



10.04.2023

## **TERLİPRESSİN: HEPATORENAL SENDROM TİP 1 (HRS-1) HASTALARINDA CİDDİ VEYA ÖLÜMCÜL SOLUNUM YETMEZLİĞİ VE SEPSİS/SEPTİK ŞOK**

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, Terlipressin içeren ilaçlarla ilişkili oluşabilecek Hepatorenal Sendrom Tip 1 (HRS) hastalarında ciddi veya ölümcül solunum yetmezliği ve sepsis/septik şok hakkında sizi bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrolde Tâbi Maddeler Dairesi Başkanlığı tarafından hazırlanmıştır. Bu mektuba [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) adresinden de ulaşabilirsiniz.

### **Özet**

- **Terlipressin, hepatorenal sendrom tip 1 (HRS-1) hastalarında daha önce bilinenden daha yüksek bir sıklıkta ciddi veya ölümcül solunum yetmezliğine neden olabilir.**
- **Terlipressin, HRS-1 hastalarında sepsis/septik şok riskini artırabilir.**
- **Yararın risklerden daha ağır bastığına karar verilmediği sürece, ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (başlangıç serum kreatinin değeri [sCr]  $\geq$  442  $\mu$ mol/l (5,0 mg/dl)), etkinlik azalması, mortalite artışı ve bu hastalarda gözlenen advers olay artışı sebebiyle terlipressin kullanmaktan kaçının.**
- **Yararın risklerden daha ağır bastığına karar verilmediği sürece, Kronik Zemininde Akut Karaciğer Yetmezliği (ACLF) Derece 3 ve/veya Son Evre Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) skoru  $\geq$  39 olan hastalarda, etkinlik azalması, mortalite artışı ve bu hastalarda gözlenen solunum yetmezliği riskinde artış sebebiyle terlipressin kullanmaktan kaçının.**
- **İlk terlipressin dozunu uygulamadan önce, yeni başlayan solunum güçlüğü olan veya mevcut solunum hastalığı kötüleşen hastaları stabilize edin. Bu hastalar tedavi sırasında yakından izlenmelidir. Hastalarda solunum semptomları gelişirse, insan albümin dozunun düşürülmesi (eğer kullanılıyorsa) değerlendirilmelidir. Semptomlar şiddetliyse veya hafiflemiyorsa terlipressin kesilmelidir.**
- **Hastaları enfeksiyon belirtileri ve semptomları açısından yakından izleyin.**
- **Terlipressin, sürekli intarvenöz (İ.V.) infüzyon şeklinde uygulanabilir. Terlipressinin sürekli İ.V. infüzyon şeklinde uygulanması, İ.V. bolus uygulamasına göre daha düşük şiddetli advers olay oranları ile ilişkilendirilebilir.**





## **Güvenlilik sorun ile ilgili ayrıntılı bilgiler**

Terlipressin, kanayan özofagus varislerinin tedavisi ve ağır sirozu ve asidi olan hastalarda, spontan akut böbrek yetmezliğiyle karakterize, tip 1 hepatorenal sendromun tedavisinde endikedir.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA)'nın Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi (PRAC), CONFIRM çalışmasının sonuçlarını takiben HRS-1 tedavisinde terlipressinin güvenliliğine ilişkin bir inceleme tamamlamıştır<sup>1</sup>.

CONFIRM, terlipressin artı albüminin etkinliğini ve güvenliliğini araştırmak için ABD ve Kanada'da yürütülen, randomize, plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışmadır. Çalışmada hastalara terlipressin ile birlikte albümin verilmiştir.

Terlipressin ve plasebo kolu kıyaslandığında, terlipressin kolundaki 199 hastanın 63'ünde (%32) ve plasebo kolundaki 101 hastanın 17'sinde (%17) HRS'de bir azalma olduğu doğrulanarak ( $p = 0,006$ ) çalışmanın birincil etkinlik sonlanım noktasına ulaşılmıştır. Bununla birlikte, ilave bir ikincil sonuç olan <90 günlük mortalite açısından terlipressin yarar göstermedi. 90'uncu gün itibarıyla, terlipressin kolunda 101 hasta (%51) ve plasebo kolunda 45 hasta (%45) ölüm meydana geldi. 90 gün içinde, terlipressin grubunda 22 hastada (%11) ve plasebo grubunda 2 hastada (%2) herhangi bir nedene bağlı solunum yetmezliği nedeniyle ölüm meydana gelmiştir. Herhangi bir nedene bağlı solunum yetmezliği insidansı terlipressin grubunda, plasebo grubuna göre daha yüksek olmuştur (solunum yetmezliği: 20 hastaya (%10) karşılık, 3 hasta (%3); akut solunum yetmezliği: 8 hastaya (%4) karşılık 2 hasta (%2)). Solunum yetmezliği terlipressin'in bilinen bir yan etkisidir, ancak çalışmada saptanan solunum yetmezliği insidansı ürün bilgilerinde bildirilenden daha yüksekti.

