



HCV Olgu Sunumu

Prof.Dr.Sıla Akhan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Genotype Distribution of Hepatitis C virus in the Kocaeli City, Turkey

- 2004-2010 yıllarında 352 hasta
- %12 1a %3 2a
- **%76 1b** %1 2b
- %4 1c %1 3a
- %1 1a/1b %2 4a
- %1 1b/1c %0,2 5a

Genotype	HCV RNA (GMT - IU/ml)
1a	5 720 000
1b	5 200 000
1c	2 087 000
1a/1b	1 550 000
1b/1c	180 350
3a	2 672 000
4a	1 347 000



HCV replikasyonu

Virus replikasyon sırasında hücre
nükleusuna uğramaz

**HBV ve HIV'den farklı olarak tam
eradikasyon bu sayede
gerçekleşmektedir**



Hangi hasta nasıl tedavi edilecek ?

- Naif daha önce tedavi görmemiş hasta
- Pegile interferon +ribavirin ile başarısız
- Telaprevir/boseprevir ile başarısız

Yeniler

NS3/4 Proteaz inhibitörleri

-previr

NS5A inhibitörleri

-asvir

NS5B polimeraz inhibitörleri

-buvir

NS3/4 Proteaz inhibitörleri

- **Telaprevir**
- **Boseprevir**
- **Diğerleri**
 - **Asunaprevir**
 - **Grazoprevir**
 - **Simeprevir**
 - **Faldaprevir**
 - **Paritaprevir**

NS5A inhibitörleri

NS5A membranla ilişkili fosfoprotein olup, virus yaşam siklusunda bulunur

Daklatasvir

Ledipasvir

Ombitasvir

Elbasvir

Bütün genotiplere etkili, diğer DAA ile sinerjistik

NS5B polimeraz inhibitörleri

Nükleosid analogları

– **Sofosbuvir**

Yüksek genetik bariyer
Bütün genotiplere etkili

Non-nükleosid analogları

- **Dasabuvir**
- **Beklabuvir**

Düşük genetik bariyer
Genotipe bağımlı



HCV NS3 inhibitors resistance mutations in the telaprevir started Turkish patients with chronic HCV

M. Sayan¹, S. C. Akhan², B. Aygen³, S. Tekin Koruk⁴, R. Mistik⁵, N. Demirtürk⁶, O. Ural⁷; 1Kocaeli University, Clinical Laboratory, Kocaeli, IZMIT/TR, 2Kocaeli University, Infectious Diseases, Izmit, Kocaeli/TR, 3Medical School of Erciyes University, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kayseri/TR, 4Harran University, Sanliurfa/TR, 5Uludag University, Bursa/TR, 6Medical School of Kocatepe University, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Afyon/TR, 7Selcuk University, Konya/TR

Characteristics	Study group
Gender, M/F, n(%)	12 (33%) / 24 (66%)
Age, median (range)	56.6 (25 - 76)
HCV RNA load, median (range), IU/ml	4.2+E7 (33+E2 - 10+E9)
HCV genotype, n(%)	1b; 35 (97.2) 1a; 1 (2.8)
ALT, median (range), U/L	67 (16 - 202)
AST, median (range), U/L	49.7 (8 - 116)
NS3 inhibitors resistance, n(%)	Telaprevir; 3 (8.3) Boceprevir; 1 (2.8)
NS3 inhibitors resistance mutation	Telaprevir T54S L155I I132V Boceprevir R109K
NS3 inhibitors resistance mutation fold change (fold change cutoff: 1.2)	T54S; 1.9 L155I; 4.3 - 16.4 I132V; 1.8 R109K; 1.2

Üçlü tedaviye başlamadan 36 hastanın %8,3'ünde telaprevir %2,8'inde boseprevir direnci saptandı

Sayan et.al. ICID, 2014; Cape town

**Direkt etkili ajanların hiçbirisi tek başına kullanılamıyor.
Direnç gelişimi açısından kötüden iyiye doğru sıralarsak
hangisi doğru olur?**

- A. Telaprevir-Ombitasvir-Sofosbuvir
- B. Boseprevir-Sofosbuvir-Ledipasvir
- C. Paritaprevir-Dasabuvir-Sofosbuvir
- D. Daklatasvir-Dasabuvir-Sofosbuvir

Yeni ajanlara genel bakış...

Direkt Etkili Antiviraller

	1. Jenerasyon PI (Telaprevir, Boseprevir)	2. Jenerasyon PI (Simeprevir, Paritaprevir, Asunaprevir)	1. Jenerasyon NS5A İnhibitörleri (Ledipasvir, Ombitasvir, Daklatasvir)	2. Jenerasyon NS5A inhibitörleri	NS5B nükleotid Analogları (Sofosbuvir)	NS5B non nükleotid İnhibitörleri (Dasabuvir)
Etkinlik						
Direnç Profili						
Pangenotipik etki						
Yan etkiler						
İlaç-ilaç etkileşimleri						



Kötü profil



Orta profil



İyi profil

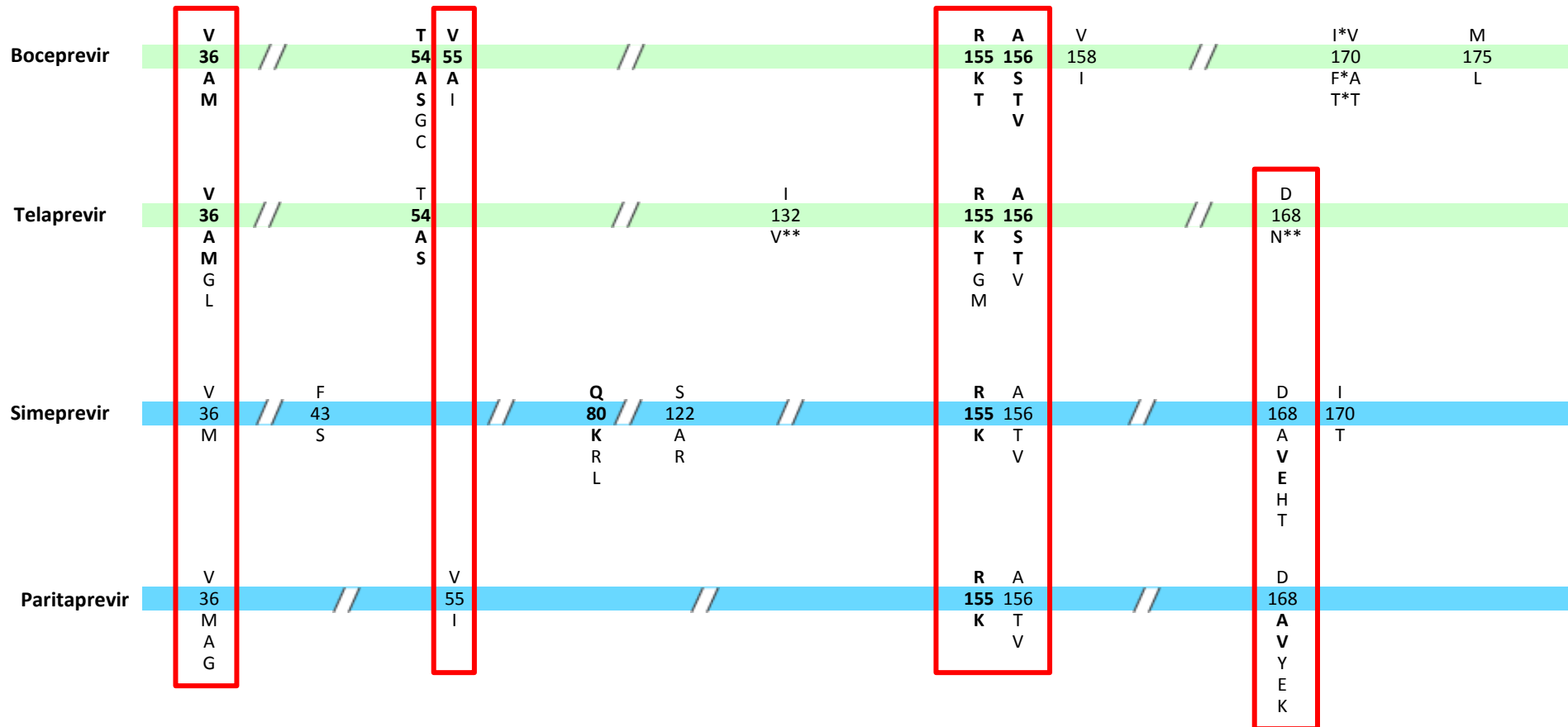
Genotip 1'de NS5A inhibitörlerinin direnç profilleri

Emergent Resistance-Associated Variants							
Drug	L28 X	M28 X	Q30 X	L31 X	H/Q 54X	H58 X	Y93 X
Ledipasvir		✓ (T/V)	✓ (R/H/K/L)	✓ (V/M/I)			✓ (H or N)
Daclatasvir		✓ (T)	✓ (E/H/R)	✓ (M)			✓ (C/H/N)
Ombitasvir	✓ (T)	✓ (A/T/V)	✓ (E/K/R)	✓ (F/V)	✓ (Y)	✓ (D/P/R)	✓ (C/H/N)

Mavi renkte olan mutasyonlar >100 kattan fazla duyarlılıkta azalmayı göstermektedir

Harvoni SmPC, Nov 2014
Daclatasvir SmPC, Sept 2014
Viekirax, Jan 2015
Wong et al, AAC, Dec 2013
Fridell et al, AAC, Sept 2010
Krishnan et al, AAC, Feb 2015

NS3/4 Proteaz inhibitörlerinin direnç profilleri



Bolded type under the amino acid (AA) position number represents the key mutations that are clearly associated with virologic failure and result in a resistant phenotype. A single asterisk indicates that the majority of mutations seen in HCV GT 1a are I170F/T substitutions in which I is the consensus AA. The majority of mutations seen in HCV GT 1b are V170A/T, in which V is the consensus AA. Double asterisks indicate variants rarely seen *in vivo* and of unclear clinical significance. These variants are most frequently seen in combination with other resistance-associated mutations.

58 yaşımda kadın hasta

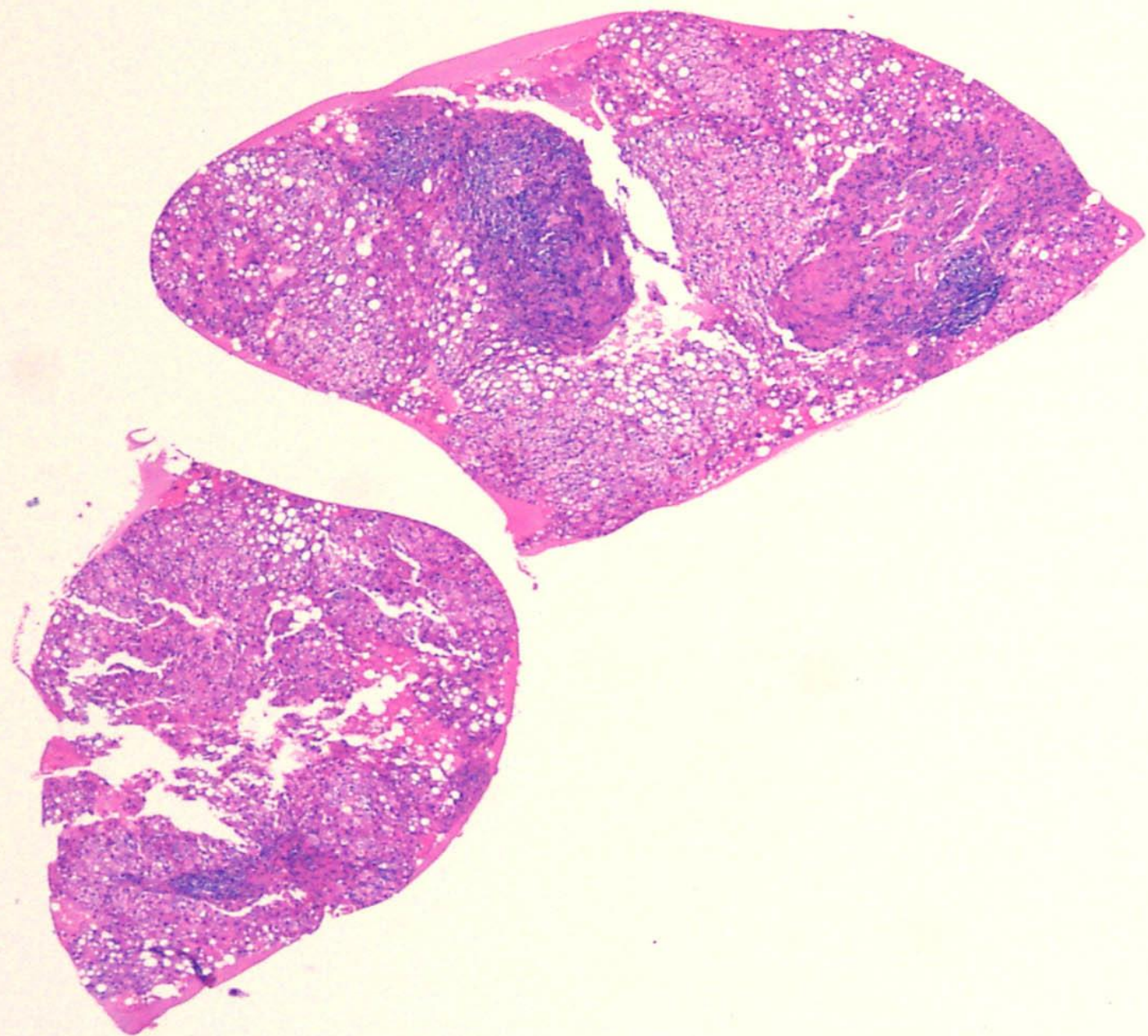
2006 yılında anti HCV pozitif, ALT ve AST normal sınırlarda olan hastada HCV RNA pozitif

