

Suvremeni pristup liječenju kroničnog hepatitisa C

Contemporary approach to chronic hepatitis C treatment

Goran Poropat*, Sandra Milić, Davor Štimac

Zavod za gastroenterologiju, Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Sažetak. Kronični hepatitis C jedan je od najznačajnijih uzroka kroničnih bolesti jetre i globalni zdravstveno-ekonomski problem današnjice od kojeg boluje gotovo 3 % svjetske populacije. Eliminacija virusa i uspješno izlječenje povezani su sa smanjenjem učestalosti razvoja hepatocelularnog karcinoma, smanjenjem smrtnosti zbog komplikacija bolesti jetre i opće smrtnosti oboljelih. Napredak na području istraživanja genetskih karakteristika virusa i patofizioloških mehanizama bolesti rezultirao je tijekom posljednjih desetak godina značajnim poboljšanjem farmakoterapije i ishodima liječenja s povećanjem mogućnosti trajnog izlječenja. No prava evolucija, odnosno revolucija na području medikamentozne terapije, događa se unatrag otprilike dvije godine, razvojem novih direktnih antivirusnih lijekova kojima se u velikoj mjeri olakšava način liječenja i skraćuje njegovo trajanje uz postizanje boljeg terapijskog odgovora. Odobrenjem i dostupnošću tzv. *interferon-free* terapije na području Europske unije, SAD-a i Japana sve se više smanjuje uloga dosadašnjih modaliteta liječenja, čime se značajno poboljšava sigurnosni profil liječenja ovih pacijenata. Daljnji razvoj novih oblika terapije zasigurno vodi k tome da će se u relativno bliskoj budućnosti izlječenje kroničnog hepatitisa C postizati još učinkovitijom terapijom uz kraće trajanje liječenja. Ovaj pregledni članak prikazuje suvremene terapijske modalitete i preporuke liječenja kroničnog hepatitisa C uz osvrt na određene specifičnosti, prednosti i nedostatke pojedinih lijekova.

Ključne riječi: antivirusni lijekovi; bolesti jetre; interferon- α ; kronični hepatitis C

Abstract. Chronic hepatitis C is one of the major causes of chronic liver disease and a global health and economic burden of our time, which affects almost 3 % of the world's population. Virus elimination and effective treatment are associated with a decreased incidence of hepatocellular carcinoma, liver-related mortality and all-cause mortality in affected patients. The progress of the research in the field of viral genetics and pathophysiologic mechanisms in the last decade has resulted in significant improvements in pharmacotherapy and treatment outcomes with increased possibilities of a permanent cure. However, the real evolution, or better, revolution in pharmacotherapy is happening in the last two years with the development of new direct antiviral agents, which greatly facilitate treatment and shorten its duration with a better end-result. By approving and making interferon-free modalities available in the EU, USA and Japan the role of previous treatment approaches is being all the more reduced, which significantly improves the safety profile of treatment of these patients. Further advance of new forms of therapy certainly leads to the fact that in the relatively near future hepatitis C eradication will be achieved by single-tablet regimens used for a shorter period of time. This review article presents contemporary therapeutic approaches and treatment recommendations for chronic hepatitis C with reference to certain features, advantages and disadvantages of specific drugs.

Key words: antiviral agents; chronic hepatitis C; interferon-alpha; liver diseases

***Dopisni autor:**

Dr. sc. Goran Poropat, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju
Katedra za internu medicinu
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka
e-mail: gporopat8@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Od otkrića virusa hepatitisa C 1989. godine do razvoja direktnih antivirusnih lijekova proteklo je gotovo četvrt stoljeća. Tijekom posljednje tri godine svjedoci smo najbržeg razvoja farmakološke terapije na području liječenja kronične infekcije virusom hepatitisa C u povijesti uz nastup promjena u temeljnim terapijskim načelima medikamentozne terapije ove kronične bolesti. Nova era oralne terapije bez primjene interferona započela je 2014. godine i ostvarila stope izlječenja veće od 90 % s kraćim trajanjem liječenja.

Hrvatska spada u zemlje niske prevalencije kronične hepatitisa C infekcije, s oko 35.000 do 45.000 oboljelih, ali u podskupini intravenskih ovisnika prevalencija doseže do 65 %¹. Među kronično zaraženim osobama dominiraju genotip 1 (60,4 % do 79,8 %) i 3 (12,9 % do 47,9 %)¹. Globalno se procjenjuje da je oko 2,35 % svjetske populacije kronično zaraženo, odnosno oko 160 milijuna ljudi². Zemlje Europske unije spadaju u područja niske prevalencije (< 2 %), dok se najveća učestalost kronične infekcije bilježi u zemljama Jugoistočne Azije i Pacifičkog pojasa³.

Infekcija virusom hepatitisa C u 60 % do 85 % slučajeva prelazi u kronični oblik, koji predstavlja jedan od najčešćih uzroka razvoja ciroze jetre⁴. Prema metaanalitičkim podacima prospektivnih studija oko 16 % kronično inficiranih pacijenata razvija cirozu jetre u dvadesetogodišnjem periodu⁵. Među potonjim prosječni rizik razvoja karcinoma jetrenih stanica iznosi od 1 % do 5 % godišnje te kronični hepatitis C uzrokuje oko trećinu svih primarnih zloćudnih novotvorina jetre. Ukupno preživljenje pacijenata smanjeno je, posebno kod razvijene ciroze s komplikacijama te smrtnost nakon prve dekompenzacije ciroze jetre iznosi između 15 % i 20 %⁴. Boljim razumijevanjem patofiziologije hepatitisa C infekcije te razvojem i odobrenjem novih terapijskih opcija otvaraju se brojne mogućnosti učinkovitijeg i sigurnijeg liječenja pacijenata.

