

Tenofovir Disoproksil Fumarata Bağlı Nadir Bir Yan Etki: Kaşıntı

A Rare Side Effect Due to Tenofovir Disoproxil Fumarate: Pruritus

Zerrin Aşçı¹, Havva Tünay², Neşe Demirtürk²

¹Afyonkarahisar Zübeyde Hanım Doğum ve Çocuk Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Özet

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ve kronik hepatit B tedavisinde kullanılan yüksek genetik bariyerli potent bir antiviral ilaçtır. Yan etki nedeniyle TDF tedavisinin sonlandırılma yüzdesi çok düşüktür. Literatürde kaşıntı, tedavi sonlandırılma nedenleri arasında sayılmamıştır. Bu yazıda, TDF kullanımına bağlı kaşıntı nedeniyle tedavisi sonlandırılan bir kronik hepatit B olgusu sunulmuştur. *Klimik Dergisi 2015; 28(3): 126-8.*

Anahtar Sözcükler: Tenofovir, yan etkiler, kaşıntı.

Abstract

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is a potent antiviral drug that has a high genetic barrier. It is used in the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection and chronic hepatitis B. Termination of the TDF therapy because of side effects is very rare. Pruritus is not taken into account as a reason of termination in the literature. A case of chronic hepatitis B whose treatment was terminated because of pruritus is presented.

Klimik Dergisi 2015; 28(3): 126-8.

Key Words: Tenofovir, adverse effects, pruritus.

Giriş

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) 2001 yılından itibaren HIV enfeksiyonu tedavisinde, 2008 yılından itibaren de kronik hepatit B tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan yüksek genetik bariyerli potent bir antiviral ilaçtır (1,2). TDF, adenozin 50-monofosfat analogudur, HBV-DNA polimeraz inhibe edici aktivitesiyle viral genom replikasyonunu engeller (3).

TDF kullanımı, hastalarda önemli düzeyde bir yan etkiye yol açmamakta, yan etki nedeniyle tedavinin sonlandırılma yüzdesi çok düşük olarak bildirilmektedir (4). Bu yazıda, TDF kullanımına bağlı kaşıntı nedeniyle tedavisi sonlandırılan bir kronik hepatit B olgusu sunulmuştur.

Olgu

Elli beş yaşında erkek hasta, rutin kontrollerinde transaminaz yüksekliği saptanması nedeniyle 10 yıl önce polikliniğimize başvurmuştu. Yapılan tetkiklerinde

HBsAg, anti-HBe, anti-HBc IgG pozitif, HBV DNA 11×10^7 kopya/ml, alanin aminotransferaz (ALT) 83 İÜ/ml ve aspartat aminotransferaz (AST) 74 İÜ/ml bulunmuştu. Karaciğerin histopatolojik incelemesinde modifiye Knodell skorlamasına göre hepatik aktivite indeksi (HAI) 6 ve fibroz 4 olarak değerlendirilmişti. Hastaya kronik hepatit B tanısı konularak interferon (IFN) α -2b 3×10^6 MÜ/hafta başlanılmıştı. IFN alırken gözlenen yan etkiler, ateş, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrıları ve bulantıydı. Tedavinin altıncı ayında HBV DNA düzeylerinde düşme olmadığı için IFN tedavisi kesilerek, 100 mg/gün lamivudin tedavisine geçilmiş; ancak tedavinin birinci yılında HBV DNA düzeyi hâlâ 1000 kopya/ml olduğu için tedaviye adefovir eklenmişti. Bu kombinasyon tedavisinin altıncı ayında HBV DNA'sı negatifleşen; antiviral ilaç kullanımı sırasında önemli bir yan etki saptanmayan hasta 12 ay daha kombine antiviral tedavi almış ve HBV DNA düzeyleri hep negatif seyretmişti. Takibinin üçüncü yılında has-

VII. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (22-24 Mayıs 2015, Adana)'nda bildirilmiştir.

Presented at the VIIth National Symposium on Viral Hepatitis (22-24 May 2015, Adana).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Zerrin Aşçı, Afyonkarahisar Zübeyde Hanım Doğum ve Çocuk Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

E-posta/E-mail: zerrin_asci@mynet.com

(Geliş / Received: 19 Haziran / June 2015; Kabul / Accepted: 10 Eylül / September 2015)

DOI: 10.5152/kd.2015.26



taya orijinal preparatla TDF monoterapisi başlanmıştı ve bu tedavi 48 aydır herhangi bir yan etki tespit edilmeden, biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte sürdürülmekteydi.