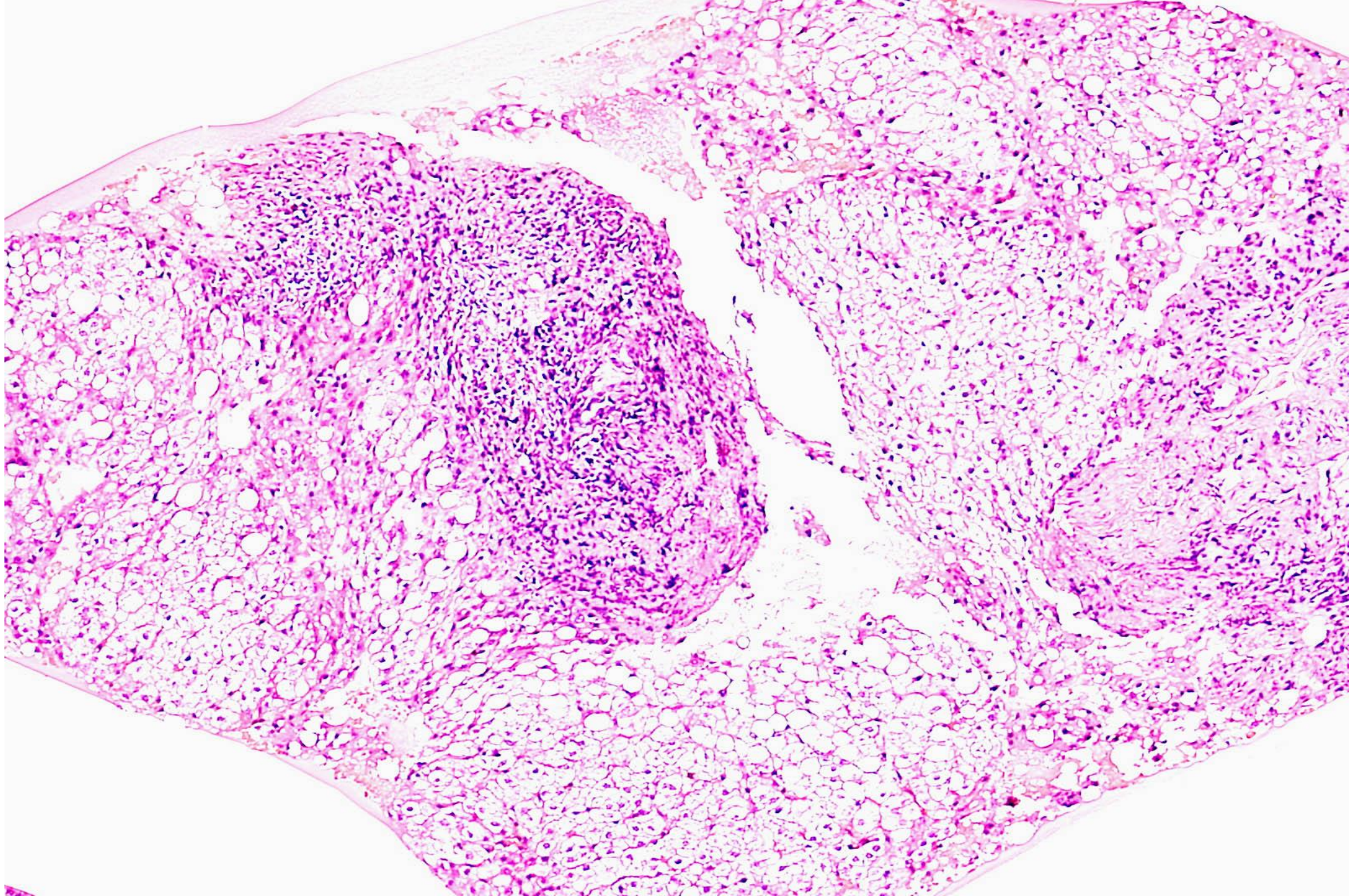
IL28B CT

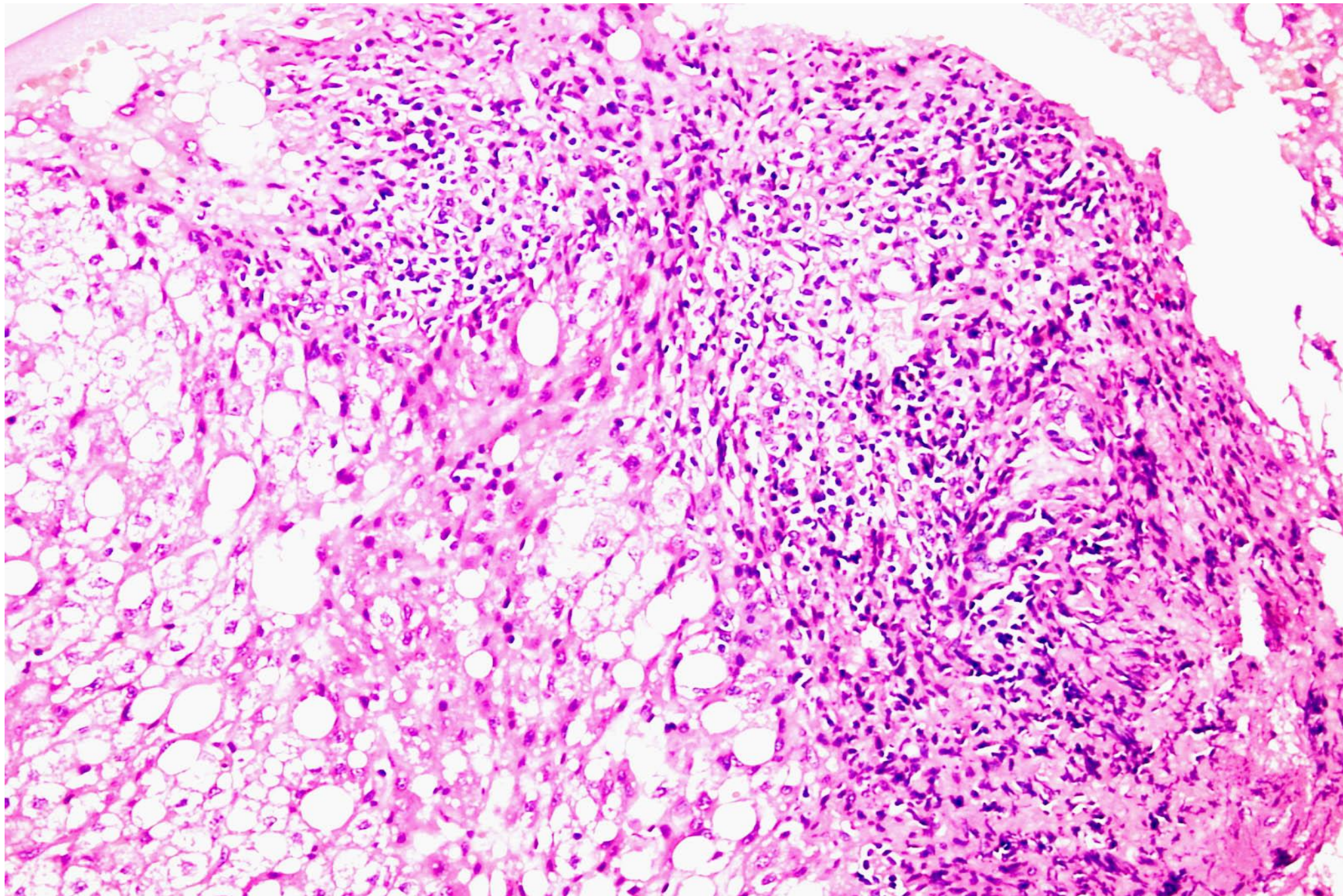
Hastada diabetes mellitus tip II vardı; 1.60 boy, 85 kg

**HCV RNA pozitif devam eden hastaya
karaciğer biyopsisi yapıldı**









Biyopsi slaytları hangi evre olduğunu düşündürüyor?

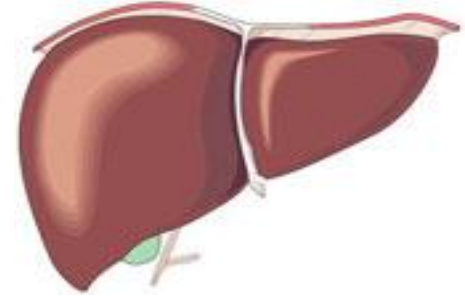
A. Aktivite indeksi 0-3; fibroz yok

B. Aktivite indeksi 3-6; fibroz 1-2

C. Aktivite indeksi $6 <$; fibroz 3-4

D. Sirotik

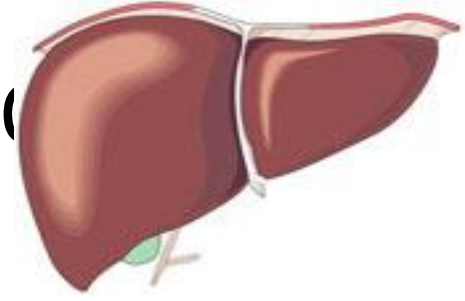
ISHAK TARAFINDAN MODİFİYE EDİLEN KNODELL SKORLAMASI



PORTAL YANGI

Yok	0
Bazı yada tüm portal alanlarda hafif	1
Bazı yada tüm portal alanlarda orta	2
Tüm portal alanlarda orta/belirgin	3
Tüm portal alanlarda belirgin	4
	2

ISHAK TARAFINDAN MODİFİYE EDİLEN KNO SKORLAMASI



NOKTASAL LİTİK NEKROZ, APOPTOZ FOKAL İNFLAMASYON

Yok

0

10'luk büyütmede <2

1

10'luk büyütmede 2-4

2

10'luk büyütmede 5-10

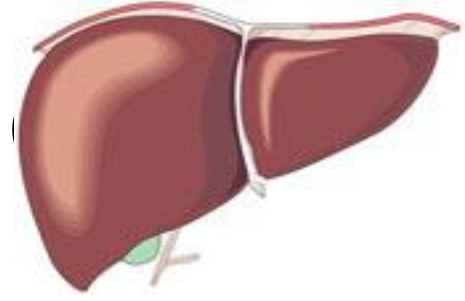
3

10'luk büyütmede >10

4

2+0=2

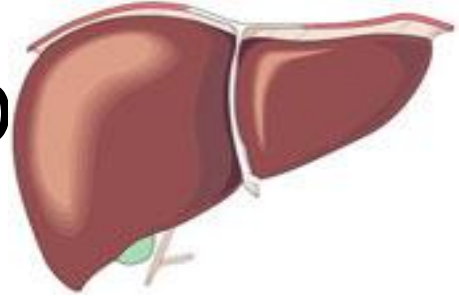
ISHAK TARAFINDAN MODİFİYE EDİLEN KNOX SKORLAMASI



PERİPORTAL PERİSEPTAL İNTERFACE HEPATİTİS

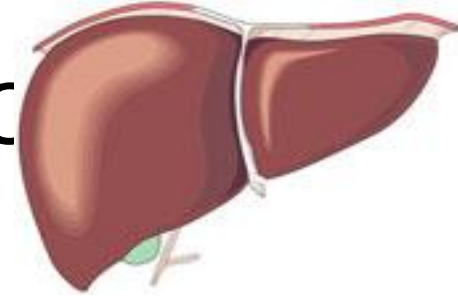
Yok	0
Hafif (fokal birkaç portal alanda)	1
Hafif orta (portal alanların çoğunda)	2
Orta (çevrede devamlı <%50 portal alan yada septada)	3
Ağır (çevrede devamlı >%50 portal alan yada septada)	4
	2+1=3

ISHAK TARAFINDAN MODİFİYE EDİLEN KNO SKORLAMASI



KONFLUENT NEKROZ	
Yok	0
Fokal	1
Bazı alanlarda zon 3 nekrozu	2
Çoğu alanda zon 3 nekrozu	3
Zon 3 nekrozu + seyrek portoportal portosentral köprüler	4
Zon 3 nekrozu + çok sayıda portoportal portosentral köprüler	5
Panasiner multiasiner nekroz	6
	3

