



Üçlü Tedavide Doz Ayarlaması ve İlaç Etkileşimleri

Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN
Dicle Üniversitesi
Diyarbakır

mkcelen@hotmail.com

Bölgemizde HCV

- Takip altında olan 132 HCV hastası mevcut
- Üçlü tedavi alan toplam hasta sayısı 24
- Tedaviyi bırakan hasta sayısı : 2
- Tedavisini tamamlayan hasta sayısı :17
- Tedavisi devam eden hasta sayısı : 5

Hemodiyaliz hastalarında deneyim: 2

SORU-1

- Kronik HCV tedavisinde üçlü rejim öncesi sizi en fazla düşündüren konu nedir?

A- Yan etki yönetimi

B- Hasta Uyumsuzluğu

C- İlaç etkileşimi

D- Tedavi maliyeti

E- Doz ayarlamaları ve «workload»

Olgu-1

- 48 yaş, erkek
- Mardinde yaşıyor
- Bekar
- DM (insülin)
- 2000 yılında tanı konmuş hepatit C
- 1997 de anjiyo öyküsü var

- 2000 yılında Diyarbakır Asker Hastanesinde hastaya biyopsi yapılmış
- HCV RNA bakılmış
- Sonuçlarla hasta Ankara GATA ne başvurmuş
- İnterferon+ribavirin başlanmış
- Toplamda bir yıl süreyle bu tedaviyi almış
- Tedaviyi bıraktıktan sonraki 2. ayda HCV RNA (+)

Histoloji

- Fibrosis: 4
- HAI: 9

- 2006 yılına kadar düzenli takiplerini yaptıran hastanın HCV RNA düzeyleri yüksek seyretmiş
- 2006-2011 yılları arasında düzenli takipleri bırakmış.
- Herhangi bir tedavi almamış
- HCV-RNA düzeyi baktırmamış

- 2011 eylül ayında Dicle Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğine başvurdu
- HCV RNA değeri 3.32×10^6
- Genotip 1b
- AST 97
- ALT 62
- hastaya üçlü tedavi başlandı (10/12/2011)

- İnterferon alfa 2b 80 mcg + ribavirin 1000 mg/gün+ telaprevir 375 mg 3x2
- Tedavi başlangıcında
- WBC:5900
- HGB 12,9
- HCT 38
- PLT 150 000
- AST 75
- ALT 93

- LDH: 475
- GGT:234
- PTZ 15,4
- INR 1.28

Tedavinin 1. haftasında

- WBC:5300
- HGB: 11,8
- HCT: 33,8
- PLT :122000
- AST :46
- ALT :50
- T.BİL: 2,5
- D.BİL: 0,7
- LDH: 517
- GGT:214
- PTZ :14,6
- INR :1,19

Tedavinin 1. ayı

- WBC: 3400
- HGB: 9,8
- HCT: 28,6
- PLT :95000
- AST :35
- ALT :35
- T.BİL;2,5
- D.BİL: 1,1
- LDH: 416
- GGT:222
- PTZ :14
- INR :1,1

Telefonda titreyen bir ses...

- “Hocam, 5 dakikalık uykuya hasret kaldım!”
- Sürekli kaşıniyorum...
- Uyuyamıyorum...
- Nemlendirici losyon ve antihistaminik ...

1. Ayda

- Hasta şiddetli yaygın vücut kaşıntısından şikayetçi
- Tedaviyi bırakmak istiyor
- 1. ayda bakılan ürik asit seviyesi 10,2

HCV RNA : NEGATİF

2. ay

- WBC: 2800
- HGB: 7,4
- HCT: 23,5
- PLT :100 000
- AST :33
- ALT :38
- T.BiL;2
- D.BiL: 1
- LDH:414
- GGT:214
- PTZ :14
- INR :1,1

- 1. Ayda gelişen anemi nedeniyle halsizlik, yorgunluk şikayetleri başlayan hastaya 2 ünite erirocit süspansiyonu verildi
- Devam eden takiplerinde de bu işlem 2 kez tekrarlanmak zorunda kalındı
- Ürik asit yüksekliği nedeniyle hasta romatoloji kliniği ile görüşüldü kolşisin başlandı
- Ancak tolare edemediğinden kolşisin tedavisi kesildi.