Çalışmada ayrıca, herhangi bir nedene bağlı sepsis/septik şok olaylarında da orantısızlık olduğu görülmüştür. Terlipressin kolundaki on dört hastada (%7) sepsis ve septik şokla ilişkili herhangi bir nedene bağlı ciddi advers olay bildirilirken, plasebo kolundaki hastaların hiçbirinde bu tür olaylar meydana gelmemiştir. Terlipressin kolundaki sepsisli on dört hastadan sekizi bu olaya bağlı olarak yaşamını yitirmiştir. Sepsis/septik şok şimdiye kadar terlipressin ile ilişkilendirilmemiştir ve kesin mekanizması da bilinmemektedir.

PRAC tarafından, terlipressinin ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda (başlangıç serum kreatinin [ $sCr$ ]  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5.0 mg/dl)) ve ACLF derece 3 olan hastalarda, HRS-1 tedavisinde kullanıldığı çalışmalarda etkinlik azalması, mortalite artışı ve ciddi advers olay riskinde artış gözlemlendiği belirtilmiştir. ACLF derece 3 ve/veya MELD skoru  $\geq 39$  olan hastalarda gelişen solunum yetmezliği riski özellikle ifade edilmiştir. Veri türü (post-hoc analiz) ve Avrupa Birliği genelinde klinik uygulamadaki olası farklılıkları içeren CONFIRM verilerinin kısıtlılıklarına rağmen, HRS-1 hastalarında böbrek ve karaciğer yetmezliğinin şiddetiyle ilişkili tavsiyelerin ürün bilgilerine dahil edilmesini desteklemek için kanıtların yeterli olduğu düşünülmektedir.





Cavallin ve arkadaşları<sup>2</sup> tarafından yapılan ve terlipressinin sürekli intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmasının, intravenöz bolus enjeksiyonuyla uygulamaya kıyasla daha düşük oranda tedaviye bağlı advers olayla ilişkili olabileceğine işaret eden açık-etiketli, randomize kontrollü bir çalışmadan elde edilen veriler de PRAC tarafından değerlendirilmiştir. Gruplar arasında (bolus enjeksiyonuna karşı sürekli infüzyon) terlipressine yanıt oranı bakımından fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Mevcut veriler dikkate alındığında ve HRS-1 sahasında uzman doktorlardan oluşan bir grubun tavsiyeleri ışığında, PRAC, HRS-1 tedavisi için terlipressin kullanımında solunum yetmezliği ve sepsis/septik şok riskini azaltmak için tıbbi ürünün, ürün bilgilerinin güncellenmesi gerektiği sonucuna varmıştır.

Terlipressin içeren ilaçların ülkemiz ürün bilgileri de,  $SCr \geq 5$  mg/dl ve ACLF derece 3 ve/veya MELD skoru  $\geq 39$  olan hastalarda terlipressin kullanımına ilişkin bir uyarı, sepsis/septik şok ve solunum yetmezliği riskine ilişkin bilgi ve uyarı ve terlipressin için alternatif uygulama şekli olarak; 2 mg terlipressin asetat/24 saat başlangıç dozu ve maksimum 12 mg terlipressin asetat/24 saat dozuna kadar artan intravenöz sürekli infüzyon uygulaması ilave edilerek güncellenecektir.

### **Raporlama gerekliliği:**

Terlipressin içeren ürünler reçete edilirken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkat edilmesi ve bu ilaçların kullanımı sırasında advers etki oluşması durumunda T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrolle Tabi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TUFAM) ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); faks; 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00, 0800 314 00 08) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmenizi hatırlatırız. Ayrıca advers reaksiyonlar, hastanenizde görevli "Farmakovijilans İrtibat Noktası" aracılığıyla da bildirilebilir.

Saygılarımızla,

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

### **Referanslar:**

1. Wong F, et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):818-828. doi: 10.1056/NEJMoa2008290 [CONFIRM-Study].
2. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, Gola E, Morando F, Stanco M, Rosi S, Sticca A, Cillo U, Angeli P. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. Hepatology. 2016 Mar;63(3):983-92.

