

KRONİK C HEPATİTİNDE TELAPREVİRLİ KOMBİNASYON TEDAVİSİ DENEYİMLERİ

Dr. Bilgehan Aygen

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

Erciyes Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniđi verileri

- 18 Ocak-16 Eylül tarihleri arasında KHC tanılı 35 hasta
 - 23 kadın, 12 erkek hasta
 - Yaş aralığı: 31-67 yıl
 - Relaps 19, yanıtız (null) 9, kısmi yanıtılı 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 bildirim önemi
 - İzlem periyotları
- Başka nedenlere bağlı kullanılan ilaçların değerlendirilmesi ve gerekli ise modifikasyonların yapılması
- Deri bakımı

Hastaların başlangıç özellikleri

- Relaps 19, yanıtızsız 9, kısmi yanıtılı 6 ve naiv 1 hasta
- HCV RNA sınırları: 2.77×10^4 IU/mL- 3.06×10^7 IU/mL
- Hastaların 25'i genotip 1b, 10'u genotip 4 infeksiyonu
- *IL28B* polimorfizmi: 21 hasta CT, 7 hasta TT, 2 hasta CC, 5 hastada sonuç çıkmadı
- ALT ve AST değerleri yüksek olan hasta sayısı 15
 - 7 hastada AST ön planda, 1 hastada ALT normal, AST hafif yüksek
- Fibrozis evreleri:
 - F0-2: 20 hasta
 - F3-4: 9 hasta
 - F5-6: 6 hasta

Önceki tedavi sayıları ve fibrozis evreleri

	Relaps (n=19)	Kısmi yanıtlı (n=6)	Yanıtsız (n=9)	Naiv (n=1)
Önceki tedavi sayıları				
Bir kez	11	4	6	
İki kez	4	1	1	
Üç kez	4	1	2	
Fibrozis evresi				
F0	4		2	
F1	8			
F2	3	1	2	
F3	2	1	1	
F4		3	2	
F5	2	1		
F6			2	1

Tedavi süreci ve tedavi yanıtları

İkili tedavi sonrasında relaps gelişen hastalar (1)

- Sirotik olmayan 14 hastanın 12'sinde 24 haftalık tedavi bitti
 - Hastaların üçünde karaciğer enzimleri yüksek (1 hastada AST ön planda)
 - 2 hastada 4., bir 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, diğerlerinde negatif
 - Bütün hastalarda takip RNA'lar negatif (12 hastada TSY alındı)
- Sirotik olmayan 14 hastadan ikisinde tedavi sürüyor (18. ve 21. haftalar)
 - Enzimleri yüksek olan hastanın tedavinin 2. haftasından itibaren enzimleri normal
 - 2 hastada da 4. haftadan itibaren HCV RNA negatif

İkili tedavi sonrasında relaps gelişen hastalar (2)

- Karaciğer fibrozisi F5, genotip 4 ve 1b infeksiyonu olan 2 hastadan biri tedavinin 24. diğeri ise 15. haftasında ve hastalardan birinde ALT, AST yüksek
 - Enzimleri normal olan ve tedavide 24 haftanın bittiği hastada (genotip 1b) 4. haftadan itibaren HCV RNA negatif
 - Enzimleri yüksek olan hastada HCV RNA 4 ve 12. haftalarda negatif, enzimlerde düşme olmakla beraber halen normal sınırların üstünde
- Bir hasta tedavinin başlangıç aşamasında (ALT normal, AST hafif yüksek, genotip 4 ve F0)
- Hastaların ikisinde tedavi 2. haftada kesildi
 - Bir hastada aşırı konstitüsyonel semptomlar ve uyum sorunu, bir hastada tedaviye yanıt vermeyen anorektal problemler (anal fissür, hemoroide bağlı kanama)
 - Daha önce bir kez kombine tedavi alan, F1 ve F3 skorları olan hastalar

İkili tedavi sonucu parsiyel yanıt alınan hastalar (1)

- Üç hastada (hepsi genotip 1b, F4-F4-F5, 1 hastada enzimler normal, 1 hastada ALT, 1 hastada AST yüksekliği ön planda) 24 haftalık tedavi bitti
 - Enzimleri normal olan hastada 4. haftadan itibaren HCV RNA negatif
 - ALT ön planda olan hasta tedavinin 28. haftasında
 - 2. haftadan itibaren enzimler normal, 4. haftadan itibaren HCV RNA negatif
 - AST ön planda olan hasta tedavinin 32. haftasında
 - 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

İkili tedavi sonucu parsiyel yanıt alınan hastalar (2)

- İki hasta tedavinin başlangıç aşamasında (ALT normal, genotip 4 ve F2-3)
- Bir 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"
TEDAVİ KESİLDİ

İkili tedavi sonucu yanıtı olmayan hastalar (1)

- İki hastada (genotip 1b, F4, 1 hastada enzimler normal, 1 hastada ALT yüksekliği ön planda) 24 haftalık tedavi bitti
 - 1 hasta tedavinin 33., 1 hasta 34. haftasında
 - Enzim yüksekliği olan hastanın 2. haftadan itibaren enzimleri normal
 - 2 hastada da 4. haftadan itibaren HCV RNA negatif
- İki hastada (genotip 4, F0-F6, 1 hastada enzimler normal, 1 hastada AST yüksekliği ön planda) tedavi başlangıç aşamasında
 - 1 hasta tedavinin 3. haftasında
 - 1 hastada tedavi yeni başladı

İkili tedavi sonucu yanıtı olmayan hastalar (2)

