

NEVŞEHİR İLİNDE KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA BOCEPREVİR VE TELAPREVİR KOMBİNASYON TEDAVİSİ SONUÇLARI

Deniz BORCAK¹, Ünal ÇAĞIR²

¹İzmit Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, BURSA

²Nevşehir Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, NEVŞEHİR

ÖZET

Kronik hepatit C enfeksiyonu Türkiye’de önemli bir sağlık sorunudur. Türkiye’de en sık görülen hepatitis C virüs (HCV) genotipi 1b’dir. Hepatit C tedavisinde önemli gelişmelerden biri proteaz inhibitörleri boceprevir (BOC) ve telaprevirin (TVR) kullanıma girmesidir. Hepatit C genotip 1 ile infekte hastalarda pegile interferon-alfa ve ribavirin (PegIFN/RBV) ile beraber BOC ve TVR kullanımı kalıcı virolojik cevap (KVC) oranlarını belirgin olarak artırmıştır. Bu çalışmada kompanse karaciğer hastalığı olan HCV genotip 1 ile infekte, daha önce PegIFN/RBV tedavisi almış ama KVC elde edilememiş hastalarda yeniden tedavide PegIFN/RBV kombinasyonuna eklenen BOC ve TVR etkinliği ve yan etkileri değerlendirmek amaçlanmıştır. Toplam 22 hastanın 14’ünde (% 63.6) KVC elde edilmiştir. BOC grubunda en sık gözlenen yan etkiler halsizlik, kuru cilt, bulantı, anemi, nötropeni ve TVR grubunda ise anemi, kuru cilt, bulantı ve halsizlik olmuştur. PegIFN/RBV ile beraber BOC ve TVR kullanımı ile KVC yüksek oranda saptanmıştır. Yan etkilerin sıklığına rağmen kombinasyon tedavisinin kesilme oranı düşük olmuştur.

Anahtar sözcükler: Boceprevir, hepatit C enfeksiyonu, proteaz inhibitörü, telaprevir

SUMMARY

Results of Boceprevir and Telaprevir Combination Therapy in Chronic Hepatitis C Patients in Nevşehir Province

Chronic Hepatitis C infection is an important health problem in Turkey. The most frequently observed hepatitis C virus (HCV) genotype in Turkey is genotype 1b. Protease inhibitor antiviral agents boceprevir (BOC) and telaprevir (TVR) for HCV infection are one of the major advances in its medical treatment. The combination of BOC and TVR with pegylated interferon-alpha and ribavirin (PegIFN/RBV) for the treatment of patients infected with HCV genotype 1 has caused significantly increased rates of sustained virologic response (SVR). In this study, we aimed to evaluate the efficacy and adverse effects of BOC and TVR with PegIFN/RBV for the retreatment of patients infected with HCV genotype 1 who have compensated liver disease and who have previously received PegIFN/RBV therapy but could not achieve SVR.

Sustained virologic response was achieved in 14 (63.6 %) of the 22 patients. The most observed adverse effects were anaemia, dry skin, nausea, fatigue at TVR group and fatigue, dry skin, nausea, anaemia and neutropenia at BOC group. Sustained virologic response rates were high with the combination of BOC and TVR with PegIFN/RBV. Although adverse effects were frequently observed, the discontinuation rate of combination therapy was low.

Keywords: Boceprevir, hepatitis C infection, protease inhibitor, telaprevir

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) Flaviviridae ailesinin bir üyesidir ve RNA yapısındaki genom yüksek genetik heterojeniteye sahiptir. Kronik hepatit C enfeksiyonu tedavi süresi ve tedaviye

yanıtı HCV genotipleri ile yakından ilişkilidir. Smith ve ark.⁽³⁰⁾ Hepatit C virüsünü yedi genotip ve 67 subtip olarak sınıflamışlardır. Türkiye’de ve Nevşehir ilinde en sık görülen subtip, genotip 1b’dir^(4,5). Pegile interferon-alfa ve ribavirin (PegIFN/RBV) kombinasyon tedavisi ile kalıcı