TERAPIJSKE OPCJE DO 2014. GODINE

Do 2011. godine standard liječenja kroničnog hepatitisa C predstavljala je kombinacija pegiliranog interferona α -2a ili α -2b i ribavirina (tzv. dvojna terapija). Primjena pegiliranih oblika interferona- α

(PegIFN- α) potvrdila je značajnu prednost u odnosu na primjenu standardnog nepegiliranog oblika u monoterapiji tijekom 48 tjedana^{6,7}. Dodatak ribavirina (RBV) rezultirao je povećanjem postotka trajnog virološkog odgovora (engl. *sustained virological response*; SVR) na 42 – 46 % za infekciju genotipom 1, odnosno na 76 – 82 % za infekcije genotipovima 2 i 3^{8,9}. U osnovi, liječenje primjenom navedene kombinacije lijekova u pacijenata s genotipom 1 i 4 trajalo je 48 tjedana, dok

Primjenom nove bezinterferonske terapije postiže se trajni virološki odgovor u više od 90 % liječenih. Uz navedenu terapiju liječenje je po prvi put moguće u pacijenata s dekompenziranom cirozom jetre.

je u pacijenata s genotipom tip 2 i 3 ono bilo kraće te je iznosilo 24 tjedna.

Objavom rezultata nekoliko randomiziranih kliničkih istraživanja faze 3, tijekom 2011. godine, dotadašnja dvojna terapija proširena je dodavanjem lijekova iz prve generacije inhibitora proteaza, odnosno direktnih antivirusnih lijekova (engl. *direct antiviral agents*; DAA), boceprevira i telaprevira. Njihova je primjena bila odobrena isključivo za pacijente inficirane virusom genotipa 1. Primjenom trojne terapije prvi put je liječenje kronične hepatitisa C infekcije definirano terapijskim, odnosno virološkim odgovorom nakon četiri (engl. *rapid virologic response*; RVR) i dvanaest tjedana (engl. *early virologic response*; EVR) terapije. U slučaju postizanja RVR-a trajanje terapije se kod primjene telaprevira moglo skratiti na 24 tjedna, odnosno boceprevira na 28 tjedana^{2,10}. Kod postizanja EVR-a, kao i u slučaju razvijene ciroze jetre neovisno o virološkom odgovoru trajanje liječenja iznosilo je 48 tjedana². Dok se kod odabira telaprevira liječenje započinjalo trojnom terapijom, u strategiji primjene boceprevira inicijalno se provodila tzv. *lead-in* faza dvojne terapije PegIFN- α i RBV-om, nakon čega je shemi dodavan boceprevir. U potonjem pristupu boceprevir je bilo moguće primjenjivati za vrijeme čitavog trajanja liječenja, dok je primjena telaprevira ograničena na 12 tjedana. Primjenom trojne terapije ostvareni su značajni pomaci u postotku izlječe-

nja kronične hepatitis C infekcije, odnosno postizanju SVR-a. SVR definiran je kao osnovni cilj terapije, koji zapravo u 99 % slučajeva odgovara izlječenju, a predstavlja nedetektabilnu viremiju 24 tjedna nakon završetka terapije. Prema posljednjim smjernicama¹¹ kao ekvivalent SVR-a 24 tjedna nakon završetka terapije (SVR24) određen je SVR 12 tjedana nakon završetka terapije (SVR12), s obzirom na njihovu 99 %-tnu podudarnost. Primjena telaprevira rezultirala je u pacijenata s genotipom 1 postotkom SVR-a od 69 % do 75 % u prethodno neliječenih pacijenata te 64 %

do 66 % u pacijenata s parcijalnim odgovorom, odnosno bez odgovora na prethodno primijenjenju terapiju^{2,12}. Kod primjene boceprevira u prethodno neliječenih pacijenata SVR postignut je u 67 % do 75 % pacijenata^{13,14}, dok je u prethodno liječenih taj postotak iznosio od 59 % do 66 %¹⁵. Pojavom novih direktnih antivirusnih lijekova drugog vala prve generacije te lijekova druge generacije, boceprevir i telaprevir su praktički istisnuti iz primjene i postojećih preporuka.

EUROPSKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE KRONIČNOG HEPATITISA C

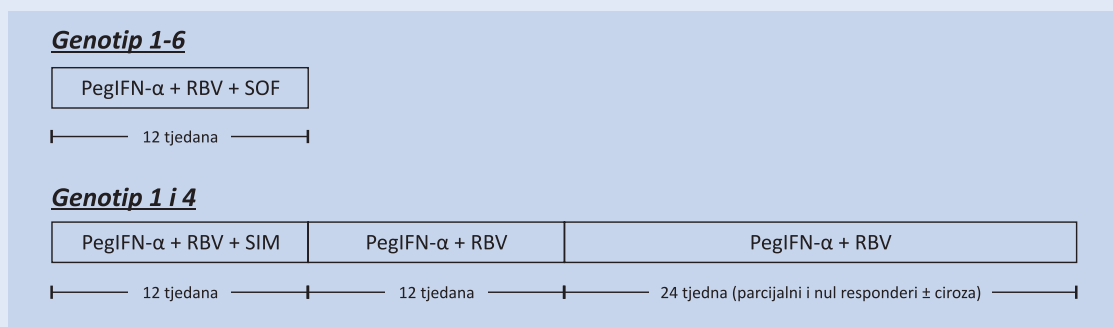
Tablica 1. Vrste direktnih antivirusnih lijekova