ISHAK TARAFINDAN MODİFİYE EDİLEN KNC SKORLAMASI



FİBROZİS

Yok	0
Bazı portal alanlarda genişleme, ince fibröz septa var/yok	1
Portal alanların çoğunda genişleme, ince fibröz septa var/yok	2
Portal alanların çoğunda genişleme, tek tük porto-portal fibrozis	3
Belirgin porto-portal, porto-sentral fibrozis	4
Belirgin porto-portal, porto-sentral fibrozis, tek tük pseudolobüller	5
Belirgin siroz	6

1

TANI

- **Kronik C hepatiti**
- **GRADE-AKTİVİTE İNDEKSİ $2+0+1+0=3$**
- **STAGE FİBROZİS İNDEKSİ 1**

Prof.Dr.Yeşim Gürbüz'ün slaytları

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD

Birinci Tedavi

Hastaya pegile interferon alfa 2a 180µg/hafta ve ribavirin 1200mg başlandı

Tedavinin 3.ayında HCV RNA negatifleşti



Relaps

48 hafta tedaviyi sorunsuz kullandı

Tedavi sonu HCV RNA negatifti

Tedavi bittikten sonraki 3.ay kontrolünde
HCV RNA pozitifleşti

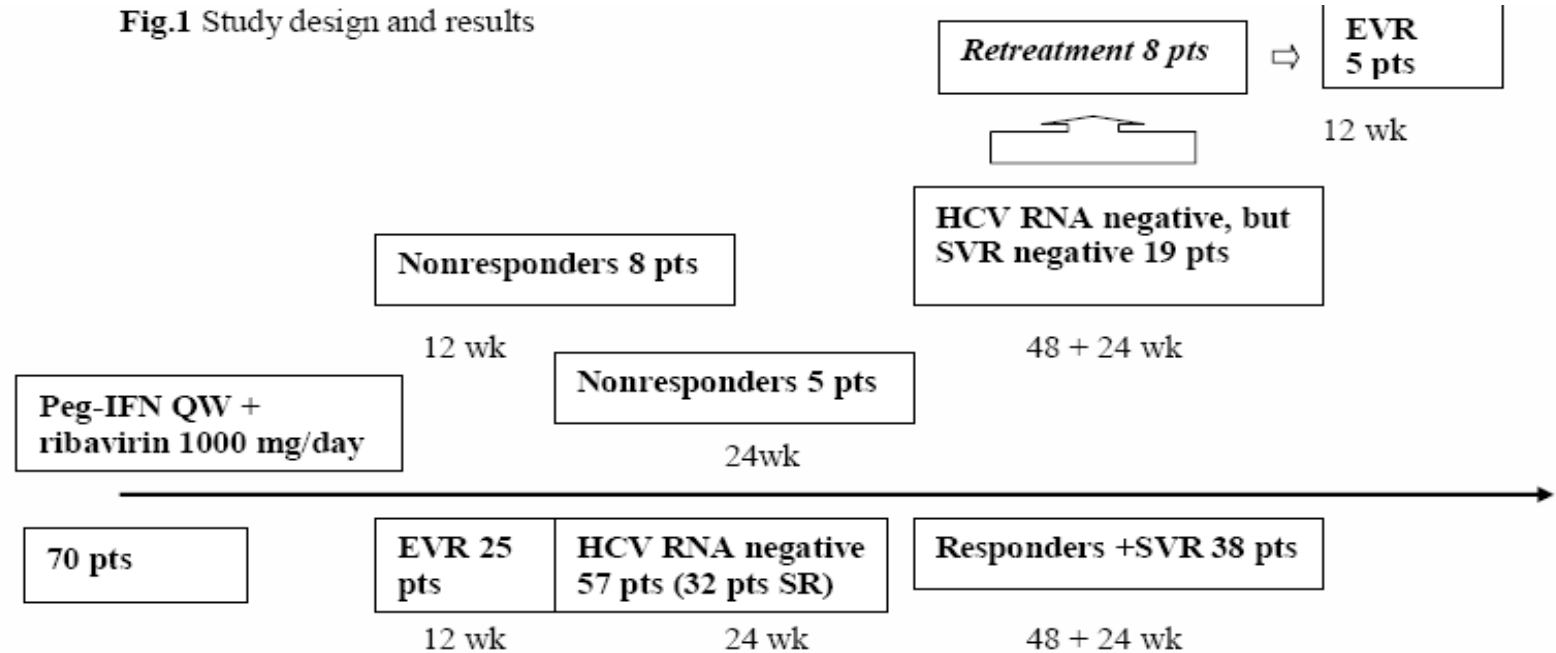


Bu hastaya ikinci kez aynı tedavi verilse şansı ne olur?

- A. %25
- B. %25-50
- C. %50-75
- D. %75<

Pegile interferon + ribavirin ikinci tedavi sonuçları

Fig.1 Study design and results



EVR: early virologic response; SR: slow responders; SVR: sustained viral response



İkinci Tedavi

Hastaya yeniden ikinci kez tedavi pegile interferon alfa 2 b
150 µg ve ribavirin 1200mg ile başlandı

Ancak tedavinin birinci ayında yüzünde döküntülü plak
şeklini alan kızarıklar başladı

Deri biyopsisi yapıldı



Deri Biyopsisi

MAKROSKOPİ : I- Üzerinde 0,2 cm boyutta deri elipsi bulunan 0,2 cm derinliğinde doku parçası. 1/Y

II- Üzerinde 0,2 cm boyutta deri elipsi bulunan 0,3 cm derinliğinde doku parçası. 1/Y BG,SÇO



TANI : I- ALIN, DERİ-PUNCH BİOPSİ: Liken planus ile uyumlu bulgular.

II- BACAĞ, DERİ-PUNCH BİOPSİ:
Ortohiperkeratoz, epidermiste incelme, perivasküler nonspesifik kronik yangı

HCV + Ekstrahepatik Bulgular

HCV ile ilişkili ekstrahepatik bulgular 1990 yılların başında ilk kez tanımlanmış

Kronik hepatit C hastalarının %40-75'i en az bir ekstrahepatik bulgu göstermektedir



HCV + Ekstrahepatik Bulgular

Mekanizması:

Ekstrahepatik doku hücrelerinin HCV tarafından direkt infekte edildiği doğrulanmış bir bilgi olmakla beraber;

çoğu ekstrahepatik bulgunun immünite ile ilişkili mekanizmalara (lenfoproliferatif veya otoimmün) sekonder olduğu düşünülmektedir

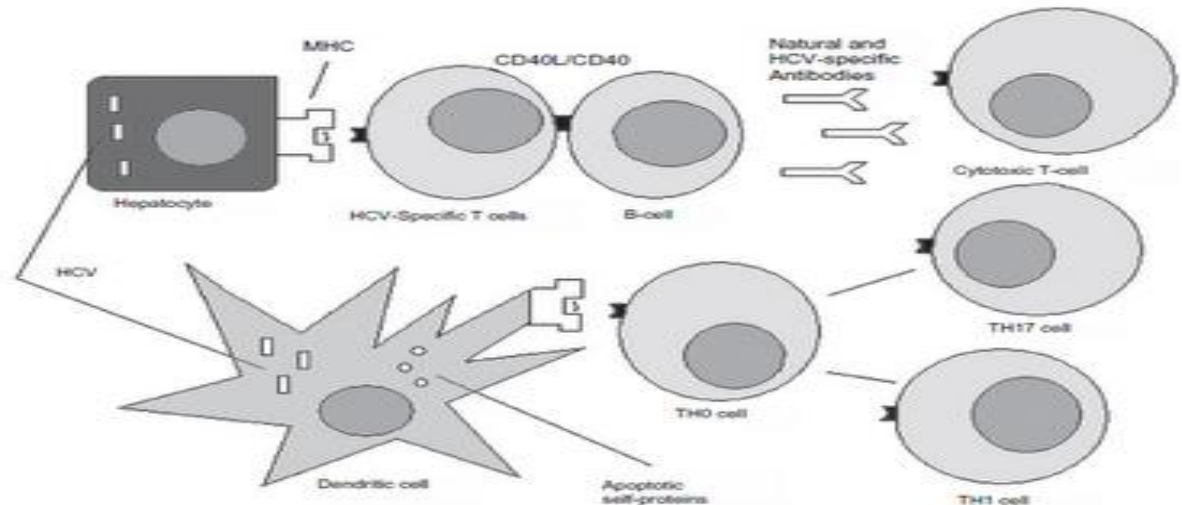


Kronik HCV infeksiyonu

- Humoral immün sistemin regülasyonunu monoklonal ve poliklonal otoantikörlerin kronik antijenik stimülasyon ile artmasına yol açarak bozar
- Anti HCV IgG ve HCV lipoprotein kompleksleri B hücre süperantijenleri gibi rol alıp, romatoid faktör benzeri aktivite ile birlikte non HCV reaktif IgM sentezini indükler

Kronik HCV infeksiyonu

- Bu otoantikorlar vücutta sirkülasyona karışan immüno kompleksler oluşturur
- Küçük ve orta boy damarlarda birikerek kompleman aktivasyonuna yol açarak ekstrahepatik hasar meydana getirir



Aşağıdakilerden hangisi beklenen ekstrahepatik oluşum değildir?

- A. Mikst kriyoglobulinemi
- B. Aplastik anemi
- C. Korneal ülser
- D. Depresyon

Review Article

Morphologic Features of Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection

Huaibin M. Ko, Juan C. Hernandez-Prera, Hongfa Zhu, Steven H. Dikman, Harleen K. Sidhu, Stephen C. Ward, and Swan N. Thung

1. Mikst kriyoglobulinemi

2. Derideki lezyonlar

Porfiria cutanea tarda

Lichen planus

Nekrolitik acral eritem

3. Böbrekteki lezyonlar

Membranöz glomerülonefrit

Diyabetik nefropati

4. Hematolojik bulgular

B hücreli non Hodgkin lenfoma

5. Otoimmün/İnflamatuvar

Tip 2 Diabetes Mellitus

Sialadenit/Sicca Sendrom

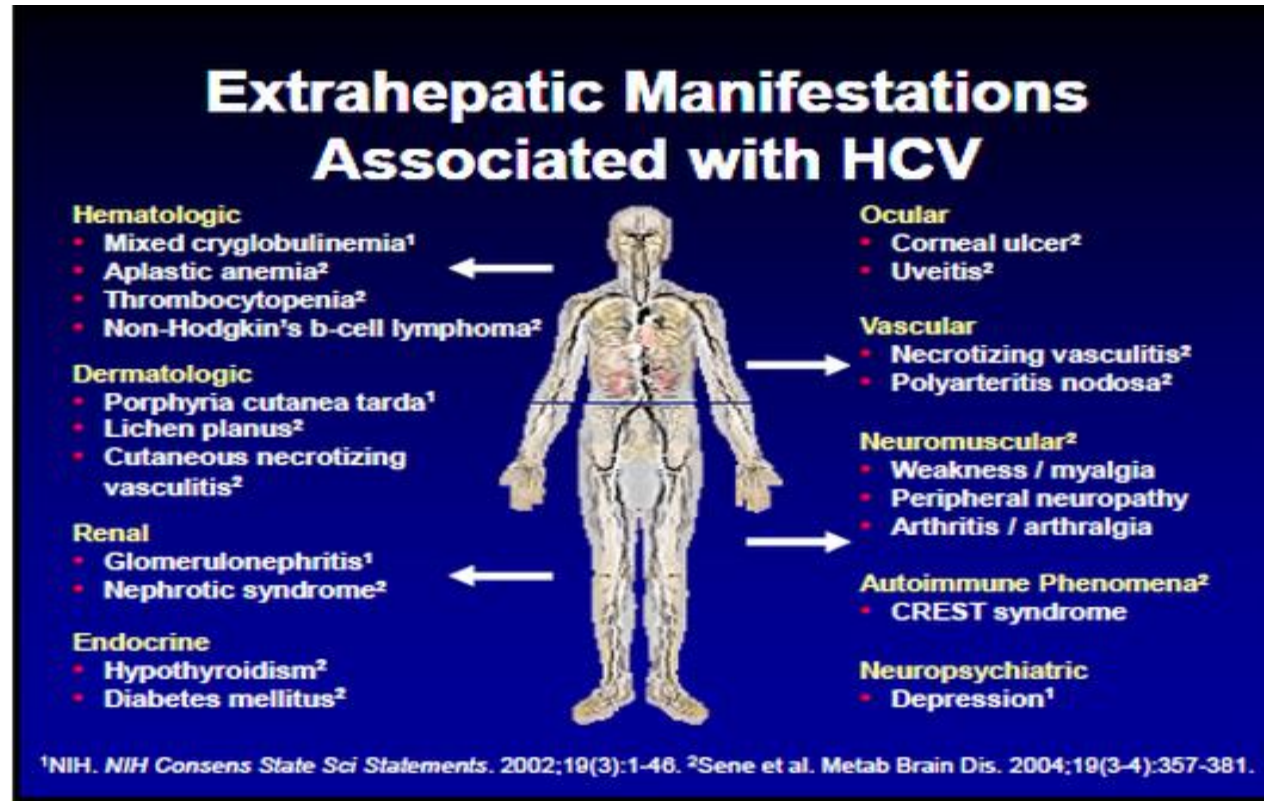
Otoimmün Tiroidit



Lichen planus

Genel popölasyonda da otoimmünite ile ilişkili olarak oldukça sık görülen bir deri lezyonudur

