

DOI: 10.4274/atfm.54264

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):174-176

# Kronik Hepatit C Tedavisinde İlaç-İlaç Etkileşimi Yönetimi

## Drug-Drug Interaction Management in Hepatitis C Treatment

İrem Akdemir Kalkan<sup>1</sup>, Güle Çınar<sup>1</sup>, Mustafa Kemal Çelen<sup>2</sup>, K. Osman Memikoğlu<sup>1</sup><sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

### Öz

Hepatit C tedavisinde yakın zamanda çığır açan tedavi yöntemleri olarak direkt etkili antiviraller hastalığın seyrinde %99'un üzerinde kür sağlamaktadır. Ancak olası ilaç-ilaç etkileşimi durumları göz ardı edilmemelidir. Bu olgumuzda ledipasvir/sofosbuvir kullanması planlanan bir hastamızda valproik asit ile gelişebilecek olası bir etkileşimi nasıl yönettiğimizi paylaşmayı amaçladık. Direkt etkili antivirallerin kullanıma girmesi hepatit C tedavisinde çok önemli bir noktadır. İlaçların etkileşimi açısından iyi bir anamnez ve sonrasında multidisipliner yaklaşım gereklidir. Bu şekilde hepatit C tedavisinde başarılı ve güvenli şekilde devam etmiş olur.

**Anahtar Kelimeler:** Antiviral Tedavi, Hepatit C, İlaç-ilaç Etkileşimi

### Abstract

"Direct acting antivirals" cure over 99% in the course of the disease as a recent breakthrough treatment method in hepatitis C treatment. Possible drug-drug interactions should not be overlooked. In this case report we aimed to share how we managed the interaction in a patient who was planned to use sofosbuvir-ledipasvir. The use of direct antiviral drugs is a very important point in Hepatitis C treatment. A good patient history and a multidisciplinary approach are necessary for the interaction of drugs. These are necessary for successful and safe treatment of hepatitis C.

**Key Words:** Antiviral Treatment, Hepatitis C, Drug-drug Interactions

### Giriş

Hepatit C tedavisinde yakın zamanda çığır açan tedavi yöntemleri olarak direkt etkili antiviraller hastalığın seyrinde %99'un üzerinde kür sağlamaktadır. Bu ilaçlar kullanım kolaylığı yanı sıra kolay tolere edilmeleri, düşük yan etki profilleri ile hastalığın takibinde çok yüz güldürücü sonuçlar alınmasını sağlamaktadır (1,2). Bununla birlikte bu ilaçların dikkatli olunması gereken bir ilaç-ilaç etkileşimi durumları vardır ve bu gözden kaçırılmamalıdır. Özellikle terapötik indeksi oldukça dar olan bazı ilaçların kullanımını kısıtlayan bir durum dahi olabilen bu etkileşimler önceden bilinerek hastalar yakından izlenmeli, multidisipliner bir tavır sergilenmelidir (3,4). Bu olgumuzda ledipasvir/sofosbuvir kullanması planlanan bir hastamızda etkileşimi nasıl yönettiğimizi paylaşmayı amaçladık.

### Olgu Sunumu

Otuz yedi yaşında Suriye vatandaşı/mülteci erkek hasta nöroloji kliniği tarafından epilepsi ile izlenirken gelişen karaciğer enzim yüksekliği ile dahiliye polikliniğine yönlendirmişti. Hastanın bu dönemde alanin aminotransferaz: 156 IU/mL, aspartat aminotransferaz: 100 IU/mL olarak saptanmış olup bakılan hepatit serolojisinde anti-HCV: 15 olarak pozitif saptanmıştır. Bu noktada enfeksiyon polikliniğine yönlendirilen hastanın tetkiklerinde HCV-RNA: 2050000 IU/mL olarak ölçülmüş ve virüs genotipi ise tip 1b olarak tespit edilmiştir. Hasta Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre ilaç temin edilememesi nedeni ile kendi imkanları ile ledipasvir/sofosbuvir temin etmiştir. İlacın başlanması amacı ile değerlendirilen hastanın dirençli epilepsi nedeni ile karbamazepin/sodyum valproik asit/tegetrol etken

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İrem Akdemir Kalkan,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
E-posta: iremakd@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5136-9148

Geliş Tarihi/Received: 26.03.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 25.07.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



maddeli ilaçları üçlü kombinasyon olarak aldığı görülmüştür. İlaç etkileşim sitesi: <https://www.hep-druginteractions.org/> adresinden yapılan karşılaştırmada karbamazepin ve ledipasvir/sofosbuvir beraber verilmemesi gereken ilaçlar olarak belirtilmiş olup bu noktada hastada tedavi revizyonu gerekliliği düşünülmüştür (5). Yapılan nöroloji konsültasyonu ile takip eden hekime bu durum iletilmiştir. Hastanın nöroloji takibinde karbamazepinin kesilerek valproik asit dozunun artırılması amacı ile yatışı yapılmıştır. Karbamazepinin terapötik aralığı 4-12 mikro gr/mL olup; hastanın yatışında değer 7 mikro gr/mL ile terapötik aralıkta idi (3). Karbamazepin kesilerek hastanın sodyum valproat dozu artırıldı. Hasta 5 gün boyunca gözlemlendi. Nöbeti olmaması üzerine karbamazepin düzeyi tekrar ölçüldü. Tedavi kesilmesi ardından bakılan 4. gün düzeyi 3 mikro gr/mL olarak saptandı. Bu noktada hastanın ledipasvir/sofosbuvir tedavisi başlandı. Hastaya ilacı her gün aynı saatte alması ve hekime danışmadan farklı hiçbir ilaç kullanmaması konusunda bilgi verildi. Beş günlük yatışın ardından ledipasvir/sofosbuvir tedavisinin ikinci gününde hasta taburcu edildi. Hastanın bir ay süren poliklinik takibinde nöbet geçirmedi ve ilaç-ilaç etkileşimi lehine bulgu saptanmadı. Tedavinin 4. haftasında HCV-RNA değeri negatif olan; karaciğer enzimleri normale dönen hastanın takibi devam etmektedir.