İletişim adresi: Deniz Borcak, İzmit Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, BURSA
Tel: (0224) 757 7580/1126; GSM: (0506) 863 53 44
e-posta: drdenizkahraman@yahoo.com
Alındığı tarih: 21.12.2015, Yayına kabul: 15.03.2016

virolojik cevap (KVC) oranları genotip 2 ve 3 hastalarda % 70-80 iken, genotip 1 hastalarda % 50 olarak bulunmuştur^(3,9,22). Başka bir çalışmada ise HCV genotip 1 ile infekte hastaların % 60'ında PegIFN/RBV tedavisi ile KVC elde edilememiştir⁽²⁴⁾.

Kronik viral hepatit C tedavisinde kullanıma girmiş olan ilk iki direkt etkili antiviral ilaç olan boceprevir (BOC) ve telaprevir (TVR) HCV NS3/4A bölgesinde kodlanan proteaz enzimine kovalent ve geri dönüşümlü olarak bağlanır ve enzimin aktivitesini bloke ederek virus replikasyonunu durdururlar^(12,17,31). BOC ve TVR'in onay almasından sonra, genotip 1 HCV enfeksiyonunda üçlü tedavi olarak bir proteaz inhibitörü ile birlikte PegIFN/RBV tedavisi gündeme gelmiştir. Hepatit C genotip 1 ile infekte hastalarda yeniden tedavide PegIFN/RBV kombinasyonuna eklenen BOC ve TVR kullanımı KVC oranlarını PegIFN/RBV ile karşılaştırıldığında % 15 ila % 20 artırmıştır^(2,18,27). Yeni tedavilerle birlikte ortaya çıkan en önemli sorunlar, kompleks uygulama şemaları ve yan etki sıklığındaki önemli artış olmuştur^(16,19,29). Proteaz inhibitörlerinin kullanımı maliyeti artırmış, yan etkilere ve dirençli viral varyantların ortaya çıkmasına neden olmuştur^(23,25).

Günümüzde; tedavi deneyimsiz, deneyimli ve sirozlu hastalar birçok farklı ilaç kombinasyonu seçeneğinden fayda görebilecektir. Birçok proteaz, polimeraz ve NS5A inhibitörüyle ribavirinli veya ribavirinsiz kombinasyonların kullanılmasıyla ilgili çalışmalar sürmektedir. Sofosbuvir, ledipasvir, paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, dasabuvir, daclatasvir ve simeprevir kombinasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır^(11,13,15).

Kronik viral hepatit C tedavisinde hangi proteaz inhibitörünün seçileceği kararı birçok parametreye bağlıdır. Bunlar KVC ve relaps oranları, yan etkilere bağlı tedavinin bırakılması, yan etki profili, doz rejimi, alınan ilaç sayısı, direnç riski, tedavi süresi, hasta özellikleri (fiziksel, davranışsal ve genetik) ve maliyettir⁽⁶⁾. Bu çalışmada kompanse karaciğer hastalığı olan HCV genotip 1 ile infekte, daha önce PegIFN/RBV tedavisi almış ama KVC gelişmemiş hastalarda yeniden tedavide pegIFN/RBV kombinasyonuna eklenen BOC ve TVR etkinliği ve yan etkileri değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2012-Ocak 2014 tarihleri arasında Nevşehir Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde takip edilen, 3. kuşak enzim immün testi ile anti HCV pozitifliği saptanmış, son bir ay içerisinde HCV RNA kantitatif düzeyleri pozitif olan, genotip 1 ile infekte yirmi iki hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların serumlarında viral yük CobasAmpliPrep/CobasTaqman 48 (Roche, ABD) sistemi ile genotipler ise Abbott RealTime HCV Genotype II ile (Abbott, ABD) özel bir laboratuvarında çalışılmıştır. Çalışmaya daha önce PegIFN/RBV tedavisi almış; kısmi yanıt vermiş, nüks gelişen ve cevapsız hastalar dahil edilmiştir. Hastaların tedavilerinde EASL ve APASL rehberlerinden faydalanılmıştır^(10,15).

