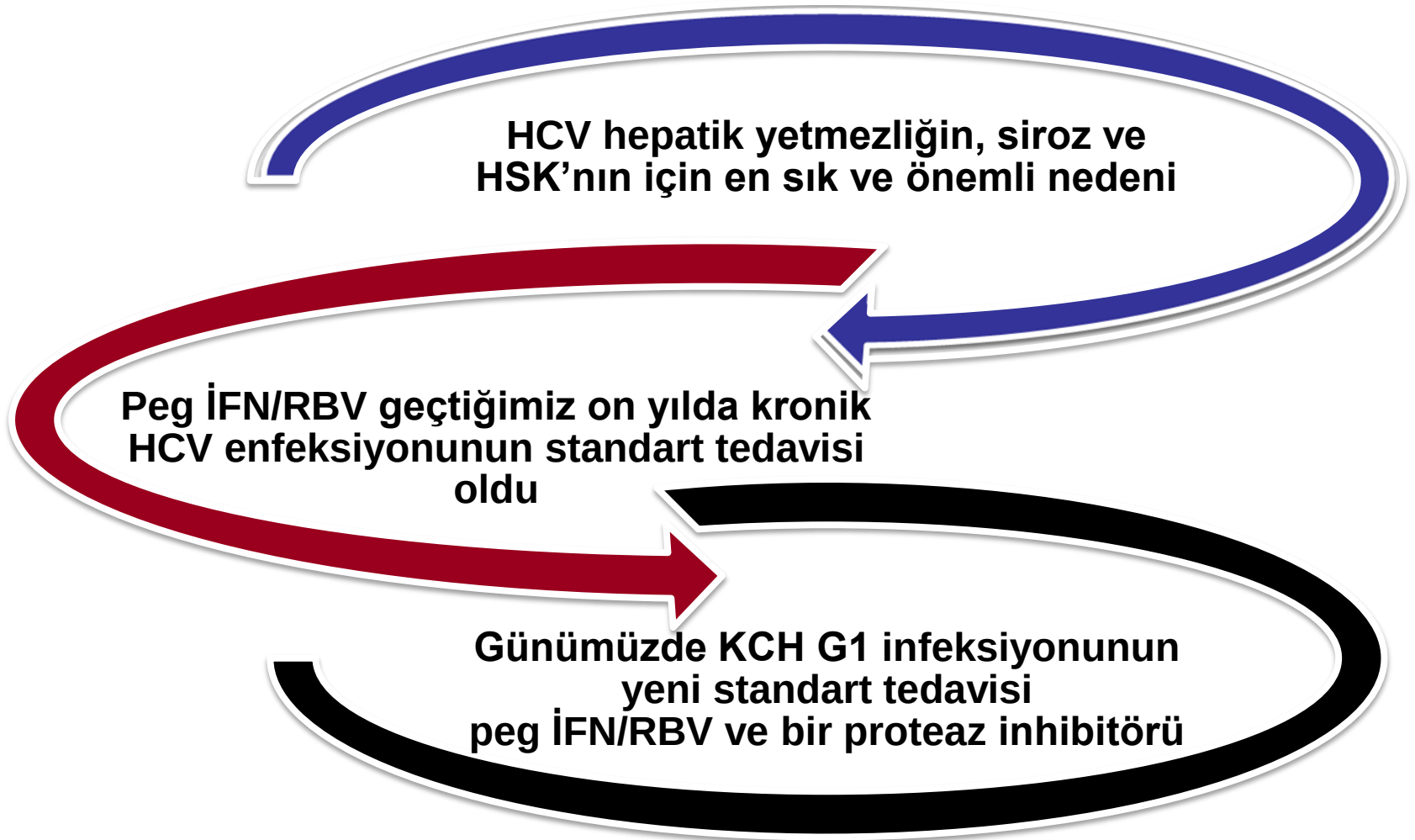


ÜÇLÜ TEDAVİDE YAN ETKİLER ve YÖNETİMİ

Dr. Bilgehan Aygen

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

HCV tedavisinde yeni hedefler: Doğrudan etkili antiviraller



Proteaz inhibitörleri

**Telaprevir (Incivo,
Incivec)**



Boceprevir (Victrelis)



Her iki ilaç Mayıs 2011'de KCH genotip 1 infeksiyonunun tedavisi için pegile interferon ve ribavirin ile birlikte kullanılmak üzere FDA onayı almıştır!

Faz III proteaz inhibitör çalışmaları

➤ Telaprevir

- Tedavi-naive
 - ADVANCE^[1]
 - ILLUMINATE^[2]
- Tedavi edilmiş
 - REALIZE^[3]

➤ Boceprevir

- Tedavi-naive
 - SPRINT-2^[4]
- Tedavi edilmiş
 - RESPOND-2^[5]

1. Jacobson IM, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-2416.
2. Sherman KE, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1014-1024.
3. Zeuzem S, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2417-2428.
4. Poordad F, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-1206.
5. Bacon BR, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1207-1217.

Telaprevir- Boceprevir endikasyonları

- Peginterferon alfa ve ribavirinle birlikte
 - 18 yaş ve üzerindeki erişkinlerde HCV genotip 1 ile infekte kompanse kronik karaciğer hastalığı olan naiv veya önceki tedavisi başarısız hastaların tedavisi

Güncel tedavi ile tedavi edilme şansı

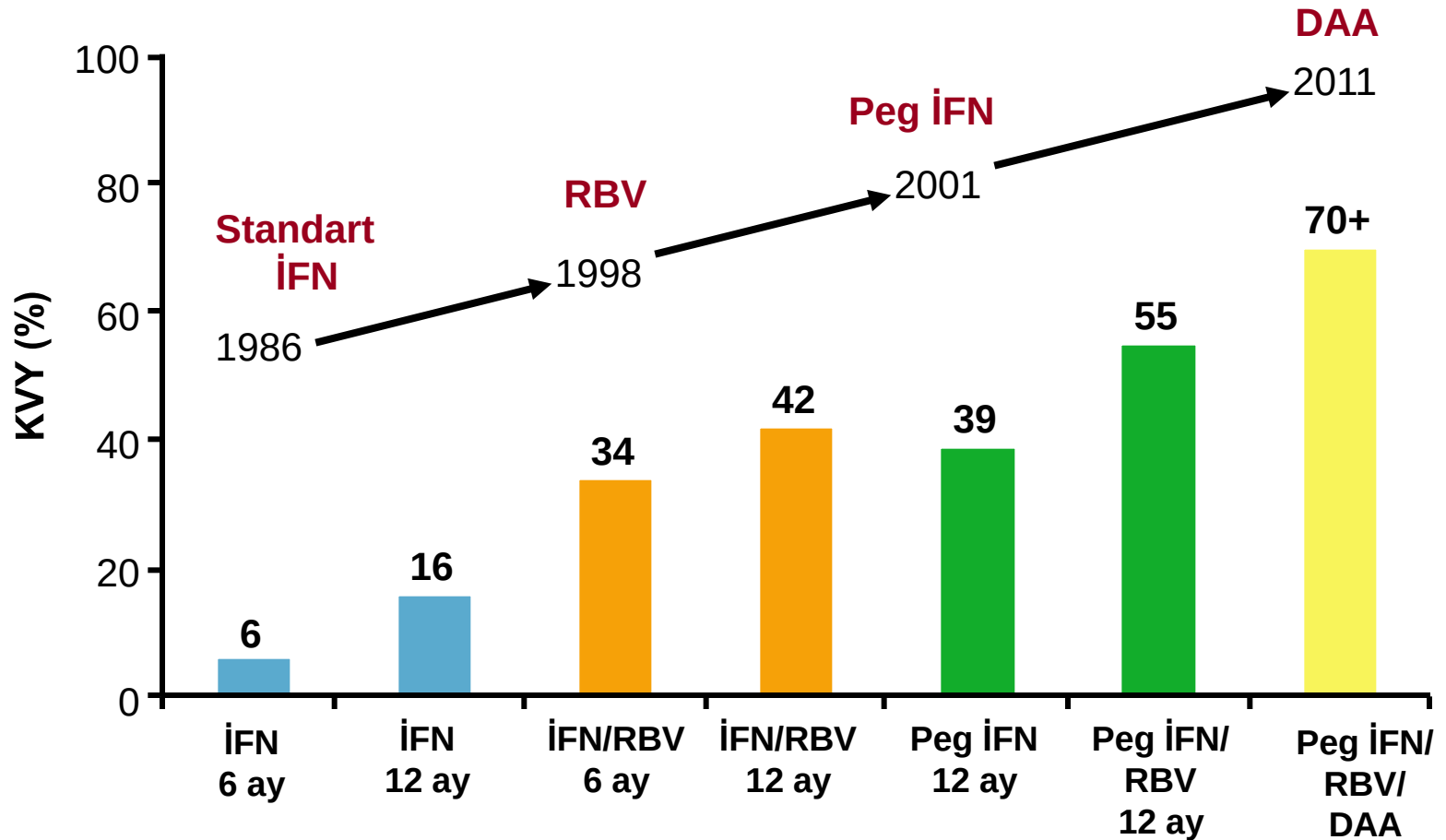
- Siyah ırk
- Siroz varlığı
- Genotip 1
(1a 1b'den daha kötü)
- Önceki tedaviye
yanıtsız hasta
- *IL28B* TT polimorfizimi

- Beyaz ırk
- KC'de fibrozisin
olmaması
- Genotip 2/3
- İFN tedavisine yanıtı
(örn; HVY/EVY veya
öncü tedaviye yanıtı)
- Önceki tedavi sonucu
relaps olanlar
- *IL28B* CC polimorfizimi

**Daha az olumlu
prognostik faktörler**

**Uygun prognostik
faktörler**

Güncel tedavi



An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases

Marc G. Ghany,¹ David R. Nelson,² Doris B. Strader,³ David L. Thomas,⁴ and Leonard B. Seeff^{5*}

Hepatology 2011;54(4):1433-44.

Recommendations:

1. The optimal therapy for genotype 1, chronic HCV infection is the use of boceprevir or telaprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin (Class 1, Level A).

2. Boceprevir and telaprevir should not be used without peginterferon alfa and weight-based ribavirin (Class 1, Level A).

SUT- Türkiye (10 Ocak 2013)

- Kompanse sirozu olan genotip 1 ile infekte hastalarda
 - ISHAK skoruna göre evre 4 ve üzerinde olanlar
veya
 - Trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olanlar
veya
 - Protrombin zamanı kontrolün 3 saniye üzerinde olanlar?

peg İFN+RBV+telaprevir (12 hafta) tedavisi kullanılabilir, toplam tedavi süresi 48 haftadır

- İFN veya peg İFN monoterapisi alan ve yanıtızsız hastalar aynı kurallara uygun olarak peg İFN+RBV tedavisi alabilir?
- İFN+RBV veya peg İFN+RBV tedavisine yanıt vermiş ancak relaps olmuş hastalar üçlü tedavi alabilir
 - Tedavinin 4. haftasında HCV RNA negatif ise üçlü tedavi 12 hafta, peg İFN+RBV tedavisi 24 haftaya tamamlanır
 - Tedavinin 4. haftasında HCV RNA pozitif ise ise üçlü tedavi 12 hafta, peg İFN+RBV tedavisi 48 haftaya tamamlanır?
 - Tedaviye başladıktan sonra EVY yoksa tedavi süresi 16 haftayı geçemez
 - 24. haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28. hafta sonunda kesilir

T.C. Resmî Gazete

Başbakanlık Mevzuatı Geliştirme ve Yayın Genel Müdürlüğünce Yayımlanır	
24 Mart 2013 PAZAR	Sayı : 28597

4.2.13.E-3 - Erişkin Kronik Hepatit C hastalarında yeniden tedavi

(1) Komplikasyonlar nedeniyle tedavisine 12 nci haftadan önce son verilmiş olan kronik hepatit C hastaları tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak yeniden tedaviye alınabilirler.