- Üç hastada yanıt alınmadığı için tedavi kesildi
 - Bir hastada (genotip 4, F3, AST ön olanda olmak üzere enzimler yüksek ve CT) tedavinin 2. haftasında enzimler normal, ancak 4. haftada HCV RNA pozitif
 - $4.66 \times 10^6 \rightarrow 1.13 \times 10^6$
 - Bir hastada (genotip 4, F2, enzimler normal ve IL28B henüz çıkmadı) tedavinin 4. haftasında HCV RNA pozitif
 - $7.60 \times 10^6 \rightarrow 3.14 \times 10^6$
 - Bir hastada (genotip 4, F0, enzimler normal ve CT) tedavinin 4. haftasında HCV RNA pozitif
 - $2.17 \times 10^6 \rightarrow 5.05 \times 10^5$

İkili tedavi sonucu yanıtı olmayan hastalar (3)

- İki hastada yan etkiler nedeniyle tedavi kesildi
 - Bir hastada (genotip 4, F2, ALT ön olanda olmak üzere enzimler yüksek) tedaviye yanıt vermeyen anorektal rahatsızlık ve hemoroid kanaması nedeniyle 2. haftada tedavi sonlandırıldı
 - Bir 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

Naiiv hasta

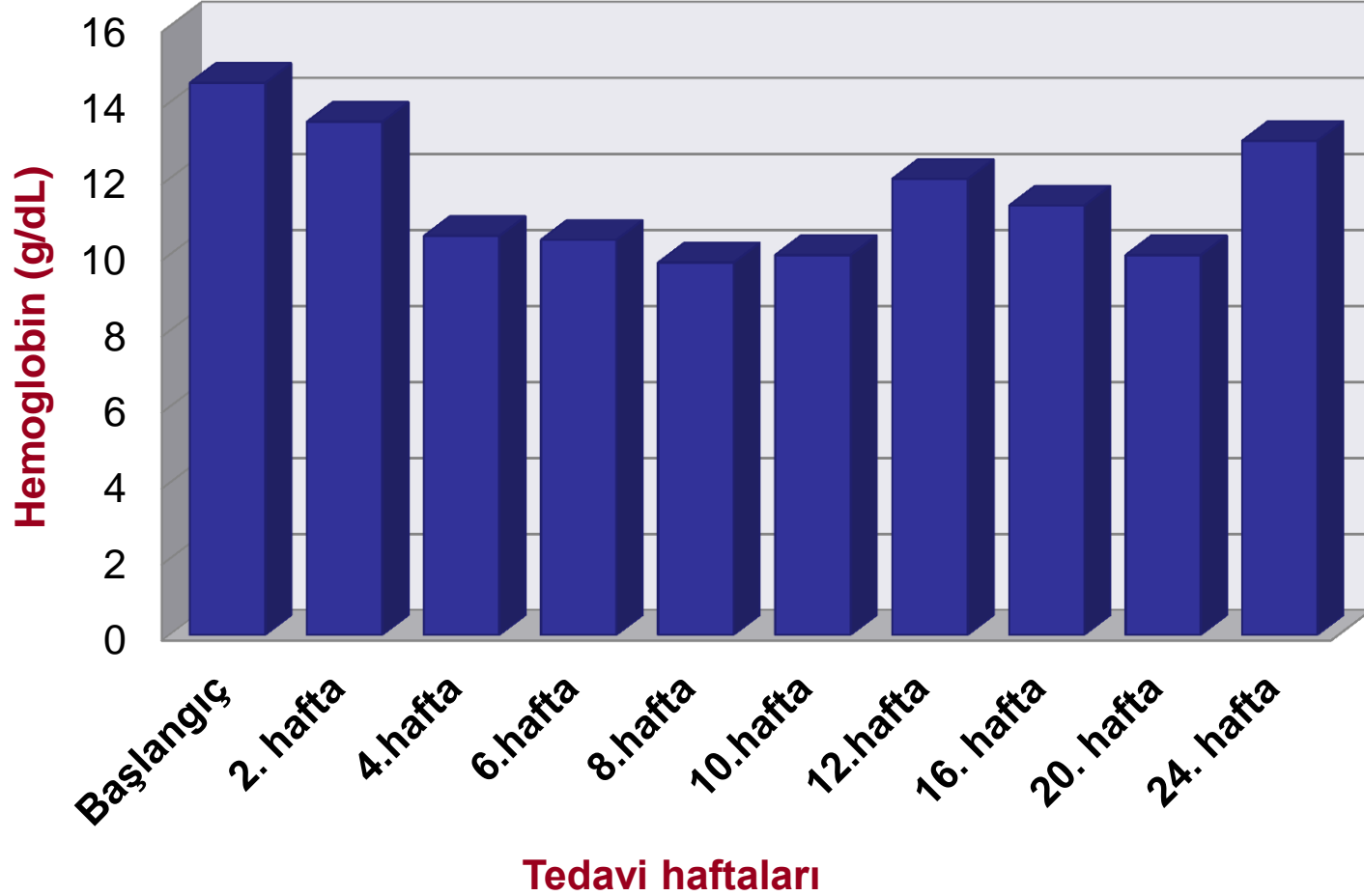
- Genotip 1b infeksiyonlu ve sirozu olan (F6) bir hastada 2. haftada karaciğer enzimleri normal, 4. haftada HCV RNA negatif, ancak altıncı haftada şiddetli deri döküntüsü nedeniyle tedavi kesildi