3. ay

- WBC: 3800
- **HGB: 6,6**
- HCT: 21,3
- PLT :101 000
- AST :58
- ALT :52
- T.BiL:1,9
- D.BiL: 0,9
- LDH:
- GGT:
- PTZ :15,1
- INR :1,2

- 3. AYDA HCV RNA : NEGATİF
- Hbg ve Hct düşüklüğü nedeniyle 2 ünite eritrosit süspansiyonu..
- Hastanın ürik asit yüksekliği ve kaşıntı şikayeti devam ediyor.
- Telaprevir tedavisi 3. ayda stoplandı
- İkili tedaviye devam edildi

- 2. aydan itibaren başlayan öksürük ve kanlı balgam şikayetleri üzerine, göğüs hastalıkları kliniği ile konsülte edilen hastaya akciğer BT tetkiki yapıldı,
- Balgamda 3 gün ARB bakıldı
- Ancak Tbc yönünden negatif olarak değerlendirildi

4. ay

- WBC: 2700
- HGB: 8,5
- HCT: 27,5
- PLT :136000
- AST :65
- ALT :85
- T.BiL:2,2
- D.BiL: 0,8
- LDH:481
- GGT:539
- PTZ :14,5
- INR :1,1

- 3. ayda hastaya bakılan **ferritin** değeri 1400 olarak sonuçlandı, tedavi sonuna kadar > 2000
- Kontrollerde de yüksek seyreden ferritin değerleri tedavi kesildikten sonra göreceli olarak azalıp normal sınırlara geriledi
- Yine **ürik asit** değerleri de tedavi sonuna kadar yüksek seyredip tedavi sonlandıktan sonra normal aralıklara geriledi

6. ay

- WBC: 4100
- HGB: 10,9
- HCT: 32,2
- PLT :173000
- AST :50
- ALT :49
- T.BİL:1,9
- D.BİL:0,5
- LDH:400
- GGT:407
- PTZ :17
- INR :1,2
- FERRİTİN:989

Tedavi kesildi...HCV-RNA negatif

Tedavi sonu 6.ay izlemi...

- WBC: 5000
- HGB: 12,7
- HCT: 38,1
- PLT :145000
- AST :46
- ALT :37
- HCV-RNA negatif
- T.BİL:2,6
- D.BİL: 0,9
- LDH:
- GGT:225
- PTZ :13,9
- INR :1,1
- Ferritin: 212
- Ürik asit: 6.5

Mutlu son ve hastanın yüzündeki gülümseme...görölmeye değer ☺

9. Ayda HCV RNA NEGATİF

Hasta uyumu mu?

Hekim uyumu mu?

Olgu-2

- 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
ANTİ-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

RİBAVİRİN DOZ AYARLAMASI YAPILDI

* IU/ML, **saniye

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

* IU/ML, **saniye

SORU-2

26.02.2013... Ne yapılmalı?

- A- Tedavi kesilmeli
- B- Ribavirin doz azaltımına gidilmeli
- C- Doz azaltımı + transfüzyon
- D- EPO uygulanmalı
- E- Transfüzyon uygulanmalı

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

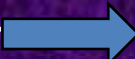
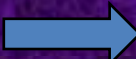
Telaprevir-Anemi

	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 düşülmemelidir
- 1200 mg  1000 mg  800 mg
- RBV kesilmesi 14 günden uzun olmamalı
 - RBV kesilmişse, orijinal doza geri dönülmez

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 Hemogloblin düzeyi
- Kanamaya neden olacak faktörlerin irdelenmesi
- M O T İ V A S Y O N....

Olgu-3

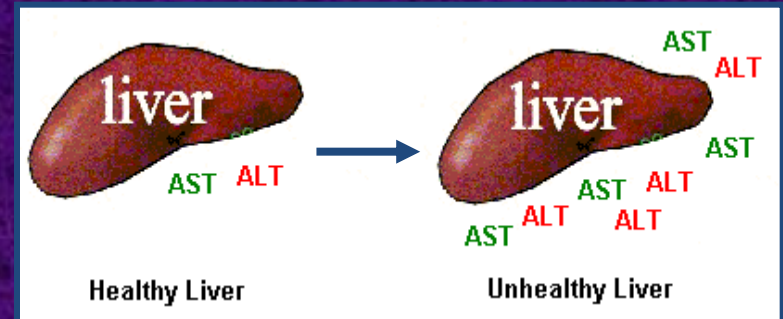
- 55 yaşında, erkek hasta
- Şanlıurfa doğumlu
- Çiftçi
- Evli
- Şikayeti yok
- Öz ve soy geçmişinde özellik yok