HCV ile infekte kişilerde %16-55'e göre %1-2 gibi oldukça farklı sıklıkta görölmektedir



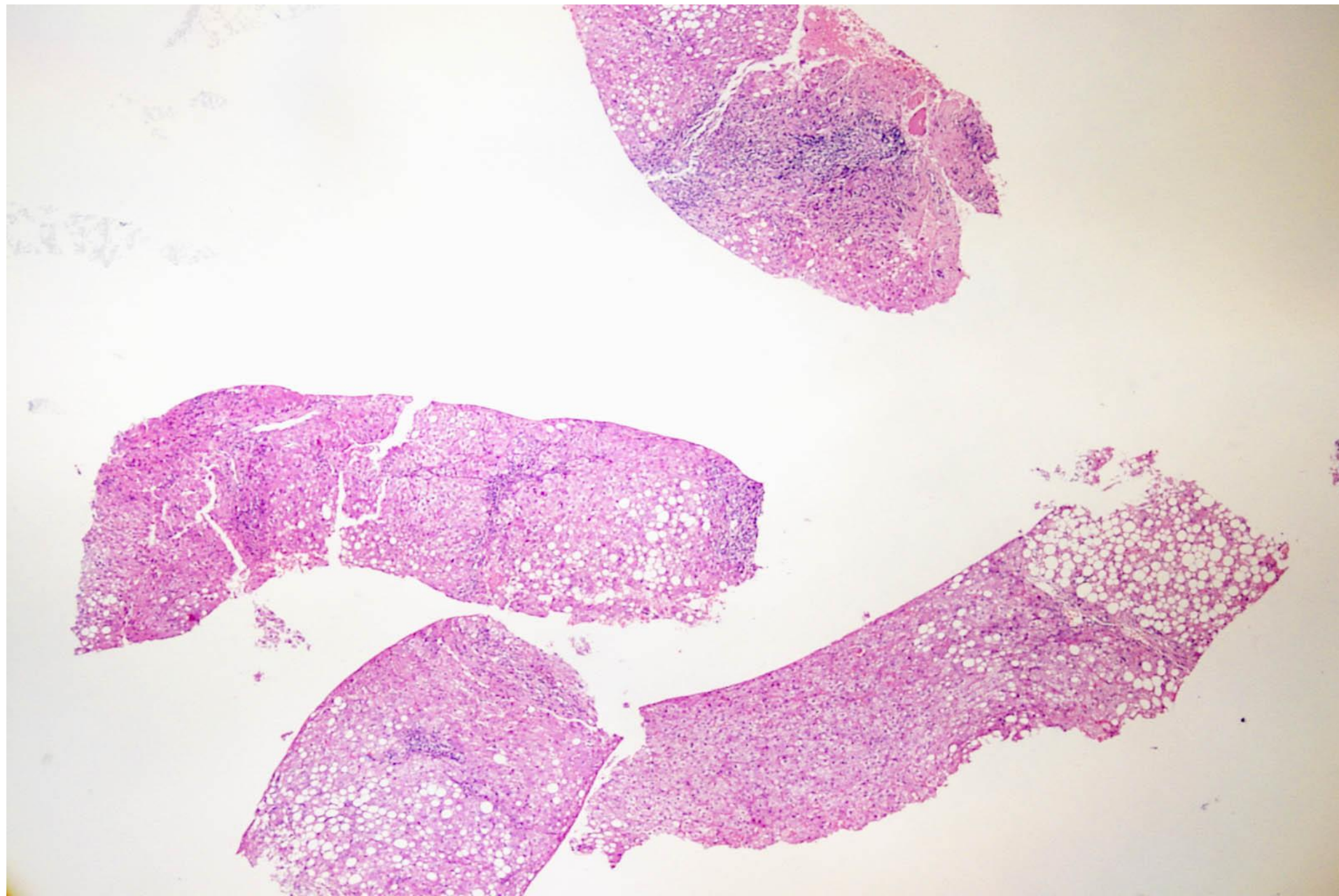
Tarih	10.01.12	06.07.12	03.09.12	07.09.12
	11:41	09:31	11:58	10:00
GLUKOZ(AKS)			82	
ÜREA	34.24		29.96	
BUN	16		14	
KREATİNİN	0.67		0.70	
MDRD(GFR)			95.812	
TOTAL BİLİRUBİN		0.4	0.4	
DİREKT BİLİRUBİN		0.3	0.2	
İNDİREKT BİLİRUBİN		0.10	0.20	
AST (SGOT)	53	52	58	
ALT (SGPT)	53	49	51	
GGT		79	77	
LDH		199	231	
ALKALEN FOSFATAZ		106	90	
AMİLAZ			123	
LİPAZ			17	
TOTAL PROTEİN	7.4	7.5	6.9	
ALBUMİN	3.71	3.85	3.68	
GLOBULİN	3.69	3.65	3.22	
DÜZELTİLMİŞ KALSİYUM				
DÜZELTİLMİŞ SODYUM			136.71	
SODYUM			137	
POTASYUM			4.52	
KLOR				
KALSİYUM				
MAGNEZYUM				
ÜRİK ASİT				
CPK				
CK-MB				
TRİGLİSERİD				
TOTAL KOLESTEROL				
HDL KOLESTEROL				
LDL KOLESTEROL				

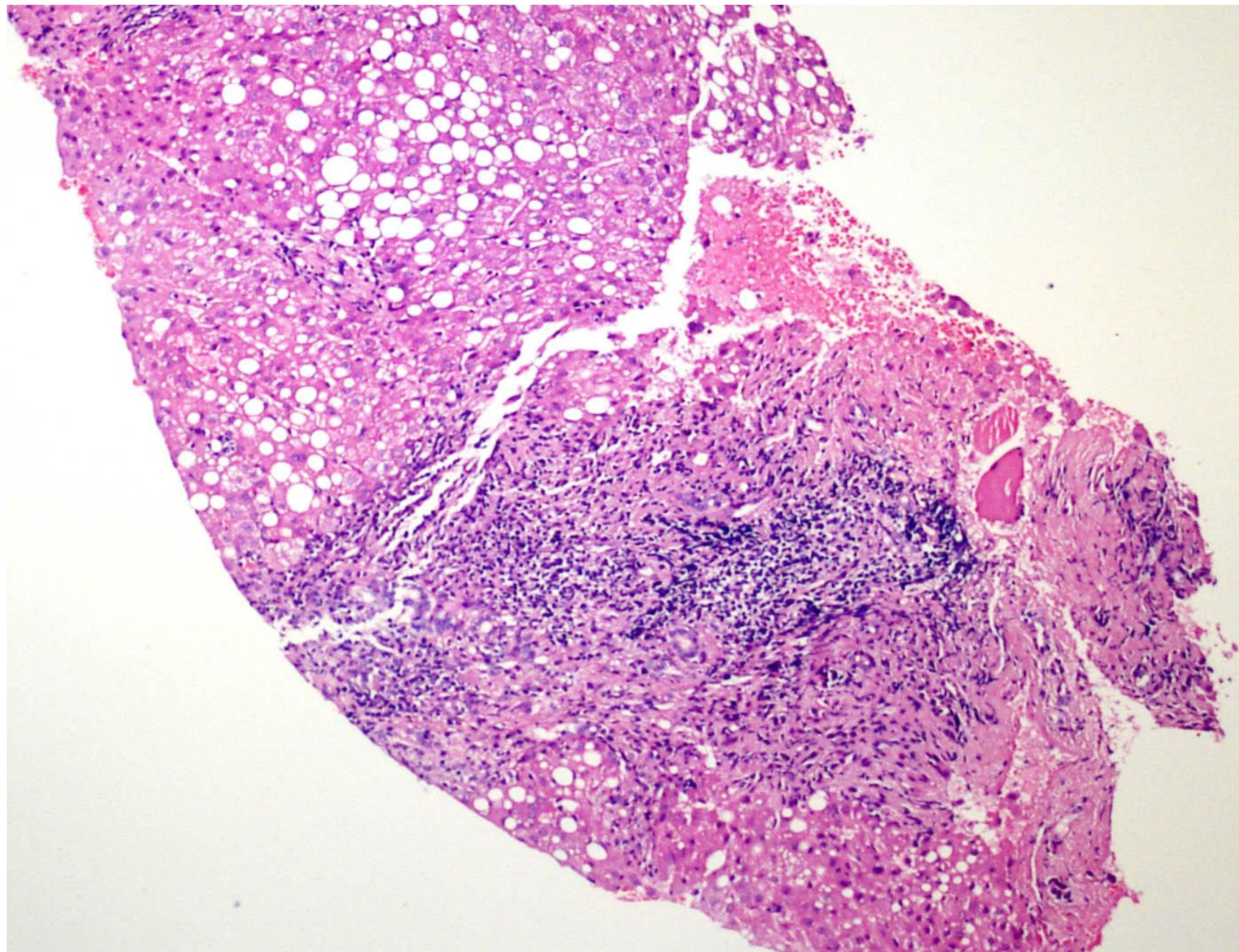
Relaps

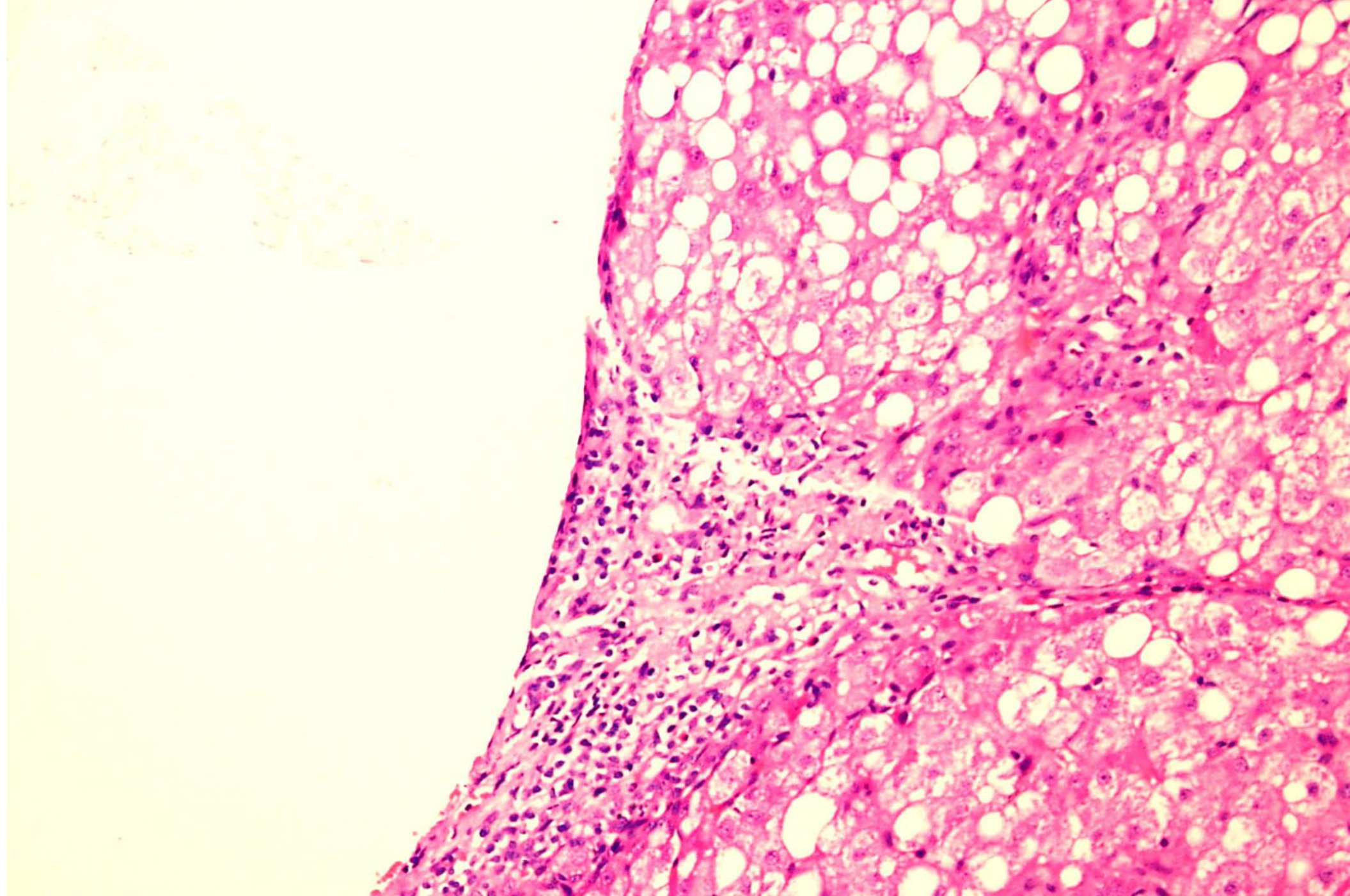
Tarih	04.02.09	06.03.09	22.07.09	21.12.09	04.01.10	04.10.10	25.02.11	25.08.11	10.01.12	06.07.12	03.09.12	07.09.12
	09:30	10:59	09:49	09:47	10:13	10:04	09:44	09:07	11:41	09:31	11:58	10:44
HCV RNA PCR	(+) POZİTİ		(+) POZİTİ	(+) POZİTİ		(+) POZİTİ	(+) POZİTİ	(+) POZİTİ	(+) POZİTİ	(+) POZİTİ	(+) POZİTİ	
HCV VİRUS YÜKÜ (IU/mL)	1490000		2680000	2910000		1310000	823000	324000	769000	880000	689000	
HCV GENOTİPLENDİRME					TİP 1a							
HCV-RNA		NEGATİF										
HIV VİRUS YÜKÜ (IU/mL)											NEGATİF	

