

Liječenje hepatitisa C bez interferona

Premec, Hrvoje

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:888702>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Hrvoje Premec

Liječenje hepatitisa C bez interferona

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju, Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Anne Mrzljak, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS KRATICA

AUC površina ispod krivulje (eng. area under the curve)

ALT alanin transaminaza

BCRP protein rezistencije karcinoma dojke (eng. breast cancer resistance protein)

CYP citokrom P450 (eng. cytochrome P450)

HCV hepatitis C virus

HCC hepatocelularni karcinom (eng. hepatocellular carcinoma)

RNA ribonukleinska kiselina (eng. ribonucleic acid)

DNA deoksiribonukleinska kiselina (eng. deoxyribonucleic acid)

HIV virus humane imunodeficijencije (eng. human immunodeficiency virus)

GT genotip

NS nestrukturni (eng. nonstructural)

DAA direktno djelujući spoj (eng. direct acting antiviral agents)

FDA Uprava za hranu i lijekove (eng. Food and Drug Administration)

UTR regija koja se ne prevodi (eng. untranslated region)

mRNA „glasnička“ ribonukleinska kiselina (eng. „messenger“ ribonucleic acid)

OATP polipeptidni transporter organskih aniona (eng. organic anion transporting polypeptide)

P-gp P-glikoprotein

MELD model terminalnog stadija jetrene bolesti (eng. Model for End-Stage Liver Disease)

EASL Europsko društvo za proučavanje bolesti jetre (eng. European Association for the Study of the Liver)

eGFR procijenjena vrijednost glomerularne filtracije (eng. estimated glomerular filtration rate)

UI međunarodna jedinica (eng. international unit)

SADRŽAJ:

Sažetak.....	i
Summary.....	ii
1.Uvod.....	1
2.Hepatitis C virus.....	3
3.Direktno djelujući antiviralni lijekovi.....	6
3.1.Inhibitori NS3/4A proteaze.....	6
3.2 Inhibitori NS5A kompleksa.....	6
3.3 Inhibitori o RNA-ovisne RNA polimeraze NS5B.....	7
4.Indikacije za terapiju.....	8
5.Kontraindikacije za terapiju.....	9
6.Sofosbuvir.....	10
7.Sofosbuvir/ledipasvir.....	11
8.Sofosbuvir/velpatasvir.....	12
9.Ritonavirom pojačan paritaprevir/ombitasvir i dasabuvir.....	13
10.Grazoprevir i elbasvir.....	14
11.Daklatasvir.....	15
12.Simeprevir.....	15
13.Ribavirin.....	16
14.Terapeutske opcije.....	18
14.1. Liječenje pacijenata s kroničnim hepatitisom C bez ciroze ili s kompenziranim stadijem ciroze.....	19
14.1.1. Liječenje infekcije genotipom 1 HCV-a terapijske opcije.....	19
14.1.2 Liječenje infekcije genotipom 2 HCV-a terapijske opcije.....	21
14.1.3 Liječenje infekcije genotipom 3 HCV-a terapijske opcije.....	22
14.1.4 Liječenje infekcije genotipom 4 HCV-a terapijske opcije.....	23
14.1.5 Liječenje infekcije genotipom 5 i 6 HCV-a terapijske opcije.....	24
14.2. Liječenje pacijenata s dekompenziranom cirozom jetre.....	25
14.3. Liječenje pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije.....	26
15.Zaključak.....	27
Zahvala.....	28
Reference.....	29
Životopis.....	35

SAŽETAK:

Hrvoje Premec

Liječenje hepatitisa C bez interferona

Infekcija hepatitis C virusom globalni je zdravstveni problem koji najčešće vodi u kronični hepatitis i može imati kobne posljedice poput razvitka ciroze te hepatocelularnog karcinoma. Donedavno se liječenje kronične infekcije hepatitisom C temeljilo na interferonu. Terapijski protokoli bazirani na interferonu često su bili neuspješni, sa puno nuspojava, dok određene skupine pacijenata uopće nisu mogle postati kandidati za terapiju. Novo poglavlje u liječenju ove bolesti počinje 2011. godine stavljanjem na tržište prvih direktno djelujućih antiviralnih lijekova, koji specifično ciljaju proteine HCV-a. Od tada do danas terapijske opcije bazirane na direktno djelujućim lijekovima izuzetno brzo se razvijaju. Danas živimo u eri tih novih lijekova. Direktno djelujući lijekovi su omogućili liječenje i onih grupa pacijenata, koji se nisu mogli liječiti starim terapijskim opcijama. Također terapija traje kraće u usporedbi na terapiju interferonom, te ima manje nuspojava. Veoma je važno da se svi direktno djelujući lijekovi uzimaju per os i ne zahtijevaju promjenu režima prehrane. Zbog navedenih razloga pacijenti rijetko odustaju od terapije te u konačnici većina njih postigne izlječenje. Ovaj rad nudi sažeti pregled akutnih terapijskih opcija za liječenje hepatitis C virusne infekcije s osvrtom na njihovu strukturu, mehanizme djelovanja i kliničku primjenu.

