

TEDAVİ DENEYİMLİ HASTA

MEVCUT TEDAVİ SEÇENEKLERİ İLE TEDAVİ EDERİM

Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN

Dicle Üniversitesi

Zaman...

Yıl 2000



Yıl 2015

Geçmişten...Geleceğe...



Tedavi deneyimli hastalar...

- Etkinlik
- Yan etki
- Pozoloji
- Hasta uyumu
- Motivasyon

Sunum Planı

Telaprevir

- Faz çalışmaları
- Gerçek yaşam verileri
- Yan etkiler

Bocaprevir

- Faz çalışmaları
- Gerçek yaşam verileri
- Yan etkiler

Şaka şaka...

VHÇG; Gerçek Yaşam Verileri

Original Article | 266

Copyright 2015 © Trakya University Faculty of Medicine
Balkan Med J 2015;32:266-72

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

Bilgehan Aygen¹, Orhan Yıldız¹, Sıla Akhan², Mustafa Kemal Çelen³, Onur Ural⁴, Süda Tekin Koruk⁵,
Şükran Köse⁶, Fatime Korkmaz⁷, Ziya Kuruüzüm⁸, Nazan Tuna⁹, Serpil Taheri¹⁰, Murat Sayan¹¹,
Nazlım Aktuğ Demir⁴, Şua Sümer⁴, Elif Sargın Altınok²

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey

²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey

³Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakır, Turkey

⁴Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Selçuk University Faculty of Medicine, Konya, Turkey

⁵Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Harran University Faculty of Medicine, Şanlıurfa, Turkey

⁶Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

⁷Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Konya Training and Research Hospital, Konya, Turkey

⁸Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

⁹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey

¹⁰Department of Medical Biology, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey

¹¹Clinical Laboratory, PCR Unit, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey

Background: The use of pegylated interferon alpha and ribavirin (PegIFN/RBV) for the retreatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection without a sustained virological response (SVR) prior to PegIFN/RBV treatment has resulted in low success rates.

Aims: To investigate the efficacy and safety of telaprevir (TVR) in combination with PegIFN/RBV in patients infected with HCV genotypes 1 and 4 who were previously treated with PegIFN/RBV and failed to achieve SVR.

Study Design: Multi-center, retrospective, cross-sectional study.

Methods: The study included 111 patients: 80 prior relapsers, 25 prior null responders, and six prior partial responders to PegIFN/RBV treatment. The patients were given TVR/PegIFN/RBV for 12 weeks, followed by a 12-week PegIFN/RBV treatment; virological response results were assessed at weeks 4, 12, and 24. Treatment was discontinued in patients with HCV RNA >1000 IU/mL at week 4 or with negative RNA results at week 4 but >1000 IU/mL at week 12. Rapid virological response (RVR), early virological response (EVR), extended rapid virological response (eRVR), and virological response at 24th week of treatment were evaluated. The side effects of combination therapy and the rates of treatment discontinuation were investigated.

Results: The mean age of the patients was 56.02 ± 9.96 years and 45.9% were male. Ninety-one percent of the patients were infected with viral genotype 1, 69.6% with the interleukin (IL) 28B genotype CT and 20.2% were cirrhotic. The RVR rate was 86.3% in prior relapsers, 56% in prior null responders, and 50% in prior partial responders ($p=0.002$). EVR rates in those groups were 91.3%, 56%, and 83.3%, respectively ($p<0.001$). eRVR rates were 83.8% in prior relapsers, 48% in prior null responders, and 50% in prior partial responders (<0.001). The virological response at the 24th week of treatment was found to be the highest in prior relapsers (88.8%); it was 56% in prior null responders and 66.7% in prior partial responders ($p<0.001$). Common side effects were fatigue, headache, anorexia, malaise, anemia, pruritus, dry skin, rash, dyspepsia, nausea, pyrexia, stomachache, and anorectal discomfort. All treatments were discontinued due to side effects in 9.9% of patients.

Conclusion: High virological response rates were obtained with TVR/PegIFN/RBV treatment. Although side effects were frequently observed, the discontinuation rate of combination therapy was low.

Keywords: Chronic hepatitis C, telaprevir, therapy, treatment-experienced.

Tedavi eder miyim?

Bence bunun kararını benim yerim siz verin....