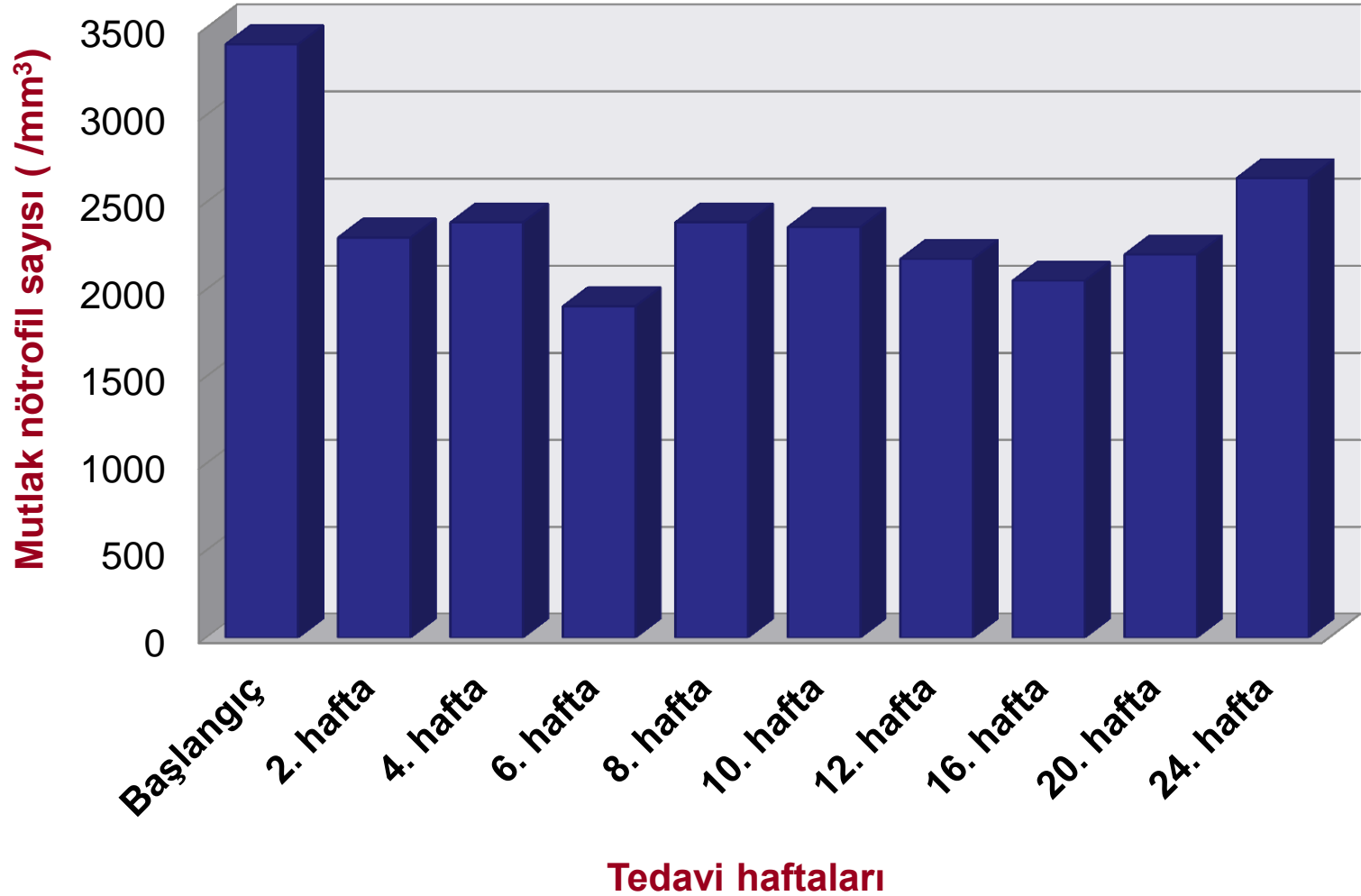
Tedavi yan etkileri ve yönetimi (1)

- Tüm hastalarda hemoglobin, lökosit ve trombosit değerlerinde tedrici azalma
 - Anemi
 - Hb < 10 g/dL: 17 hasta
 - Hb < 8.5 g/dL: 3 hasta
 - Ribavirin doz azaltılması: 19 hasta
 - Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu: 16 hasta
 - Nötropeni ve trombositopeni
 - Nötrofil < 1500/mm³: 13 hasta
 - Nötrofil < 750/mm³: 2 hasta (500/mm³'ün altına düşme olmadı)
 - İFN dozu azaltıldı
 - Trombosit < 50.000/mm³: 5 hasta
 - İFN dozu azaltıldı