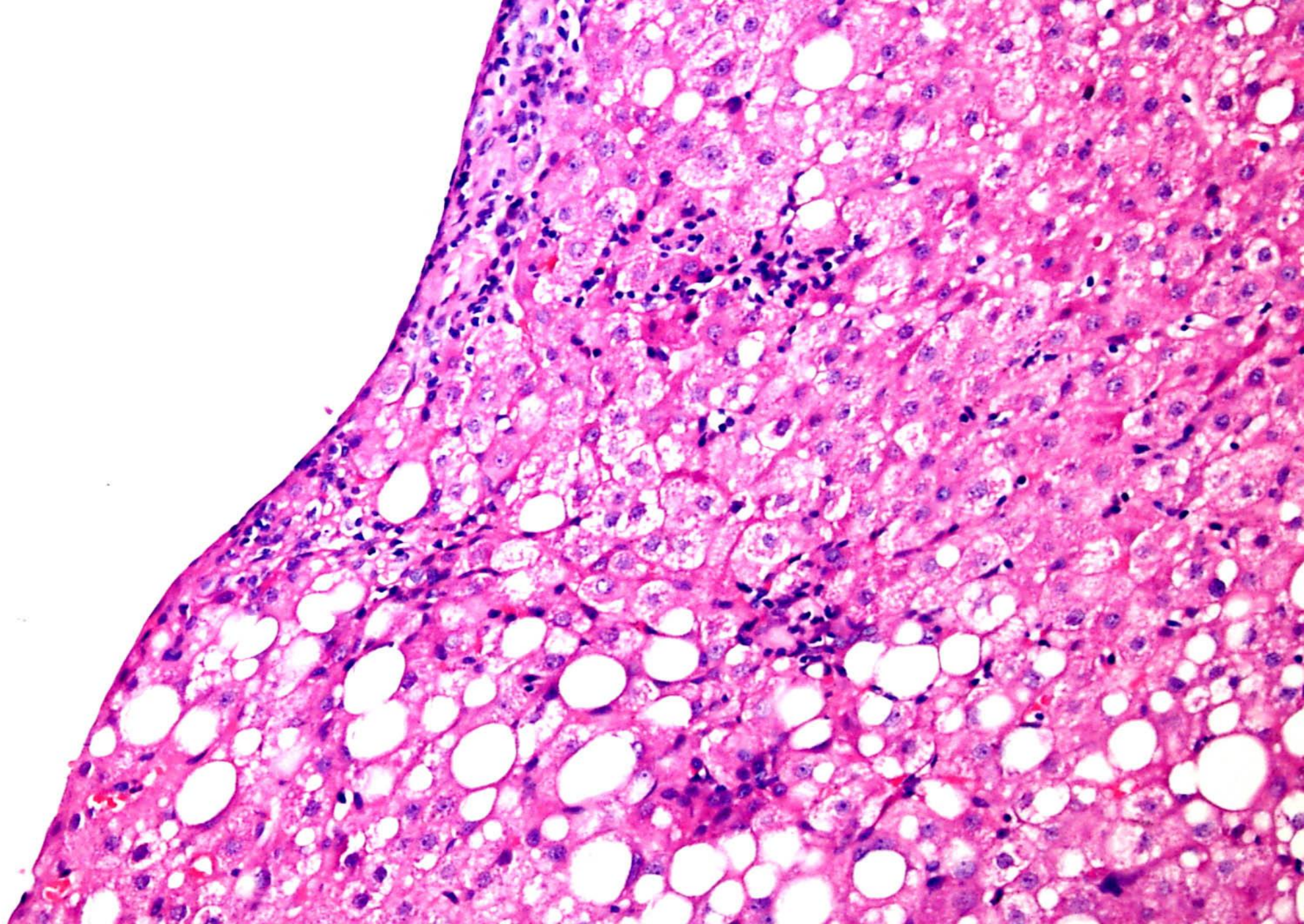
06.09.2012

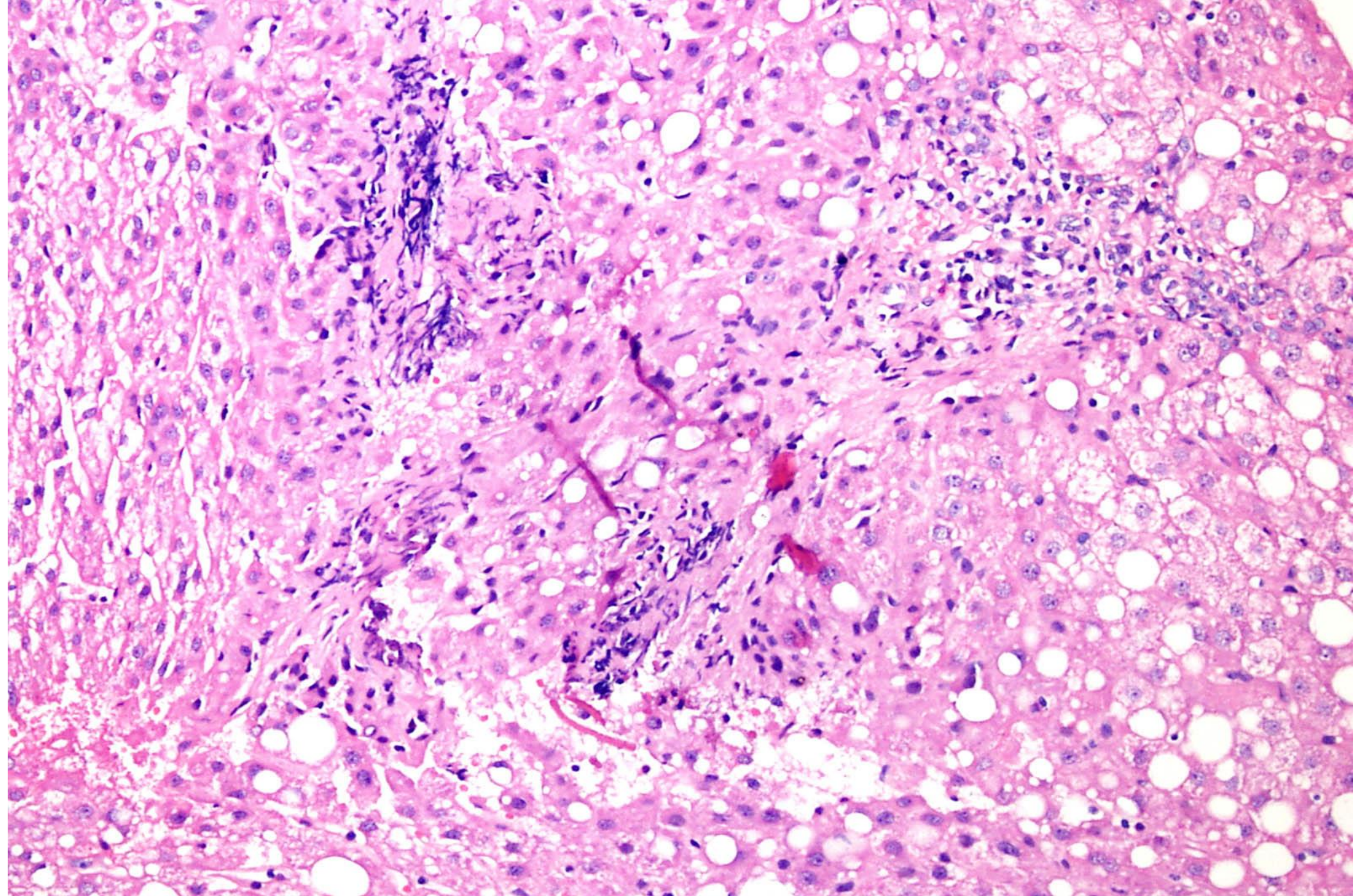
İkinci kez karaciğer biyopsisi yapıldı

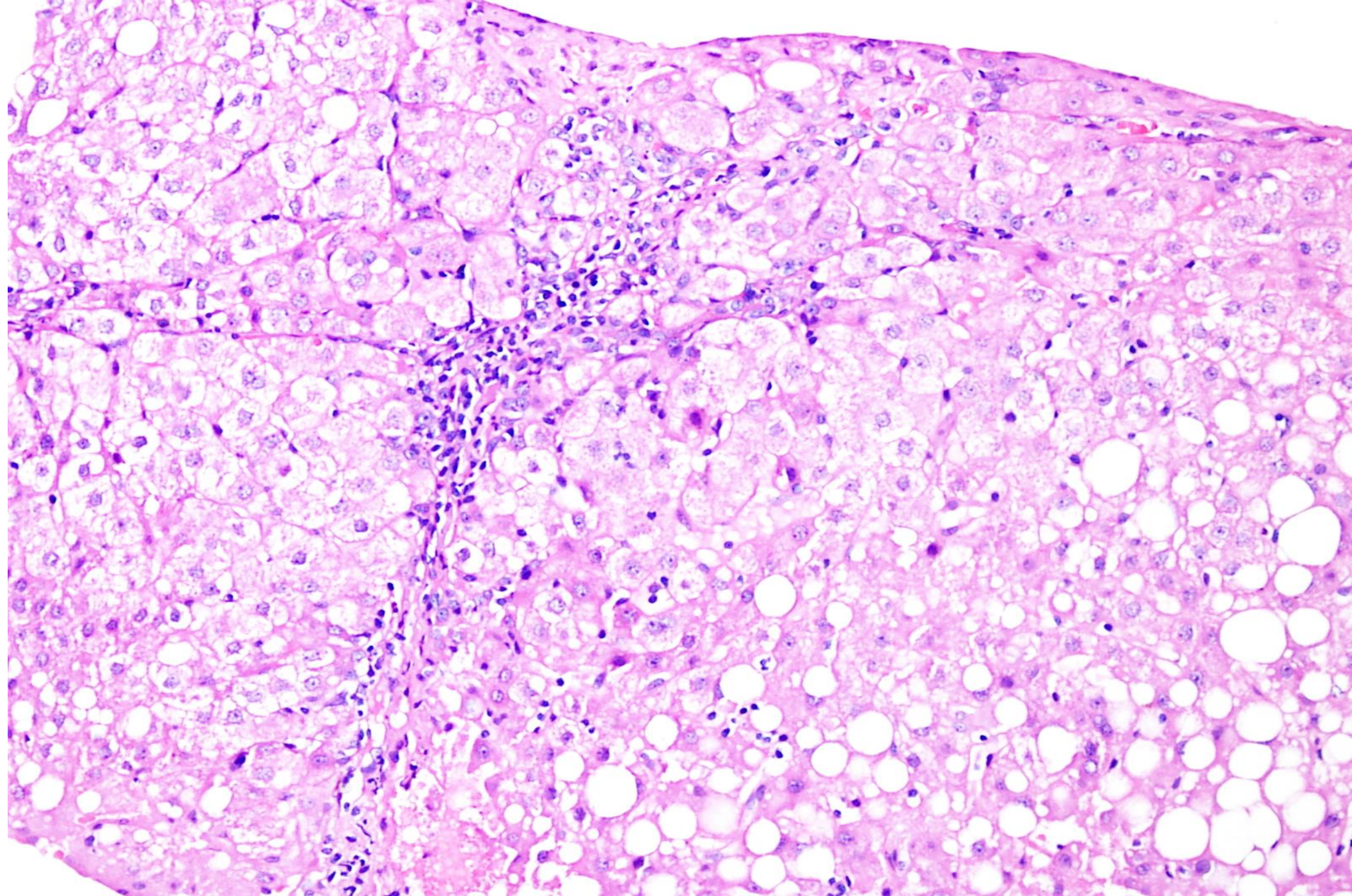


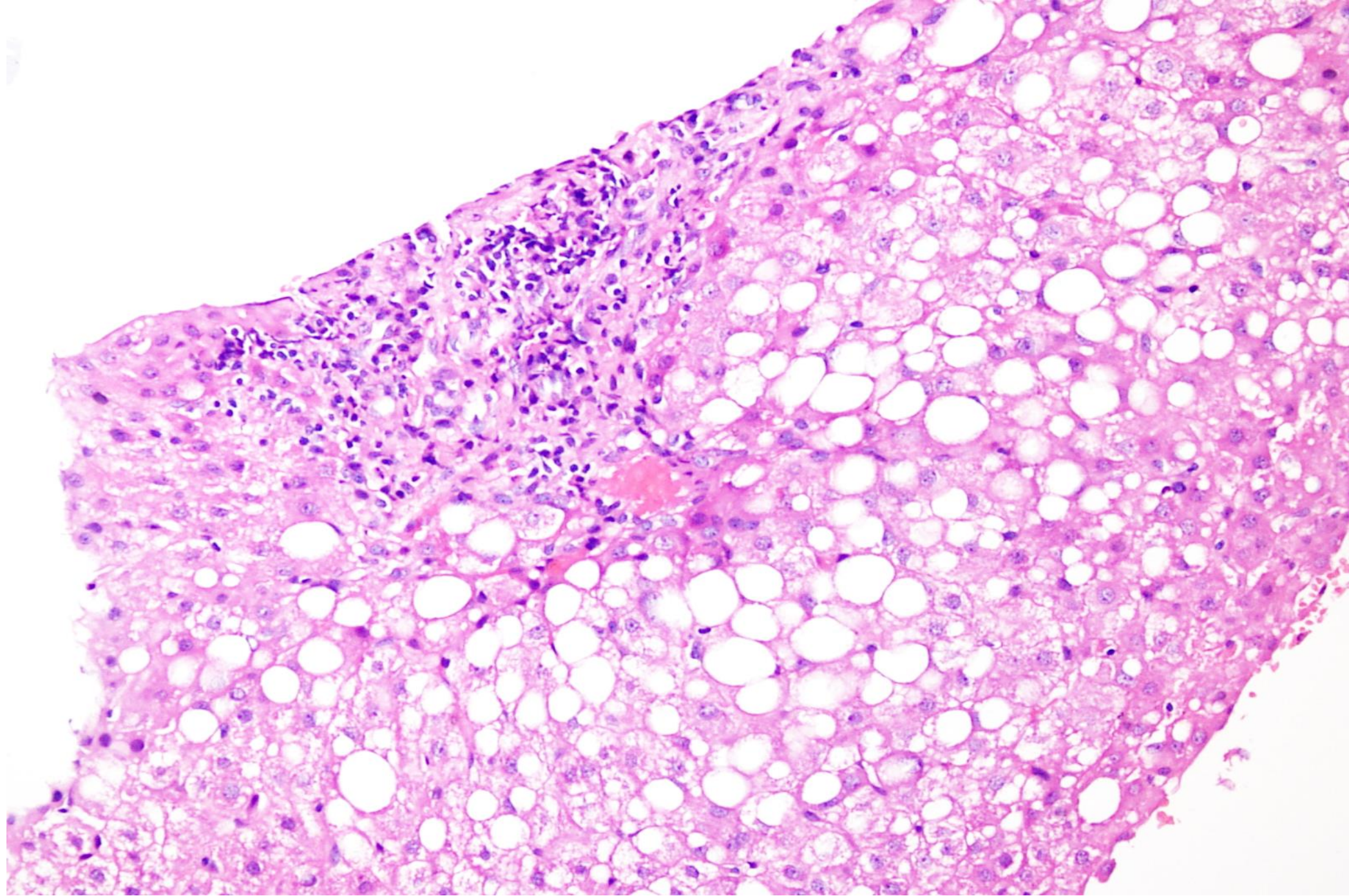


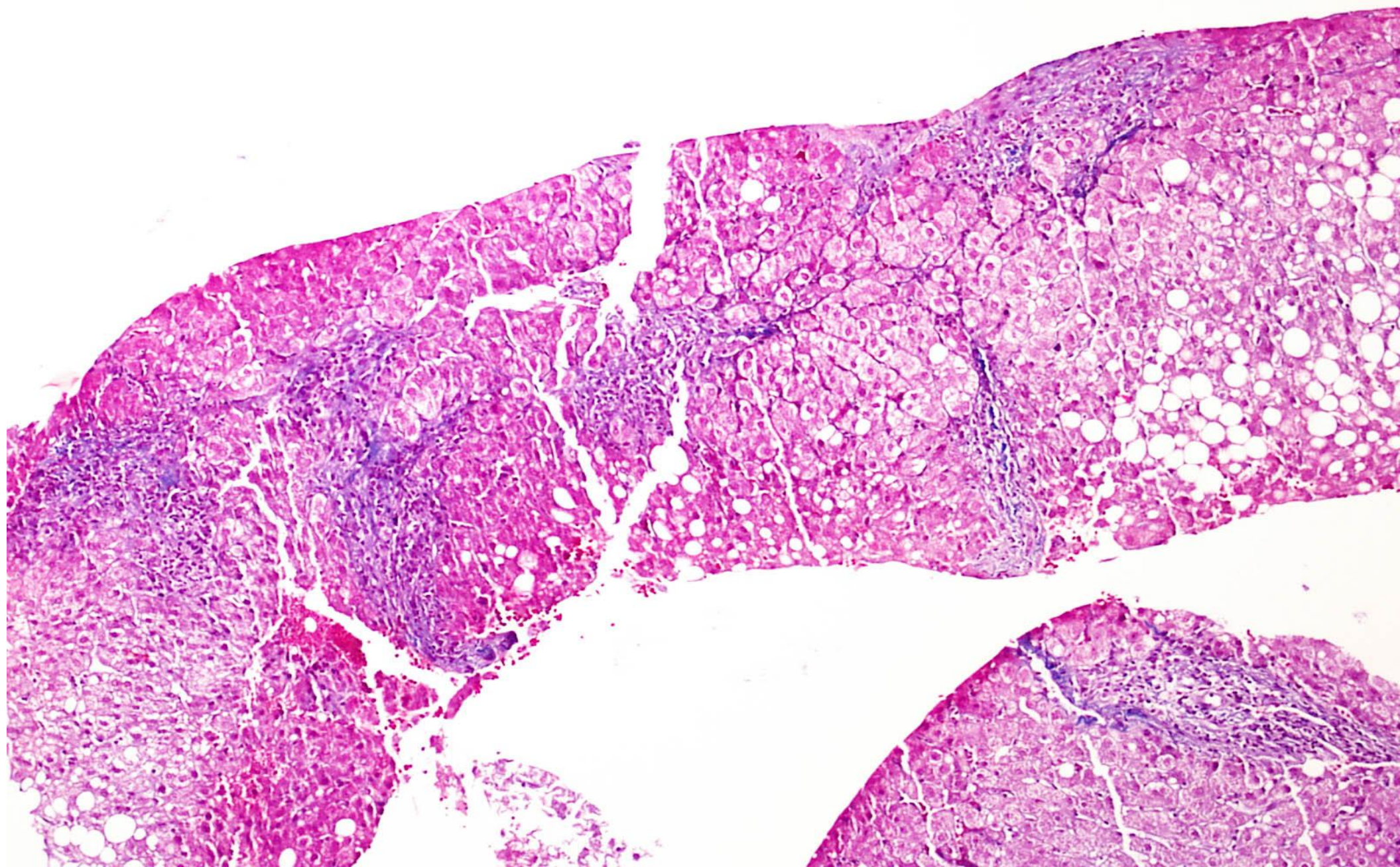


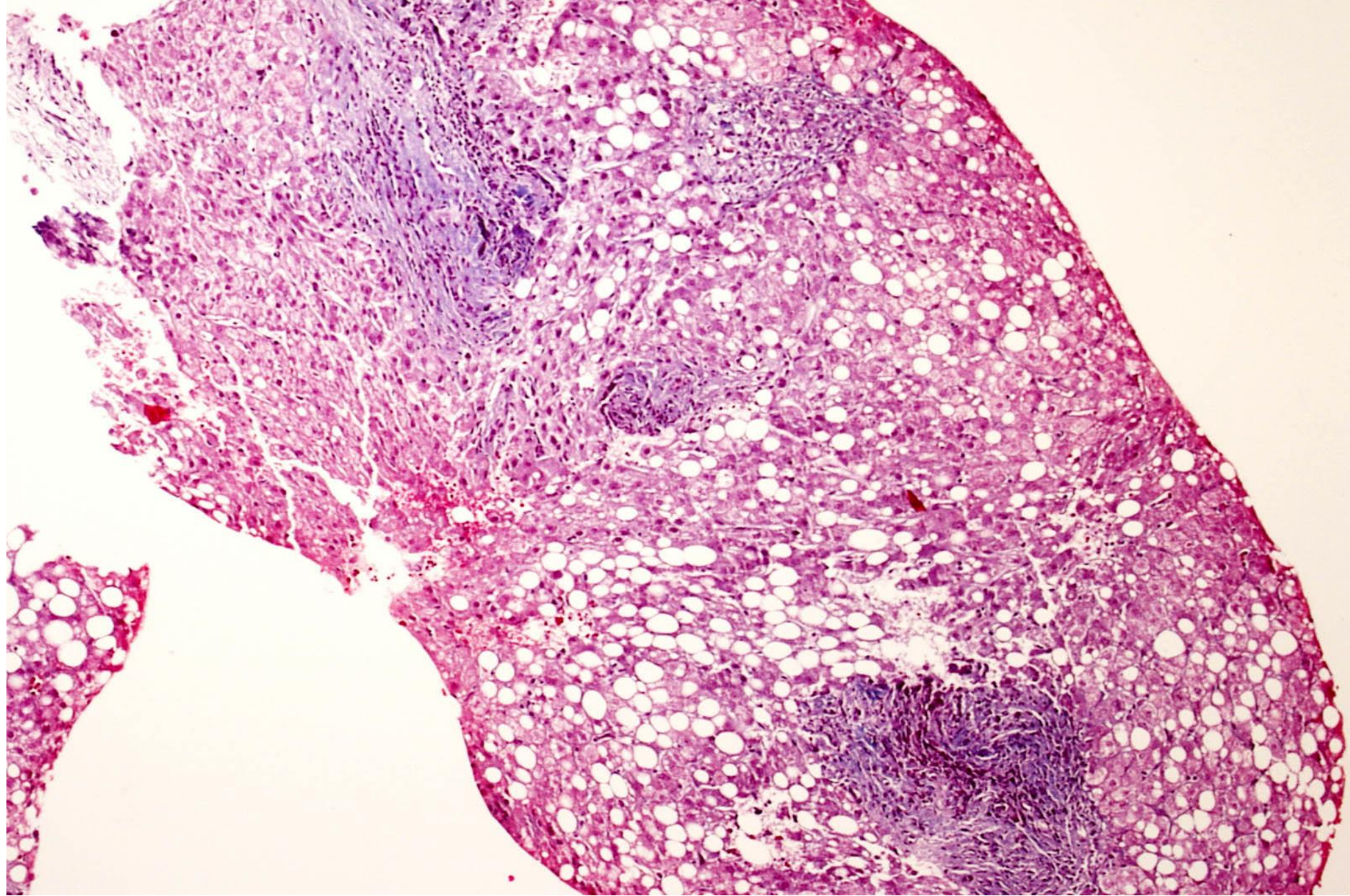


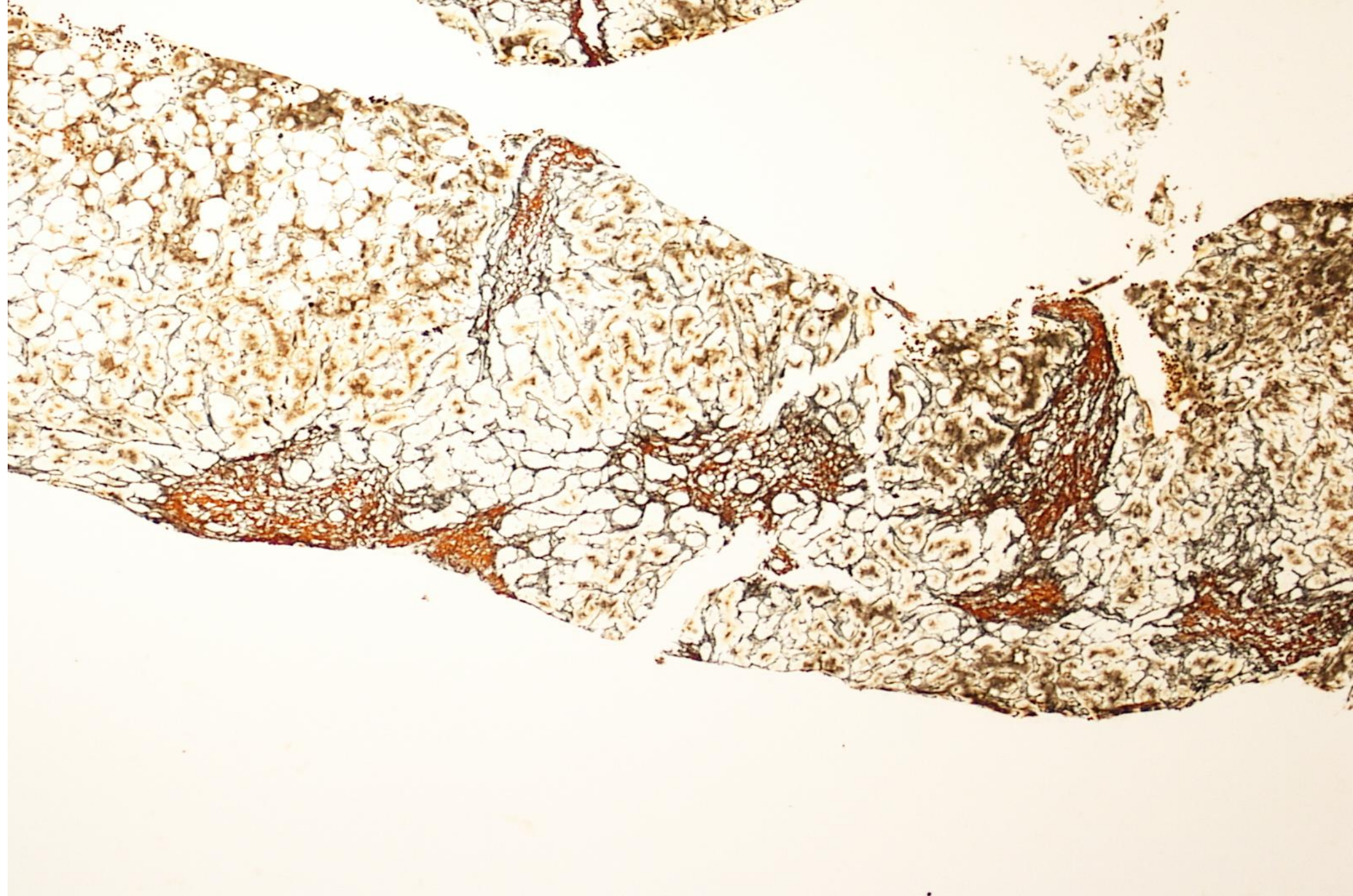


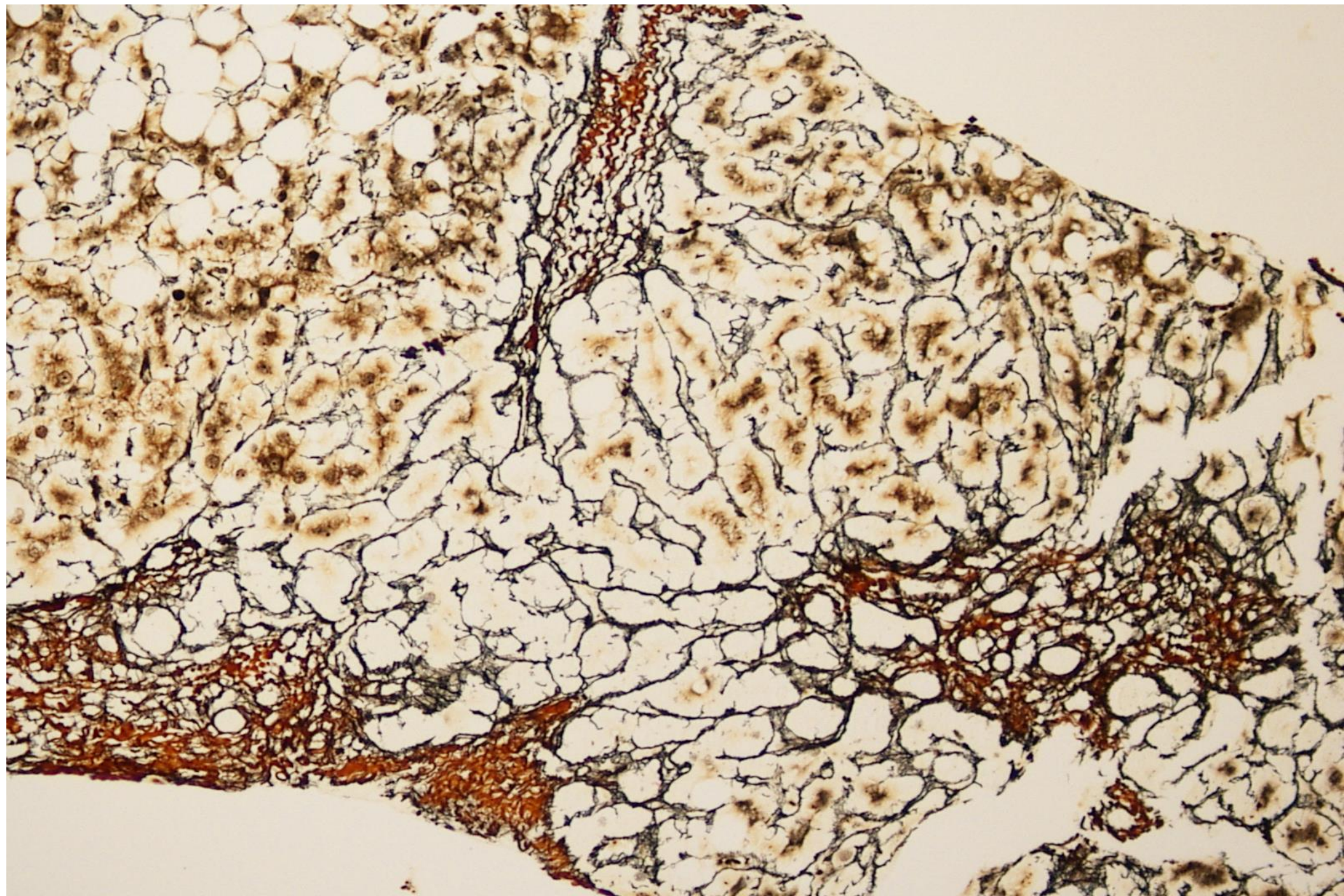








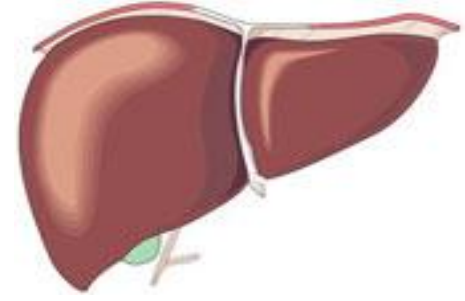




Biyopsi slaytları hangi evre olduğunu düşündürüyor?

- A. Aktivite indeksi 0-3; fibroz yok
- B. Aktivite indeksi 3-6; fibroz 1-2
- C. Aktivite indeksi $6 <$; fibroz 3-4
- D. Sirotik

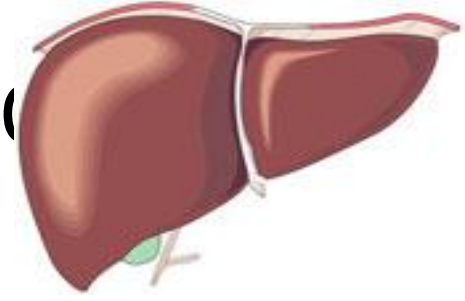
ISHAK TARAFINDAN MODİFİYE EDİLEN KNODELL SKORLAMASI



PORTAL YANGI

Yok	0
Bazı yada tüm portal alanlarda hafif	1
Bazı yada tüm portal alanlarda orta	2
Tüm portal alanlarda orta/belirgin	3
Tüm portal alanlarda belirgin	4
	3

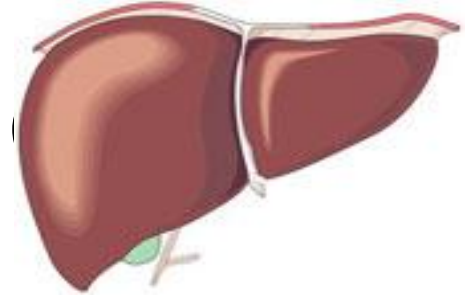
ISHAK TARAFINDAN MODİFİYE EDİLEN KNO SKORLAMASI



NOKTASAL LİTİK NEKROZ, APOPTOZ FOKAL İNFLAMASYON

Yok	0
10'luk büyütmede <2	1
10'luk büyütmede 2-4	2
10'luk büyütmede 5-10	3