Skupina lijeka	Djelatna tvar	Faza primjene / kliničkog istraživanja
Inhibitor NS3-4A proteaze	Telaprevir Boceprevir Simeprevir Paritaprevir/r	Odobreni
	Asunaprevir Vaniprevir Danoprevir Grazoprevir	Faza 3
	Vedroprevir Sovaprevir Narlaprevir ACH-2684	Faza 2
Nukleozidni/ nukleotidni analozi	Sofosbuvir	Odobren
	MK-3682 ACH-3422 Mericitabine VX-135	Faza 2
	AL-335	Faza 1
Ne-nukleozidni inhibitori HCV-RNA ovisne RNA polimeraze	Dasabuvir	Odobren
	Beclabuvir GS-9669 TMC6470551 VX-222	Faza 2
	PPI-383	Faza 1
NS5A inhibitori	Daclatasvir Ledipasvir Ombitasvir	Odobreni
	Elbasvir GS-5816 ACH-3102 PPI-668	Faza 3
	ACH-2928 GSK2336805 Samatasvir BMS-824393	Faza 2
	PPI-461	Faza 1

Posljednje preporuke za dijagnostiku i liječenje Europskog društva za istraživanje jetre (engl. *European Association for the Study of the Liver; EASL*)¹¹ pokrenule su pravu revoluciju u liječenju pacijenata s kroničnim hepatitisom C. Tijekom 2014. godine registrirana su u EU-u, SAD-u i Japanu tri nova direktna antivirusna lijeka – simeprevir, sofosbuvir i daklatasvir. Naknadno je odobrena primjena i niza drugih predstavnika ove skupine, poput ledipasvira, ombitasvira, dasabuvira i paritaprevira s ritonavinom, a čitav je niz dodatnih molekula u postupcima kliničkih istraživanja. U osnovi se novi DAA-ovi dijele u četiri skupine: inhibitori NS3/4A proteaze, nukleozidni/nukleotidni inhibitori, nenukleozidni inhibitori HCV-ovisne RNA polimeraze i inhibitori NS5A proteaze (tablica 1).

Farmakodinamika prvih DAA-ova temelji se u prvom redu na inhibiciji virusne replikacije u citoplazmi hepatocita vezanjem za prethodno navedene nestrukturalne proteine i njihovom inhibicijom. Inicijalna strategija primjene obuhvaćala je kombinaciju jednog od novih DAA-ova s pegiliranim interferonom i ribavirinom, a najzanimljiviji pristupi odnosili su se na primjenu dvojne terapije sa sofosbuvirom ili simeprevirom. Prva kombinacija rezultirala je postizanjem SVR-a u 89 % pacijenata s genotipom 1 i 96 % pacijenata s genotipom 4, dok je ova posljednja primijenjena u pacijenata inificiranih genotipom 1 rezultirala SVR-om u 81 % slučajeva¹⁶⁻¹⁸. Odobrene sheme liječenja i duljina trajanja kombinirane primjene DAA-ova i dvojne terapije pegiliranim interferonom i ribavirinom prikazane su na slici 1.

Osim pojedinačne primjene određenih DAA-ova u kombinaciji s dosadašnjim terapijskim standar-

Slika 1. Terapijske sheme kombinacije novih direktnih antivirusnih lijekova s pegiliranim interferonom- α i ribavirinom

*PegIFN- α – pegilirani interferon- α ; RBV – ribavirin; SOF – sofosbuvir; SIM – simeprevir

Tablica 2. Prikaz terapijskih mogućnosti *interferon-free* terapije (neliječeni pacijenti i pacijenti neuspješno liječeni standardnom dvojnomo terapijom bez ciroze)

Terapijske opcije	Genotip 1a	Genotip 1b	Genotip 2	Genotip 3	Genotip 4	Genotip 5 i 6
SOF + RBV			12 tj.	24 tj.		
SOF + LDV	8 – 12 tj.	8 – 12 tj.			12 tj.	12 tj.
PTV/r + OBV + DSV	12 tj. + RBV	12 tj.				
PTV/r + OBV					12 tj. + RBV	
SOF + SIM	12 tj.	12 tj.			12 tj.	
SOF + DCV	12 tj.	12 tj.	12 tj.	12 tj.	12 tj.	12 tj.

*SOF, sofosbuvir; RBV, ribavirin; LDV, ledipasvir; PTV/r, paritaprevir/ritonavir; OBV, ombitasvir; DSV, dasabruvir; SIM, simeprevir; DCV, daklatasvir

Tablica 3. Prikaz terapijskih mogućnosti *interferon-free* terapije (neliječeni pacijenti i pacijenti neuspješno liječeni standardnom dvojnomo terapijom s kompenziranom cirozom Child-Pugh A)

Terapijske opcije	Genotip 1a	Genotip 1b	Genotip 2	Genotip 3	Genotip 4	Genotip 5 i 6
SOF + RBV			16 – 20 tj.			
SOF + LDV	12 tj. + RBV 24 tj.	12 tj. + RBV 24 tj.			12 tj. + RBV 24 tj.	12 tj. + RBV 24 tj.
PTV/r + OBV + DSV	24 tj. + RBV	12 tj. + RBV				
PTV/r + OBV					24 tj. + RBV	
SOF + SIM	12 tj. + RBV 24 tj.	12 tj. + RBV 24 tj.			12 tj. + RBV 24 tj.	
SOF + DCV	12 tj. + RBV 24 tj.	12 tj. + RBV 24 tj.	12 tj.	24 tj. + RBV	12 tj. + RBV 24 tj.	12 tj. + RBV 24 tj.