Hasta TDF tedavisinin 48. ayında kaşıntıdan yakınmaya başladı. Semptomatik tedavi önerilerek, kaşıntıya neden olabilecek başka olasılıklar (başka bir ilaç kullanımı, bilirubin yüksekliği, intestinal parazit araştırması, otoimmün hepatit, alerjen olabilecek gıda, ilaç, deterjan, cilt bakım ürünü vs.) araştırıldı. Hiçbir pozitif sonuç elde edilemedi. Üç ayda bir geldiği kontrollerinde hastanın kaşıntısı artarak sürüyordu, fizik muayenesinde vücut yüzeyi ve ekstremitelerde kaşıntı izleri dışında bir bulgu saptanmadı. Döküntü görülmedi.

Hasta aynı preparatla TDF tedavisini 70. aya kadar sürdürdü ve bu süre içinde tüm semptomatik tedavilere rağmen kaşıntı artarak devam etti. Tedavinin 70. ayında TDF preparatı değiştirildi, dört ay farklı bir ticari preparatla devam edildi. Ancak hasta artık kaşıntı yan etkisine dayanamadığını ifade ettiği için tedavinin 74. ayında, transaminaz değerlerinin normal ve HBV DNA'sının negatif olduğu saptanarak TDF tedavisi kesildi. Bir ay sonra kontrole geldiğinde kaşıntıları azalmış, ancak hafif düzeyde devam etmekteydi. Bu sıradaki ALT değeri 100 İÜ/ml olarak tespit edildi. HBV-DNA düzeyi de 5×10^7 İÜ/ml bulunan hasta relaps olarak değerlendirildi.

İrdeleme

TDF'nin yedinci yıl verileri açıklanmış, virolojik baskılama hızı %99 olarak saptanmış ve ilaca henüz direnç bildirilmemiştir (5). TDF'ye bağlı gelişen yan etki sıklığı %5-18 oranında bildirilmektedir (6). Literatürde, TDF tedavisi sırasında saptanan yan etkiler, halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, kas ağrıları, baş ağrısı, iştahsızlık, ALT yüksekliği ve trombositopeni olarak bildirilmektedir (7-9). Nadiren renal fonksiyonlarda değişiklik ve osteomalasiye ilerleyebilen hipofosfatemi de olabilmektedir (10-12).

TDF insanda mitokondriyal DNA polimerazı inhibe eder, hücrel antioksidan sistemi kullanır ve böbrekte mitokondriyal zedelenmeye yol açar. Tübül disfonksiyon böbrek hasarının bir diğer nedenidir. HIV enfeksiyonu tedavisindeki deneyimler incelendiğinde, 2-9 yıl süreyle TDF kullanan hastaların %15'inde fosfatüri, glikozüri, bikarbonat atılımı, proteinüri ve aminoasidüriyle karakterize renal tübül disfonksiyon bildirildiği görülmektedir. Fanconi sendromu gelişebilir. Mitokondriyal disfonksiyon insanda myopati, nöropati, laktik asidoz, makrositoz gibi ciddi yan etkilere yol açabilir (13).

Kaşıntı ve döküntü ise çok nadiren bildirilmekte olup, Ahn ve arkadaşları (3) tarafından yapılan 1487 hastayı içeren geniş bir çalışmada, %0.4 olarak bildirilmiştir. Demir ve arkadaşları (8)'na ait 201 hastayı içeren çalışmada, bir hastada ilacı kesmeyi gerektirmeyecek düzeyde kaşıntı bildirilmiştir.

Literatürde TDF tedavisi başlanan bir hastada 72 saat içinde yüz ve boyunda kızarıklık ve yanma hissiyle başlayan, 48 saat içinde gövde ve bacaklarda eritematöz döküntülerle devam eden fotoalerjik reaksiyon bildirilmiştir. Bu olguda, doza bağımlı tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu düşünülmüştür (6).

Çoğu HIV-pozitif olgularda olmak üzere nadiren bildirilen TDF'ye bağlı ilaç reaksiyonlarında, makülopapüler, ürtikeryen, vezikülobüllöz, püstüler ve likenoid lezyonlar dikkati çekmektedir (14).