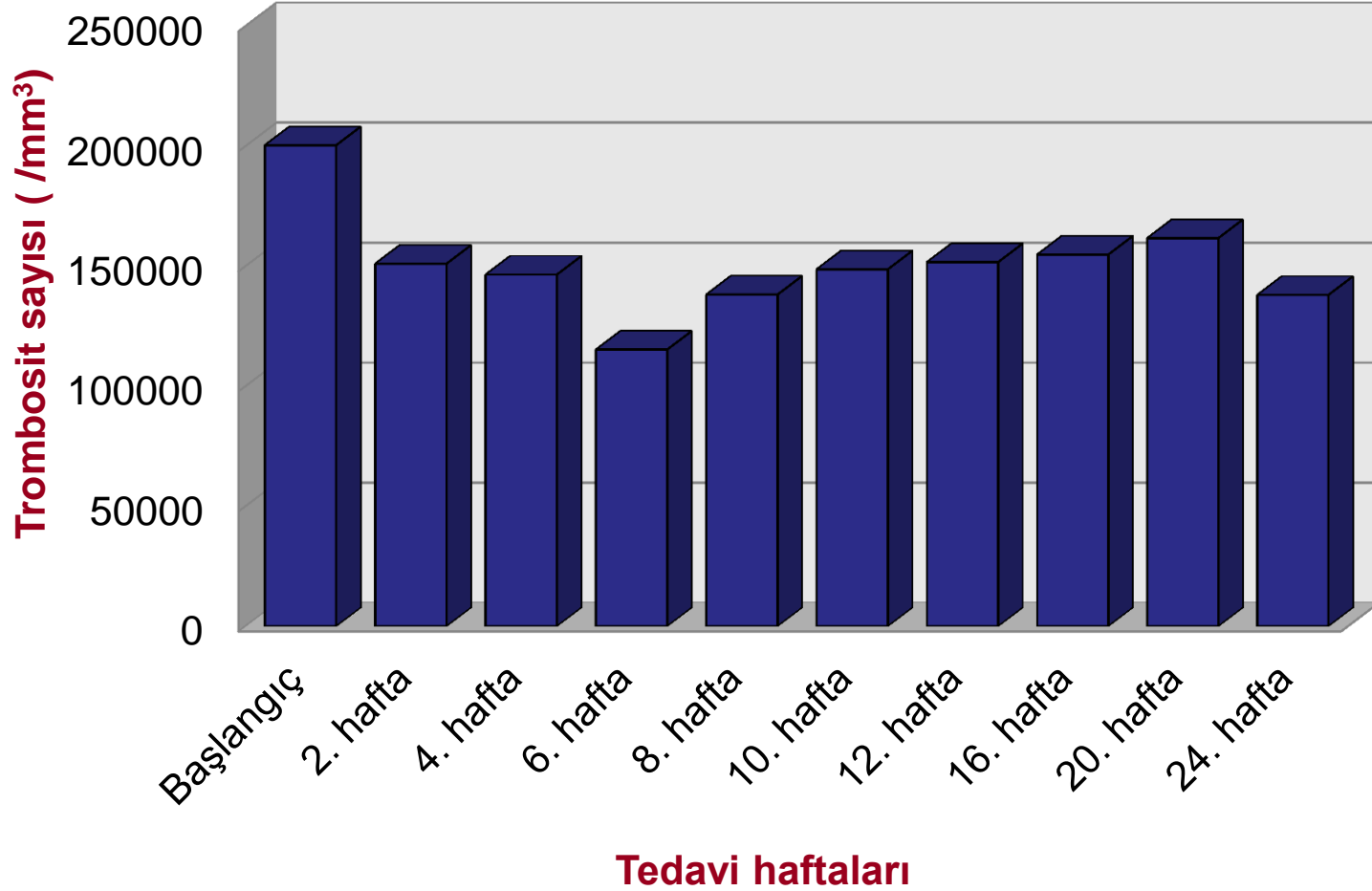
Ortalama hemoglobin değerleri



Ortalama nötrofil değerleri



Ortalama trombosit değerleri



Tedavi yan etkileri ve yönetimi (2)

- Konstitüsyonel semptomlar: Tüm hastalarda (6 hastada çok şiddetli)
 - Asetaminofen veya NSAİ ilaçlar
- Dermatolojik reaksiyonlar
 - Deride kuruluk: 25 hasta
 - Kaşıntı: 23 hasta
 - Döküntü: 17 hasta
 - 12 hastada hafif, 4 hastada orta düzeyde, 1 hastada şiddetli
 - Deri bakımı, topikal kortikosteroid, sistemik anti-histaminik, şiddetli olguda tedavi kesilmesi ve sistemik kortikosteroid

Tedavi yan etkileri ve yönetimi (3)

- Gastrointestinal yan etkiler
 - Bulantı: 6 hasta
 - Ağız ve boğaz kuruluğu: 6 hasta
 - Mide ağrısı: 3 hasta
 - Tat alma bozukluğu: 3 hasta
 - Kusma: 2 hasta
 - Diyare: 1 hasta
 - Anorektal yan etkiler
 - Rahatsızlık: 5 hasta
 - Kaşıntı: 4 hasta
 - Hemoroid ve ağrı: 2 hasta
 - Kanama: 2 hasta
- Semptomatik tedaviler: Anti-emetik, anti-spazmotik, mide koruyucu ilaçlar
 - Anorektal yan etkiler için anti-histaminik ilaçlar, topikal anestetikler, topikal kortikosteroidler, oturma banyoları...

Tedavi yan etkileri ve yönetimi (4)

- Psikiyatrik yan etkiler
 - Minör depresyon: 7
 - Uykusuzluk: 4 hasta
 - “Mood” bozukluğu: 4 hasta
 - Emosyonel labilite: 2 hasta
 - Anksiyete: 2 hasta
 - Sistemik tedavi endikasyonu konmadı
- Tiroid bezi ile ilişkili yan etkiler
 - Otoimmün tiroidit: 1 hasta
 - Otoantikörler pozitif olan hastada sT3 düşük, olmasına rağmen sT4 ve TSH normal olduğu için tedavi verilmedi, takibe alındı
 - Otoimmün olmayan hipotiroidi: 1 hasta
 - sT3 ve sT4 düşük, TSH yüksek olduğu için T4 hormon replasman tedavisi başlandı

OLGU 1

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

Tedavinin dördüncü haftasında hafif derecede döküntü, ellerde kuruma ve çatlama









OLGU 2

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

Tedavinin dördüncü haftasında hafif derecede döküntü







OLGU 3

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

Tedavinin altıncı haftasında ellerde kuruluk ve ragatlar







OLGU 4

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

Tedavinin sekizinci gününde orta derecede döküntü







OLGU 5

H.Ü., 57 yaşında, bayan hasta (yanıtsız, F4)