(2) İnterferon veya pegileinterferon monoterapisi alan ve cevapsız olan hastalar da tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak pegileinterferon + ribavirin tedavisi verilebilir.

(3) İnterferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisine cevap veren ancak nüks etmiş (tedavi bitiminde HCV RNA (-) olan ancak izleminde HCV RNA yeniden pozitifleşen) hastalar bir defaya mahsus olmak üzere aşağıdaki tedavi şemalarından yalnızca biri kullanılabilir.

a) Yeniden interferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisi alabilirler. 16 ncı haftadan sonra tedavinin sürdürülebilmesi için 12 nci haftada bakılan HCV RNA (-) ya da 2 log (100 kat) azalmış olmalıdır. Tedavi süresi 48 haftayı geçemez.

b) Pegileinterferon + ribavirin + telaprevir (üçlü) tedavisi alabilirler. Bu hastalarda tedavinin 4 üncü haftasında HCV RNA bakılır.

1) Tedavinin 4 üncü haftasında bakılan HCV RNA (-) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 24 haftaya tamamlanır.

2) Tedavinin 4 üncü haftasında bakılan HCV RNA (+) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 48 haftaya tamamlanır. Ancak tedaviye başladıktan sonra 4 üncü hafta sonunda HCV RNA >1.000 IU/ml olanlarda tedavi 8 haftayı, 12 nci hafta sonunda HCV RNA >1.000 IU/ml olanlarda tedavi 16 haftayı geçemez. 24 üncü haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28 inci hafta sonunda kesilir.

(4) İnterferon + ribavirin veya pegile interferon + ribavirin tedavisine cevap vermeyen 18 yaşının üzerindeki hastalarda yeniden pegileinterferon ve ribavirin tedavisi yapılamaz.

Erciyes Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği 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 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 19, yanıtı 9, kısmi yanıt 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 enfeksiyonu
- *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 alınamadığı 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

Naiv 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



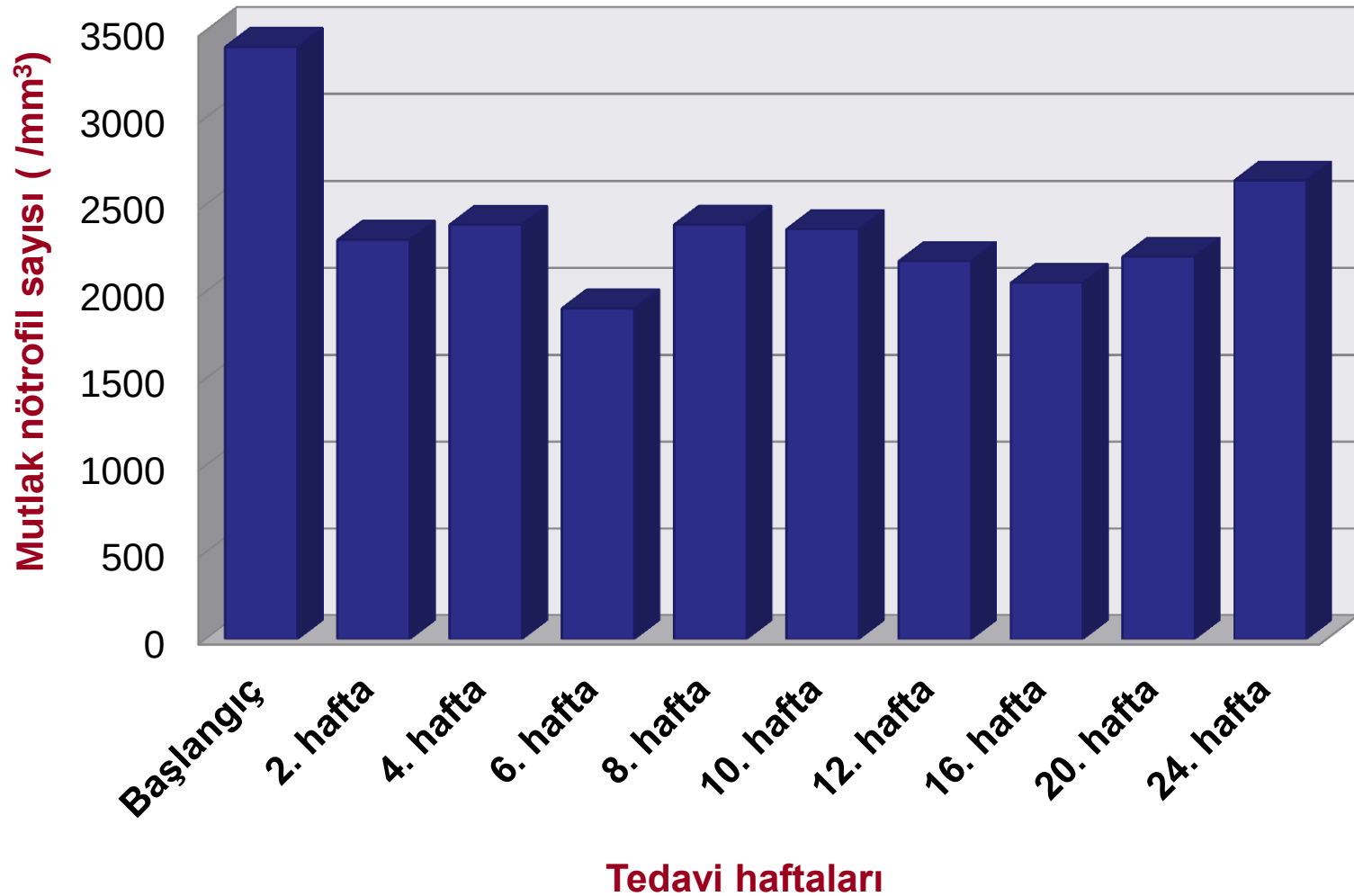
Tedavi yan etkileri ve yönetimi (1)

- 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

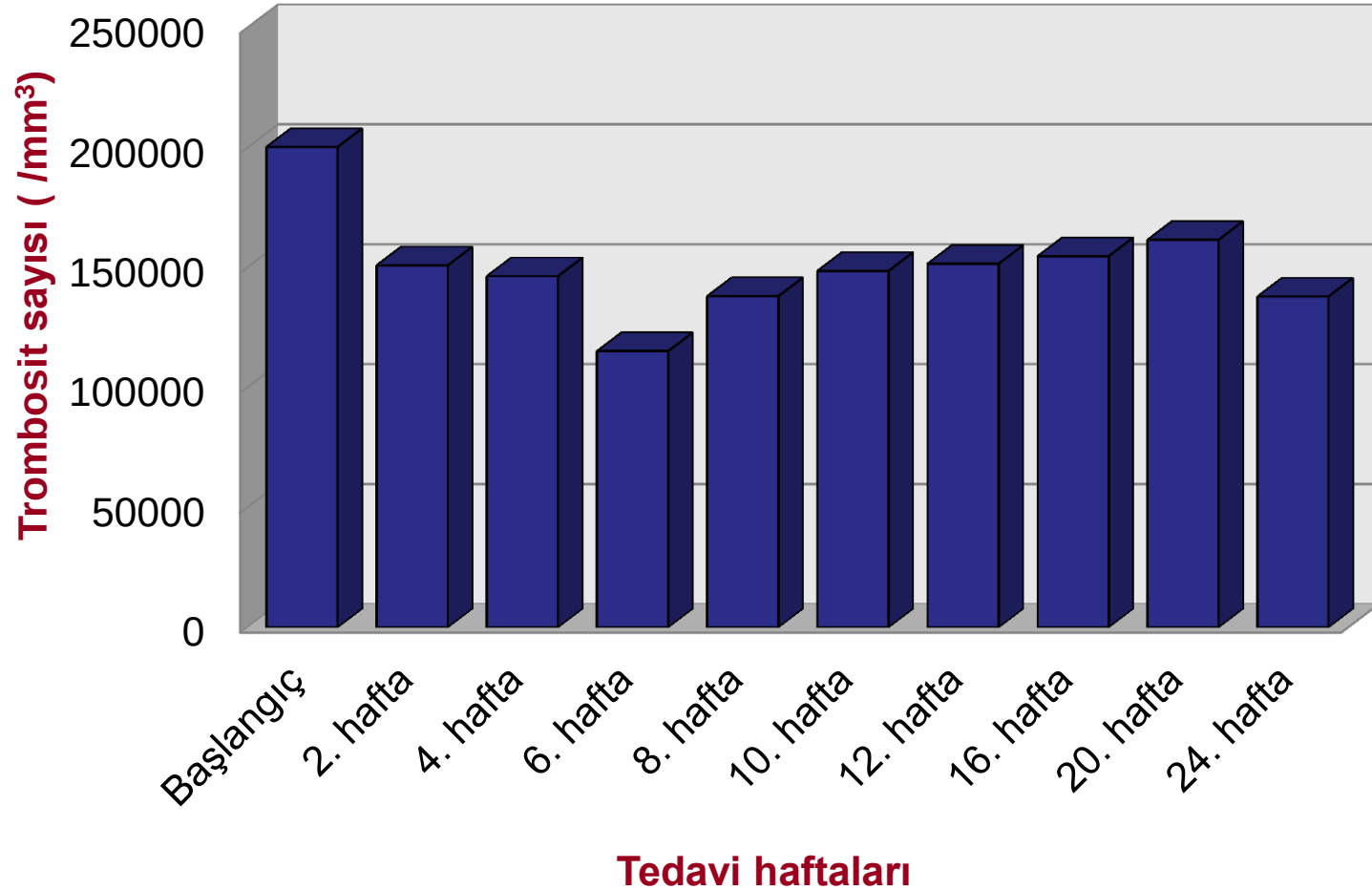
Ortalama hemoglobin değerleri



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.Ü., 52 yaşında, bayan hasta, ev hanımı, Nevşehir
- ▶ Başvuru tarihi: 08.01.2000
- ▶ Yakınmalar: Halsizlik ve çabuk yorulma

Öykü:

- ▶ 1998 yılında sırt ağrısı, yorgunluk ve halsizlik nedeniyle Nevşehir'de başvurduğu hastanede tetkikleri yapılmış
- ▶ Anti-HCV ve HCV RNA'sı pozitif olan hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış ve kronik hepatit bulguları saptanmış
- ▶ Klasik İFN ve ribavirin tedavisi başlanan hasta bu tedaviyi bir yıl süreyle kullanmış (1999-2000) ve tedavi sonunda cevap alınmış?
- ▶ Hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı başvurdu