*SOF, sofosbuvir; RBV, ribavirin; LDV, ledipasvir; PTV/r, paritaprevir/ritonavir; OBV, ombitasvir; DSV, dasabruvir; SIM, simeprevir; DCV, daklatasvir

dom, omogućena je i primjena međusobne kombinacije navedenih lijekova u terapijskim shemama bez pegiliranog interferona, tzv. *interferon-free* terapija. Odobrene kombinacije terapije bez interferona prikazane su u tablicama 2 i 3. Osnovne prednosti novih DAA-ova čine niski stupanj razvoja rezistencije, veća djelotvornost na različite genotipove virusa, sigurnija primjena uz manje nuspojave te jednostavnije doziranje i apli-

kacija. Zabilježene vrijednosti SVR-a u pravilu prelaze 90 % uz kraće trajanje primjene¹⁹. Učinkovitost bezinterferonske terapije prikazana je u nekoliko kliničkih istraživanja faze 2 i 3. U studijama FISSION i FUSION utvrđena je značajno veća učinkovitost postizanja SVR-a primjenom kombinacije sofosbuvira i ribavirina u pacijenata inficiranih genotipom 2 i 3^{16,20}. Učinak kombinacije sofosbuvira i simeprevira utvrđena je u COSMOS

studiji faze 2²¹, a potom potvrđena u opservacijskim studijama TRIO i TARGET za genotip 1^{22,23}. No pravi uspjeh bezinterferonske terapije dogodio se primjenom sofosbuvira i ledipasvira u obliku jedne jedinstvene tablete. Osim toga, po prvi put je ovo liječenje moguće provesti i u pacijenata s dekompenziranom cirozom jetre. Rezultatima ION-1 studije utvrđene su stope SVR-a od 99 % i 97 % nakon 12 tjedana terapije, odnosno 98 % i 99 % nakon 24 tjedna terapije sa ili bez dodatne primjene ribavirina u prethodno neliječenih pacijenata s genotipom 1²⁴. U slučaju prethodno liječenih pacijenata s genotipom 1, studija ION-2 potvrdila je jednako tako visok postotak postizanja SVR-a od 94 % i 96 % nakon 12 tjedana te 99 % i 99 % nakon 24 tjedna terapije sa ili bez dodatka ribavirina²⁵. Drugo veliko dostignuće predstavlja primjena spoja paritaprevira pojačanog ritonavir i ombitasvira u jednoj tableti zajedno s dasabuvrom, gdje je postotak SVR-a za prethodno neliječene pacijente s

genotipom 1 iznosio 95 % do 98 % nakon 12 tjedna terapije, odnosno u prethodno liječenih pacijenata 96 % do 97 %. S obzirom ne to da je utvrđena nešto manja učinkovitost u podskupini pacijenata s genotipom 1a, prilikom odabira ove terapije indicirano ju je primijeniti u kombinaciji s ribavirinom^{26,27}. Niz je drugih molekula i kombinacija u fazi istraživanja i razvoja, što je vidljivo i u tablici 1 te se njihovo odobrenje i dolazak na tržište očekuje tijekom sljedećih nekoliko godina.

HRVATSKE PREPORUKE ZA LIJEČENJE KRONIČNOG HEPATITISA C²⁸

U Republici Hrvatskoj liječenje kronične hepatitis C infekcije indicirano je u svih neliječenih i prethodno liječenih pacijenata s kompenziranom ili dekompenziranom cirozom jetre. Prednost u liječenju imaju pacijenti sa značajnom fibrozom jetre (Metavir F3) ili cirozom (Metavir F4), pacijenti s

Tablica 4. Hrvatske preporuke za liječenje kroničnog hepatitisa C genotipa 1

Prethodno neliječeni pacijenti	
Fibroza F1-2 – povoljni prediktori terapijskog odgovora: • genotip CC • viremija < 600.000 IU/ml	PegIFN- α + RBV (24 ili 48 tjedana, ovisno o virološkom odgovoru)
Fibroza F1-2 – nepovoljni prediktori terapijskog odgovora • genotip CT/TT • viremija > 600.000 IU/ml	PegIFN- α + RBV uz uvjet postizanja RVR-a – ako RVR nije postignut i prisutne su mutacije G1a i Q80K varijanta indicirano je dodavanje SIM ili SOF (12 tjedana)
Fibroza F3	PegIFN- α + RBV + SIM (12 tjedana) PegIFN- α + RBV + SOF (12 tjedana) – ako su prisutne mutacije genotipa 1a – Q80K
Fibroza F4 (kompenzirana ciroza, Child-Pugh A) • Kontraindikacija za IFN • Ekstrahepatalne manifestacije • HIV koinfekcija • Transplantacija organa	PTV/r/OBV + DSV +/- RBV (12 tjedana) SOF + SIM +/- RBV (12 tjedana)
Prethodno neuspješno liječeni pacijenti	
Relaps ili parcijalni odgovor (fibroza F1-3)	PegIFN- α + RBV + SIM (12 tjedana) PegIFN- α + RBV + SOF (12 tjedana) – ako su prisutne mutacije genotipa 1a – Q80K
Prethodni izostanak odgovora bez obzira na fibrozu Fibroza F4 • TT genotip • Kontraindikacija za IFN • Ekstrahepatalne manifestacije • HIV koinfekcija • Transplantacija organa	PTV/r/OBV + DSV +/- RBV (12 tjedana) SOF + SIM +/- RBV (12 tjedana)