Ključne riječi: hepatitis C virus, kronični hepatitis, interferon, direktno djelujući antivirusni lijekovi

Summary:

Hrvoje Premec

Interferon-free treatment of hepatitis C

Hepatitis C virus infection is a global health problem. People all over the world are infected with hepatitis C virus and the infection usually leads to chronic hepatitis. Chronic hepatitis can have serious consequences such as cirrhosis or development of hepatocellular carcinoma. Until recently, interferon was the only therapeutic option for treating chronic hepatitis C virus infection. Therapeutic protocols based on interferon enable virus elimination only in a limited number of cases, often with numerous adverse effects. Moreover, some groups of patients could not benefit from interferon therapy, because they were contraindicated to use interferon. A new treatment chapter started in 2011, when direct acting antiviral drugs (DAAs) were introduced. DAAs specifically target the structural proteins of the virus. Since then, numerous new DAA-based therapeutic options have been developing very quickly. Today we live in a direct-acting antiviral era. DAAs enable patients who previously could not be treated for their HCV infection with old therapeutic options to be cured. Moreover, DAA-based therapy takes less time and fewer adverse effects have been noted. DAAs do not require changes in nutrition and patients can take the therapy orally. DAA-based therapy is thus very convenient for patients and only few of them discontinue the treatment regimen. This paper provides a concise overview of current therapeutic options for the treatment of hepatitis C virus infection with a review of their structures, mechanism of action and clinical use.

Key words: hepatitis C virus, chronic hepatitis, interferon, direct acting antivirals

1. Uvod

Infekcija hepatitis C virusom (HCV) je globalni zdravstveni problem. Hepatitis C virus je pandemijska bolest, za koju se procjenjuje da je zaraženo 71 milijun ljudi (1), te da se dodatnih 3-4 milijuna ljudi svake godine zarazi (2). Procijenjena prevalencija seropozitivne populacije u Europi iznosi 1,7%, s time da varira unutar geografskih regija i u Zapadnoj Europi iznosi 0,9%, dok u istočnoj Europi 3,1%. Prevalencija seropozitivnih u Hrvatskoj iznosi 0,9% što predstavlja oko 38200 osoba (2). Akutna infekcija u 50-70% slučajeva prelazi u kroničnu, te uzrokuje progresivnu upalu jetre koja će se u 20-30% slučajeva unutar 30 godina razviti u cirozu (3,4). Napredovanje bolesti je uvjetovano brojnim kofaktorima poput: dobi zaražene osobe, koinfekcijom drugim virusima poput hepatitisa B ili HIV-a ili konzumacijom alkohola (5). Kronična infekcija virusom hepatitisa C može imati ozbiljne posljedice poput ciroze i njezinih komplikacija te hepatocelularnog karcinoma (HCC-a). Kada bolest dostigne stadij ciroze svake godine za 3-5% raste rizik od razvitka HCC-a (6). Prva linija dijagnoze HCV infekcije je detekcija anti-HCV antitijela. Ukoliko su ona detektirana potrebno je odrediti razinu HCV RNA pomoću senzitivne molekularne metode. U slučaju da je detekcija HCV RNA nedostupna ili preskupa u dijagnostici akutne ili kronične infekcije može se upotrijebiti HCV jezgri antigen (7).

Prijenos virusa hepatitisa C odvija se dominantno putem krvi. Prijenos krvlju najčešće se povezuje sa nesteriliziranim iglama ili transfuzijama kontaminiranim virusom, i danas je glavni put prijenosa infekcije u zemljama u razvoju. Taj put prijenosa nije više uobičajen u visoko razvijenim zemljama, no i dalje je moguć. U razvijenim zemljama pod najvećim rizikom za prijenos infekcije su intravenski ovisnici o drogama. Ostali oblici prijenosa infekcije hepatitisom C su: vertikalni s majke na dijete, muškarci koji imaju odnose s drugim muškarcima te prilikom tetoviranja (8,9).