OLGU 1

Özgeçmiş ve soygeçmiş:

- ▶ Dört yıl önce histerektomi

Sistemik muayene:

- ▶ Obezite (89 kg, 170 cm) dışında patolojik bulgu yok

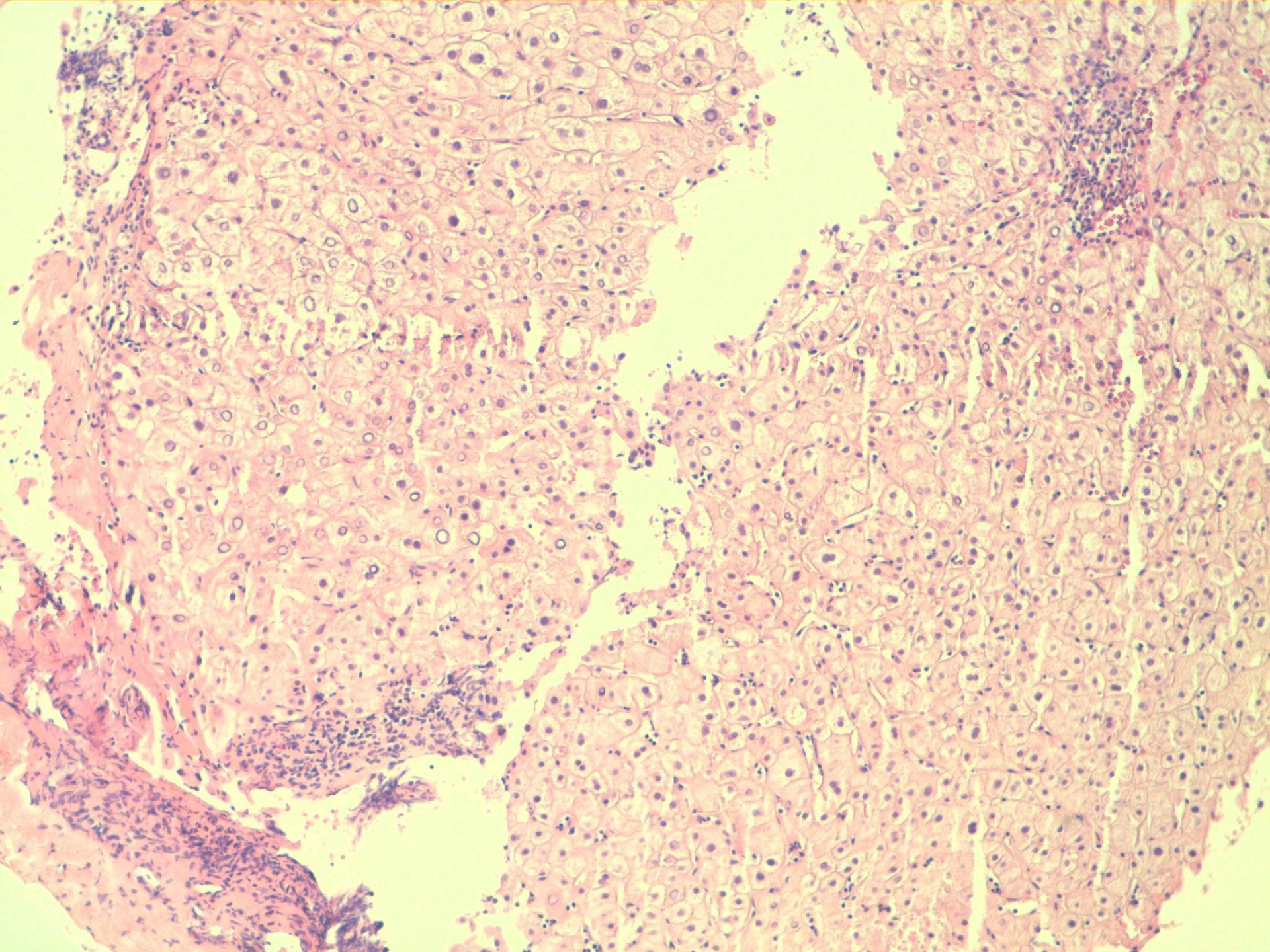
Laboratuvar bulguları:

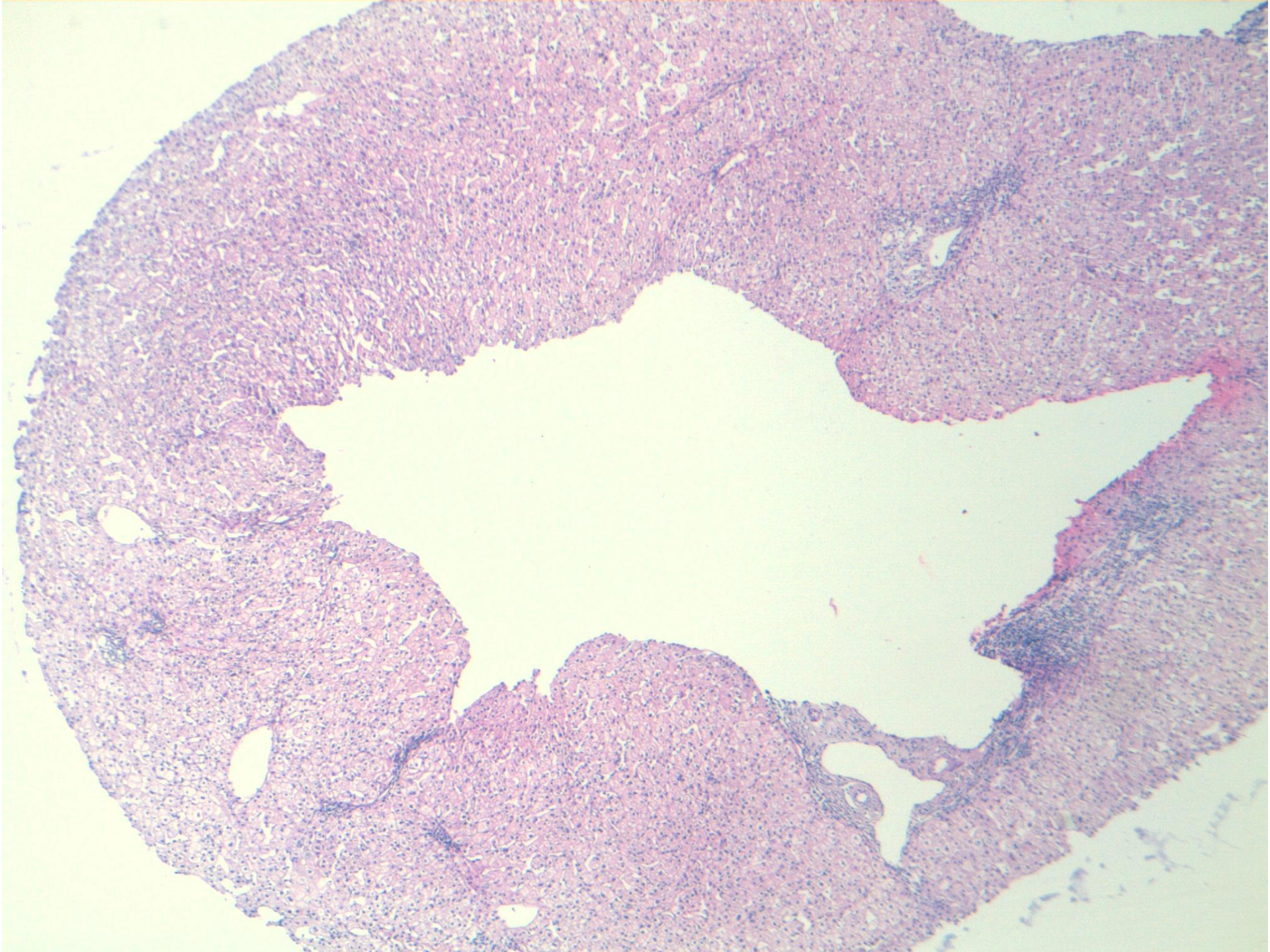
- ▶ Hb: 15.2 g/dL, BK: 4.520 /mm³, trombosit: 259.000/mm³
- ▶ Sedimentasyon hızı: 12 mm/saat
- ▶ ALT: 75 IU/L, AST: 63 IU/L, protein: 7.8 g/dL, albümin: 4.3 g/dL (tedavi bitiminden 7 ay sonra)

OLGU 1

Laboratuvar bulguları:

- ▶ Otoantikorlar negatif, tiroid fonksiyon testleri normal
- ▶ Anti-HAV, anti-HBc, anti-HBe, anti-HBs ve anti-HCV pozitif, HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgM, anti-HDV ve testleri negatif
- ▶ HCV RNA 8.92×10^6 IU/mL, genotip 1b
- ▶ Batın USG: Karaciğer ekosunda minimal artış





OLGU 1

- ▶ Histopatolojik tanı: Kronik hepatit

Modifiye Knodell skorlaması:

Piece meal nekroz: 2	}	6/18
Geniş nekroz: 0		
Fokal nekroz: 2		
Portal iltihap: 2		

Fibrozis: 1/6

OLGU 1

Laboratuvar bulguları:

- ▶ Alfa-fetoprotein: Normal
- ▶ Protein elektroforezi: Normal
- ▶ Üst endoskopi: Normal

Tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?

- a. Tedavisiz izlem yapılmalı
- b. İFN + ribavirin kombinasyon tedavisi verilmeli
- c. Peg İFN + ribavirin kombinasyon tedavisi verilmeli

OLGU 1

Klinik seyir:

- ▶ Hastaya peg İFN alfa-2a (180 µg/hafta) + ribavirin (1200 mg/gün) kombinasyonu başlandı
- ▶ Tedaviden 3 ay sonra karaciğer enzimleri normal, HCV RNA 1.47×10^3 IU/mL
- ▶ Tedavinin 6. ayında ALT: 80 IU/L, AST: 67 IU/L, HCV RNA 7.41×10^5 IU/mL



Sorun ne olabilir?

- a. Tedaviye uyumsuzluk
- b. Tam yanıtsızlık
- c. Antiviral direnç
- d. Kısmi yanıt
- e. Alevlenme

Tedavi başarısızlığı ?