Pegile interferon- α -2b (Pegintron: Schering-Plough (Brinny) Company, Innishannon-County Cork, İrlanda) haftada bir subkutan 1.5 μ g/kg ve ribavirin (Rebetol: Schering-Plough Products, Las Piedras, Porto Riko veya Copegus: F. Hoffmann-La Roche Ltd, Mississauga, Kanada) oral 15 mg/kg/gün şeklinde verilmiştir.

Ek olarak verilen BOC veya TVR seçimi hastanın tercihi, proteaz-inhibitörü kullanım süresi, yan etki profili dikkate alınarak yapılmıştır. Telaprevir (Incivo: Janssen-Cilag SpA, Latina, İtalya), PegIFN/RBV tedavisine ek olarak yemeklerle birlikte 8 saat arayla 750 mg (3x2 tablet), 12 hafta süresince verilmiştir. Tedavinin 4. haftasında bakılan HCV RNA (-) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında PegIFN/RBV ile tedavi toplam 24 haftaya tamamlanmıştır. Tedavinin 4. haftasında bakılan HCV RNA (+) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında PegIFN/RBV ile tedavi toplam 48 haftaya tamamlanmıştır. HCV RNA düzeyi 4. ve 12. haftada >1000 IU/mL veya 24. haftada herhangi bir değerde pozitif bulunursa tedavi kesilmiştir.

Boceprevir (VICTRELIS: Merck&Co., Inc., NJ, ABD), ilk 4 hafta PegIFN/RBV ile yapılan öncü tedavi sonrası PegIFN/RBV tedavisine ek olarak yemeklerle birlikte 8 saat arayla 800 mg (3x4 tablet), olarak verilmiştir. HCV RNA, tedavinin

8. ve 24. haftalarında saptanamayacak düzeylere inerse BOC ve PegIFN/RBV içeren tedavi rejimi 28 haftada sonlandırılmıştır. HCV RNA düzeyi 12. haftada >100 IU/mL veya 24. haftada herhangi bir değerde pozitif bulunursa tedavi kesilmiştir.

Sirozu olan hastalarda PegIFN/RBV ile birlikte BOC ya da TVR içeren tedavi rejimi 48 hafta kullanılmıştır.

Hastalar önce haftalık kontrollerle takip edilmiştir, daha sonra hastanın klinik izlemine göre kontrol aralıkları düzenlenmiştir. Anemi geliştiğinde öncelikle haftalık kontrollerde RBV dozunun 200 mg azaltımı denenmiş ancak, bu yöntemle anemi kontrol altına alınamazsa eritrosit transfüzyonu yapılmıştır. BOC veya TVR dozlarında değişiklik yapılmamıştır. PegIFN doz ayarı yine hasta takiplerindeki laboratuvar sonuçlarına göre yapılmıştır.

Tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV RNA'nın negatifleştiği hastalar kalıcı virolojik cevaplı, tedavinin 12. haftasında HCV-RNA'nın 2 log'dan az düştüğü hastalar cevapsız, HCV-RNA düzeyinin iki log'dan fazla düştüğü fakat 24. haftada pozitif kalan hastalar kısmi cevaplı ve tedavi sonunda HCV RNA negatif iken tedavi kesildikten sonra HCV-RNA'nın yeniden pozitifleştiği hastalar nüks olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 56.32±6.14 olan 18 (% 81.8) kadın, dört (% 18.2) erkek, toplam yirmi iki hasta dahil edilmiştir. On dört hastada genotip 1 (% 60.9), sekiz hastada genotip 1b (% 36.4) belirlenmiştir.