Sve do ranih 1990-tih za kronični hepatitis C nije postojalo liječenje, tek tada se počinje uvoditi terapija interferonom-alfa kao prva dostupna terapijska opcija. Preporučeni režim liječenja sastojao se od 24 ili 48 tjedana interferona-alfa 2a ili 2b, ovisno o genotipu virusa (10). Pacijenti su 3 puta tjedno morali primati injekcije, a samo manje od 10% njih je uspješno eliminiralo virus (11). Napredak je postignut dodatkom ribavirina interferonu, te se tom terapijom postotak eliminacije popeo na 30-40% (12). Dalji napredak postignut je krajem 1990-tih razvitkom pegiliranog interferona-alfa 2a i 2b. Njegovim uvođenjem broj potrebnih injekcija smanjio se sa tri tjedne na jednu injekciju tjedno, također eliminacija virusa postignuta je u 80% pacijenata s GT2, GT3, GT5, GT6 (13-15). Nažalost ta terapija nije bila učinkovita protiv genotipa 1 virusa, isto tako terapija je bila kontraindicirana u pacijenata s nekontroliranom depresijom i psihozom, a zbog imunomodulatornog djelovanja interferona u osoba s autoimunskim bolestima. U osoba s cirozom interferon može biti uzrok dekompenzacije zbog pojačanja nekroinflammatoryh promjena u jetri i nekroze hepatocita, zbog toga je interferon

kontraindiciran u cirozi (9). Zbog svega navedenog bilo je potrebno razviti bolji terapijski pristup za liječenje kroničnog hepatitisa C.

Od 2011. godine počinju se pojavljivati prvi direktno djelujući antivirusni lijekovi (eng. direct acting antivirals, DAAs), koji su specifično djelovali na virusne proteine HCV-a. Inhibitori proteaze prve generacije (boceprevir i teleprevir) odobreni su od strane FDA 2011. godine za liječenje infekcije genotipom 1 u kombinaciji s pegiliranim interferonom i ribavirinom (16-20). Nakon boceprevira i teleprevira razvijaju se i drugi spojevi s direktnim djelovanjem na proteine virusa hepatitisa C. Daljnji napredak doveo je do odobrenja FDA-a u kolovozu 2014. godine prve fiksne kombinacije dvaju direktno djelujućih lijekova (ledipasvir/sofosbuvir) za liječenje kronične infekcije hepatitis C virusom koja se mogla upotrijebiti bez dodatka interferona ili ribavirina (20).

Nemogućnost detekcije HCV RNA 12 tjedna nakon završetka terapije naziva se SVR12 (eng. sustained virologic response at week 12) i služi kao marker za uspješno eliminaciju virusa (5). Infekcija je izlječena u više od 99% pacijenata koji su postigli SVR (7). SVR je povezan s normalizacijom jetrenih enzima te sa redukcijom ili nestankom nekroinflammatoryh promjena jetre. Pacijenti s uznapredovalom jetrenom bolešću ostaju pod rizikom za život opasne komplikacije, međutim jetrena fibroza se može reducirati te je rizik od zatajivanja jetre i portalne hipertenzije smanjen. Novi podaci pokazuju da je rizik od razvitka HCC-a i drugih uzroka mortaliteta u pacijenata s kroničnim hepatitisom C i cirozom jetre znatno reducirana, u usporedbi s pacijentima koji nisu liječeni ili nisu postigli SVR, ali rizik i dalje postoji (21-23). HCV je također povezan s različitim ekstrahepatalnim manifestacijama poput umora, bubrežne bolesti, kožnih promjena te izlječenje značajno utječe na njihovo poboljšanje (24).