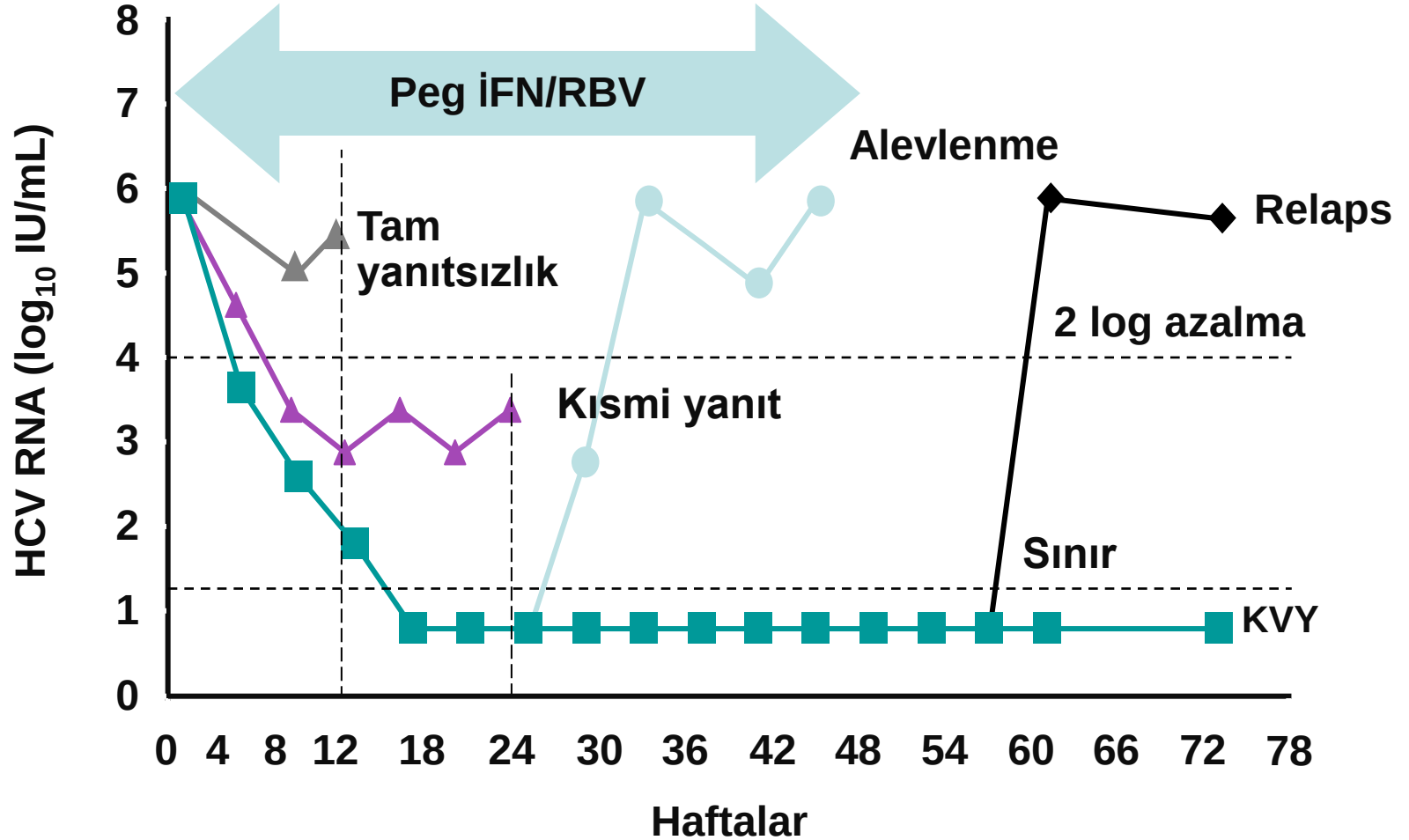
**Viral
nedenler**

Konak kaynaklı

İlaç kaynaklı



Peg İFN + RBV tedavisine başarısızlık tanımları



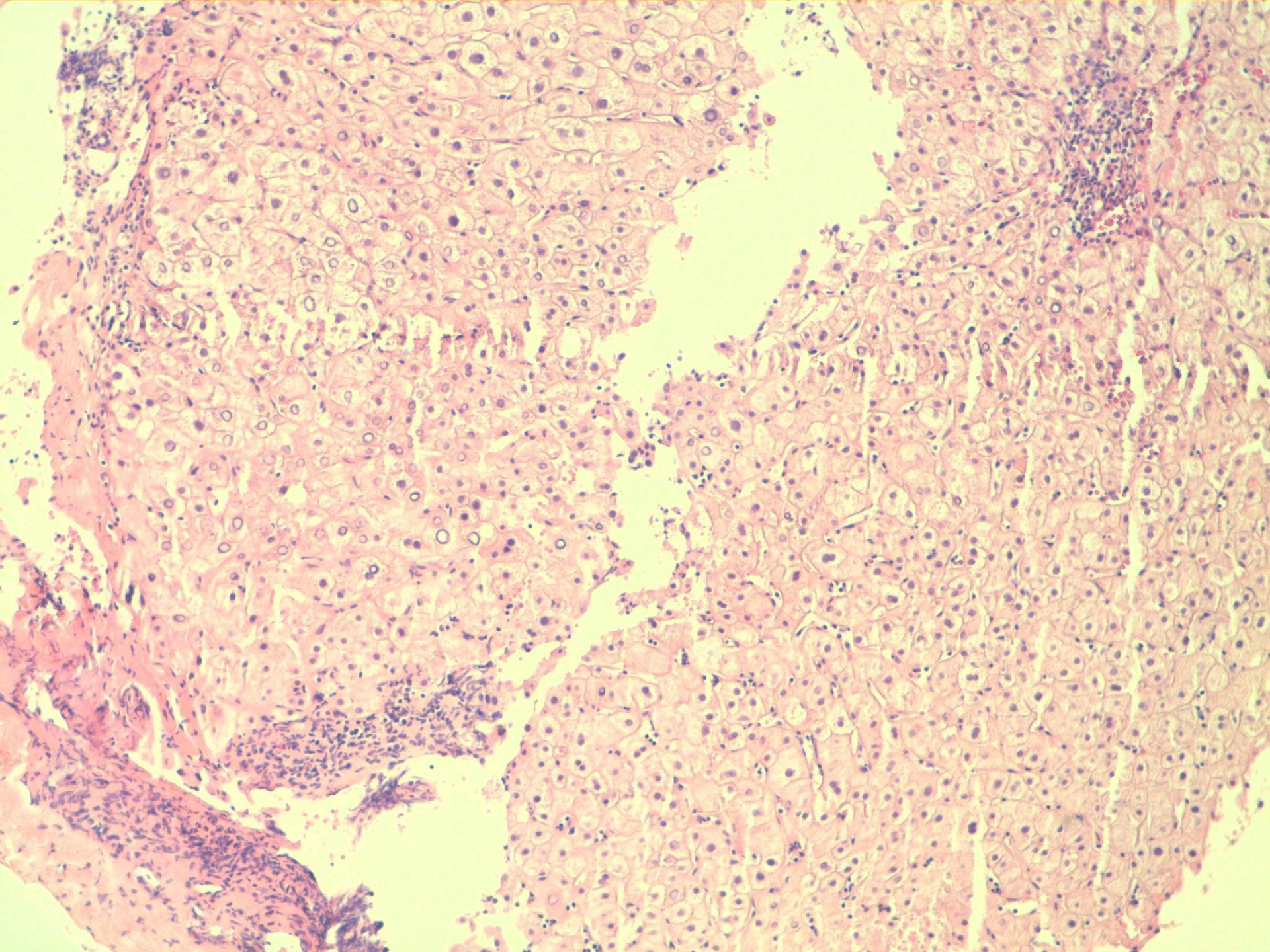
Nasıl bir yol izlemeli?

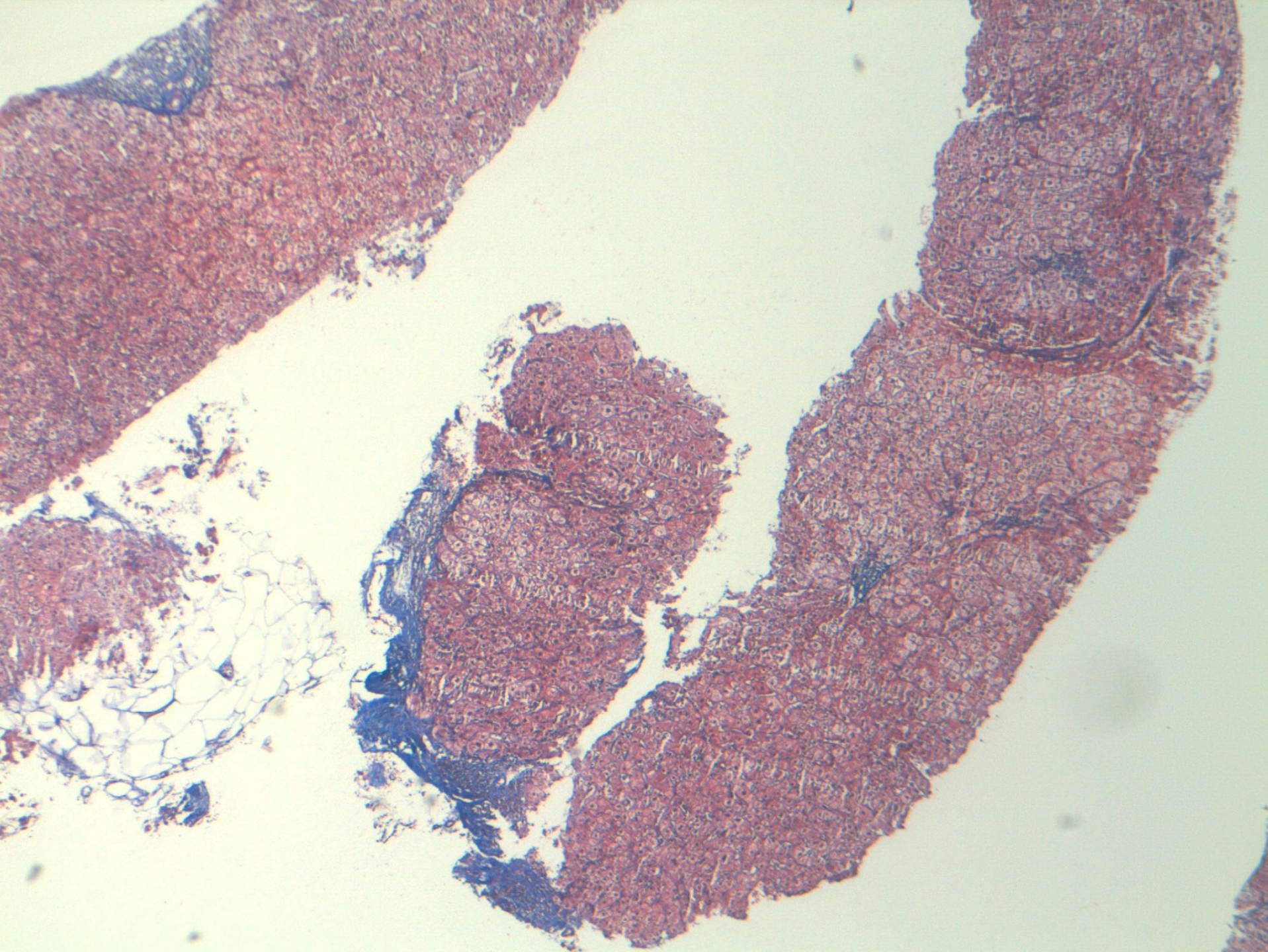
- a. Karaciğer biyopsisi tekrarlanmalı
- b. Tedavi kesilmeli
- c. Aynı tedaviye devam edilmeli

OLGU 1

Klinik seyir:

- ▶ Hastanın kombine tedavisi kesildi
- ▶ Periyodik kontrollere devam edildi
 - ▶ 2012 yılına kadar ALT düzeyleri normalin 1.5-2 katı ve HCV RNA düzeyleri 10^5 - 10^7 IU/mL arasında bulundu
 - ▶ Siroz açısından klinik ve laboratuvar bulguları doğal seyretti
- ▶ 03.04.2012 tarihinde karaciğer biyopsisi tekrarlandı





OLGU 1

- Histopatolojik tanı: Kronik hepatit

Modifiye Knodell skorlaması:

Piece meal nekroz: 2	}	6/18
Geniş nekroz: 0		
Fokal nekroz: 2		
Portal iltihap: 2		

Fibrozis: 4/6

Bu bulgulardan sonra yaklaşım nasıl olmalı?