Olgu

- 37 yaş, kadın hasta
- Hemşire
- Bingöl
- A.D.
- 4 yıldır Anti-HCV (+)

2010

- Anti HCV: (+)
- HCV-RNA 225.000 IU/ml
- ALT: 41
- HBsAg: (-)
- Anti-HBs: (+)
- Genotip 1 B
- Batın USG: Karaciğer Parankimi Doğal

PEG-İNF+RİBAVİRİN

	15/10/2010	16/01/2011	13/04/2011	28/09/2011	10/04/2012
HCV-RNA*	225.000	8.520	NEGATİF	NEGATİF	11.600
ANTI-HCV	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF
ALT	41	52	61	34	39
WBC	8.000	4120	2950	3100	7500
HGB	14	12	8	8.2	12.6
PLT	201	156	101	84	165
PTZ**	12,5	13,1	13,9	12,6	12,7

05.02.2013

- Genel Durum iyi
- Nb: 81/dk, TA: 115/75 mmHg, Ateş: 36.5°C
- Anti-HCV: (+)
- HCV-RNA 435.000 IU/ml
- ALT: 51
- Batın USG: Normal sınırlarda

PEG-İNF-alfa2a+RBV+Telaprevir

	05/02/2013	19/02/2013	26/02/2013	05/03/2013	05/04/2013
HCV-RNA*	435.000	-	-	NEGATİF	-
ALT	51	55	44	49	52
WBC	8.100	6.200	4.900	5.200	3.600
HGB	14.1	10.4	7.3	8.1	8.8
PLT	252	201	165	141	111
kaşıntı	Yok	Az	Yoğun	Yoğun	Yoğun
Döküntü	Yok	Yok	Maküler	Maküler	Maküler

26.02.2013... Ne yapılmalı?

- Tedavi kesilmeli mi?
- Ribavirin doz azaltımına gidilmeli?
- Doz azaltımı + transfüzyon mu?
- EPO uygulanmalı mı?
- Bekleyip, izlenmeli mi?

Telaprevir Yan Etkiler

Hastalar, %	Tel+Pegint+RBV N=1346	Pbo+Pegint+RBV N=764	Tedavinin kalıcı şekilde sonlandırılmasına neden olma (%)
Deri ve deri altı doku bozuklukları			
Prürit	52	26	%0.6
Döküntü	55	33	%2.6
Gastrointestinal bozukluklar			
Mide bulantısı	39	29	<0.5
Diyare	26	19	<0.5
Hemoroid	12	3	<0.5
Anorektal rahatsızlık	8	2	<0.5
Anal prürit	6	1	<0.5
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları			
Anemi	32	15	%0.9

Telaprevir-Anemi

	Tel+Pegint+RBV N=1346	Pbo+Pegint+RBV N=764
Anemi	32,1	14,8
Hemoglobin <10 g/dL	34	14
Hemoglobin <8,5 g/dL	8	2
<i>Anemi nedeniyle tedavinin sonlandırılması</i>		
Yalnızca Tel /plasebo	1,9	0,5
Tüm ilaçlar	0,9	0,5
Ribavirin doz azaltılması	21,6	9,4
Transfüzyon	2,5	0,7

Telaprevir-Anemi

- Tedavi öncesi Kadın Hb >12 g/dl
 Erkek Hb >13 g/dl
- Her hafta Hb bakılmalı
- Telaprevir dozu azaltılmaz
- Telaprevir kesilirse yeniden başlanmaz

Telaprevir-Anemi

- İlk adım RBV dozunu 
- $Hb < 10g/dl$ RBV 600 mg/gün
- $Hb < 8.5g/dl$ RBV kesilir
- Aniden doz düşülmemeli
1200 mg  1000 mg  800 mg
- RBV kesilmesi 14 günden uzun olmamalı

Telaprevir-Anemi

- Senkop
- Baş dönmesi
- Nefes darlığı
- Taşikardi
- Göğüs ağrısı
- Görme bulanıklığı
- Hb < 8g/dl



Kan Nakli ? EPO ????

Peki biz ne yaptık?

- Hemşire hanım, RBV doz azaltımını kabul etmedi
- EPO uygulanmadı
- Kan transfüzyonu yapılmadı
- Tedavi sonlandırılmadı
- Tedavinin 4.haftasında HCV_RNA negatif

Sonuç olarak...

- Anemi yönetimi üçlü tedavide önemli bir nokta
- Ribavirin doz azaltımı...
- EPO ve/veya transfüzyon...???
- Tedavi başındaki Hemoglobin düzeyi
- Kanamaya neden olacak faktörlerin irdelenmesi
- Uyum mu ? Uyumsuzluk mu?

Zepatier

- Grazoprevir (NS3/4A proteaz inhibitörü)
100 mg/gün
- Elbasvir (NS5A inhibitörü)
50 mg/gün

MK5172 PN077 Investigator Meeting
held on February 25-26, 2015 in Vienna, Austria



FAZ-III

Kısaltılmış Başlık	HCV GT1, 4 veya 6 Enfeksiyonunda Sofosbuvir/PR'ye kıyasla MK-5172/MK-8742
Çalışma Fazı	III
Klinik Endikasyon	Hepatit C Virüsü Enfeksiyonunun Tedavisi
Çalışma Türü	Girişimsel
Kontrol türü	Aktif kontrol
Uygulama yolu	Oral, subkütan
Çalışma Körleştirmesi	Kör olmayan Açık Etiketli
Tedavi Grupları	1. Kol: SOF/PR x 12 hafta 2. Kol: MK-5172/MK-8742 sabit doz kombinasyonu (FDC) x 12 hafta
Çalışma gönüllülerinin sayısı	Çalışmaya yaklaşık 244 gönüllü dahil edilecektir.

Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, genotip (GT) 1, 4 veya 6 HCV ile enfekte gönüllülerde ağırlıklı olarak Avrupa ülkelerinde İyi Klinik Uygulamalara uygun şekilde yürütülen Sofosbuvir (SOF) / Pegile İnterferon (Peg-IFN, P) ve Ribavirine (RBV, R) kıyasla MK-8742 ile kombinasyon halinde (MK-5172/MK-8742 bundan sonra MK-5172A olarak adlandırılacaktır) MK-5172'nin randomize, çok merkezli, açık etiketli bir çalışmadır.

Yaklaşık 244 GT 1, 4 veya 6 HCV ile enfekte gönüllü incelenecektir. Dahil edilen gönüllülerin yaklaşık %75'i HCV için daha önceden herhangi bir tedavi almamış gönüllüler (TN) olacak ve kalan gönüllüler (yaklaşık %25) PR önceki tedavi başarısızlığı (PTF) olacaktır. Dahil edilen gönüllülerin hedeflenen yaklaşık %25'lik oranı taramada kompanse siroz bulgusu gösterecektir. Ayrıca, Avrupa'da HCV ile enfekte hastaların popülasyonunu yansıtmak için, dahil edilen hastaların en az %60'ında HCV GT 1b enfeksiyon olacaktır. GT 4 veya GT 6 gönüllülerin gerekli minimum sayısı yoktur.

Çalışma Tasarımı

1. Kol:
N=122



2. Kol:
N=122



Tedavi Haftası

0 4 8 12 24 28 36

Dicle Üniversitesi

- 4 hasta screen edildi...
- 3 hasta randomize edildi...

2 hasta MK-5172/MK-8742

1 hasta SOF+PG+RBV

1 hasta çalışma dışı

Zor Hasta ! ?

① 0235 00004 092010110
[REDACTED] Doğ: 01-FEB-1952
(P-B) 07/MAY/2015

63 yaş, Kadın

2005 yılında tanı almış

Yakını PG+RB kullandığı için kullanmak istememiş

Anti HCV pozitif

Genotip 1B

HCVRNA 2.300.000 IU/ml

Kompanse KC-S

Ko-infeksiyonu yok

HT + DM

Menapozda

Dualar eşliğinde randomize edildi 😊

Ve tuttu ! 😊

geçirildi. Hastaya ek ilaç alınarak
fondaparinux 1x1, Candesartan plus 32mg/
12.5 1x1, Diltiazem MR 60mg 1x1 kulla-
rılmıştır. Hastada gelişen bir sorun
olmamıştır. Yapılan fizik muayene
genel durumu iyi A: 37.2 °C (farenjit)
10 dk oturur poz. sonra bizi ortalama
TA: 135/80 , Nb: 82/dk , SS: 17/dk,
Ağızda 78,6 kg (10:00). Hastaya
randomize edildi. Randomizeyeceği
kodu. 111736, olup 117111 olan MR
ilaçı aldı. Hastadan sonraki lab'a

TAKİP SÜRECİ

	HCV-RNA	ALT/AST	HGB	PLT	INR	AE	SAE
SCREEN	2.300.000	23/35	13,1	109.000	1,3	-	-
VİSİT-2	2.415.000	28/41	12,3	110.000	1,34	-	-
1. HAF.	0	49/51	12,8	103.000	1,35	Baş dönmesi	-
2. HAF.	0	38/50	13,0	96.000	1,23	bulantı	-
4.HAF.	0	24/41	12,8	98.000	1,09	-	-
6.HAF.	0	22/33	13,3	102.000	1,10	SİLVAN	-
8.HAF.	0	34/39	13,9	101.000	1,19	SİLVAN	-
10.HAF.	0	36/43	12,8	130.000	1,27	pollaküri	-
12.HAF.	0	38/52	12,8	121.000	1,10	-	-
14.HAF.	0	37/42	13,7	107.000	1,23	pollaküri	-
18.HAF	0	32/36	13,1	109.000	1,20	-	-

Sonuç olarak...

- Tedavi deneyimli hastalar tedavi edilmeli mi?
- Hayır, yeni tedaviler denenmeli
- Evet, hasta bazlı deneyimler
- Peki tedaviler ne zaman gelecek?

mkcelen@hotmail.com
533 620 70 22