PegIFN- α , pegilirani interferon- α ; SOF, sofosbuvir; RBV, ribavirin; PTV/r, paritaprevir/ritonavir; OBV, ombitasvir; DSV, dasabuvir; SIM, simeprevir; DCV, daklatasvir

hepatitis B ili HIV koinfekcijom, pacijenti s indikacijom za transplantaciju jetre, transplantirani pacijenti s povratnom infekcijom hepatitisom C, pacijenti s klinički značajnim ekstrahepatalnim manifestacijama bolesti. Opravdano je provesti terapiju u pacijenata s umjerenom fibrozom (Metavir F2), s dugotrajnom bolešću (> 20 godina) neovisno o stupnju fibroze jetre te s visokim rizikom prijenosa infekcije, poput žena generativne dobi koje žele trudnoću, pacijenata na hemodijalizi i drugih visokorizičnih situacija. Liječenje je moguće odgoditi u pacijenata s blagim oblikom ili bez fibroze (Metavir F0-1) te bez ekstrahepatalnih manifestacija, dok liječenje nije indicirano u pacijenata s ograničenim predmnijevanim životnim vijekom uvjetovanim ostalim komorbiditetima. Osim oba oblika PegIFN- α (2a i 2b), RBV-a i direktnih antivirusnih lijekova prve generacije, boceprevira i telaprevira, u Hrvatskoj su krajem 2014. i tijekom 2015. godine odobrene dodatne terapijske opcije – simeprevir, sofosbuvir, ledipasvir, dasabuvir i spoj paritaprevira pojačanog ritonavirovom uz ombitasvir. Mogućnosti liječenja i preduvjeti primjene terapije u pacijenata s genotipom 1 prikazane su u tablici 4. Prethodno neliječeni pacijenti s genotipom 2 i 3 te stupnjem fibroze jetre F1 do F3 po Metaviru mogu se liječiti kombinacijom PegIFN- α i RBV-a tijekom 24 tjedna. Pacijenti s genotipom 2, koji imaju kompenziranu cirozu jetre (Metavir F4), prethodno neuspješno liječeni, s kontraindikacijom za interferonsku terapiju, s ekstraintestinalnim manifestacijama ili transplantirani pacijenti liječe se primjenom sofosbuvira i RBV-a tijekom 16 do 20 tjedana. Kod genotipa 3 i postojeće kompenzirane ciroze jetre ili prethodne neuspješne terapije indicirano je liječenje PegIFN- α i RBV-om uz sofosbuvir tijekom 12 tjedana, a ako postoji kontraindikacija za primjenu interferona, tada je indicirana primjena sofosbuvira i ribavirina tijekom 24 tjedna. Kod pacijenata s genotipom 4 vrijede iste terapijske preporuke kao za pacijente s genotipom 1 (tablica 4), uz izuzetak da terapija kod prisutne ciroze jetre traje 24 tjedna, a u pacijenata bez ciroze kombinacija paritaprevira, ritonavira i ombitasvira primjenjuje se s ribavirinom, bez dodatka dasabuvira tijekom 12 tjedana.

PREGLED TERAPIJSKIH OPCIJA U LIJEČENJU KRONIČNOG HEPATITISA C

Pegilirani interferon- α

Interferoni kao molekule imaju važnu ulogu u mehanizmima urođene imunosti. Rekombinantni oblici koji se koriste u liječenju kroničnog hepatitisa C očituju se izrazitom antivirusnom aktivnošću, ali ne djelujući izravno na samu virusnu replikaciju, već indukcijom ekspresije specifičnih gena koji uspostavljaju nespecifično protuvirusno sta-

Peroralna primjena lijekova uz kraće trajanje liječenja i bolji sigurnosni profil povećava suradljivost pacijenata i uspješnost terapije.

nje unutar stanice²⁹. Dodatno stimuliraju proliferaciju memorijskih limfocita T, sprječavaju apoptozu limfocita T te potiču aktivaciju NK stanica i sazrijevanje dendritičnih stanica³⁰. Pegilirani oblik podrazumijeva kovalentno povezanu veliku molekulu polietilenglikola za interferonski dio, čime se produljuje poluvrijeme života molekule, poboljšava se farmakokinetički profil i stupanj virološkog odgovora²⁹. Komercijalno su dostupna dva oblika PegIFN- α , 2a (Pegasys®) i 2b (PEG Intron®). PegIFN- α 2a sadrži jednu 40 kD veliku molekulu polietilen glikola i primjenjuje se supkutano, jednom tjedno, u dozi od 180 μ g. PegIFN- α 2b sadrži manju molekulu polietilen glikola veličine oko 12 kD, primjenjuje se na isti način, ali u dozi koja se modificira s obzirom na tjelesnu težinu, odnosno 1,5 μ g/kg tjelesne težine tjedno.

Ribavirin

Peroralni analog gvanozina (Copegus®, Rebetol®) široke antivirusne aktivnosti inicijalno je osmišljen kao terapija infekcije respiratornim sincicijskim virusom u djece. Monoterapijom je utvrđen pozitivan učinak na smanjenje viremije i vrijednosti aminotransferaza, ali bez postizanja klirensa virusa te je temeljem naknadnih istraživanja i utvrđene učinkovitosti primjena odobrena isključivo u kombinaciji s interferonom. U fosforiliranom obliku u manjoj mjeri inhibira HCV-RNA polimerazu te inozin-monofosfat dehidrogenazu čime smanjuje razinu gvanozin-trifosfata (GTP).