- 2009 yılında sağlık kontrolünde tetkik yapılırken anti HCV pozitifliği saptanıyor

- HBs Ag negatif,
- Anti HBc IgG pozitif,
- Anti HBs pozitif
- Anti HAV total pozitif
- Anti HIV negatif

Laboratuvar bulguları

- AST: 48 IU/mL
- ALT: 73 IU/mL



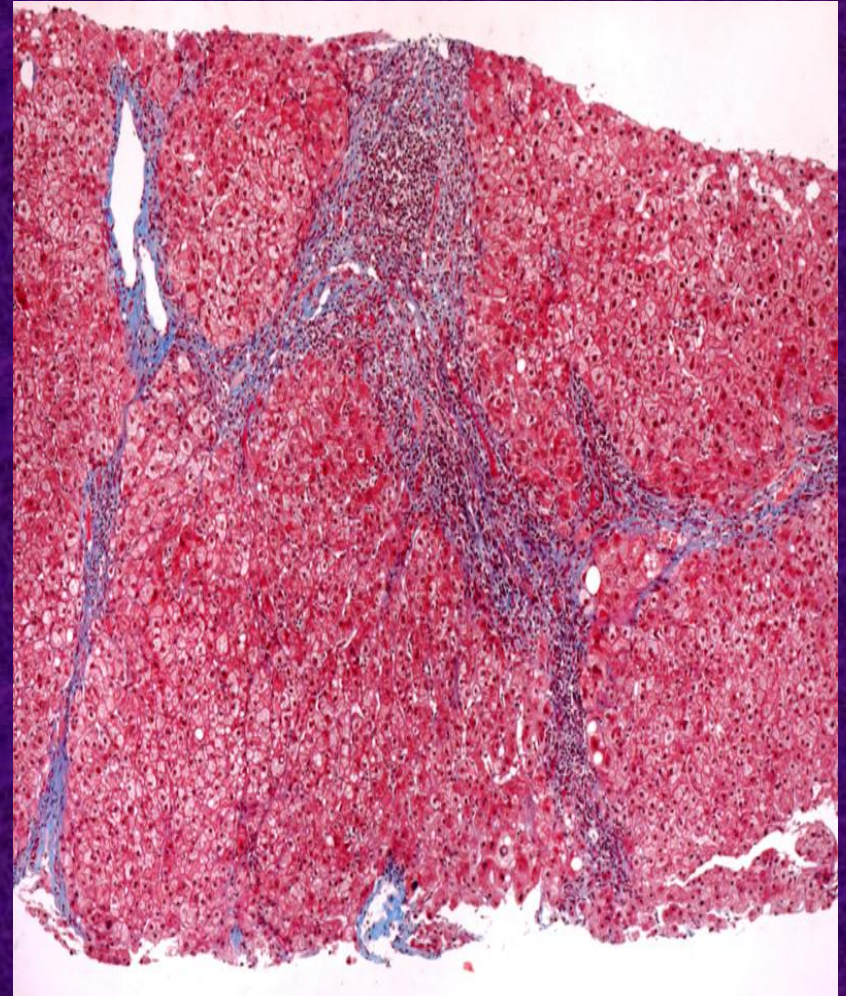
- T. Protein/Albümin: 7.1/3.6
- Alfa-fetoprotein normal düzeyde
- Tiroid fonksiyon testleri normal

- HCV RNA: 9.78×10^6 IU/mL
- Hepatobilier USG incelemede:
- Karaciğer normal boyutta
Grade 1 hepatosteatoz
Karaciğer parankimi minimal
kaba
- Genotip 1b



Yapılan biyopsi sonucunda ISHAK

- HAI: 6/18
- Fibrozis: 5/6



- Karaciğer biyopsisi sonrasında;

- 92 kg, 178 cm

- Pegile-interferon alfa 2a 180 mcg

- 1X1 /haftada+ Ribavirin 1200 mg/gün
başlandı.