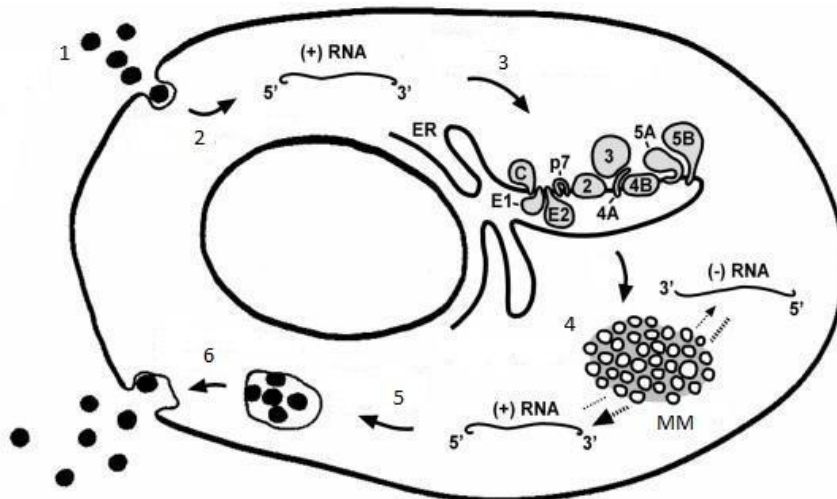
2. Hepatitis C virus

Hepatitis C virus pripada u obitelj Flaviviridae te je jedini član koljena Hepacivirus (25). Genetski je veoma raznolik: na temelju razlika u sekvencama genoma može se razlikovati barem 7 genotipova virusa te više od 84 subtipova koji su različito zastupljeni diljem svijeta (26,27).

Najviše je slučajeva kroničnog hepatitisa C u svijetu uzrokovano genotipom 1 (26). Infekcija GT1 se nadalje može podijeliti u dva subtipa 1a i 1b (28). U cijelom svijetu najzastupljeniji je subtip 1b. (26). GT3 je drugi najzastupljeniji genotip virusa u svijetu, nakon njega po zastupljenosti slijede GT4, GT2 i GT5, najrjeđe je zastupljena infekcija genotipom 6 (29). Posljednji otkriveni genotip je GT7, kojim je dokazana infekcija kod četiri osobe u Demokratskoj Republici Kongo (30).

U središnjoj Europi najzastupljeniji je genotip 1 (64,4%), nakon njega slijedi GT3 (25,5%), GT2 (5,5%), a GT4 (3,7%). GT5 i GT6 su u središnjoj Europi zastupljeni u jakom malom postotku (29). Genotipovi se međusobno razlikuju u 30-35% nukleotidnih pozicija, dok se subtipovi međusobno razlikuju u manje od 15% nukleotidnih pozicija (31). Budući da virus hepatitisa C ima veliki kapacitet replikacije (10^{12} virona/dan), a virusna polimeraza ima ograničeni korektivni kapacitet u zaraženoj osobi postoji mješavina različitih genoma virusa koji su homologni u više od 98% sekvenci (32-34). Pojava mutacija tijekom infekcije virusom hepatitisa C pokazuje njegovu sposobnost prilagodbe okolišu, također ona je izvor supstitucija aminokiselina u proteinima koji su mete direktno djelujućih lijekova što reducira njihovu osjetljivost na DAA te smanjuje djelotvornost lijekova (35).

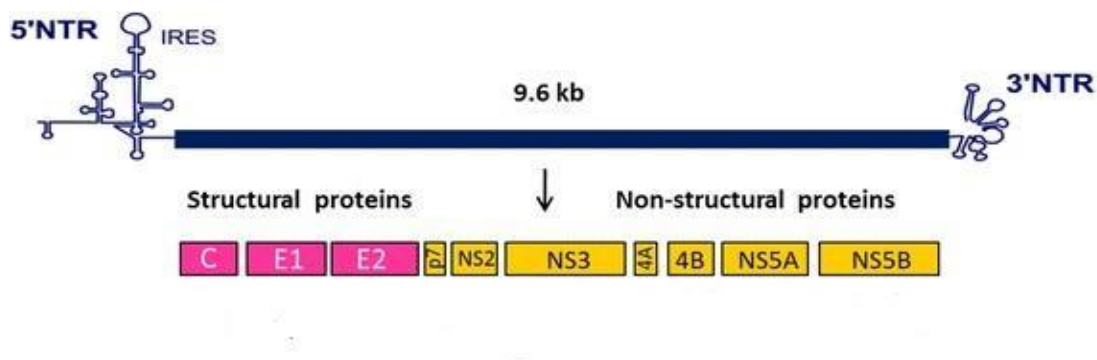
Sam virus je malen (otprilike 50 nm u promjeru) te se sastoji od omotača i nukleokapside te genoma. Omotač se sastoji od dva glikoproteina E1 i E2 te lipidnog dvosloja koji je porijeklom od stanice domaćina (36). Nukleokapsida je građena od kopija „jezgrenog“ proteina te se nalazi ispod lipidnog dvosloja te okružuje genom. Genom se sastoji od jednolančane pozitivno uvijene RNA koja je građena od 9600 nukleotida te posjeduje jedan „otvoreni okvir čitanja“ koji je na svojim krajevima bočno ograničen sa nekodirajućim regijama, koje se zovu 5'UTR i 3'UTR (37). 5'UTR je najviše konzervirana regija u cijelom genomu te joj zbog te karakteristike može poslužiti kao dijagnostički marker za HCV infekciju pomoću PCR-a (eng. polymerase chain reaction) (38). Također 5' UTR sadrži takozvane IRES (eng. internal ribosomal entry sites). (Slika 1) IRES se direktno vežu za 40S podjedinicu ribosoma, pomoću trodimenzionalne strukture i to neovisno o preinicijacijskim faktorima potrebnim za translaciju pomoću „glave“ mRNA (39,40). Životni ciklus HCV-a uključuje ulazak u stanicu domaćina, oslobađanje virusnog genoma iz omotača, translaciju virusnih proteina te njihovu obradu, replikaciju virusnog genoma, sastavljanje i otpuštanje zrelih virusnih čestica. Svi se navedeni procesi odvijaju izvan jezgre stanice (41). (Slika 1)