## Tartışma

Direkt etkili antivirallerin kullanıma girmesi hepatit C tedavisinde çok önemli bir noktadır. Bu ilaçların başarısı çok yüksek olmakla birlikte kullanıma girmeleri bilinmesi gereken farmakolojik detayları da gündeme getirmiştir (1,2).

İlaç etkileşimlerinin olasılıkları; bir arada verilmemesi gerekenler, potansiyel olarak etkileşmesi beklenenler ve ilaç-ilaç etkileşimi beklenmeyenler şeklinde üç ana grupta incelenir (5). Bizim olgumuzda hastanın kronik hastalığı nedeni ile almış olduğu antiepileptik ajanlardan karbamazepin zaten terapötik aralığı çok dar ve etkileşimleri de fazla bir ilaç olup hastanın ledipasvir/sofosbuvir tedavisi ile bir arada verilmemesi gereken bir molekül olarak bildirilmiştir. Moleküller arası etkileşim, direkt etkili antivirallerin çoğunlukla neden olduğu etkileşim mekanizması olan sitokrom P450 enzim mekanizmasından kaynaklanmaktadır (6).

Bu enzim yolağı pek çok molekülün etki ve yan etki mekanizmasında rol oynayabilmektedir. Bu nedenle direkt etkili oral antiviraller ile tedavi planlanmadan önce ilaç-ilaç etkileşimleri her zaman akılda tutulmalıdır.

İlaç etkileşimleri aslında genel tıp pratiğinde sıklıkla gözden kaçabilmektedir. Kullandığımız moleküllerden beklenen farmakolojik yanıtı alabilmek için ilaçlar doğru dozda, uygun

süre ile kullanılmalıdır. İlaçların etki mekanizmalarını bloke edecek, etkinliklerinin kontrolüz şekilde artmasına neden olabilecek ya da azalmasına neden olabilecek her türlü etkileşimden kaçınmak gereklidir. Hatta bu etkileşimlerin verilen ilaçların potansiyel etkilerinden çok daha farklı klinik tablolara da yol açabileceği, özellikle de kardiyovasküler ve santral sinir sisteminin etkilenmesi ile hayatı tehdit eden durumlarla da karşılaşılacağı akılda tutulmalıdır (7).

Bu olguda da olası etkileşim önceden öngörülerek hastanın tedavisinde nöroloji birimi ile bir yol haritası çizilmiş, hastanın tedavisi değiştirilmiş ve diğer antiepileptik ilaçlarından valproik asitin dozu artırılmıştır. Valproik asit, ledipasvir/sofosbuvir ile etkileşmesi beklenmeyen bir molekül olarak bilinmektedir (5). Aynı zamanda bu tedavi daha önceden nöbetlerinin çok zor kontrol altına alındığı bilinen hastada nöbet kontrolünü de sağlamış gözükmektedir.

Sonuç olarak; ilaçların etkileşim yapabileceği moleküller hastaların alabileceği herhangi bir ilaç olabileceği gibi kullanmaları zaruri olan ilaçları da olabilir. Bu noktada hasta yönetiminin başarılı yapılabilmesi için detaylı bir anamnez ve sonrasında multidisipliner yaklaşım gereklidir. Bu şekilde hem olası etkileşim ve buna bağlı komplikasyonlardan hasta korunmuş olup hem de hepatit C tedavisi başarı ile yürütülmüş olur.

## Etik

**Hasta Onayı:** Çalışmamız olgu sunumu şeklinde olup, hastaya dair kimliğini belli edecek veya lezyon olarak gösterilecek herhangi bir imaj kullanılmamış, bu nedenle onay alınmamıştır.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: İ.A.K., M.K.Ç., Konsept: G.Ç., Dizayn: G.Ç., K.O.M., Veri Toplama veya İşleme: İ.A.K., Analiz veya Yorumlama: K.O.M., Literatür Arama: M.K.Ç., Yazan: İ.A.K., G.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Initial Treatment of HCV Infection | HCV Guidance [Internet]. [cited 2018 Mar 12]. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive>
2. Aygen B, Üniversitesi E, Fakültesi T, et al. Kronik Hepatit C Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2017 Güncellemesi. [cited 2018 Mar 12]; Available from: <http://www.klimikdergisi.org/sayilar/104/buyuk/2-362.pdf>
3. Carbamazepine Level: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels [Internet]. [cited 2018 Mar 12]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2089796-overview>

4. Aşçı Songül Özkula Süleyman Demirel Üniversitesi H, Fakültesi T, Yazışma Adresi I, Doç Halil Aşçı Y. Terapötik indeksi dar olan ilaçlarda etkileşimler Drug interactions with narrow therapeutic index. [cited 2018 Mar 12]; Available from: <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/227753>
5. Liverpool HEP Interactions [Internet]. [cited 2018 Mar 12]. Available from: <https://www.hep-druginteractions.org/>
6. Talavera Pons S, Boyer A, Lamblin G, et al. Managing drug-drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2018 Mar 12];83(2):269–93. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.13095>
7. Odds FC. Synergy, antagonism, and what the checkerboard puts between them. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2003 Jun 12 [cited 2018 Mar 21];52(1):1–1. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkg301>