Tedavi takibinde 12. hafta

- Hematolojik önemli bir yan etki gözlenmedi
- Hb: 11
- PLT: 182000
- Psikiyatrik yan etki (depresyon) nedeni ile mirtazapin başlandı.

Tedavi İzlemi 2009

	Tedavi başlangıcı	12. hafta	24. hafta
HCV RNA	9.78x10*6 IU/ml	9.78x10*6 IU/ml	2.71x10*6 IU/ml
YANITSIZ OLMASI NEDENİYLE TEDAVİ KESİLDİ			
ALT	73 IU/ml	30 IU/ml	32 IU/ml
AST	48 IU/ml	32 IU/ml	30 IU/ml

TEDAVİSİZ İZLEM 2010

- 2010 yılında
- HCV RNA: 8.01×10^6
- ALT: 97 IU/ml
- AST: 48 IU/ml
- TFT normal
- Psikiyatri tarafından cipralex başlandı.

- Pegile-interferon alfa 2b 120 mcg
1X1 /haftada+ Ribavirin 1200 mg/gün
tekrar başlandı.

Laboratuvar bulguları 2010

	Tedavi başlangıcı	12. hafta	24.hafta
Hastanın tedavisine yanıt alınmasına rağmen, hastanın tedaviye uyumsuz olması, ilacı kullanmak istememesi ve major depresyon nedeni ile ilaç tedavisi kesildi.			
AST	48 IU/ml	35 IU/ml	17 IU/ml

2013

- 18.03.2013'de
- HCV RNA: 7.41×10^6
- ALT:30
- AST:30
- Hastaya üçlü tedavi başlandı.
- Pegile interferon alfa 2a+ ribavirin 1200 mg+
3x750 mg telaprevir

Tedavinin 4. haftasında

HCV RNA: (-)

ALT:22

AST:26

Yüzünde şişlik, kızarıklık şikayetiyle başvurdu.

Döküntüler gelişti...

- Döküntüler güneş alan bölgelerde oluştu.
- Baş ve boyun, ön kol
- Daha sonra tüm vücutta kızarıklık, şişlik ve kaşıntı gelişti
- Losyon (excipial lipo) ve advantan kullanımı ile hasta rahatladı



Döküntü ve Pullanma

- Olaydan 15-20 gün sonra ikinci kez döküntüler başladı
- Hasta kliniğe yatırılarak; mayi desteği, antihistaminik ve nemlendirici losyon uygulandı
- 4 gün sonra kızarıklık geriledi, şişlik ve pullanma artışı azaldı





SORU-3

Böyle bir vakada yaklaşımınız?

- Bu arada hasta tedavinin 11.haftasında

A- Tedaviye devam ederim

B- Tedaviye keserim

C- Tedaviye bir süre ara veririm

Telaprevir-Döküntü

Hastaların oranı (%)	Plasebo-kontrollü Faz II ve III çalışmaların tümü (N=1346)
----------------------	---

Telaprevir/plasebo tedavi periyodunda
döküntü insidansı:

Telaprevir/PR --- Plasebo/PR 55 --- 33

Şiddeti

Hafif

Orta

En az şiddetli

37

14

5



**Tüm döküntülerin
>%90 = hafif/orta**

Sadece telaprevir'in kalıcı olarak
kesilmesi

5.8

Telaprevir-Döküntü

- Deri kuruması
- Kaşıntı
- Makülopapüler döküntü
- Genelde ilk 4 hafta içerisinde
- Tedavi sırasında bile gerileyebilir



Telaprevir-Döküntü

- Döküntü < %50

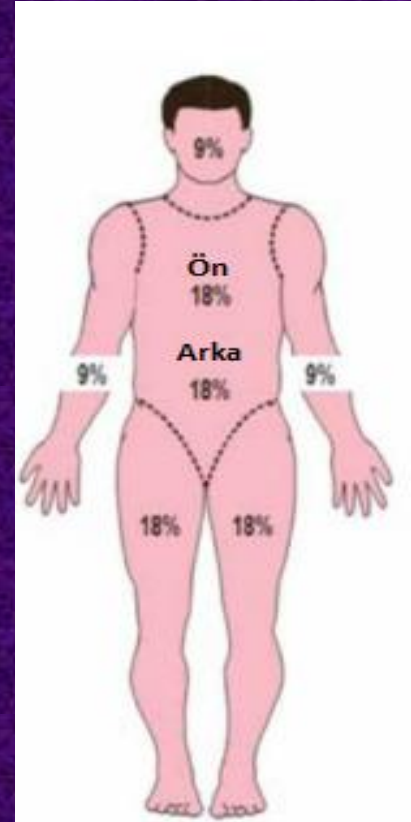
Nemlendiriciler, lokal kortikosteroidli merhemlerin
Antihistaminik tb (Astemizole ve terfenadine kontrendike)