Slika 1: Shematski prikaz životnog ciklusa HCV-a unutar hepatocita. 1-vezanje virusa za receptor i ulazak u stanicu; 2-oslobađanje virusne RNA; 3-translacija virusne RNA; 4-RNA replikacija; 5-sastavljanje virusnih čestica; 6-izlazak virusnih čestica iz stanice; MM-„membranska mreža“. Modificirano prema: Molecular Virology of Hepatitis C Virus (HCV):2006 Update (25)

Hepatitis C virus ulazi u hepatocit vežući se pomoću svog glikoproteina E2 visokim afinitetom za vanjsku petlju molekule CD81 (eng. cluster of differentiation), tetraspanina koji je pronađen na površini mnogih stanica uključujući i hepatocyte (42). Međutim vezanje za CD81 nije dovoljno za ulazak virusa u stanicu, za to je potrebno više kofaktora, među potencijalnim kandidatima za kofaktore našli su se receptor za lipoproteine niske gustoće (eng. low density lipoprotein receptor, LDLR) (43) te receptor čistač klase B tip 1 (eng. scavenger receptor class B type 1, SR-B1) (44). Pretpostavljena asocijacija virusa HCV s lipoproteinima visoke gustoće (eng. high density lipoproteins, HDL) povećava efikasnost ulaska virusa u stanicu pomoću SR-B1 te bi također mogla služiti kao zaštita virusnih čestica od neutralizirajućih antitijela (45). Translacijom genoma HCV-a nastaje poliprotein koji je kotranslacijski i posttranslacijski obrađen staničnim i virusnim proteazama kako bi dao zrele strukturne i nestrukturne proteine. (Slika 1) Jedna trećina N-terminalnog kraja poliproteina nosi strukturne proteine: „jezgreni“ protein, te glikoproteine E1 i E2. Iza strukturne regije slijedi p7 polipeptid koji je možda uključen u formiranje ionskih kanala. Nakon p7 slijede nestrukturni proteini (eng. nonstructural, NS). (Slika 2) Nestrukturni proteini 2-5B koordiniraju viralnu replikaciju te formiraju replikacijski kompleks, u obliku „membranske mreže“ porijeklom iz endoplazmatskog retikuluma (5,25). Obrada poliproteina na pozicijama C/E1, E1/E2, E2/p7 i p7/NS2 odvija se pomoću domaćinovih signalnih peptidaza te njom nastaju svi strukturni proteini i p7. Za sazrijevanje nestrukturnih proteina odgovorne su dvije virusne proteaze. NS2-3 autoproteaza odcjepljuje vezu NS2/3, dok se sve ostale veze nizvodno obrađuju pomoću NS3-4A serinske proteaze (25). Identifikacija nestrukturnih proteina i poboljšano

razumijevanje njihove uloge u životnom ciklusu virusa omogućilo je pronalazak supstanci koje blokiraju kritične korake u replikacijskom ciklusu HCV-a, to je dovelo do razvoja direktno djelujućih antivirusnih lijekova (5).