On bir hastaya TVR, on bir hastaya da BOC içeren üçlü kombinasyon tedavisi verilmiştir.

Hastaların dokuzu (% 40.9) daha önce aldıkları standart PegIFN/RBV tedavisine kısmi yanıt vermiş, sekizinde (% 72.7) nüks gözlenmiş, beşinde (% 22.7) yanıt alınmamıştır.

Hastaların ALT düzeyleri 15 ile 197 IU/L (ortalama 60.5±44.68), HCV RNA PCR değerleri ise 155401-11518414 IU/mL arasında bulunmuştur (ortalama 2102148±2639693.46). On bir (% 50) hastada HCV RNA PCR ≥800.000 IU/mL bulunmuştur.

BOC grubunda 4 (% 36.4), TVR grubunda 10 (% 90.9) hastada (% 63.6) KVC elde edilmiştir. Çalışmamızda KVC elde edilen hastaların daha önce aldıkları standart PegIFN/RBV tedavisine yanıtları incelendiğinde; altısı (% 42.8) nüks, dördü (% 28.6) kısmi yanıt, dördü (% 28.6) cevapsız olarak bulunmuştur.

Yan etkiler her iki grupta da yaklaşık yedi hafta sonra başlamıştır. Toplam dört (% 18.2) hastada yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Pegile interferon/ribavirin ve boceprevir ya da telaprevir alan hastaların karakteristik özellikleri [n (%)].

	Boceprevir	Telaprevir	Toplam
Kadın Cinsiyet	9 (81.8)	9 (81.8)	18 (81.8)
Yaş	57.91±5.770	54.73±6.358	56.32±6.141
Yaş ≥60 yıl	5 (45.5)	3 (27.3)	8 (36.4)
Siroz	3 (27.3)	2 (18.2)	5 (22.7)
Nüks	5 (45.5)	3 (27.3)	8 (36.4)
Kısmi yanıt	5 (45.5)	4 (36.4)	9 (40.9)
Yanıtız	1 (9.1)	4 (36.4)	5 (22.7)
Genotip 1	6 (54.5)	8 (72.7)	14 (63.6)
Genotip 1b	5 (45.5)	3 (27.3)	8 (36.4)
KVC	4 (36.4)	10(90.9)	14 (63.6)
HCV RNA PCR*	1994321.91±1827908.78	2209974±3356476.22	2102148±2639693.46
HCV RNA PCR≥800000 IU/mL	5 (45.5)	6 (54.5)	11 (50)
AST (u/L)*	48.73±24.972	54.91±32.746	51.81±28.593
ALT (u/L)*	60.36±50.250	60.64±40.849	60.5±44.68
Hemoglobin*	13.32±0.922	14.23±1.788	13.773±1.4642
Trombosit*	168454.55±56882.974	215272.73±65495.177	168454.55±64479.081
Yan etkilerin başlama süresi/hafta*	7.3636±3.640	6.9167±2.874	6.9545±3.497
Yan etki nedeniyle tedavinin kesilmesi	2 (18.2)	2 (18.2)	4 (18.2)
Eritrosit transfüzyonu	4 (36.4)	4 (36.4)	8 (36.4)
RBV doz azaltımı	8 (72.7)	8 (72.7)	16 (72.7)

ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartate aminotransferaz, KVC: kalıcı virolojik cevap, *: ortalama±standart sapma

Tablo 2. *Tedaviyle ilişkili en sık görülen yan etkiler [n (%)].*

	Boceprevir	Telaprevir	Toplam
Anemi	8 (72.7)	10 (90.9)	18 (81.8)
Nötropeni	8 (72.7)	6 (54.5)	14 (63.6)
Tat alma bozukluğu	5 (45.5)	2 (18.2)	13 (56.3)
Kaşıntı	5 (45.5)	8 (72.7)	13 (56.3)
Döküntü	0 (0)	1 (9.09)	1 (4.54)
Kuru cilt	9 (81.8)	9 (81.8)	18 (81.8)
Anorektal kaşıntı	0 (0)	2 (18.18)	2 (9.09)
Bulantı	8 (72.7)	9 (81.8)	17 (73.9)
Halsizlik	10 (90.9)	9 (81.8)	19 (86.36)
Uykusuzluk	3 (27.3)	2 (18.2)	5 (22.7)
Depresyon	2 (18.18)	1 (9.1)	3 (13.63)
Anksiyete	3 (27.3)	2 (18.2)	5 (22.7)