Time je djelomično, ali ne u potpunosti, objašnjeno inhibitorno djelovanje ribavirina na virusnu replikaciju^{31,32}. Ovisno o tjelesnoj težini, < 75 kg ili ≥ 75 kg, ribavirin se primjenjuje u dozi od 1000 mg ili 1200 mg dnevno.

Sofosbuvir (SOF)

Nukleotidni analog koji postoji u obliku prolijeka te se jetrenim metabolizmom pretvara u aktivni oblik koji djeluje kao supstrat za NS5B protein, koji predstavlja HCV-RNA ovisnu RNA-polimerazu (-buvir). Ugradnjom u nukleinsku kiselinu koja se sintetizira uzrokuje prijevremenu terminaciju sinteze lanca te time inhibira ključni proces replikacije virusa³³. Sofosbuvir (Sovaldi®) primjenjuje se u peroralnom obliku, kao jedna tableta od 400 mg dnevno. Više od 80 % lijeka pasivnom se glomerularnom filtracijom izlučuje urinom. Modifikacija doze u pacijenata s poremećajem bubrežne funkcije ili terminalnim bubrežnim zatajenjem nije definirana³³.

Ledipasvir (LDV)

Ledipasvir je inhibitor nestrukturnog proteina NS5A (-asvir), koji vjerojatno djeluje kao RNA-vezujući protein te omogućava vezivanje RNA unutar replikacijskog kompleksa³⁴, a dodatno inhibira apoptozu inficiranih stanica³⁵. Komercijalno dostupni oblik predstavlja kombinaciju dvaju lijekova, sofosbuvira 400 mg i ledipasvira 90 mg u jednoj jedinstvenoj tableti (Harvoni®).

Daklatasvir (DCV)

Mehanizmom djelovanja jednak ledipasviru, daklatasvir (Daklinza®) se pokazao efikasnim u eradikaciji virusa u zajedničkoj primjeni sa sofosbuvikom uz postizanje SVR-a u 98 % prethodno neliječenih i neuspješno liječenih pacijenata inficiranih genotipom 1, kao i u 92 % s genotipom 2 i 89 % s genotipom 3³⁶. Za sada daklatasvir nije registriran u Hrvatskoj. Više od 90 % lijeka izlučuje se putem stolice, a uobičajena doza primjene je 60 mg dnevno. Redukcija doze na 30 mg dnevno indicirana je najčešće prilikom liječenja pacijenata s HCV/HIV koinfekcijom, kod primjene daklatasvira zajedno s drugim antivirusnim lijekovima, kao i kod istovremene primjene s nekim antibioticima (eritromicin, klaritromicin) i antimikoticima (ketokonazol, itraconazol)¹¹.

Simeprevir (SIM)

Lijek je registriran u Hrvatskoj pod zaštićenim nazivom Olysio® i predstavlja inhibitor proteaze NS3/4A (-previr). NS3 kao nestrukturani protein predstavlja serinsku proteazu s važnom ulogom cijepanja HCV poliproteina, ali i helikaznom aktivnošću spram virusnog RNA te DNA domaćina. Domena NS4A stvara kompleks s NS3 djelujući kao stabilizator navedenih aktivnosti i vezač NS3 proteaze za endoplazmatski retikulum. Simeprevir se gotovo u potpunosti izlučuje putem žuči te time ne zahtijeva modifikaciju doze kod pacijenata s poremećajem bubrežne funkcije. Međutim, primjena u pacijenata s teškim oštećenjem jetrene funkcije, odnosno dekompenziranom cirozom jetre je zbog toksičnosti kontraindicirana. Osim ranije spomenutih studija²¹⁻²³, primjena simeprevira pokazala je značajnu učinkovitost u postizanju SVR-a (79,2 %) i u kombinaciji s PegIFN-α i RBV-om u prethodno neuspješno liječenih pacijenata s genotipom 1 uz skraćanje trajanja liječenja na dva tjedna u većine liječenih³⁷. Simeprevir se primjenjuje u jednodnevnoj dozi od 150 mg.

Paritaprevir s dodatkom ritonavira (PTV/r) i ombitasvir (OBV)

Kombinacija triju lijekova u jednoj jedinstvenoj tableti pod zaštićenim nazivom Viekirax® primjenjuje se kao dvije tablete dnevno u pojedinačnoj dozi od 75 mg paritaprevira, 50 mg ritonavira i 12,5 mg ombitasvira. Paritaprevir predstavlja inhibitor proteaze NS3/4A, čije je djelovanje pojačano dodatkom ritonavira, inhibitora enzima CYP3A4 u sustavu citokroma P-450. Ritonavir povećava izloženost djelovanju paritaprevira ostvarenjem porasta serumske koncentracije i poluživota paritaprevira te time omogućuje jednodnevnu primjenu lijeka²⁶. Ombitasvir spada u skupinu inhibitora NS5A proteaze. Oba lijeka, paritaprevir i ombitasvir, se predominantno izlučuju stolicom. U pacijenata s teškim oštećenjem jetre (ciroza jetre Child-Pugh C) razina paritaprevira povećava se čak 9,5 puta, stoga je primjena lijeka u ove skupine pacijenata kontraindicirana. Modifikacija doze u pacijenata s poremećajem bubrežne funkcije nije potrebna¹¹.

Dasabuvir (DSV)

Dasabuvir (Exviera®) je nenukleozidni inhibitor RNA-ovisne HCV-RNA polimeraze, odnosno NS5B proteina, koji se primjenjuje u dozi od 250 mg dvaput dnevno. Najvećim dijelom dasabuvir se

metabolizira u jetri i izlučuje putem žuči. Zbog više od trostrukog porasta koncentracije u pacijenata s dekompenziranom cirozom jetre, primjena se u toj populaciji ne preporučuje¹¹.