Slika 2: Strukturna organizacija genoma HCV-a. Jednolančana RNA okružena dvijema regijama koje se ne provode (NTR). IRES sekvenca koja započinje translaciju. Slijed proteinskih produkata nakon translacije RNA. IRES- eng. internal ribosomal entry sites; NTR-eng. nontranslated region; C-protein jezgre; E1/E2-proteini omotnice; NS- nestrukturni proteini. Modificirano i preuzeto iz: Kumthip K, Maneekarn N. The role of HCV proteins on treatment outcomes. (63)

3. Direktno djelujući antiviralni lijekovi

Trenutno postoji tri velike skupine direktno-djelujućih lijekova protiv HCV-a:

-inhibitori NS3/NS4A proteaze

-inhibitori NS5A kompleksa te

-inhibitori NS5B polimeraze koji se dalje mogu podijeliti u: nukleo(z)tidne i nenuklo(z)tidne inhibitore (5).

3.1. Inhibitori NS3/NS4A proteaze

NS3 je multifunkcionalan protein, njegov N-terminalni dio ima funkciju serinske proteaze, dok C-terminalni dio ima funkciju NTPaze/RNA helikaze. NS4A je polipeptid građen od 54 aminokiseline, njegova uloga je usmjeravanje NS3 prema unutarstaničnim membranama te je također kofaktor za NS3 serinsku proteazu (25).

Prvu generaciju inhibitora proteaze su predstavljali teleprevir i boceprevir. Oni su se i dalje morali kombinirati s interferonom te su bili specifični za infekciju genotipom 1. Također su bili obilježeni niskom barijerom prema virusnoj rezistenciji te su imali mnogo nuspojava.

Zbog toga su ti lijekovi s vremenom napušteni te se pojavila nova generacija inhibitora proteaze: simeprevir, paritaprevir, gazoprevir te nedavno odobreni glecaprevir i voksilaprevir. Oni pokazuju jaču intrizičnu antivirusnu aktivnost, posjeduju veću barijeru prema rezistenciji te djeluju protiv većeg broja genotipova, a također imaju i bolju farmakokinetiku.

Imena svih predstavnika završavaju nastavkom „previr“ (5,41)

3.2. Inhibitori NS5A kompleksa

NS5A je fosforilirani cink metaloprotein (25). Ima brojne uloge koje su neophodne za virusnu replikaciju te također posreduje u rezistenciji prema interferonu što omogućuje perzistenciju virusa u organizmu (46).

NS5A inhibitori pokazuju široku aktivnost prema različitim genotipovima te imaju snažan antivirusni potencijal. Međutim, njihova otpornost prema rezistenciji je ograničena.

Novoodobreni NS5A inhibitori velpatasir i pibrentasvir posjeduju još veću pangenotipsku aktivnost, nego prije dostupni inhibitori NS5A: ledipasvir, ombitasvir, elbasasvir. Daklatasvir također pokazuje aktivnost prema svim genotipovima.

Imena svih predstavnika završavaju nastavkom „asvir“(5)

3.3. Inhibitori o RNA ovisne RNA polimeraze NS5B

O RNA ovisna RNA-polimeraza NS5B je ključan enzim koji potiče sintezu novog RNA lanca. Replikacija se odvija putem sinteze komplementarnog „minus“ lanca RNA kojem kao predložak služi genom virusa na što se nadovezuje sinteza „pozitivnog“ RNA lanca na temelju predloška „negativnog“ (25). Enzim može biti blokiran pomoću nukleo(z)tidnih inhibitora (eng. nucleos(t)ide inhibitors, NI) i nenukleo(z)tidnih inhibitora (eng. non-nucleos(t)ide inhibitors, NNI).

NI blokiraju NS5B polimerazu oponašajući polimerazin supstrat što dovodi do prerane terminacije novosintetiziranog lanca RNA. NI se razlikuju od NI koji blokiraju virusnu DNA polimerazu po tome što i dalje imaju 3'-hidroksilnu skupinu koja teoretski dozvoljava dodatak novih nukleotida. (Slika 3) Međutim dodatak i ugradnja novih nukleotida je onemogućen zbog steričkih smetnji. Zbog toga se ti spojevi nazivaju „neobavezni prekidači nukleotidnog lanca“.(47) NI pokazuju veliku antivirusnu potentnost, djelotvorni su protiv svih genotipova virusa te pokazuju visoku barijeru prema rezistenciji (47-49). Najviše proučavani lijek ove skupine je sofosbuvir (5).

NNI su alosterički inhibitori o RNA ovisne RNA polimeraze, na koju se vežu na četiri moguća mjesta. Vezanje NNI na polimerazu blokira njenu funkciju mijenjajući njenu konformaciju. Oni su izvedeni iz spojeva različitih kemijskih struktura, pokazuju manju antivirusnu potentnost, djeluju protiv limitiranog spektra genotipova virusa u odnosu na NI te imaju nisku barijeru prema virusnoj rezistenciji (47-49). Trenutno jedini odobreni NNI je dasabuvir.