10'luk büyütmede >10	4
	3+3=6

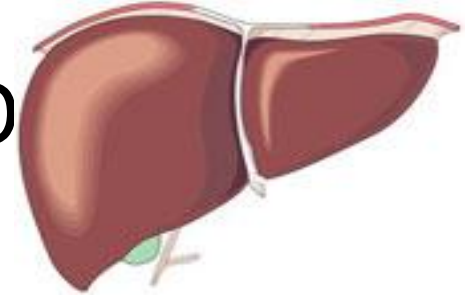
ISHAK TARAFINDAN MODİFİYE EDİLEN KNOX SKORLAMASI



PERİPORTAL PERİSEPTAL İNTERFACE HEPATİTİS

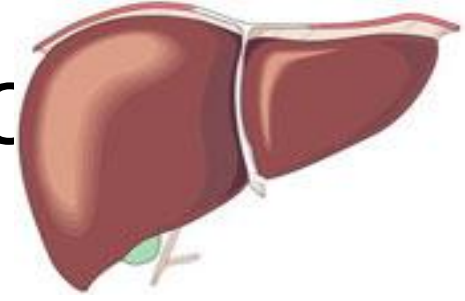
Yok	0
Hafif (fokal birkaç portal alanda)	1
Hafif orta (portal alanların çoğunda)	2
Orta (çevrede devamlı <%50 portal alan yada septada)	3
Ağır (çevrede devamlı >%50 portal alan yada septada)	4
	6+3=9

ISHAK TARAFINDAN MODİFİYE EDİLEN KNO SKORLAMASI



KONFLUENT NEKROZ	
Yok	0
Fokal	1
Bazı alanlarda zon 3 nekrozu	2
Çoğu alanda zon 3 nekrozu	3
Zon 3 nekrozu + seyrek portoportal portosentral köprüler	4
Zon 3 nekrozu + çok sayıda portoportal portosentral köprüler	5
Panasiner multiasiner nekroz	6
	9+1=10

ISHAK TARAFINDAN MODİFİYE EDİLEN KNC SKORLAMASI



FİBROZİS

Yok	0
Bazı portal alanlarda genişleme, ince fibröz septa var/yok	1
Portal alanların çoğunda genişleme, ince fibröz septa var/yok	2
Portal alanların çoğunda genişleme, tek tük porto-portal fibrozis	3
Belirgin porto-portal, porto-sentral fibrozis	4
Belirgin porto-portal, porto-sentral fibrozis, tek tük pseudolobüller	5
Belirgin siroz	6

4

TANI

- Kronik C hepatiti
- **GRADE-AKTİVİTE İNDEKSİ $3+3+3+1=10$**
- **STAGE FİBROZİS İNDEKSİ 4**

REVIEW

Does IL28B genotyping still have a role in the era of direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C infection?

J. A. Holmes,¹ P. V. Desmond¹ and A. J. Thompson^{1,2,3} ¹Department of Gastroenterology, St. Vincent's Hospital, University of Melbourne, Fitzroy, Victoria, Australia; ²Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, North Melbourne, Vic., Australia; and ³Department of Gastroenterology, Duke University Medical Center, Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA

Received July 2012; accepted for publication July 2012

2009 yılının sonlarında Genome-Wide Association Studies (GWAS) IL28B geninin bölgesinde genetik varyantlar saptadılar

Pegile interferon ve ribavirin cevabı ile sıkı ilişkili idi

İyi cevap geni varsa “SVR” 2-3 kat artmaktaydı

2011 yılında “Direct Acting Antivirals” (DAA) ile birlikte SVR neredeyse ikiye katlandı ve interferonsuz tedaviler konuşulmaya başlandı

Bu durumda DAA ile üçlü tedavide veya interferonsuz tedavilerde IL28B nasıl yer alacak?