BOC grubunda en sık gözlenen yan etkiler halsizlik, kuru cilt, bulantı, anemi ve nötropeni iken TVR grubunda en sık gözlenen yan etkiler anemi, kuru cilt, bulantı, halsizlik ve kaşıntı olmuştur. BOC ile daha çok nötropeni, TVR ile daha çok kaşıntı görülmüştür (Tablo 2). Anemi nedeniyle 16 (% 72.7) hastada ribavirin dozu azaltılmıştır ve sekiz (% 36.4) hastanın eritrosit transfüzyon ihtiyacı olmuştur.

TARTIŞMA

HCV genotip 1 ile infekte hastalara proteaz inhibitörleri PegIFN/RBV ile kombine verildiğinde standart PegIFN/RBV tedavisinden daha yüksek oranlarda KVC elde edilmiştir^(2,18,26,27). HCV genotip 1 ile infekte nüks gelişmiş hastalarda BOC ve PegIFN/RBV kombinasyonu ile % 75'in üzerinde, TVR ve PegIFN/RBV kombinasyonu ile % 80'lere varan KVC oranları bildirilmiştir^(1,2,8,14,31,32).

Cooper ve ark.'nın⁽⁷⁾ çalışmasında KVC ve yan etkilere bağlı tedavinin yarıda bırakılması açısından her iki direkt etkili antiviral ajan arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda BOC grubunda dört hastada (% 36.4) ve TVR grubunda 10 (% 90.9) hastada olmak üzere toplam 14 (% 63.6) hastada KVC elde edilmiştir. KVC oranının düşüklüğünün BOC grubunda tedavi süresinin daha uzun olması ve günlük alınan ilaç miktarının RBV ile beraber yaklaşık on sekiz tableti bulması nedeniyle hastaların tedaviye uyumun güçlüğü olduğu düşünülmüştür. Ayrıca sirotik hastaların da çalışmaya dahil edilmiş olması bir başka neden olarak

akla gelmiştir. Çalışmamızda her iki proteaz inhibitörü ile tedavide, yan etkilere bağlı olarak tedavinin yarıda bırakılma oranları birbirine benzer bulunmuştur. Tedavi uyumsuzluğunun KVC oranlarını yan etkilerden daha ön planda etkilediği düşünülmüştür.

Hastaların üçlü tedavi ile elde edilen KVC oranlarının daha önce aldıkları standart PegIFN/RBV tedavisine verdikleri cevaba göre değiştiği belirtilmiştir. Özellikle daha önceki tedaviye yanıtız veya kısmi yanıtız olan HCV RNA viral yükü yüksek hastalar ve ileri derecede karaciğer fibrozisi bulunan hastaların tedavisi zordur^(1,7,28).

Çalışmamızda KVC elde edilen hastaların daha önce aldıkları standart PegIFN/RBV tedavisine yanıtları incelendiğinde; altısı (% 42.8) nüks, dördü (% 28.6) kısmi yanıtız, dördü (% 28.6) cevapsız olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Kömür ve ark.⁽²¹⁾'nin çalışmasında KVC oranları önceki aldıkları standart tedaviye cevaplarına bağlı olarak değişmemiştir.