ODREĐIVANJE GENETIČKIH KARAKTERISTIKA DOMAĆINA I PREDIKCIJA TERAPIJSKOG ODGOVORA

Kvantitativno određivanje viremije, odnosno virusnog RNA izraženog kao broj međunarodnih jedinica u mililitru seruma (IU/ml) dio je obvezne predterapijske dijagnostičke obrade. S obzirom na postojanje razlika u uspješnosti odgovora na terapiju (slabiji odgovor kod genotipa 1 i 4) i terapijskom pristupu u ovisnosti o genotipu virusa indicirano je u svih inficiranih osoba definirati genotip te podvrstu genotipa virusa hepatitisa C. Utvrđeno je da polimorfizam kromosoma 19, koji se nalazi u predjelu 3 kilobaze u neposrednoj blizini gena za interleukin 28B (IL28B) značajno utječe na stupanj SVR-a u pacijenata koji su liječeni PegIFN- α i RBV-om, posebno osoba inficiranih genotipom 1. Određivanjem navedenog polimorfizma utvrđeno je da je CC genotip povezan s dvostruko većim postotkom SVR-a u odnosu na TT genotip³⁸. Iako je s pojavom *interferon-free* terapije važnost polimorfizma IL28B umanjena, određivanje je bitno u zemljama u kojima je dostupna isključivo dvojna terapija, odnosno u slučajevima kada je dvojna terapija jedina odobrena za liječenje specifičnih pacijenata.

U pacijenata s genotipom 1a utvrđeno je da je prisutnost Q80K supstitucije u nukleinskoj sekvenciji NS3 proteaze povezana sa slabijim terapijskim odgovorom na primjenu simeprevira. U PROMISE studiji primjene simeprevira s PegIFN- α i RBV-om u pacijenata s genotipom 1a i detektibilnim Q80K polimorfizmom SVR iznosio je svega 46,7 %, u odnosu na pacijente bez navedenog polimorfizma, u kojih je eliminacija virusa postignuta u 78,5 %³⁷. Stoga je kod pacijenata s genotipom 1a obavezno određivanje navedene mutacije ako je simeprevir terapijska opcija¹¹.

SIGURNOST PRIMJENE I NUSPOJAVE LIJEČENJA

Među najčešće nuspojave primjene dvojne terapije PegIFN- α i RBV-om navode se simptomi nalik

gripi, poput opće slabosti, malaksalosti, vrućice, bolova u mišićima i zglobovima i sl. Navedeni simptomi u pravilu ne zahtijevaju modifikaciju doze lijeka, već isključivo simptomatsko liječenje uz primjenu paracetamola. Kao posljedica primjene interferona u 10 % do 30 % slučajeva javlja se alopecija. Hematološke nuspojave prvenstveno u vidu anemije, ali i trombocitopenije i leukopenije, učestale su nuspojave dvojne terapije i najčešći razlog potrebe modifikacija doze lijekova. Ribavirin pogoduje nastanku anemije očitovanjem hemolitičkog učinka, koji je u pravilu reverzibilnog karaktera te se anemija korigira najčešće spontano nakon prvih mjesec dana primjene.

Interferon može dodatno potencirati razvoj anemije supresijom koštane srži i hipoproliferativnim djelovanjem. Smanjenje vrijednosti hemoglobina < 100 g/L utvrđeno je u 9 % do 16 % liječenih dvojn timerapijom^{9,39}, dok je dodavanjem telaprevira ili boceprevira učestalost anemije dodatno izražena s čak 35 % do 50 % slučajeva^{13,14,40}. Kod anemije s vrijednostima hemoglobina < 100 g/L prvi terapijski postupak je smanjenje doze RBV-a za 200 mg tjedno do oporavka vrijednosti hemoglobina > 100 g/L, a ako je pacijent liječen i boceprevirom, odnosno telaprevirom, tada dozu RBV-a treba smanjiti na 600 mg dnevno.

U slučajevima teže anemije s vrijednostima hemoglobina < 85 g/L indiciran je privremeni prekid primjene RBV-a tijekom tjedan dana te po oporavku krvne slike ponovno uvođenje u dozi od 600 mg dnevno, ali bez daljnjeg povećanja. U pacijenata u kojih izostaje odgovor na primijenjene mjere modifikacije terapije u obzir dolazi primjena stimulatora eritropoeze, odnosno eritropoetina⁴¹. Neutropenija je prvenstveno posljedica djelovanja interferona te je u težim oblicima prosječno zabilježena u oko 0,66 % liječenih pacijenata^{8,9}. Razvoj neutropenije u pravilu ne korelira s povećanom učestalošću infekcija te su redukcije doze interferona indicirane tek pri smanjenju apsolutnog broja neutrofila < 750/ μ L, odnosno prekid primjene pri vrijednosti < 500/ μ L. Nema dovoljno dostupnih dokaza koji bi opravdali primjenu granulocitnih čimbenika rasta u liječenju neutropenije povezane s primjenom interferona. Vrijednosti trombocita < 50 000/ μ L zahtijevaju redukciju doze PegIFN- α , dok je prekid primjene indiciran kod vrijednosti < 25 000/ μ L. Modifikacije doza novijih direktnih antivirusnih lijekova nisu potrebne¹¹.