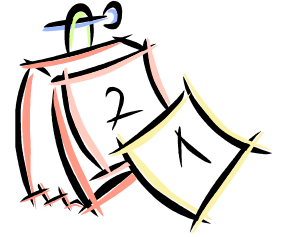
- a. Tedavisiz izlem yapılmalı
- b. Yeniden peg İFN + ribavirin kombinasyon tedavisi verilmeli
- c. Peg İFN + ribavirin + telaprevir kombinasyon tedavisi verilmeli



OLGU 1

Klinik seyir:

- ▶ Hastaya üçlü kombinasyon tedavisi başlandı
- ▶ Periyodik kontroller sürdürüldü
- ▶ Tedaviden 1 hafta sonra oral parasetamol tedavisine yanıt veren sistemik semptomlar ve geçici kaşıntı şikayetleri
- ▶ Tedaviden 2 hafta sonra
 - ▶ Hb: 15.9 g/dL → 13 g/dL
 - ▶ Nöt: 3950 /mm³ → 3100 /mm³
 - ▶ Plt: 230.000 /mm³ → 229.000 /mm³
 - ▶ ALT: 48 IU/L → 22 IU/L
 - ▶ AST: 43 IU/L → 19 IU/L
 - ▶ Şiddetli baş, kas ve eklem ağrıları, ateş basması, vücutta kaşıntı, kuruma ve orta derecede döküntü





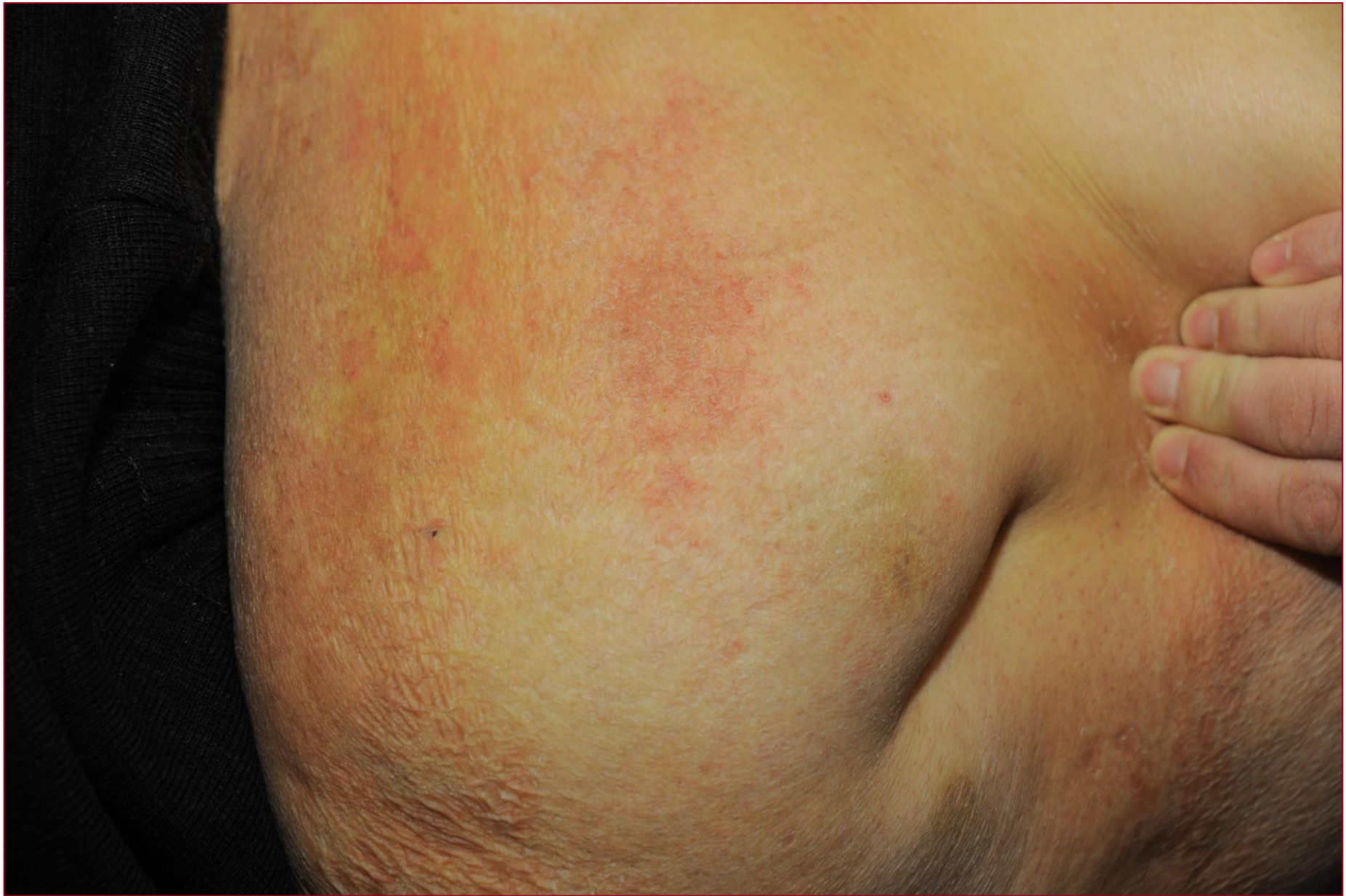




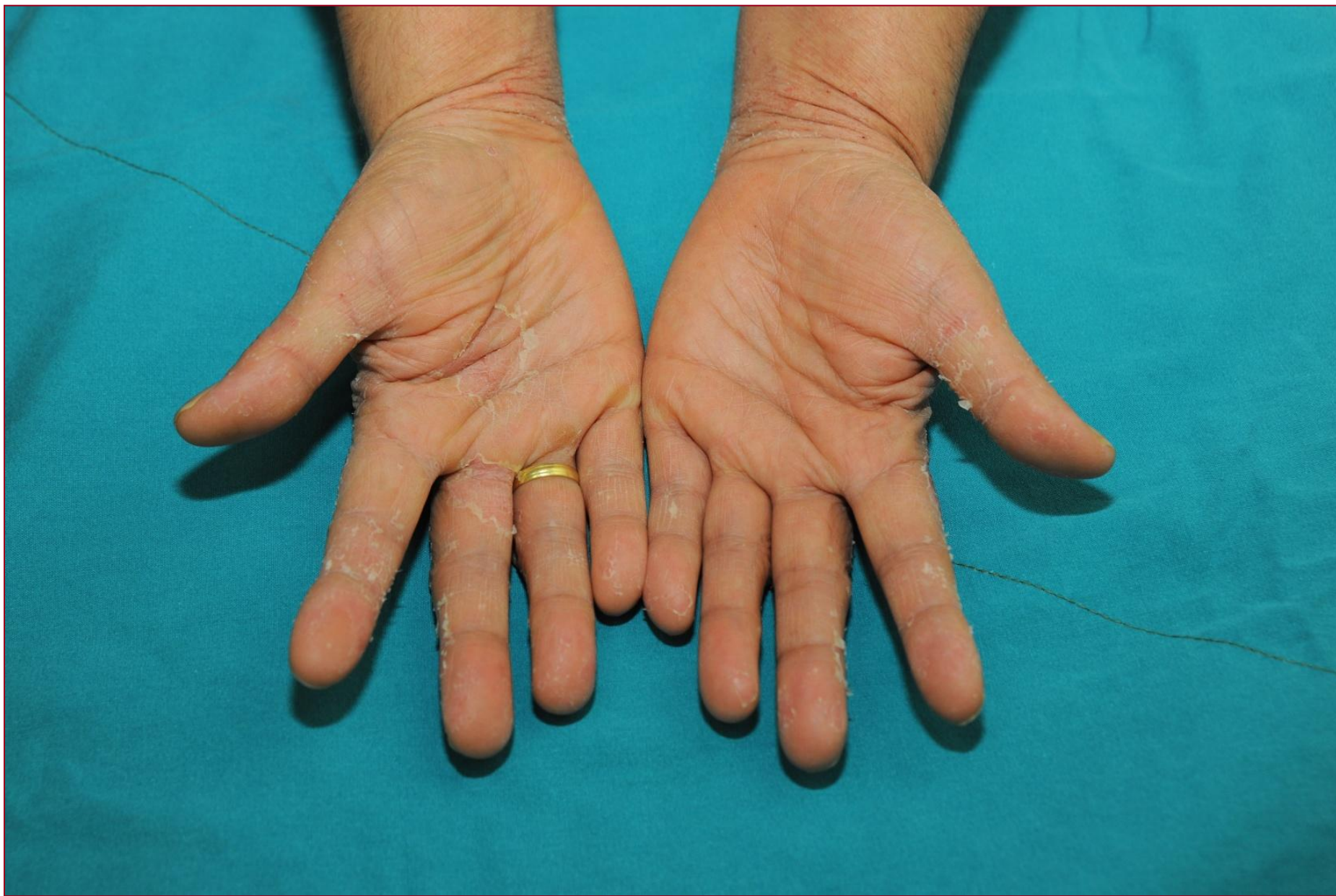












Yaklaşım nasıl olmalıdır?

- a. Tedavi kesilmeli
- b. Semptomatik tedavi ile beraber hepatit tedavisi sürdürülmeli
- c. Telaprevir kesilmeli, peg İFN + ribavirin kombinasyonu ile tedavi sürdürülmeli

OLGU 1

Klinik seyir:

- ▶ Tedaviye devam edildi ve yan etkilere yönelik tedaviler başlandı
 - ▶ Analjezik, anti-enflamatuvar ve mide koruyucu ilaçlar
 - ▶ Emoliyan krem, anti-histaminik tablet ve lokal kortikosteroid
 - ▶ Yaklaşık 3-4 gün içinde şikayetler geriledi ve bir hafta içinde lezyonlar düzeldi













OLGU 1

Klinik seyir:

► Tedaviden 4 hafta sonra

- Hb: 13 g/dL → 11.6 g/dL
- Nöt: 3100 /mm³ → 2740 /mm³
- Plt: 229.000 /mm³ → 233.000 /mm³
- ALT: 19 IU/L → 18 IU/L
- AST: 17 IU/L → 16 IU/L
- HCV RNA: 7.73x 10⁶ IU/mL → Negatif
- Yaygın vücut ağrıları, ağızda metalik tat ve bulantı

► Tedaviye devam edildi ve yan etkilere yönelik tedaviler sürdürüldü



OLGU 1

Klinik seyir:

- ▶ Tedaviden 6 hafta sonra
 - ▶ Hb: 11.6 g/dL → 9.8. g/dL
 - ▶ Nöt: 2740 /mm³ → 2190 /mm³
 - ▶ Plt: 233.000 /mm³ → 151.000 /mm³
 - ▶ ALT: 18 IU/L → 33 IU/L
 - ▶ AST: 16 IU/L → 26 IU/L
 - ▶ Halsizlik, yaygın vücut ağrıları

Tedavi değişikliği nasıl olmalıdır?