Tedavinin ikinci haftasında hafif derecede döküntü,
ellerde kuruma ve soyulma









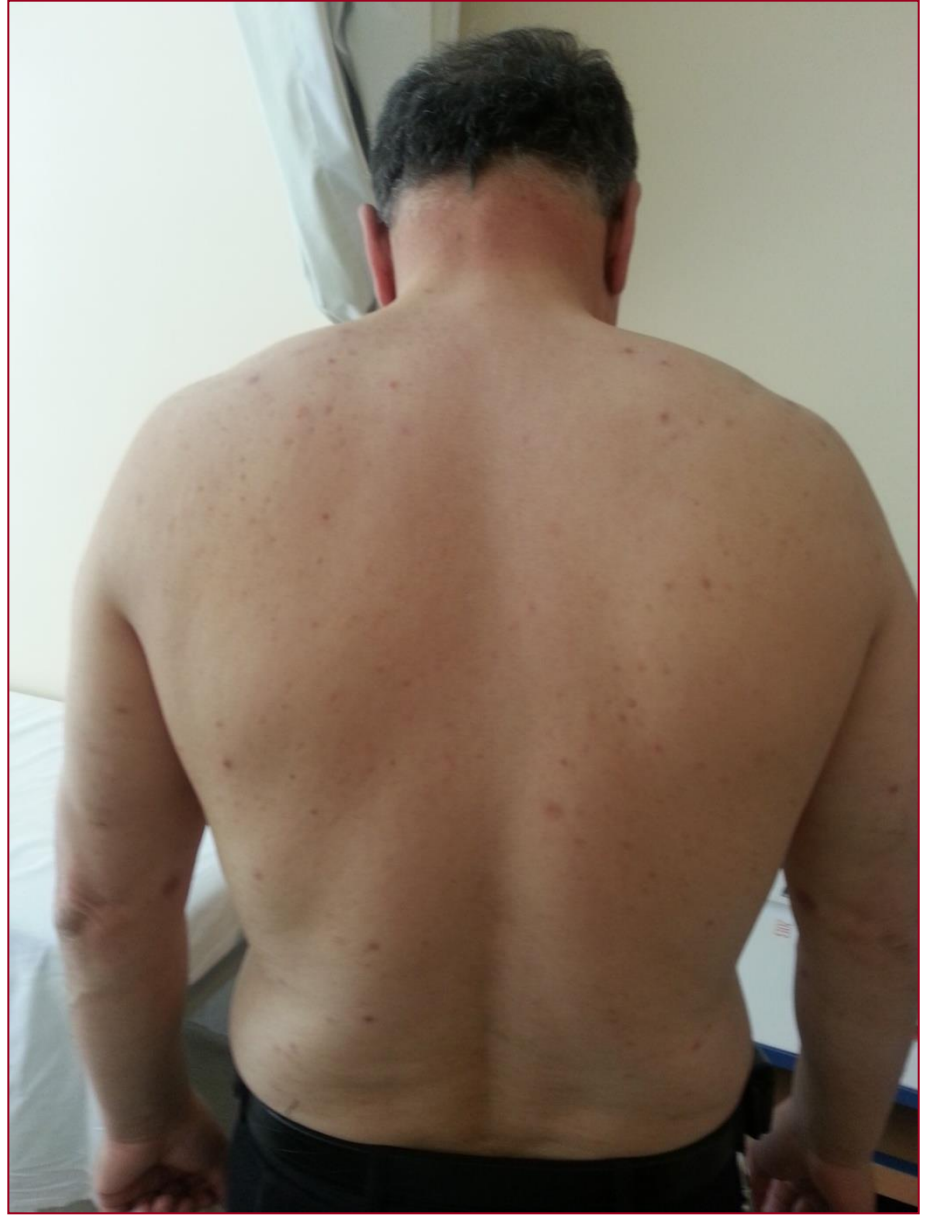




OLGU 6

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

Tedavinin sekizinci haftasında orta derecede döküntü



OLGU 7

Z.M., 48 yaşıında, 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



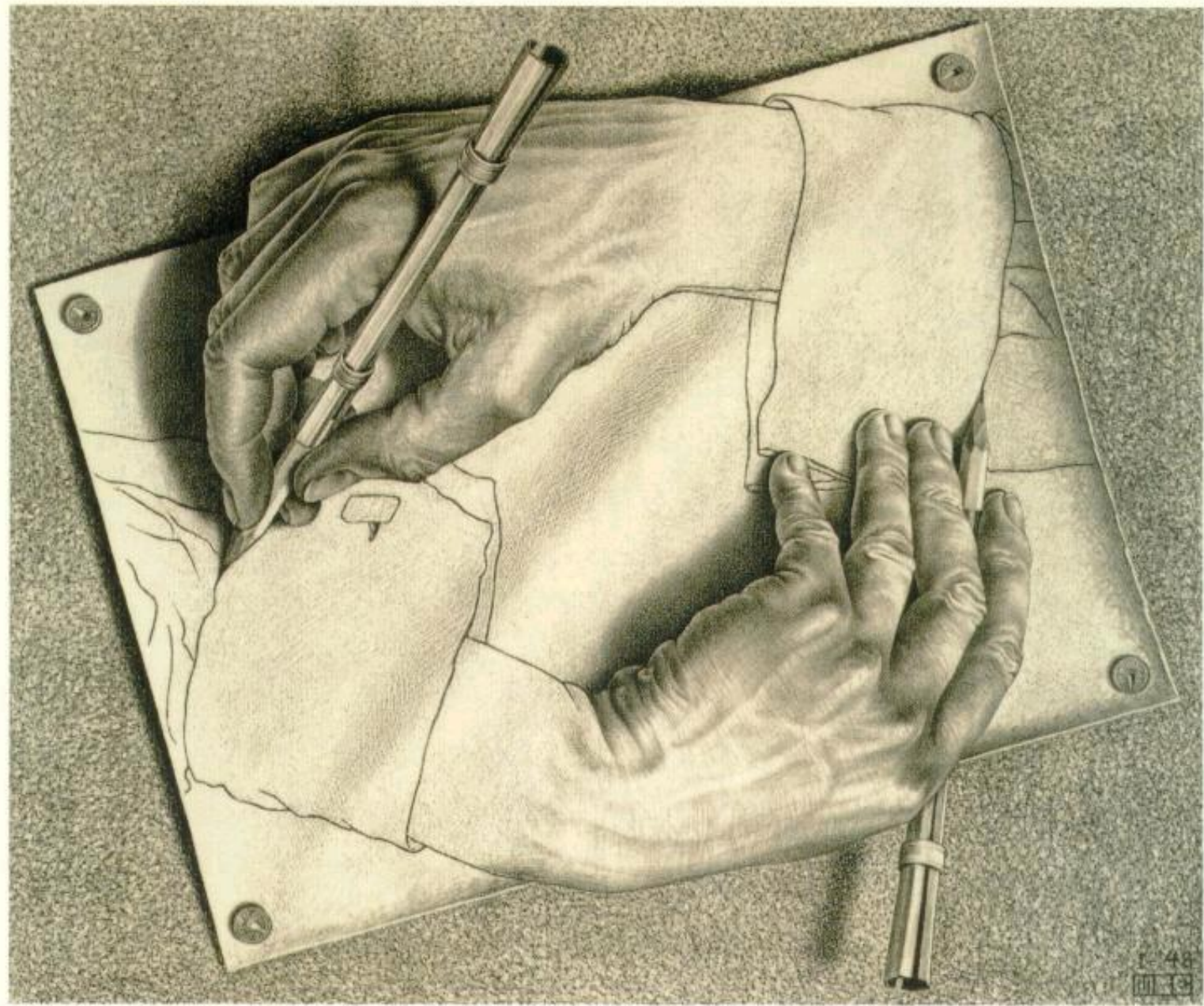












Tedavi süreci...

- Rapor aşamasındaki olumsuzluklar
 - Medulla sistemi, SGK, hastane eczanesi, hasta, hasta yakınları...
- Yazılan reçetelerdeki ilaçların elde edilmesindeki sıkıntılar
 - Eczacıların **sık sık** güncellenen SUT metnini anlama ve yorumlama sıkıntıları, mali kayıp endişeleri...
- Zor hasta ve zor tedavide destek birimleri eksikliği
 - 7-24 ulaşma isteği
 - İstenmeyen yan etkilerin yönetimi