Neuropsihijatrijske smetnje učestala su pojava kod dvojne terapije. Simptomi se u prvom redu očituju pojavom depresije, koja je u značajnijoj mjeri izražena u čak 25 % pacijenata nakon 24 tjedna terapije⁴². Verbalizacija suicidalnih misli indikacija je hitnog prekida terapije i zahtijeva daljnju psihijatrijsku evaluaciju i liječenje⁴³. Dodatno su moguće pojave iritabilnosti, anksioznosti, promjena raspoloženja i agresivnosti. Kožne promjene mogu biti oblik ekstrahepatalne manifestacije osnovne bolesti, dok se kao nuspojava dvojne terapije najčešće pojavljuje nespificirani osip praćen svrbežom uz suhoću kože. Relativno su česti poremećaji funkcije štitnjače, u oko 5 % liječenih pacijenata, bilo u vidu pojačane ili smanjene funkcije⁴³. Od ostalih nuspojava valja navesti mučninu, inapetenciju, poremećaje okusa, glavobolje itd.

Sigurnosni profil novih direktnih antivirusnih lijekova je općenito bolji. Nuspojave su slične vrste kao kod primjene dvojne terapije, ali uglavnom blažeg intenziteta, trajanja i učestalosti. Trenutno nema apsolutne kontraindikacije za primjenu navedenih lijekova. Oprez je potreban kod primjene sofosbuvira u pacijenata s poremećajem bubrežne funkcije te kod primjene kombinacije paritaprevira, ritonavira i ombitasvira u pacijenata s cirozom jetre Child-Pugh B. Navedena se kombinacija, kao i primjena simeprevira, za sada ne preporučuju u pacijenata s dekompenziranom cirozom jetre Child-Pugh C¹¹. Primjena sofosbuvira u kombinaciji s ledipasvirom, daklatasvirom ili simeprevirom u pacijenata koji uzimaju amiodaron pokazala se potencijalno opasnom, uz jedan zabilježeni smrtni slučaj, zbog mogućnosti razvoja teške bradikardije te se kao takva ne preporučuje¹¹. Što se ostalih interakcija s lijekovima tiče, uglavnom postoje mogućnosti interakcija pojedinih antivirusnih lijekova s drugim sličnim lijekovima koji se koriste u liječenju infekcije HIV-om te manji broj interakcija s određenim antimikrobnim lijekovima i antifungicima.

ZAKLJUČAK

Široki spektar terapijskih mogućnosti koje su danas na raspolaganju u liječenju kroničnog hepatitisa C predstavljaju za sve pacijente nadu u trajno izlječenje. Budućnost liječenja kroničnog hepatitisa C je prema svemu sudeći svijetla uz nagovještaj razvoja novih oblika terapije, koji će dodatno pojednostaviti liječenje ovih pacijenata. Unatoč tome, visoka cijena navedenih pripravaka i opterećenje koje one pružaju zdravstvenim sustavima zahtijevaju od liječnika veliku odgovornost i racionalnost u primjeni navedene terapije uz strogo poštovanje propisanih indikacija.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Vilbic-Cavlek T, Kucinar J, Kaic B, Vilbic M, Pandak N, Barbic L et al. Epidemiology of hepatitis C in Croatia in the European context. *World J Gastroenterol* 2015;21:9476-93.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64.
3. Kaic B, Vilbic-Cavlek T, Filipovic SK, Nemeth-Blazic T, Pem-Novosel I, Vucina V et al. [Epidemiology of viral hepatitis]. *Acta Med Croatica* 2013;67:273-9.
4. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61:S58-68.
5. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418-31.
6. Lindsay KL, Treppe C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
7. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R 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;358:958-65.
10. Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naive genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:25-31.
11. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199-236.
12. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
13. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection.

- fection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010;376:705-16.
14. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
 15. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
 16. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-87.
 17. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403-13.
 18. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:414-26.
 19. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol* 2015;62:S87-99.
 20. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-77.
 21. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756-65.
 22. Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogenous population. *Hepatology* 2014;60:220A.
 23. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard ME et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology* 2014;60:219A.
 24. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-98.
 25. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-93.
 26. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-603.
 27. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604-14.
 28. www.bfg.hr [internet]. Preporuke za liječenje hepatitisa C. Zagreb: Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević". 2015. [cited 2015 Nov 4]. Available from: <http://www.bfm.hr/page/hepatitis-c>.
 29. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436:967-72.
 30. Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, Chapman R, Chung RT, Dohrenwend P et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med* 2000;191:1499-512.
 31. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002;35:1002-9.
 32. Maag D, Castro C, Hong Z, Cameron CE. Hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase (NS5B) as a mediator of the antiviral activity of ribavirin. *J Biol Chem* 2001;276:46094-8.
 33. McQuaid T, Savini C, Seyedkazemi S. Sofosbuvir, a Significant Paradigm Change in HCV Treatment. *J Clin Transl Hepatol* 2015;3:27-35.
 34. Tellinghuisen TL, Marcotrigiano J, Rice CM. Structure of the zinc-binding domain of an essential component of the hepatitis C virus replicase. *Nature* 2005;435:374-9.
 35. Nanda SK, Herion D, Liang TJ. The SH3 binding motif of HCV [corrected] NS5A protein interacts with Bin1 and is important for apoptosis and infectivity. *Gastroenterology* 2006;130:794-809.
 36. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-21.
 37. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669-79 e3.
 38. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
 39. Hadziyannis SJ, Sette H Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
 40. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
 41. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Schiffman ML, Sulkowski MS et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-11.
 42. Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J, Navines R, Valdes M, Forns X et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1128-38.
 43. Smolic M, Smolic R, Vcev A. [Management of side effects induced by antiviral therapy for chronic hepatitis infection]. *Acta Med Croatica* 2013;67:383-7.