- a. Telaprevir ve ribavirin dozu azaltılmalı
- b. Telaprevir ve ribavirin kesilmeli
- c. Ribavirin dozu azaltılarak kombine tedavi sürdürülmeli



OLGU 1

Klinik seyir:

- ▶ Semptomatik tedavi sürdürüldü ve ribavirin dozu azaltıldı (600 mg/gün)
- ▶ Tedaviden 7 hafta sonra
 - ▶ Hb: 9.8 g/dL → 11 g/dL
 - ▶ Nöt: 2190 /mm³ → 2100 /mm³
 - ▶ Plt: 151.000 /mm³ → 120.000 /mm³
 - ▶ ALT: 33 IU/L → 21 IU/L
 - ▶ AST: 26 IU/L → 17 IU/L
 - ▶ Baş ağrısı ve sağ böğür ağrısı
- ▶ Ribavirin dozu yeniden artırıldı



OLGU 1

Klinik seyir:

► Tedaviden 8 hafta sonra

- Hb: 11 g/dL → 10.1 g/dL
- Nöt: 2100 /mm³ → 1830 /mm³
- Plt: 120.000 /mm³ → 105.000 /mm³
- ALT: 21 IU/L → 24 IU/L
- AST: 17 IU/L → 20 IU/L
- HCV RNA: Negatif
- Halsizlik, mide bulantısı ve mide ağrısı

► H2 reseptör antogonisti, anti-emetik tedavi



OLGU 1

Klinik seyir:

► Tedaviden 10 hafta sonra

- Hb: 10.1 g/dL → 9.6 g/dL
- Nöt: 1830 /mm³ → 1610 /mm³
- Plt: 105.000 /mm³ → 100.000 /mm³
- ALT: 24 IU/L → 22 IU/L
- AST: 20 IU/L → 18 IU/L
- Konstitüsyonel ve gastrointestinal şikayetler artıp azalarak sürüyor

► Semptomatik tedaviye devam edildi ve ribavirin dozu 400 mg/gün yapıldı



OLGU 1

Klinik seyir:

- ▶ Tedaviden 12 hafta sonra
 - ▶ Hb: 9,6 g/dL → 10 g/dL
 - ▶ Nöt: 1610 /mm³ → 1600 mm³
 - ▶ Plt: 100.000 /mm³ → 98.000 /mm³
 - ▶ Karaciğer fonksiyon testleri normal
 - ▶ HCV RNA: Negatif
 - ▶ Konstitüsyonel ve gastrointestinal şikayetler artıp azalarak sürüyor
- ▶ Aynı tedavi modifikasyonu ile (ribavirin dozu 400 mg/gün) tedavi sürdürüldü



OLGU 1

Klinik seyir:

- Tedavinin 16-20. haftaları

16. hafta

- Hb: 10.2 g/dL,
- Nöt: 3330 /mm³
- Plt: 90.000 /mm³
- ALT ve AST: Normal
- Hasta 10 kg kaybetti

20.hafta

11,2
2680 /mm³
87.000 /mm³
Normal

Tedavi ile ilgili önerileriniz nelerdir?

- a. Tedavi kesilmeli
- b. Peg İFN dozu azaltılmalı
- c. Ribavirin ve peg İFN dozu azaltılmalı



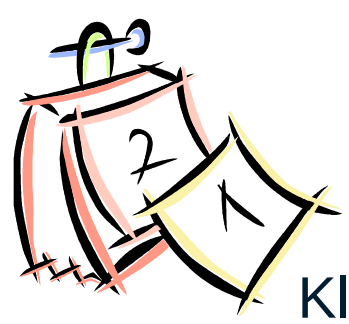
OLGU 1

Klinik seyir:

- ▶ Peg İFN dozu azaltıldı (135 µg/hafta)
- ▶ Tedavinin 24. haftası
 - ▶ Hb: 11.2 g/dL → 8.8 g/dL
 - ▶ Nöt: 2680 /mm³ → 5500 /mm³
 - ▶ Plt: 87.000 /mm³ → 177.000 /mm³
 - ▶ ALT ve AST normal
 - ▶ HCV RNA: Negatif

Anemi tedavisi için ne yapılmalıdır?

- a. Eritrosit transfüzyonu yapılmalı
- b. Eritrosit transfüzyonu yapılmalı ve ribavirin kesilmeli
- c. Eritropoetin tedavisi uygulanmalı



OLGU 1

Klinik seyir:

- ▶ İki ünite eritrosit süspansiyonu verildi ve Hb 10.1 g/dL oldu
- ▶ Tedavinin 25. haftasında Hb 9,8 g/dL olunca iki ünite daha eritrosit süspansiyonu verildi ve Hb değeri 11.3 g/dL oldu
- ▶ Tedavide 32. haftası
 - ▶ Hb: 11.7 g/dL
 - ▶ Nöt: 4720 /mm³
 - ▶ Plt: 196.000 /mm³
 - ▶ Karaciğer fonksiyon testleri normal
 - ▶ HCV RNA: Negatif
- ▶ Hastanın tedavisinde 33 hafta bitti

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	

IL28B genotipi: CT

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



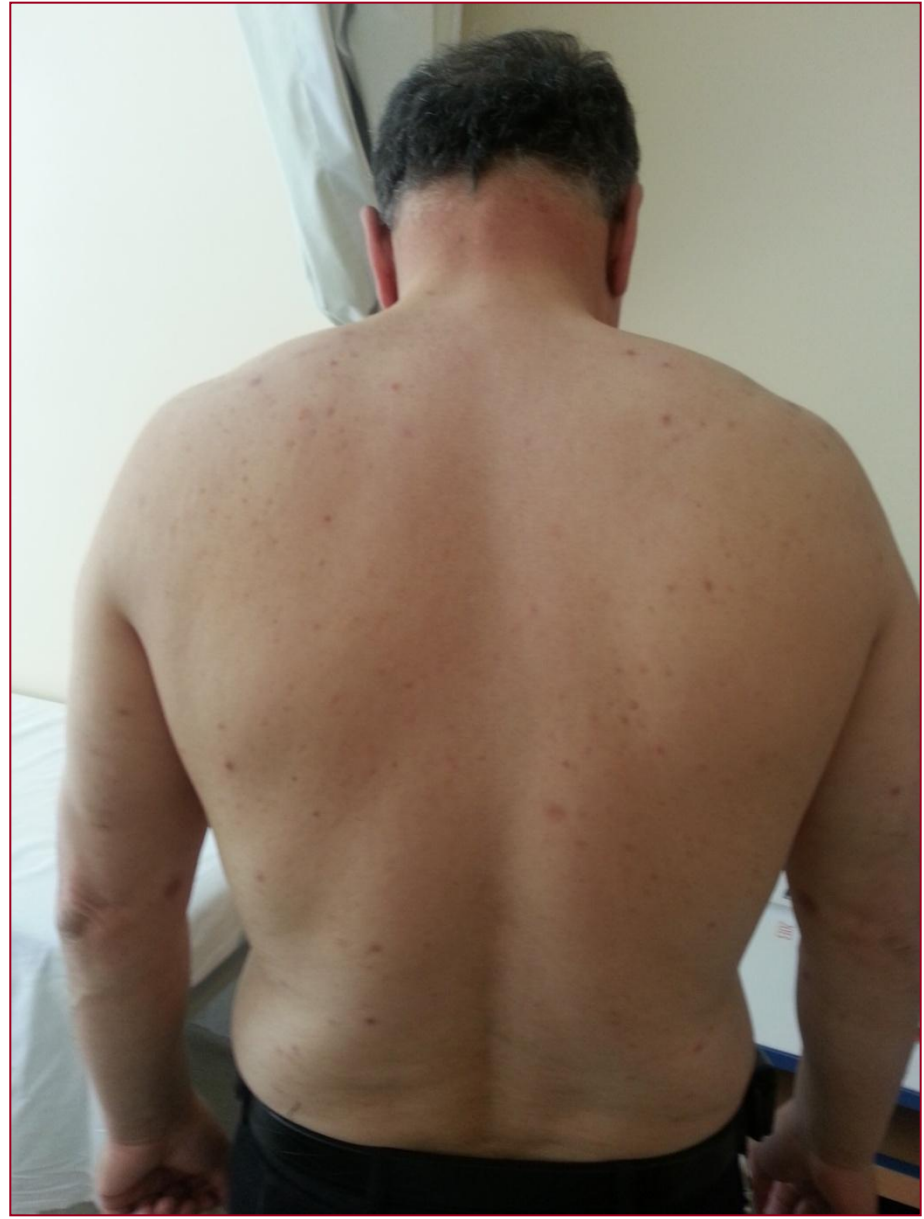




OLGU 6

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













Doğrudan etkili antiviraller: Güvenlik ve tolerabilite

- ▶ Peg İFN+ribavirin tedavisi ile ortak yan etkiler
 - ▶ Yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, ateş, miyalji
 - ▶ Anemi, nötropeni
 - ▶ Depresyon, huzursuzluk ve uykusuzluk
 - ▶ Raş
- ▶ Doğrudan etkili antiviraller için yönetilmesi gereken ek konular
 - ▶ Telaprevir: Raş, kaşıntı, anemi, anorektal semptomlar, bulantı, diyare
 - ▶ Boceprevir: Anemi, cilt kuruluğu, tad alma bozukluğu, raş, nötropeni

Telaprevirin yan etkileri

	Telaprevir T12/PR N=1346 (%)	Kontrol Plasebo/PR48 N=764 (%)	Tedavinin kalıcı şekilde sonlandırılmasına neden olma (%)
Deri ve deri altı doku bozuklukları			
Kaşıntı	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 kaşıntı	6	1	<0.5
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları			
Anemi	32	15	0.9

Telaprevir ve anemi

	Telaprevir T12/PR N=1346 (%)	Kontrol Plasebo/PR48 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 telaprevir/plasebo	1,9	0,5
Tüm ilaçlar	0,9	0,5
Ribavirin doz azaltılması	21,6	9,4
Transfüzyon	2,5	0,7

Doğrudan etkili antiviral ilaçlar ve anemi yönetimi

DAA'larla anemi

- **Anemi üçlü tedavide daha sık ve hızlı gerçekleşir**
- **Anemi RBV doz azaltımı ile yönetilmelidir**
- **Eritropoetinin bu endikasyonda kullanımı ülkemizde onaylı değildir**