- Döküntü > %50

Telaprevir kesilir

7 gün içinde azalma yoksa Pegint ve RBV kesilir

- Doz azaltma 



Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: Patient management in the era of direct-acting antivirals

Patrice Cacoub^{1,*}, Marc Bourlière², Jann Lübke³, Nicolas Dupin⁴, Peter Buggisch⁵, Geoffrey Dusheiko⁶, Christophe Hézode⁷, Odile Picard⁸, Ramon Pujol⁹, Siegfried Segaert¹⁰, Bing Thio¹¹, Jean-Claude Roujeau¹²

Summary

Dermatological adverse events (AEs) are an existing concern during hepatitis C virus (HCV) infection and peginterferon/ribavirin treatment. HCV infection leads to dermatological and mucocutaneous manifestations including small-vessel vasculitis as part of the mixed cryoglobulinemic syndrome. Peginterferon/ribavirin treatment is associated with well-characterized dermatological AEs tending towards a uniform entity of dermatitis. New direct-acting antivirals have led to significant improvements in sustained virologic response rates, but several have led to an increase in dermatological AEs versus peginterferon/ribavirin alone. In telaprevir trials, approximately half of treated patients had rash. More than 90% of these events were Grade 1 or 2 (mild/moderate) and in the majority (92%) of cases, progression to a more severe grade did not occur. In a small number of cases (6%), rash led to telaprevir discontinuation, whereupon symptoms commonly resolved. Dermatological AEs with telaprevir-based triple therapy were generally similar to those observed with peginterferon/ribavirin (xerosis, pruritus, and eczema). A few cases were classified as severe cutaneous adverse reaction



Journal of Hepatology **2012** vol. 56 | 455–463

Grade	Description	Management
Grade 1 (Mild)	Localized skin eruption and/or a skin eruption with limited distribution, with or without associated pruritus	Telaprevir interruption generally not necessary
Grade 2 (Moderate)	Diffuse skin eruption involving up to approximately 50% of body surface area with or without superficial skin peeling, pruritus, or mucous membrane involvement with no ulceration	Telaprevir interruption generally not necessary - For progressive eruption, telaprevir should be discontinued first - Consider interrupting ribavirin and/or peginterferon if no improvement in eruption within 7 days of stopping telaprevir, or earlier if rash worsens
Grade 3 (Severe)	Generalized rash involving EITHER >50% of body surface area Or rash presenting with any of the following characteristics: - Vesicles or bullae - Superficial ulceration of mucous membranes - Epidermal detachment - Atypical or typical target lesions - Palpable purpura/non-blanching erythema	<u>Telaprevir must be stopped immediately</u> Interrupt ribavirin and/or peginterferon if no improvement in rash within 7 days of stopping telaprevir, or earlier if rash worsens
Life-threatening or systemic reactions	Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), erythema multiforme (EM)* acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), rash that requires therapy with systemic corticosteroids	Permanent discontinuation of all treatment is required

Tedaviye ara verildi...

- Telaprevir kesildi...(5 günlük dozu eksik kaldı)
- Bir hafta sonra PEG-INF+Ribavirin tekrar başlandı
- Hastanın 12.haftada HCV-RNA negatif
- Excipial lipo ve antihistaminik almakta
- Tedavisine devam etmektedir

Telaprevir + PR: Advers Olay

- Kontrol grubuna göre anemi ve raş tedavi grubunda anlamlı olarak yüksek

Advers Olay, %	PR48 (n = 493)	TVR + PR RGT/48* (n = 1797)
Raş	34	56
Anemi [†]	17	36
Anorektal yakınma	7	29

- Genelde dermatolojik bulgular orta düzeyde görüldü
 - İleri düzeyde raş 4%; tedavi kesimi vakaların 6% 'sın da izlendi

