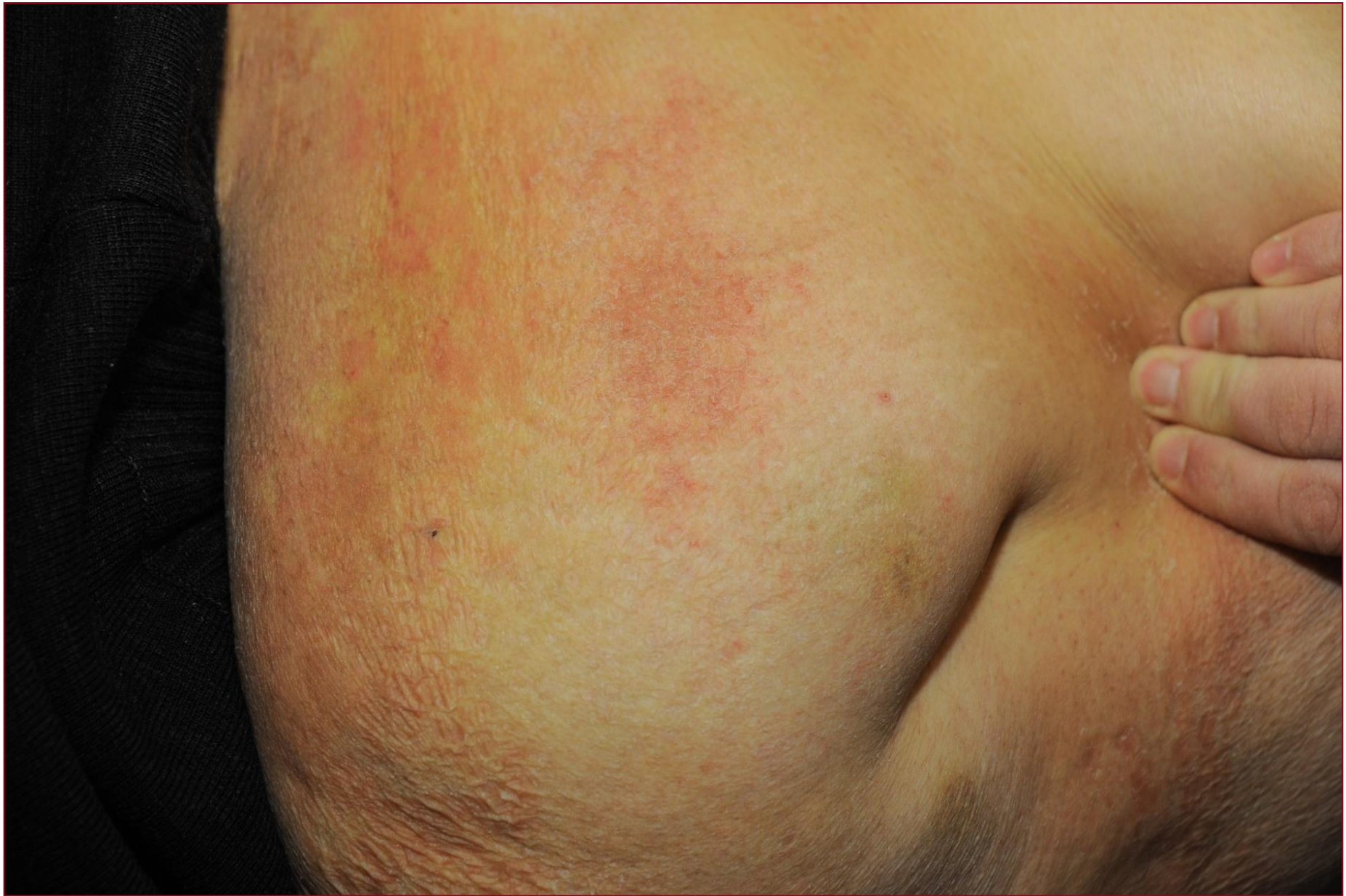




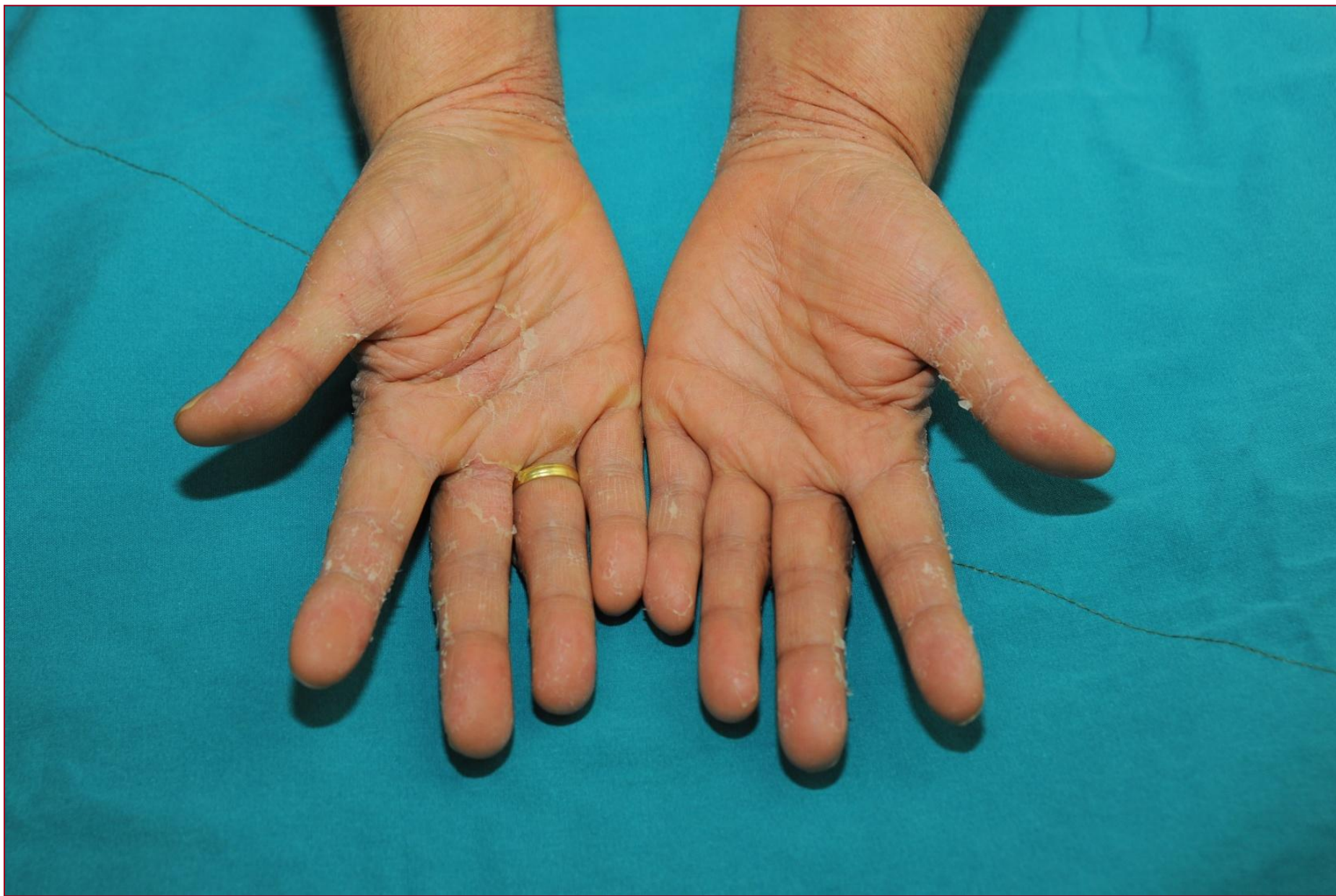












OLGU 1

Tedavi:

- ▶ Emoliyan krem, anti-histaminik tablet ve lokal kortikosteroid
- ▶ Yaklaşık 3-4 gün içinde şikayetler geriledi ve bir hafta içinde lezyonlar düzeldi











OLGU 2

H.A., 50 yaşında, bayan hasta (relaps, F4)

Tedavinin dördüncü haftasında hafif derecede döküntü, ellerde kuruma ve çatlama









OLGU 3

F.M., 63 yaşında, bayan hasta (relaps, F2)

Tedavinin dördüncü haftasında hafif derecede döküntü







OLGU 4

M.A., 60 yaşında, bayan hasta (kısmi yanıt, F4)

Tedavinin altıncı haftasında ellerde kuruluk ve ragatlar







OLGU 5

A.K., 31 yaşında erkek hasta (relaps, F2)

Tedavinin sekizinci gününde orta derecede döküntü







OLGU 6

S.S., 61 yaşında, erkek hasta (relaps, F1)

Tedavinin sekizinci haftasında orta derecede döküntü



OLGU 7

Z.M., 48 yaşında, bayan hasta (kısmi yanıt, F4)