RBV doz azaltımı

- **Doz azaltımı telaprevir ve boceprevirle yapılan tedavide KVY oranlarını etkilemez**
- **Ribavirin dozu 600-800 mg/gün düzeyine kadar tedrici düşürülebilir**
 - **Hasta tolere edilebiliyorsa RBV dozu tekrar artırılabilir**

Anemi yönetimi

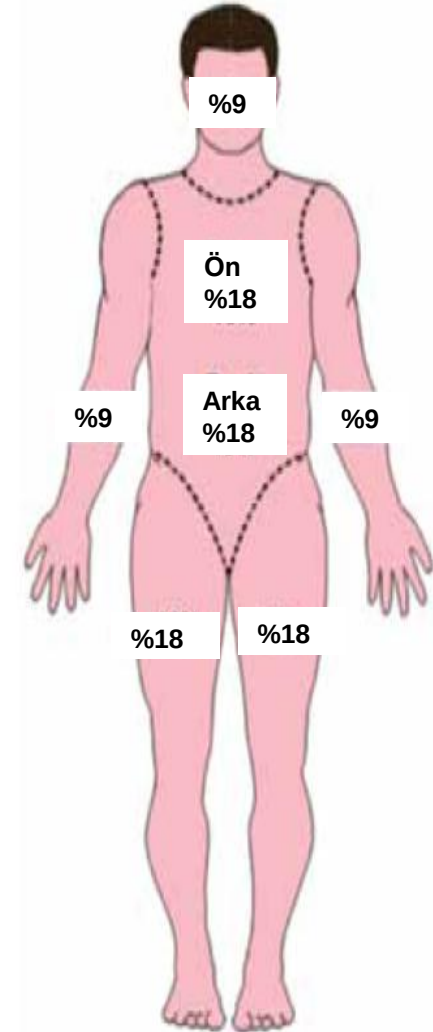
	Telaprevir çalışmaları	Boceprevir çalışmaları
Anemiye bağlı RBV doz azaltımı	%21.6 (telaprevir kolları) %9.4 (kontrol)	%26 (boceprevir kolları) %13 (kontrol)
EPO kullanımı	İzin verilmemiştir(%1 hastada)	%43 (boceprevir kolları) %24 (kontrol)
Transfüzyonlar	Telaprevir/placebo doz fazı: %2.5 (telaprevir kolları) %0.7 (kontrol) Tüm çalışma süresince: %4.6 (telaprevir kolları) %1.6 (kontrol)	%3 (boceprevir kolları) <%1 (kontrol)
Tedavi kesilmesi	Yalnızca telaprevirin kesilmesi: %1.9 ve %0.5 kontrol Tüm ilaçların aynı anda kesilmesi: %0.9 (telaprevir kolları) %0.5 (kontrol)	%0–3 (boceprevir kolları) %0–1 (kontrol)

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



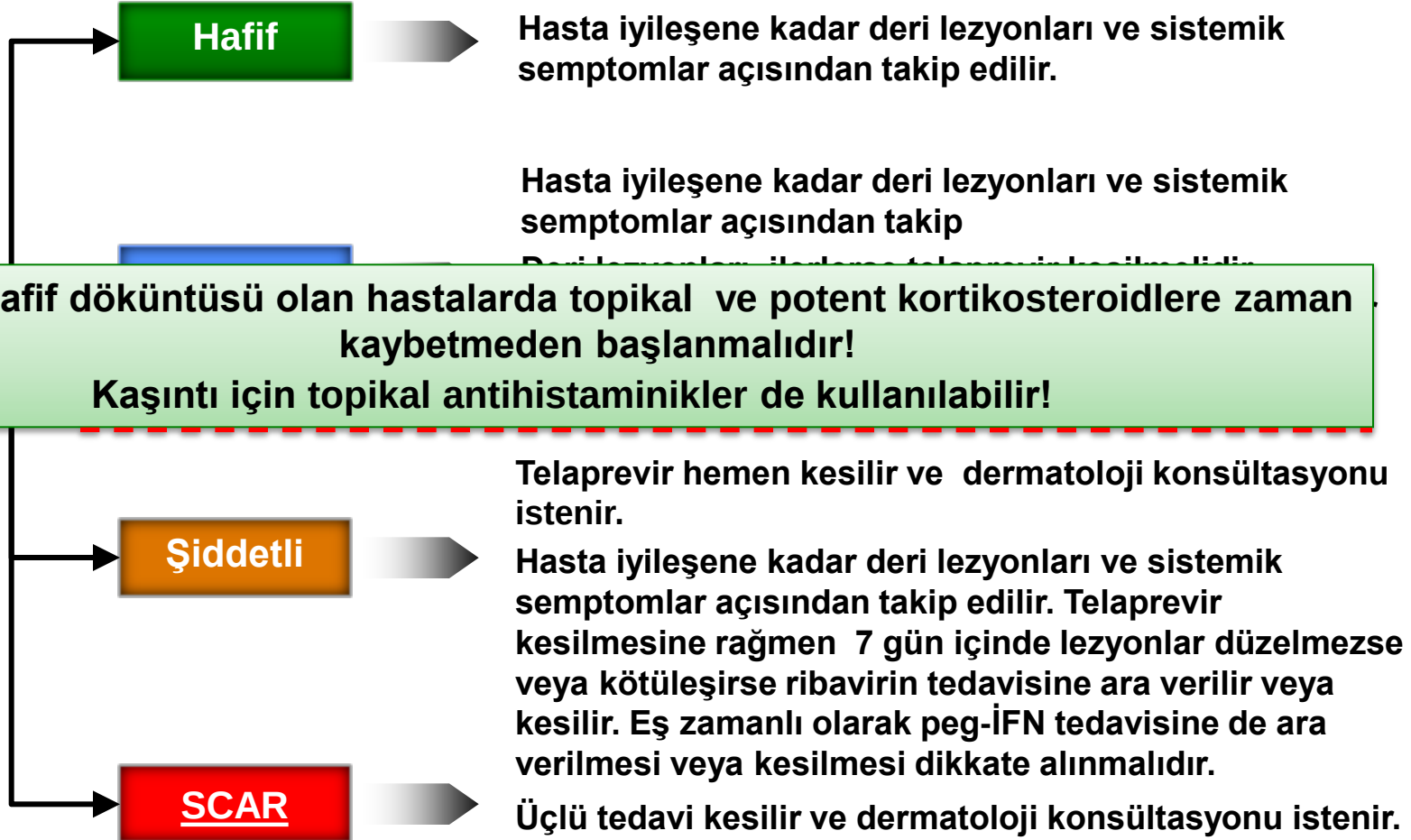
Telaprevir kullanan hastaların
%36.8'inde

Telaprevir kullanan hastaların
%13.8'inde

Telaprevir kullanan hastaların
%4.8'inde

Telaprevir kullanan hastaların çoğunda döküntüler hafif veya orta derecededir!

Döküntü derecelerine göre ilaçların kesilme kuralları



Telaprevir tedavisi kesilen bir hastada yeniden tedavi başlanmamalıdır!

Hafif / orta derecede döküntülerde tedavi planı

Yumuşatıcı krem veya
yağ bazlı losyon

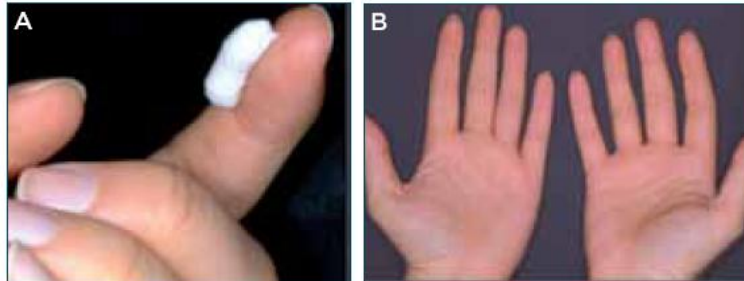
Yumuşatıcının
doğru dozda ve
miktarda
kullanıldığından
emin olunmalıdır

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



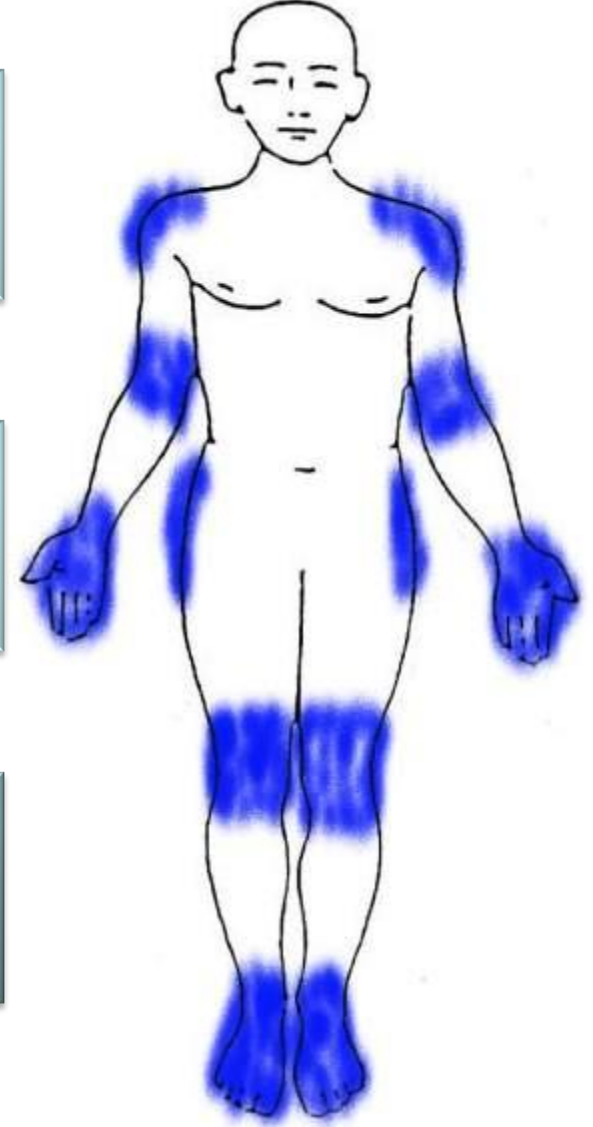
Cacoub P, et al. J Hepatol 2012;56:455-63.