 - Daha önceki uzun süreli tedavilere bağlı yaşanan olumsuz yan etkiler ve olumsuz sonuçların yarattığı kaygılar
 - “Son şans-mucize ilaç” duygusunun getirdiği önlenemeyen aşırı duyarlılık
 - Güvende olma isteği



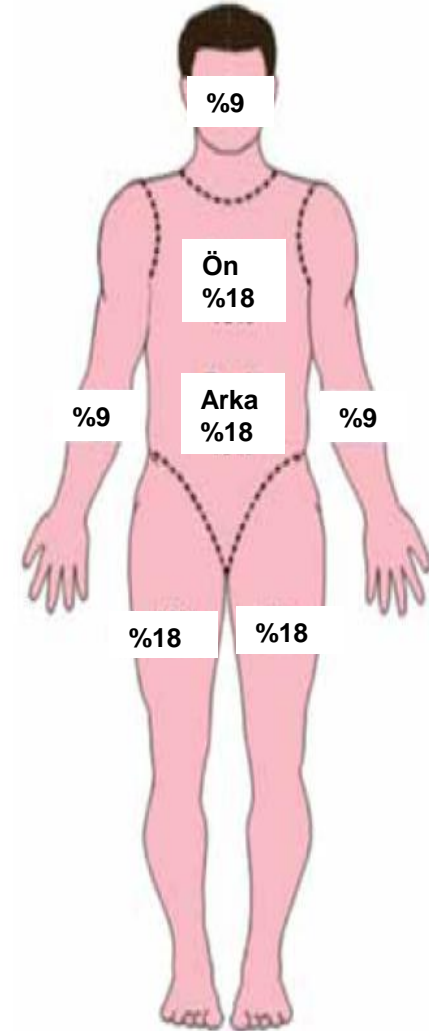


Deri döküntülerinin derecelendirilmesi

Tanımlar

Hafif	Lokalize ve/veya sınırlı deri döküntüsü (en fazla vücutta birkaç izole bölgede)
Orta	Vücut yüzey alanının %50'si veya azında yaygın döküntü
Şiddetli	Döküntü vücut yüzey alanının %50'sinden fazlasına yayılmışsa veya önemli sistemik semptomlar, mukoza ülserasyonu, hedef lezyonlar veya epidermal ayrılma ile beraber ise
SCAR	Yaygın büllöz döküntüler, eozinofili ve sistemik semptomlar ile beraber ilaç döküntüsü, Stevens-Johnson Sendromu/toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, eritema multiforme