Naif hastada tedavi protokolü

- Hangisine ikili pegile interferon + ribavirin ?
- Hangisine üçlü pegile interferon + ribavirin + telaprevir ?
- **IL28B CC ise** ikili tedavi yetebilir, ama süre 48 hafta; üçlü tedavide daha fazla yan etki ve belki de etkinlik ile 24 haftada tedavi bitebilir
- IDEAL çalışmasında F3-4 fibrozu olan CC genine sahip hastalarda “SVR” %41

IL28B

- Telaprevir ve boseprevir genotip 1 mono infekte hastalar için onay almış durumda; diğer genotipler ikili tedaviye devam
- IL28B genotip 1 ve 4 için tedavi sonucunu öngörebiliyor
- Genotip 2 ve 3 daha fazla interferon duyarlı oldukları için IL28B sonuçları cevapla daha az ilişkili bulunmuş
- Ancak eğer genotip 2veya 3 olup, yavaş cevaplı ise IL28B gene işe yarayabiliyor

Impact of Interleukin 28B Genotype on the Virological Responses in Chronic Hepatitis C Treatment

Bilgehan Aygen^a, Orhan Yildiz^{a,h}, Sila Akhan^b, Ozgur Gunal^c, Serpil Taheri^d, Gokmen Zararsiz^e,
Murat Sayan^f, Aydin Rustemoglu^g, Elif Sargin Altinok^f

Table 3. Distribution of IL28B rs12979860 C/T Genotypes and Alleles in Patients With Sustained Virologic Response and Non-Responder

	IL28B	SVR (n = 83), n (%)	Non-response (n = 103), n (%)	P	OR (95% CI)
rs12979860 alleles	C	98 (59)	84 (41)	< 0.001	-
	T	68 (41)	122 (59)	< 0.001	
rs12979860 genotypes	CC	28 (66.7)	14 (33.3)	0.001	1
	CT	42 (42.9)	56 (57.1)		0.38 (0.18 - 0.80)
	TT	13 (28.3)	33 (71.7)		0.20 (0.08 - 0.49)

SVR: sustained virologic response; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Table 4. Relationship Between IL28B Genotype and Response to Treatment Rates

Variables, n (%)	C/C (n = 42)	C/T (n = 98)	T/T (n = 46)	P
RVR	23 (54.8)	39 (41.9) ^a	18 (39.1)	0.216
cEVR	37 (88.1)	57 (58.2)	22 (47.8)	< 0.001
EVR (cEVR + pEVR)	41 (97.6)	71 (72.4)	29 (63.0)	< 0.001
ETR	38 (90.5)	61 (62.2)	26 (56.5)	0.001
SVR	28 (66.7)	42 (42.9)	13 (28.3)	0.001
Relapse	11 (26.2)	20 (20.4)	14 (30.4)	0.400
PR	1 (2.4)	8 (8.2)	3 (6.5)	0.443
NR	1 (2.4)	25 (25.5)	16 (34.8)	0.001
Breakthrough	1 (2.4)	3 (3.1)	0 (0.0)	0.495

RVR: rapid virological response; cEVR: complete early virological response; EVR: early virological response; pEVR: partial early virological response; ETR: end-of-treatment response; SVR: sustained virological response; PR: partial response; NR: null response. ^aFive patients were not evaluated for RVR.

Üçüncü Tedavi

	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay	SVR (3.ay)
HCV RNA (IU/mL)	580 000	negatif	negatif	negatif	negatif
ALT	41	16	16	13	17
AST	44	22	20	19	22
Albümin/globulin	1.04	1.06	1.2	1.19	1.53
Alfa feto protein	11.5	11.6	7	8.4	9.9

Daklatasvir+Asunaprevir 24 hafta

Daklinza 1x 60 mg /gün

Sunvepra 2x 100 mg /gün

Daklatasvir + Asunaprevir

- Daklatasvir+Asunaprevir kombinasyonu ilk olarak Japonya'da ve diğer genotip 1 b hastalarının çok olduğu Kore ve Tayvan'da onaylanmıştır
- Avrupa'da Daklatasvir+Sofosbuvir kombinasyonu olarak kullanılabilmektedir

All-Oral Dual Therapy with Daclatasvir and Asunaprevir in Patients with Genotype 1B Infection: Phase 3 Study Results

- Çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli randomize faz 3 HALLMARK DUAL ÇALIŞMASI
 - PEGINF+RBV'e cevapsız, kısmi cevaplı, tolere edemeyen, +/- siroz ve naif hastalar; 24 hafta veya plasebo ile eşleştirilmiş 12 hafta
 - İleri fibrozlu 77 hastada SVR12 %73

PEGIFN+ RBV	Naif (n=203)	Cevapsız (n=119)	Kısmi cevaplı (n=84)	Tolere edemeyen (n=235)
SVR12 %	90	82	81	82
Viral alevlenme %	4	13	0	9
Ciddi yan etki %	6	5	0	7

Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir ± Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1-Infected Treatment-Naive Patients

Hastaların tedavi cevapları, n(%)	DCV+ASV+ BCV-75mg (n = 80)	DCV+ASV+ BCV-150mg (n = 86)	DCV+ASV+ BCV-75mg+RBV (n = 21)
Tedavinin 4.haftası	80 (100)	82 (95.3)	21 (100)
Tedavinin 12.haftası	75 (93.8)	78 (90.7)	17 (81.0)
SVR 12.hafta	71 (88.8)	77 (89.5)	18 (85.7)
Viral alevlenme	2 (2.5)	3 (3.5)	1 (4.8)
Relaps	4 (5.0)	2 (2.3)	0

Toplam 187 naif (sirotik hastalar %10) HCV hastasının dahil olduğu çalışmada günde iki kez beclabuvir dozundan ve ribavirin eklenip eklenmemesinden bağımsız genotip 1 hastalarda 12 hafta kullanılabilir olarak görülmektedir

Everson GT, et al. *Liver Int.* 2015

Drug-Induced Immunoallergic Hepatitis During Combination Therapy With Daclatasvir and Asunaprevir

Yohei Fujii, Yoshihito Uchida, and Satoshi Mochid

Hastada 15.günde ateş, döküntü, idrar renginde koyulaşma sarılık gelişmiş;
ALT normal, HCV RNA 50 IU/mL'e düşmüş saptanırken

- Eozinofili ile ALT ve CRP yükselmeye başlamış
- 29.günde ateş, yüzde ödem ve lenfadenopati görülmüş
- 36. günde biyopsi yapılmış: *a focal lobular necrosis accompanied by inflammatory infiltrates of eosinophils, lymphocytes, and plasma cells in the hepatic lobules and portal areas*
- Prednisolon başlanınca düzelmiş
- Bizim hastada yan etki gözlenmedi
- **Kalıcı viral yanıt elde edildi**

Randomized Comparison of Daclatasvir + Asunaprevir versus Telaprevir + Peginterferon/Ribavirin in Japanese HCV Patients Hiromitsu

Kumada, Fumitaka Suzuki, Yoshiyuki Suzuki, Joji Toyota, Yoshiyasu Karino, Kazuaki Chayama, Yoshiiku Kawakami, Shigetoshi Fujiyama, Takayoshi Ito, Yoshito Itoh, Etsuko Tamura, Tomoko Ueki, Hiroki Ishikawa, Wenhua Hu, Fiona McPhee, Misti Linaberry, and Eric Hughes

n %	Tedavi naif DCV+ASV (n=119)	Tedavi naif TVR+PEGINF/RBV (n=111)	Relaps DCV+ASV (n=22)
Ortalama HCV RNA log ₁₀ (IU/mL) (SD)	6.84 (0.58)	6.76 (0.75)	7.01 (0.50)
>800 000	94.1	88.3	100
IL28B rs12979860 genotip			
CC	66.4	66.7	72.7
CT	31.9	28.8	13.6
TT	0.8	3.6	
SVR 12	89.1	62.2	95.5
HCV RNA negatifleşmesi 4.hafta	82.4	68.5	86.4
Fibrotest			
F0-1	60.5	46.8	63.6
F2-3	26.9	36.0	27.3
F4	5.0	11.7	4.5

Retreatment of Chronic Hepatitis C Infection with Telaprevir: Preliminary Results in Turkey

Bilgehan Aygen¹, Orhan Yıldız¹, Sıla Akhan², Mustafa Kemal Çelen³, Onur Ural⁴, Süda Tekin Koruk⁵,
Şükran Köse⁶, Fatime Korkmaz⁷, Ziya Kuruüzüm⁸, Nazan Tuna⁹, Serpil Taheri¹⁰, Murat Sayan¹¹,
Nazlım Aktuğ Demir⁴, Şua Sümer⁴, Elif Sargın Altınok²

TABLE 2. Treatment responses

Patients	RVR n/total (%)	EVR n/total (%)	eRVR n/total (%)	24 th week of treatment n/total (%)
Relapse (n=80)	69/80 (86.3)	73/80 (91.3)	67/80 (83.8)	71/80 (88.8)
Null response (n=25)	14/25 (56)	14/25 (56)	12/25 (48)	14/25 (56)
Partial response (n=6)	3/6 (50)	5/6 (83.3)	3/6 (50)	4/6 (66.7)
p	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

RVR: rapid virological response; EVR: early virological response; eRVR: extended rapid virological response

TABLE 3. Adverse events during the overall treatment period

Adverse events	no. (%)	Adverse events	no. (%)
Fatigue	90 (81.1)	Psychiatric disorders	
Headache	87 (78.4)	Depression ^b	25 (22.5)
Malaise	79 (71.2)	Anxiety	12 (10.8)
Pyrexia	29 (26.1)	Insomnia	9 (8.1)
Weight loss ^a	17 (15.3)	Mood impairment	7 (6.3)
Cough	14 (12.6)	Emotional lability	3 (2.7)
Gastrointestinal disorders		Decrease in laboratory value	
Anorexia	87 (78.4)	Hemoglobin ^f	
Dyspeptic complaints	48 (43.2)	To 8.5 to ≤10 g/dL	62 (55.9)
Nausea	45 (40.5)	To <8.5 g/dL	27 (24.3)
Stomachache	29 (26.1)	Neutrophil	
Diarrhea	24 (21.6)	To 500 to <750/mm ^{3d}	4 (3.6)
Vomiting	21 (18.9)	To <500/mm ^{3*}	2 (1.8)
Dry mouth	15 (13.5)	Platelet count	
Constipation	16 (14.4)	To 25.000 to <50.000 mm ^{3d}	9 (8.1)
Dysgeusia	9 (8.1)	To <25.000 mm ^{3*}	2 (1.8)
Anorectal problems		Other adverse events	
Discomfort	28 (25.2)	Hypothyroidism ^f	2 (1.8)
Hemorrhoid	25 (22.5)	Infection ^f	2 (1.8)
Pruritus	23 (20.7)	Reason for discontinuation	
Hemorrhage	17 (15.3)	Anorectal problems	3 (2.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders		Excessive nausea, vomiting	3 (2.7)
Pruritus	70 (63.0)	Major depression	1 (1.8)
Dry skin	67 (60.4)	Severe rash	1 (1.8)
Rash	53 (47.7)	Upper gastrointestinal bleeding (Mallory–Weiss)	1 (1.8)
Mild	35 (66.0)	Hemoptysis	1 (1.8)
Moderate	16 (30.2)	Constitutional symptoms	1 (1.8)
Severe	1 (1.8)		

Retreatment of Chronic Hepatitis C Infection with Telaprevir: Preliminary Results in Turkey

Bilgehan Aygen, Orhan Yıldız, Sıla Akhan, Mustafa Kemal Çelen, Onur Ural, Süda Tekin Koruk, Şükran Köse, Fatime Korkmaz, Ziya Kuruüzüm, Nazan Tuna, Serpil Taheri, Murat Sayan, Nazlım Aktuğ Demir, Şua Sümer, Elif Sargın Altınok

Hastalar %	RVR	EVR	eEVR	24.hafta
Relaps n=80	86.3	91.3	83.8	88.8
Cevapsız n=25	56	56	48	56
Kısmi cevaplı n=6	50	83.3	50	66.7
<i>p</i>	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies

K. Deterding, C. Honer zu Siederdissen, K. Port, P. Solbach, L. Sollik, J. Kirschner, C. Mix, J. Cornberg, D. Worzala, H. Mix, M. P. Manns, M. Cornberg, H. Wedemeyer

- **80 ileri evre HCV ile ilişkili karaciğer sirozu** (34'ü Child B/C; 42'sinde trombositler 90000>
- **İnterferonsuz tedavi**
 - sofosbuvir/ribavirin (n = 56),
 - sofosbuvir/simeprevir +/- ribavirin (n = 15)
 - sofosbuvir/daklatasvir +/- ribavirin (n = 9)
- HCV genotip 1 (n = 50); HCV genotip 2 (n = 4); genotip 3 (n = 24); genotip 4 (n = 2)
- Hastaların çoğunda karaciğer fonksiyon parametrelerinde albumin, bilirubin, kolinesteraz ve protrombin zamanı da dahil genotipden bağımsız olarak düzelme görülmüş
- MELD skorları tedavi sonrası 12 haftaya kadar % 44'ünde iyileşme olarak ama %15'inde kötüleşme olarak saptanmış
- SVR %63 hastada elde edilmiş
- **Karaciğer nakil ihtiyacında belirgin azalma**

Tedavi bitiminden 6 ay sonra ☺ kalıcı dostluk