Emoliyan kremlerin doğru uygulaması

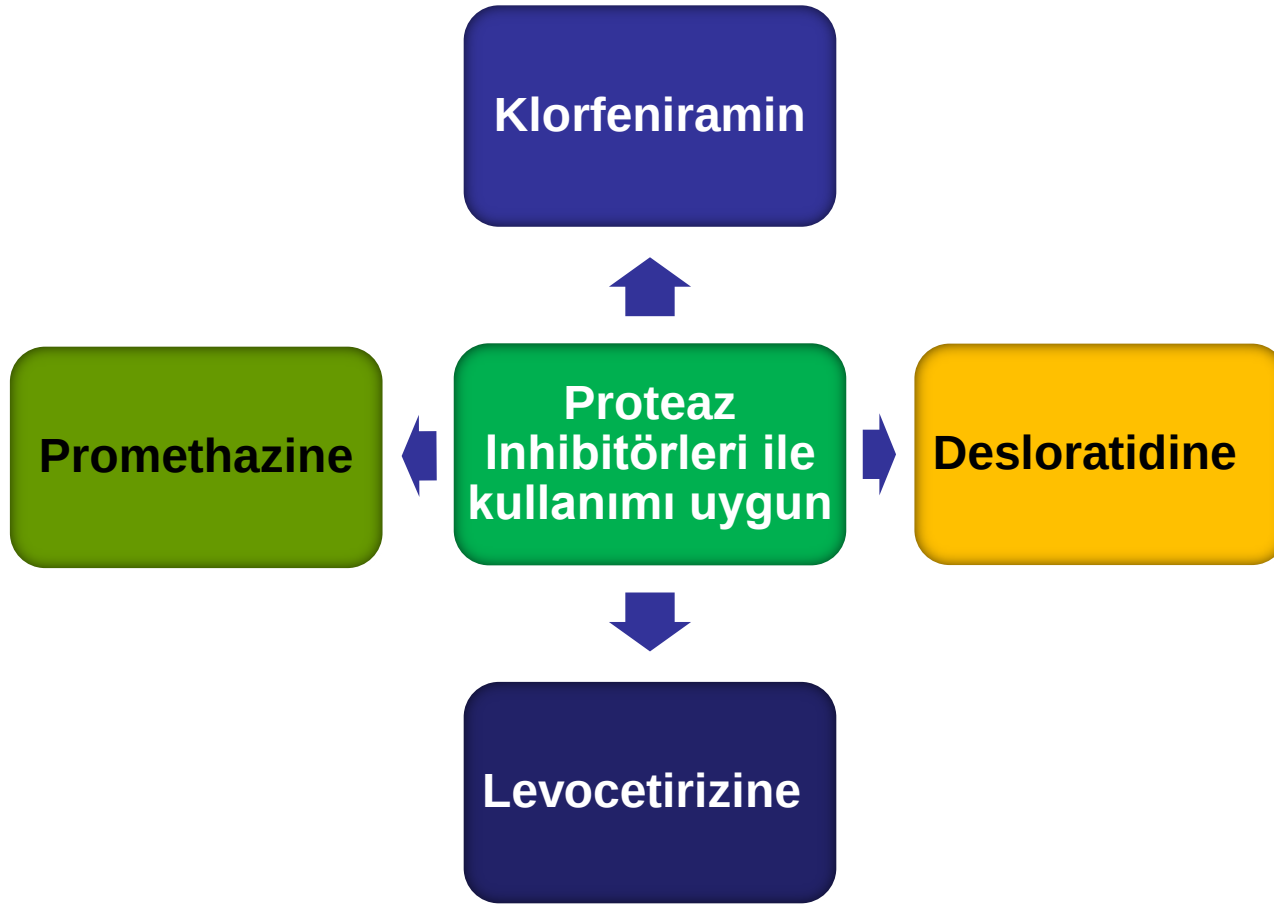
En az 10 g krem

Duřtan hemen sonra uygulanmalı

Önce eller, ayaklar ve eklemler sonra
büyük deri bölgeleri



Anti-histaminik tedavi



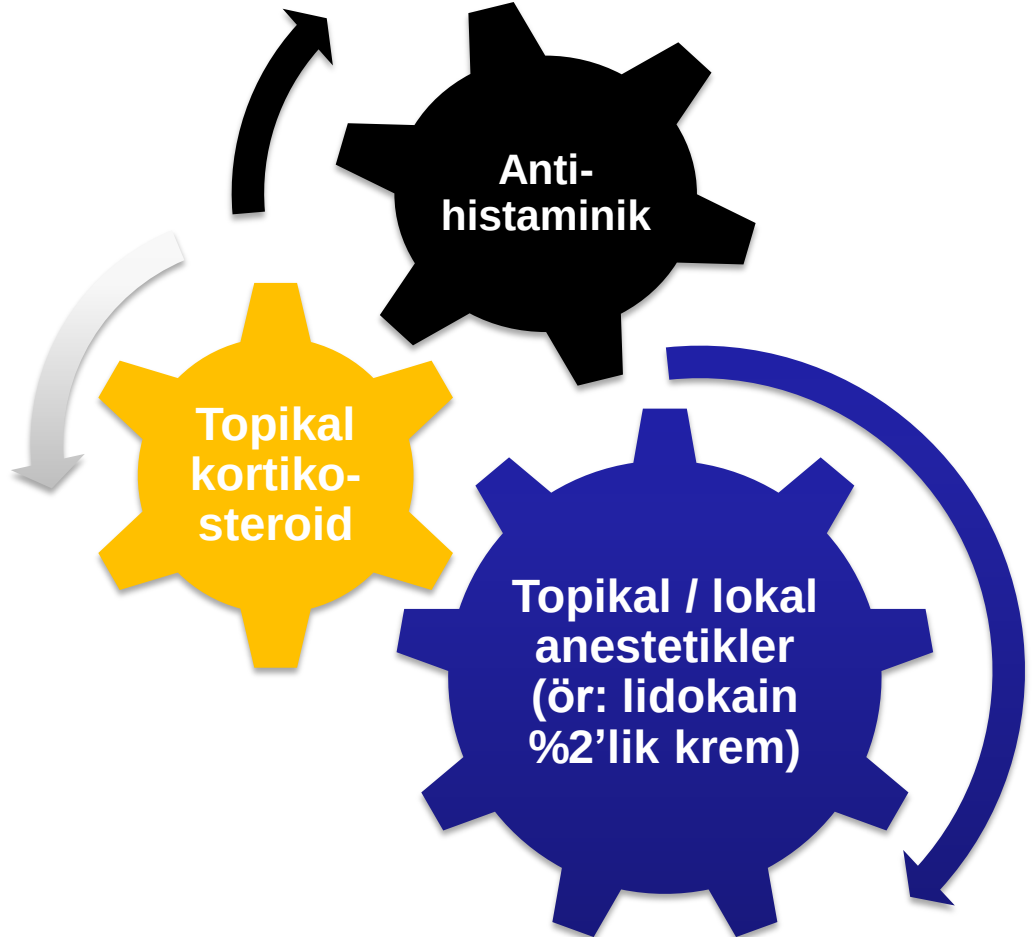
Anorektal yan etkiler

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 danışmanlık öneriliyor

Anorektal semptomlar ve tedavi

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



Proteaz inhibitörleri ile beraber kullanımı kontrendike ilaçlar

İlaç sınıfı

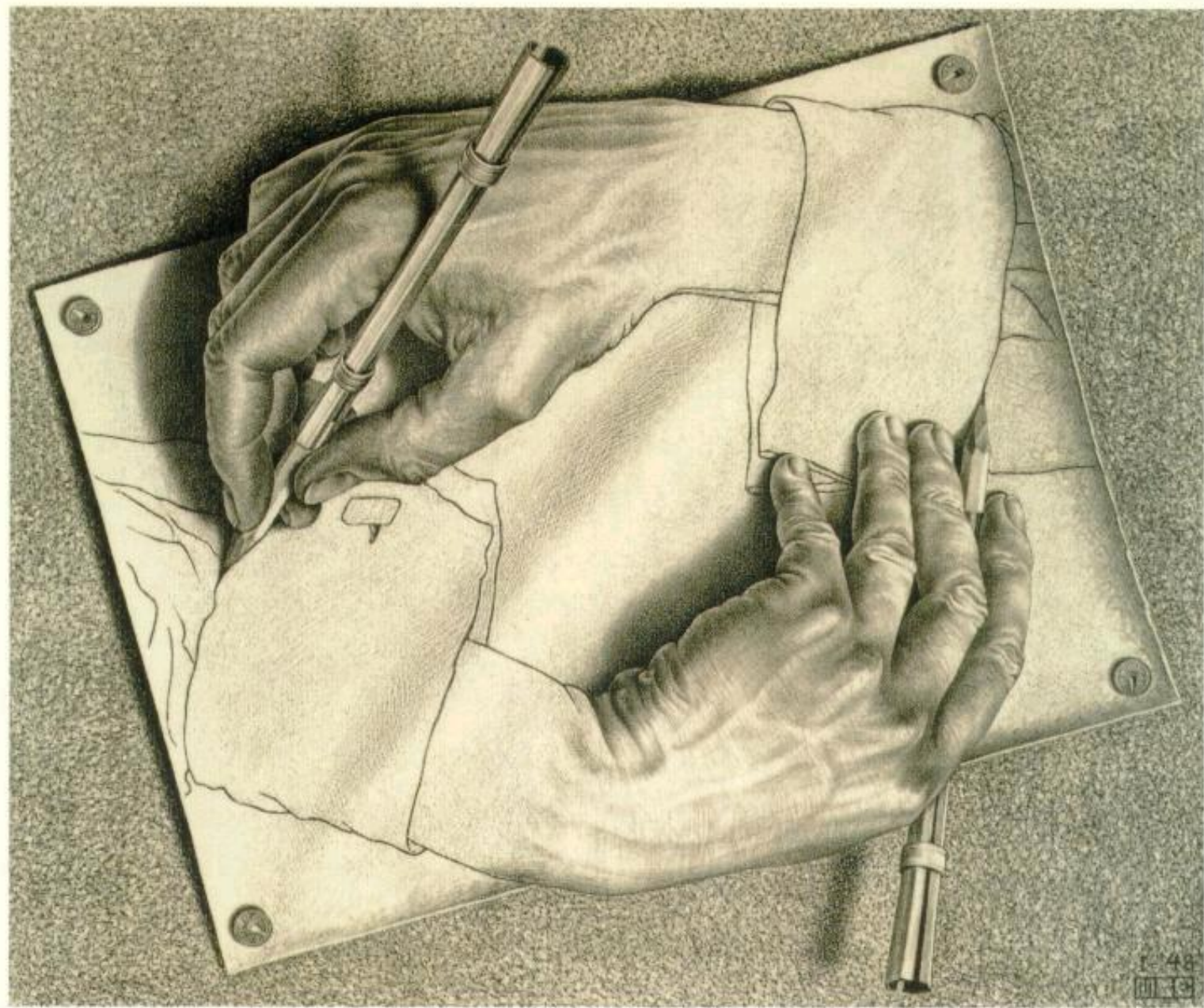
İlaç ve etkileşim

PI düzeyini azaltacağı için kontrendike olan ilaçlar

Antimikobakterial	Rifampin
Antiepileptik	Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital
Herbal ürünler	St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)= Kantaron otu/yağı

www.hep-druginteractions.org

Alpha-1 adreno reseptör antagonistleri	Alfuzosin
Ergo deriveleri	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metillergonovin
Gastrointestinal motilite ilaçları	Sisaprid
HMG coA-redüktaz inhibitörleri	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Nöroleptikler	Pimozid
PDE5 inhibitörleri	Sildenafil veya tadalafil (Pulmoner Hhipertansiyon tedavisi dozlarında)
Sedatifler/hipnotikler	Oral kullanılan midazolam, triazolam
Antihistaminikler	Astemizol, terfenadin
Antiaritmik ajanlar	Amiodaron, bepridil, kinidin- IV lidokain hariç herhangi bir sınıf Ia ve III antiaritmikler



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