Vücut yüzey alanı hesaplaması



Döküntü dereceleri

Hafif döküntü

Orta döküntü

Şiddetli döküntü



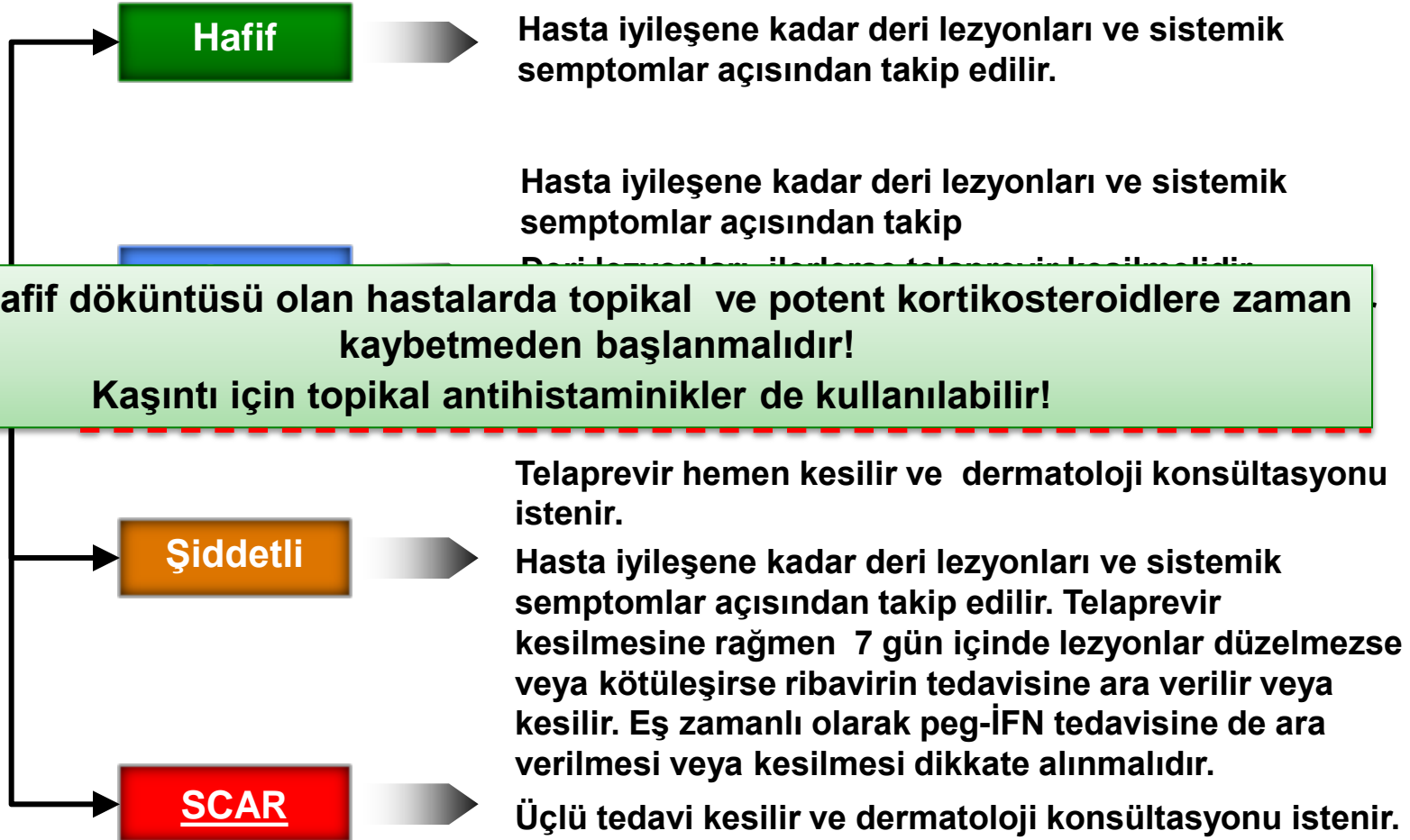
Teloprevir kullanan hastaların
%36.8'inde

Teloprevir kullanan hastaların
%13.8'inde

Teloprevir kullanan hastaların
%4.8'inde

Teloprevir kullanan hastaların çoğunda döküntüler hafif veya orta derecededir!

Döküntü derecelerine göre ilaçların kesilme kuralları



Orta veya hafif döküntüsü olan hastalarda topikal ve potent kortikosteroidlere zaman kaybetmeden başlanmalıdır!

Kaşıntı için topikal antihistaminikler de kullanılabilir!

Telaprevir tedavisi kesilen bir hastada yeniden tedavi başlanmamalıdır!

Hafif / orta derecede döküntülerde tedavi planı

Yumuşatıcı krem veya yağ bazlı losyon

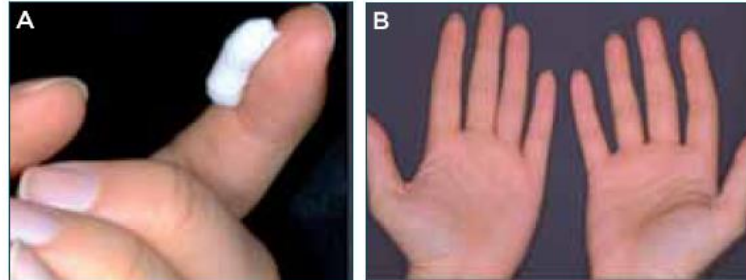
Yumuşatıcının doğru dozda ve miktarda kullanıldığından emin olunmalıdır

Topikal kortikosteroidler, tercihen krem veya losyon

Bir parmak ucuna alınan kortikosteroid krem 0,5 gr. doza denk gelir ve bu doz iki el yüzeyine eşit bir alanın tedavisi için yeterlidir