PegIFN/RBV tedavisi ile ek olarak BOC içeren üçlü kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda anemi, tat alma bozukluğu, kuru cilt ve döküntü en sık gözlenen yan etkiler olmuştur⁽¹⁴⁾. BOC grubunda çalışmamızda en sık gözlenen yan etkiler halsizlik, kuru cilt, bulantı, anemi ve nötropeni olmuştur. Poordad ve ark.⁽²⁷⁾ çalışmasında tat alma bozukluğunu % 40 oranında bildirmişlerdir. Daha önce yapılan çalışmalarda BOC kullanımı ile tat alma bozukluğu TVR'e göre daha sık saptanmıştır^(2,27). Çalışmamızda BOC alan grupta beş hastada (% 45.5) tat alma bozukluğu bulunmuştur.

PegIFN/RBV tedavisi ile ek olarak TVR içeren üçlü kombinasyon tedavisi karşılaştırıldığı Jacobson ve ark.⁽¹⁸⁾ ile McHutchison ve ark.⁽²³⁾'nin çalışmalarında TVR içeren tedavide döküntü, kaşıntı, gastrointestinal yakınmalar ve anemi PegIFN/RBV tedavisine göre % 10 daha sık saptanmıştır. Çalışmamızda TVR alan grupta kaşıntı (% 72.7), bulantı (% 72.7) ve anemiye (% 90.9) sık rastlanmıştır. Ancak döküntü sadece bir (% 9.09) hastada gözlenmiştir.

Dermatolojik yan etkiler (kaşıntı, döküntü ve anorektal rahatsızlık gibi) diğer çalışmalarla uyumlu olarak TVR içeren üçlü kombinasyon tedavisi grubunda daha sık görülmüştür^(16,18,23,32). Kuru cilt yakınması oranı BOC ve TVR grupla-

rında benzer oranlarda bulunmuştur. Klujszo ve ark.⁽²⁰⁾'nın çalışmasında ise döküntü, hem BOC hem de TVR ile benzer oranlarda saptanmıştır (TVR ile % 28, BOC ile % 21), kaşıntı ise TVR grubunda daha çok saptanmıştır. (TVR ile % 36, BOC ile % 27), anorektal rahatsızlık ise % 20 oranında sadece TVR grubunda görülmüştür.

Kullanıma giren proteaz inhibitörü eklenmiş üçlü tedavi rejimlerinin etkinliği standart tedaviye göre daha üstün olsa da, daha fazla yan etki ve artmış sayıda tablet alımı gibi sebeplerle tedavi uyumu sıkıntılıdır. Üçlü kombinasyon tedavileri, ülkemizde sıklıkla üçüncü basamak hastanelerde uygulanmaktadır. Ancak bu çalışmada yan etki sıklığındaki yükseklik, kompleks şemalar ve ilaç ilaç etkileşimlerine rağmen her hastanın üçüncü basamak bir merkeze ulaşma imkanının olmadığı göz önüne alınarak, yakın hasta takibi ile ikinci basamak bir hastanede verilmiştir. Çalışmanın tek merkezli olması nedeniyle vaka sayılarımız az olsa da bulgularımız hastalar ve klinisyenler için ikinci basamakta üçlü kombinasyon tedavisi başlama da yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Aygen B, Yıldız O, Akhan S, Çelen MK ve ark. Retreatment of chronic hepatitis C infection with telaprevir: preliminary results in Turkey, *Balkan Med J* 2015;32(3):266-72.
<http://dx.doi.org/10.5152/balkanmedj.2015.15366>
2. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection (HCV RESPOND-2 trial), *N Engl J Med* 2011;364(13):1207-17.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009482>
3. Bertino G, Ardiri A, Proiti M et al. Chronic hepatitis C: this and the new era of treatment, *World J Hepatol* 2016;8(2):92-106.
<http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v8.i2.92>
4. Borcak D, Çağır Ü, Yalçın A. Nevşehir ilinde hepatit C virus genotip dağılımı ile serum alanin aminotransferaz ve kantitatif serum HCV RNA düzeyleri ilişkisi, *ANKEM Derg* 2015;29(1):36-40.
5. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients, *Arch Virol* 2004;149:2115-29.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00705-004-0363-2>
6. Cooper C, Lester R, Thorlund K et al. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis, *QJM* 2013;106(2):153-63.
<http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcs214>
7. Cooper C, Druyts E, Thorlund K et al. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis, *Ther Clin Risk Manag* 2012;8:105-30.
8. Cunningham M, Foster GR. Efficacy and safety of telaprevir in patients with genotype 1 hepatitis C infection, *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5(2):139-51.
<http://dx.doi.org/10.1177/1756283X11426895>
9. Çakaloğlu Y. Kronik C hepatitisi tedavisi 2012, direk etkili antiviral ajanlarla sağlananlar, *ANKEM Derg* 2012;26(Ek 2):135-43.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection, *J Hepatol* 2014;60:392-420.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.003>
11. European Association for the Study of the Liver. Recommendations on treatment of hepatitis C 2015, *J Hepatol* 2015;63:199-236.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>
12. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB et al. 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, *Hepatol* 2011;54(4):1433-44.
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24641>
13. González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C, *World J Gastroenterol* 2016;22(4):1421-32.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1421>
14. Habersetzer F, Leboeuf C, Doffoël M, Baumert TF. Boceprevir and personalized medicine in hepatitis C virus infection, *Pharmgenomics Pers Med* 2012; 5:125-37.
15. Hepatitis C guidance. AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus, *J Hepatol* 2015; 62(3):932-54.
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.27950>
16. Hézode C, Fontaine H, Dorival C et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 Infection and Cirrhosis, *Gastroenterol* 2014;147(1):132-42.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.051>
17. Hofmann WP, Zeuzem S. A new standard of care for the treatment of chronic HCV infection, *Nat*

- Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(5):257-64.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2011.49>
18. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection (ADVANCE atudy), *N Engl J Med* 2011;364(25):2405-16.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1012912>
19. Kabaçam G, Önder FÖ. Hepatit C enfeksiyonu tedavisinin bugünü ve yarını, *Güncel Gastroenteroloji* 2013;17(3):225-31.
20. Kłujczo CE , Parcheta P, Zarębska-Michaluk D. Dermatologic adverse events of protease inhibitor-based combination therapy in patients with chronic hepatitis C, *J Dermatol Case Rep* 2014 31;8(4):95-102.
21. Kömür S, Kurtaran B, Inal AS et al. Telaprevir experience from Turkey, *Hepat Mon* 2015;15(2):e25639.
<http://dx.doi.org/10.5812/hepatmon.25639>
22. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial, *Lancet* 2001;358(9286):958-65.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06102-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06102-5)
23. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC et al and PROVE1 study team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection, *N Engl J Med* 2009;360(18):1827-38.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806104>
24. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection, *N Engl J Med* 2009;361(6):580-93.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808010>
25. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection, *N Engl J Med* 2010;362(14):1292-303.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0908014>
26. Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis, *J Clin Pharm Ther* 2014;39(1):14-24.
<http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12106>
27. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection (SPRINT-2 trial), *N Engl J Med* 2011;364(13):1195-206.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1010494>
28. Poynard T, Colombo M, Bruix J et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy, *Gastroenterol* 2009;136(5):1618-28.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.039>
29. Roujeau JC, Mockenhaupt M, Tahan SR et al. Telaprevir-related dermatitis, *JAMA Dermatol* 2013;149:152-8.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.938>
30. Smith DB, Bukh J, Kuiken C et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource, *J Hepatol* 2014;59(1):318-27.
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.26744>
31. Thompson A, Patel K, Tillman H, McHutchison JG. Directly acting antivirals for the treatment of patients with hepatitis C infection: a clinical development update addressing key future challenges, *J Hepatol* 2009;50(1):184-94.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.10.011>
32. Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection (REALIZE study), *N Engl J Med* 2011;364(25):2417-28.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1013086>