TDF'nin erken kesilmesine neden olan, olumsuz ilaç reaksiyonları HIV enfeksiyonu olan hastalarda daha sıktır. Lockhart ve arkadaşları (15) TDF kullanan dokuz olguda, yüzde, gövde ve bacaklarda makülopapüler döküntüyle seyreden tip I ve tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu bildirmişlerdir. Literatürde kaşıntının ilaca bağlı olduğunu kanıtlayan belirlenmiş kesin kriterlere rastlanmamıştır. Bu olguda da diğer olası nedenler dışlandı için kaşıntı ilaca bağlanmıştır.

TDF kullanımına bağlı eritematöz, maküler döküntü tanımlanan bir hepatit B hastasında, tedavinin kesilmesiyle on gün içinde klinik düzelmeye gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu olguda kaşıntı yan etkisi bizim olgumuzdan farklı olarak tedavinin birinci ayında başlamıştır (16).

Bizim olgumuzda TDF'ye bağlı kaşıntı yan etkisi, tedavinin 48. ayında başlamıştı. Tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek kadar ciddi kaşıntı gelişmesi ve literatürden farklı olarak kaşıntının geç başlangıçlı olması nedeniyle bu hasta ilginç bulunarak sunulmuştur. TDF'ye bağlı olarak uzayan tedavilerde bu yan etkiyle karşılaşabileceğimiz akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009; 50(3): 661-2. [CrossRef]
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatology*. 2009; 50(2): 227-42. [CrossRef]
3. Ahn SS, Chon YE, Kim BK, et al. Tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in Korea: data from the clinical practice setting in a single-center cohort. *Clin Mol Hepatology*. 2014; 20(3): 261-6. [CrossRef]
4. Wong VW, Chan HL. Chronic hepatitis B: a treatment update. *Semin Liver Dis*. 2013; 33(2): 122-9. [CrossRef]
5. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, et al. Kronik hepatit B virusu enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. *Klimik Derg*. 2014; 27(Suppl. 1): 2-18. [CrossRef]
6. Verma R, Vasudevan B, Shankar S, Pragasam V, Suwal B, Venugopal R. First reported case of tenofovir-induced photoallergic reaction. *Indian J Pharmacol*. 2012; 44(5): 651-3. [CrossRef]
7. Demirtürk N, Demirdal T. Yüksek genetik bariyerli antivirallerle tedavi edilen kronik hepatit B hastalarında gözlenen yan etkiler. *Yeni Tıp Dergisi*. 2011; 28(3): 146-9.
8. Demir NA, Kögelier S, Demir LS, et al. Naif kronik hepatit B hastalarının bir yıllık 245 mg/gün tenofovir disoproskil fumarat tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Nobel Medicus*. 2013; 9(2): 57-62.
9. Jenh AM, Pham PA. Tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8(10): 1079-92. [CrossRef]
10. Kim HJ, Cho JY, Kim YJ, et al. Long-term efficacy of tenofovir disoproxil fumarate therapy after multiple nucleos(t)ide analogue failure in chronic hepatitis B patients. *Korean J Intern Med*. 2015; 30(1): 32-41. [CrossRef]
11. Moss DM, Neary M, Owen A. The role of drug transporters in the kidney: lessons from tenofovir. *Front Pharmacol*. 2014; 5: 248. [CrossRef]
12. Saeedi R, Jiang SY, Holmes DT, Kendler DL. Fibroblast growth factor 23 is elevated in tenofovir-related hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int*. 2014; 94(6): 665-8. [CrossRef]
13. Abraham P, Ramamoorthy H, Isaac B. Depletion of the cellular antioxidant system contributes to tenofovir disoproxil fumarate-

- induced mitochondrial damage and increased oxido-nitrosative stress in the kidney. *J Biomed Sci.* 2013; 2061. [\[CrossRef\]](#)
14. Woolley IJ, Veitch AJ, Harangozo CS, Moyle M, Korman TM. Lichenoid drug eruption to tenofovir in an HIV/hepatitis B virus co-infected patient. *AIDS.* 2004; 18(13): 1857-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Lockhart SM, Rathbun RC, Stephens JR, *et al.* Cutaneous reactions with tenofovir disoproxil fumarate: a report of nine cases. *AIDS.* 2007; 21(10): 1370-3. [\[CrossRef\]](#)
16. Jain P. A case of cutaneous reaction with tenofovir disoproxil fumarate. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; 3(3): 254-5. [\[CrossRef\]](#)