ANEMİ'DE DOZ AYARLANMASI

- **ÖNERİLEN:** Anemi varlığında RBV doz düşür^[1]
- RBV dozu ayarlanabilir
- Telaprevir doz ayarlanması yapılamaz
- PEG/INF+RBV kesilmesi durumunda telaprevir tedavisine devam edilemez
- Telaprevir kesilirse yeniden başlanmamalı
- Hb < 10 g/dL--- yakın izlem

SORU-4

HCV TEDAVİSİNDE, TEDAVİYE DİRENÇLİ SUŞLARIN GELİŞİMİNDEKİ EN ÖNEMLİ SEBEP SİZCE NEDİR ?

- A- GENOTİP 1B VARLIĞI
- B- PI TEDAVİSİNİN TAMAMLANMADAN KESİLMESİ
- C- HCV-RNA>600.000 IU/ML OLMASI
- D- IL-B28 C-C DIŞI OLMASI
- E- METAVİR >F3 OLMASI

SVR gelişmemesinin riski nedir?

- **Öneri:** PI tedavisi kesilirse diğer PI ile yeniden tedavi edilmemeli
- BOC ve TVR tedavisi ile başarısızlık durumunda benzer mutasyonlara sahip dirençli suşlar saptanır
- Dirençli suşların klinik yansıması hakkında bilgi yok
- Predominant suşlar iki yıl içerisinde vahşi tipe dönüşür
- **Öneri:** Dirençle ilişkili suşların önlenmesi tedavinin kesilmemesi ile ilişkilidir

UYARILAR VE KONTRENDİKASYONLAR

- Kontrendikasyon
 - Daha önceki PEG/RBV tedavisinde gelişen ciddi yan etki varlığı
 - Hamilelik veya partneri hamile olan erkek hasta
 - Temizlenmesi için CYP3A4/5 ihtiyaç duyan ilaçların alınması
 - BOC ve TVR ilaç plazma konsantrasyonlarını ciddi oranda düşüren ilaçların alınması
- 18 yaş altı, HBV/HIV ile ko-infekte hastalar, dekompanse sirozlular ve karaciğer transplant alıcılarına yönelik etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları yok.
- Tedavi öncesi mutlaka tüm ilaç-ilaç etkileşimleri incelenmeli

İlaç-ilaç etkileşimleri

- Metabolizma yolu
 - FDA onaylı ilaçların yarısı CYP3A4 ile metabolize edilir
- HCV PI farklı yoldan metabolize olurlar
 - Boceprevir: öncelikle aldo-ketoreductase ve kısmen CYP3A4/5
 - Telaprevir: CYP3A4
- Ortak yolla metabolize edilen tüm ilaçlar değerlendirilmeli

SORU-5

TVR İLE ETKİLEŞİMİ KONUSUNDA VERİ OLMAYAN
İLAÇ AŞAĞIDAKİLERDEN HANGİSİDİR?

- A- Ergotamin
- B- Rifampisin
- C- Simvastatin
- D- Karbamazepin
- E- Midazolam

BOC VE TVR İLE ETKİLEŞİMİ NEDENİYLE KONTRENDİKE OLAN İLAÇLAR*

Drug Class	Contraindicated With BOC ^[1]	Contraindicated With TVR ^[2]
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin	Alfuzosin
Anticonvulsants	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	N/A
Antimycobacterials	Rifampin	Rifampin
Ergot derivatives	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine
GI motility agents	Cisapride	Cisapride
Herbal products	<i>Hypericum perforatum</i> (St John's wort)	<i>Hypericum perforatum</i>
HMG CoA reductase inhibitors	Lovastatin, simvastatin	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Oral contraceptives	Drospirenone	N/A
Neuroleptic	Pimozide	Pimozide
PDE5 inhibitor	Sildenafil or tadalafil when used for tx of pulmonary arterial hypertension	Sildenafil or tadalafil when used for tx of pulmonary arterial hypertension
Sedatives/hypnotics	Triazolam; orally administered midazolam	Orally administered midazolam, triazolam

*Studies of drug-drug interactions incomplete.

1. Boceprevir [package insert]. May 2011. 2. Telaprevir [package insert]. May 2011.

Diyarbakır'dan Sevgiler...