Tedavinin sekizinci haftasında orta derecede döküntü

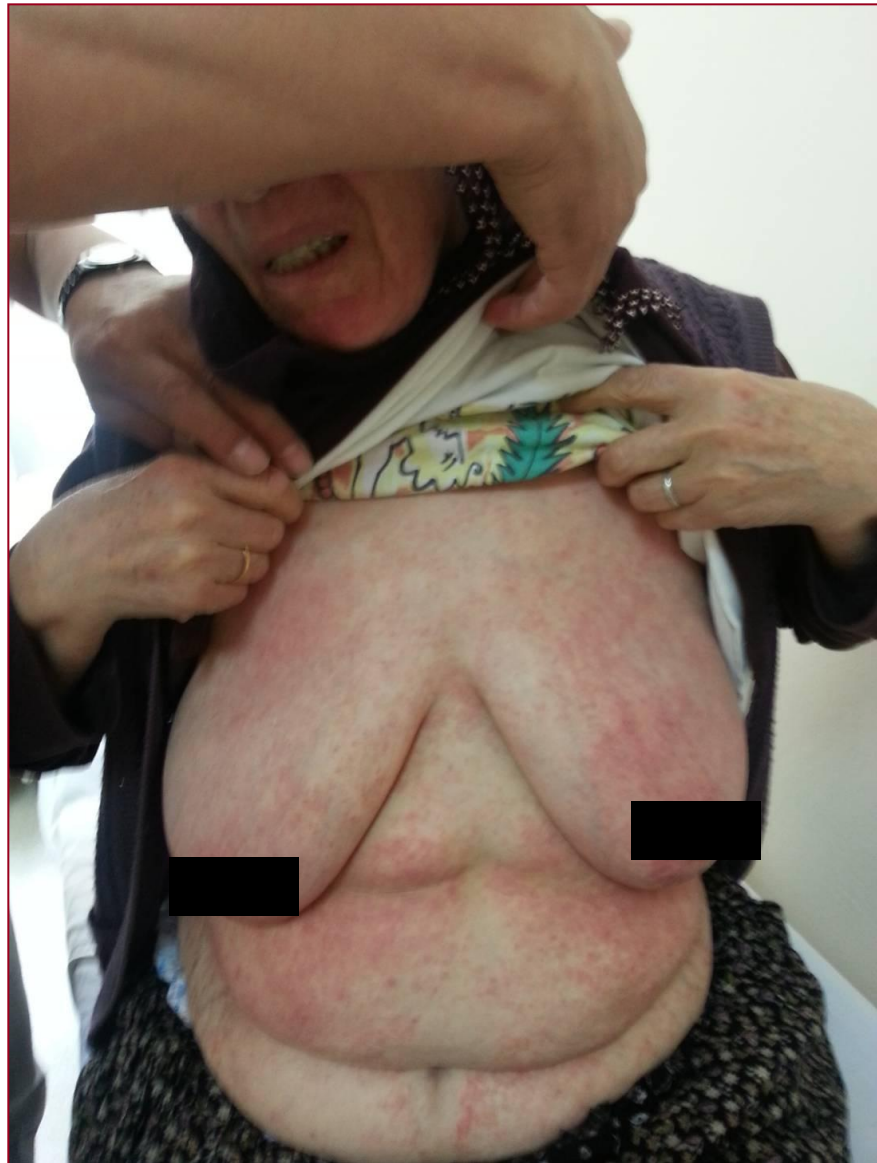


OLGU 8

Ş.Ş., 65 yaşında, bayan hasta (naiv, F6)

Tedavinin altıncı haftasında ağır deri döküntüsü







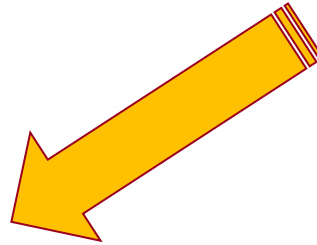
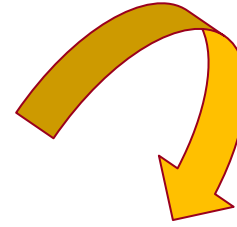
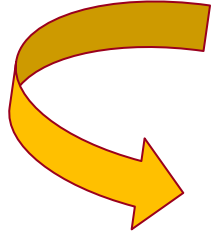








Paylaşmak Güzeldir



KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2014 TEMEL BİLGİLER

23-24 EKİM 2014
HILTON HOTEL

Teşekkürler...