Antihistaminik ilaçlar da tedavi için düşünülmelidir

Topikal veya sistemik tedaviler kullanılabilir

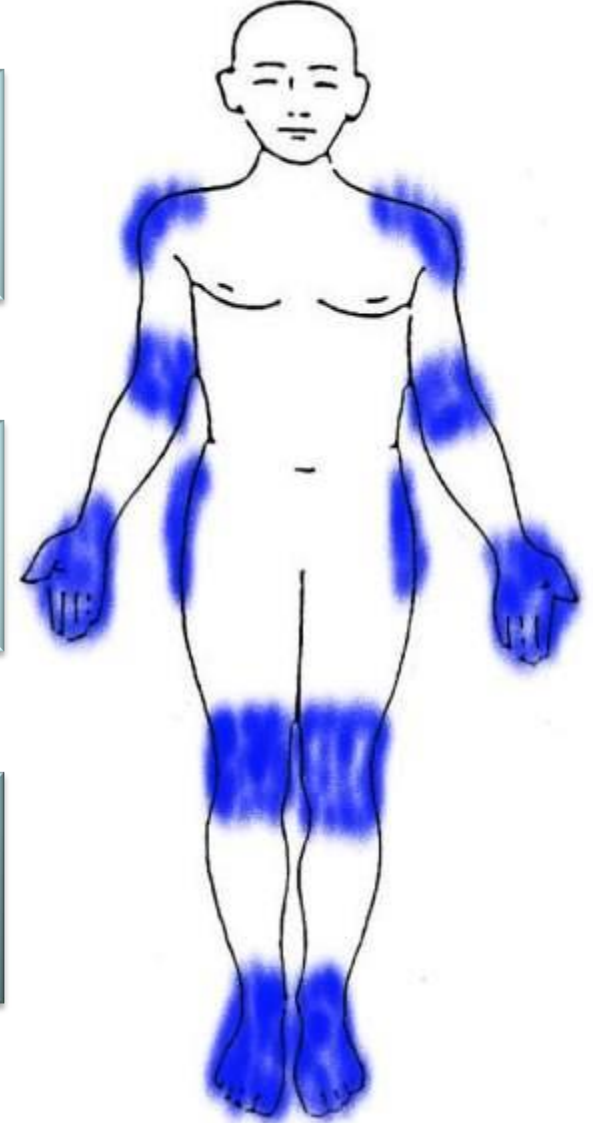


Emoliyan kremlerin doğru uygulaması

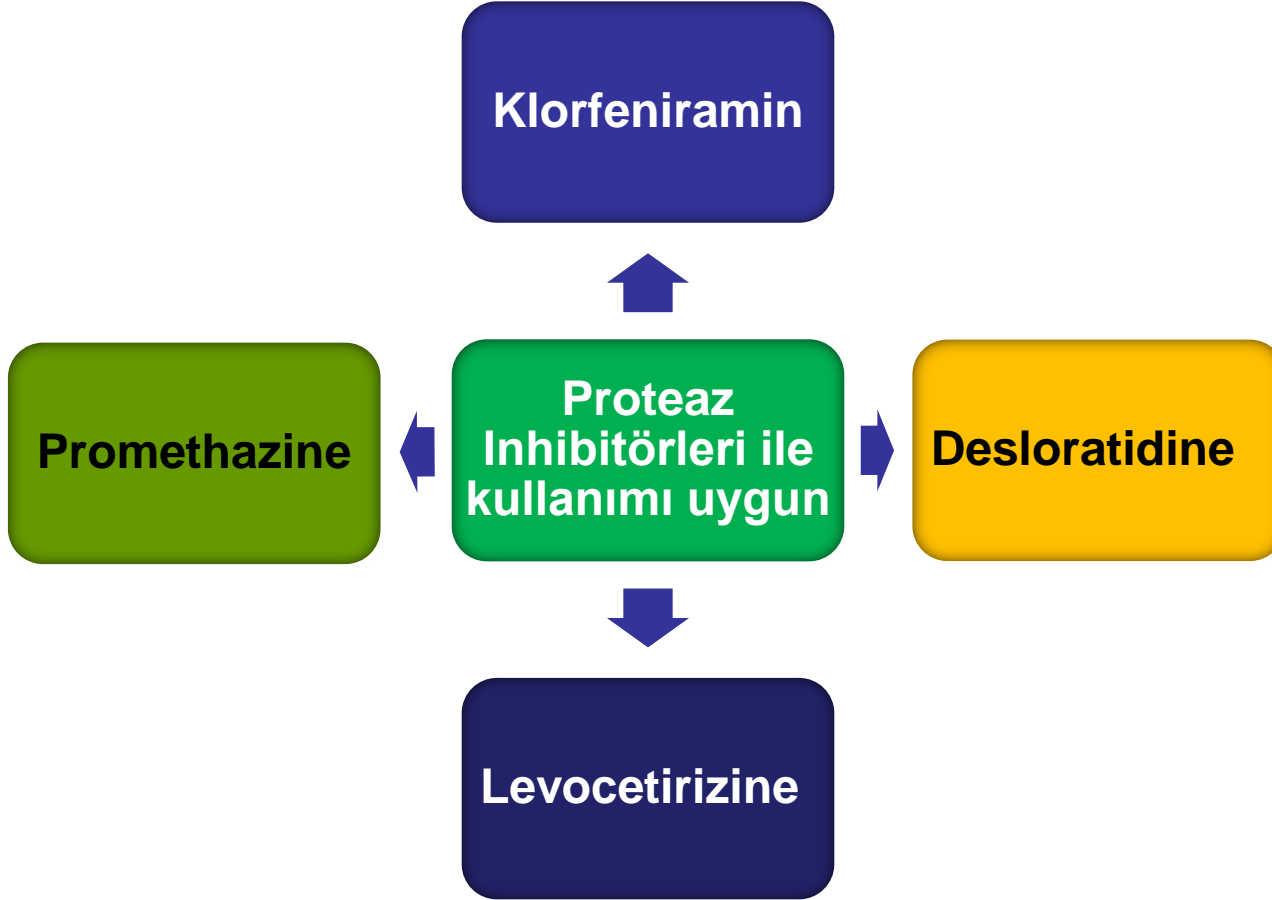
En az 10 g krem

Duřtan hemen sonra uygulanmalı

Önce eller, ayaklar ve eklemler sonra büyük deri bölgeleri



Anti-histaminik tedavi



Anorektal yan etkiler

Hastalar, %	Telaprevir T12/PR N=1346	Kontrol Plasebo/PR48 N=764	Tedavinin kalıcı şekilde sonlandırılmasına neden olma*(%)
Gastrointestinal sistem yan etkiler			
Hemoroid	12	3	<0.5
Anorektal rahatsızlık	8	2	<0.5
Anal prurit	6	1	<0.5
AE grade 3	0.7	0	0.5

- Mekanizması bilinmiyor
- Telaprevir yoğun şekilde metabolize edilerek primer olarak dışkıyla atılır
- Toksikoloji çalışmalarında herhangi bir rektal bulgu saptanmamış
- Genel kaşıntı veya deri döküntüsü ile ilişkisiz
- Lokal steroid , anestezi kremler ve danişmanlık öneriliyor

Anorektal semptomlar ve tedavi

- Standard, kısa süreli tedavilerle yönetilebilirler
- Hemoroidal yakınmalarda geleneksel yöntemler de ek olarak önerilebilir (oturma banyosu gibi)