Imena NI i NNI inhibitora polimeraze NS5B završavaju na nastavak „buvir“(5).

4. Indikacije za terapiju

Terapiji moraju biti podvrgnuti svi pacijenti koji imaju kompenziranu ili dekompenziranu jetrenu bolest uzrokovanu hepatitis C virusom uz uvjet da se žele liječiti i nemaju kontraindikacije za terapiju, a neovisno o tome jesu li već prije bili liječeni nekim drugim oblikom terapije protiv hepatitis C virusa.

Liječiti se bez odgode trebaju sljedeće skupine pacijenata: pacijenti sa značajnom fibrozom i cirozom (METAVIR F2, F3 ili F4) (Tablica 3) uključujući dekompenziranu cirozu (Child-Pugh ili C) (Tablica 1,2), pacijenti s kliničkim značajnim ekstrahepatalnim manifestacijama infekcije hepatitisom C (npr. simptomatski vaskulitis povezan s krioglobulinemijom uzrokovanom HCV-om, nefropatija uzrokovana HCV imunim kompleksima, ne-Hodgkinov B stanični limfom), pacijenti s povratom infekcije nakon transplantacije jetre, pojedinci koji su pod velikim rizikom od prijenosa infekcije hepatitis C virusom (aktivni korisnici intravenskih droga, muškarci koji imaju odnose s drugim muškarcima, žene generativne dobi koje planiraju trudnoću, pacijenti na hemodijalizi te zatvorenici).

Pacijenti s dekompenziranom cirozom jetre i indikacijom za transplantaciju jetre sa MELD-om većim od 18 do 20 trebaju prvo transplantaciju jetre, a tek nakon toga se u njih liječi infekcija hepatitisom C. Ukoliko je period do transplantacije dulji od 6 mjeseci ti pacijenti mogu biti prvo liječeni, a nakon toga podvrgnuti transplantaciji (7).

5. Kontraindikacije za terapiju

Sudeći prema dosadašnjim podacima ne postoje apsolutne kontraindikacije za terapiju direktno djelujućim antivirusnim lijekovima koji su odobreni u EU.

Sofosbuvir se treba pažljivo upotrebljavati u pacijenata s teškim bubrežnim zatajivanjem (procijenjena glomerularna filtracija; eGF <30 mL/min/1,73m²), ako oni nemaju druge dostupne terapijske opcije. Također sofosbuvir je kontraindiciran u pacijenata koji su na terapiji amiodaronom, a koji se ne mogu prebaciti na neki drugi antiaritmik. Terapijski režimi koji se sastoje od inhibitor NS3-4A proteaze, poput simeprevira, paritaprevira „pojačanog“ ritonaviroom ili grazoprevira ne smiju se koristiti u pacijenata s Child-Pugh B (Tablica 1,2) stadijem dekompenzirane ciroze ili u pacijenata s kompenziranom cirozom s prijašnjim epizodama dekompenzacije jetre. Također su kontraindicirani u pacijenata s Child-Pugh C stadijem dekompenzirane ciroze, zato što takvi pacijenti imaju značajno više koncentracije inhibitora proteaze u plazmi (7).

Tablica 1: Klinički pokazatelji koji ulaze u procjenu težine ispada funkcije cirotične jetre prema Child-Pughu. INR, eng. international normalized ratio. Dostupno na:

<https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/ctp>, pristupljeno: 5.4.2018.godine

Klinički podatci	1 bod	2boda	3boda
ukupni bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
serumski albumin (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
protrobinsko vrijeme ili INR	<4 ili <1,7	4-6 ili 1,7-2,3	>6 ili >2,3
ascites	nema ga	umjeren	izrazit
hepatička encefalopatija	nije prisutna	stupanj I i II	stupanj III i IV

Tablica 2: Određivanje Child-Pugh zbroja na temelju dodijeljenih bodova kliničkih pokazatelja.

Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Child%E2%80%93Pugh_score, pristupljeno:

5.4.2018.godine

Ukupan broj bodova	Child-Pugh zbroj
5-6	A
7-9	B
10-15	C

Tablica 3: Prikaz METAVIR sustava za procjenu stupnja upale i fibroze kod patohistološke analize biopтата jetre. Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/metavir-score-1> Pristupljeno: 5.4.2018.godine

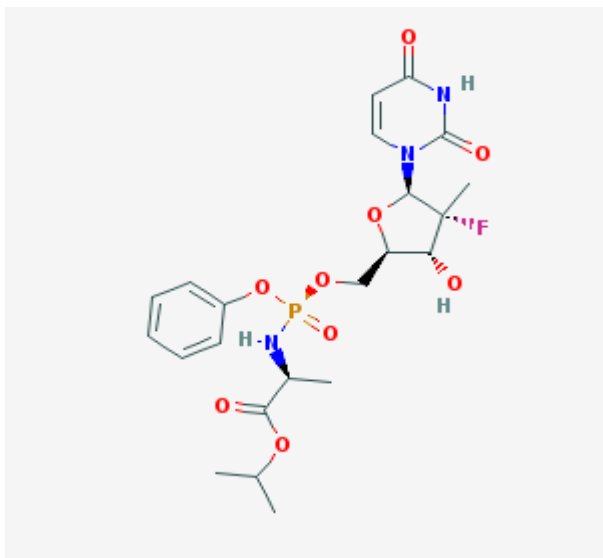
Stupanj aktivnosti	Opis	Stadij fibroze	Opis
A0	bez aktivnosti	F0	bez fibroze
A1	blaga aktivnost	F1	portalna fibroza bez septa
A2	umjerena aktivnost	F2	portalna fibroza s malo septa
A3	izrazita aktivnost	F3	brojna septa bez ciroze
		F4	ciroza

6. Sofosbuvir

Sofosbuvir je inhibitor NS5B polimeraze koji se uzima u dozi od 400 mg po danu. Može se uzimati s ili bez hrane. Nakon što se lijek uzme na usta, vršnu koncentraciju u plazmi postiže nakon 0,5-2 sata neovisno o dozi. U plazmi je 61-65% lijeka vezano na proteine plazme. Sofosbuvir se ekstenzivno metabolizira u jetri u farmakološki aktivni trifosfatni analog GS-461203. Defosforilacijom nastaje produkt GS-331007, koji se više ne može efikasno refosforilirati te ne pokazuje aktivnost protiv HCV in vitro. (50) Približno 80% sofosbuvira se izlučuje putem bubrega, dok se 15% izlučuje u fecesu. Većina unesene doze sofosbuvira se u urinu nalazi u obliku defosforiliranog metabolita GS-331007 (78%), dok je 3,5% doze nalazi u obliku izvornog sofosbuvira. GS-331007 se velikim dijelom u bubregu izlučuje aktivno. (7) AUC vrijednosti sofosbuvira bile su povišene u pacijenta s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na ispitanike bez bubrežnog oštećenja za: 61%, 107% te 171%, dok je povećanje AUC GS-331007 u istih ispitanika iznosilo: 55%, 88% te 451% u odnosu na kontrole (51), zbog toga u pacijenata s teškim bubrežnim zatajivanjem ($eGF < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) te u bolesnika s terminalnom fazom bubrežne bolesti nema preporučene doze sofosbuvira uslijed izrazito povišene izloženosti njegovu metabolitu GS-331007.

Sofosbuvir se ne metabolizira sustavom citokromoksidaza P450, ali se transportira P-gp-om. Lijekovi koji snažno induciraju P-gp, značajno smanjuju njegovu plazmatsku koncentraciju te mogu reducirati terapijski učinak. Zbog toga se sofosbuvir ne smije uzimati sa snažnim induktorima P-gp poput: rimfapina, karbamazepina, fenitoina te gospinom travom. Režimi liječenja koji sadrže sofosbuvir su kontraindicirani u pacijenata, koji su na terapiji amiodaronom, zbog mogućeg razvoja simptomatske bradikardije, nepoznata uzroka. Bradikardija je opažena unutar nekoliko sati ili dana nakon početka uzimanja terapijskog režima koji sadrži sofosbuvir, sve do 2 tjedna nakon početka terapije. Zbog dugog poluvijeka eliminacije amiodarona preporučuje se krenuti s terapijskim režimima

baziranim na sofosbuviru tek nakon tri mjeseca poslije prestanka uzimanja amiodarona, ranije se može početi ako pacijent već ima ugrađen „pacemaker“ (7).



Slika 3. Strukturna formula sofosbuvira. Postoji 3'-hidroksilna skupina, koja i dalje teoretski omogućuje dodatak novih nukleotida NS5B polimerazom (preuzeto sa: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound>, pristupljeno 5.4.2018.godine)

7. Sofosbuvir/ledipasvir

Sofosbuvir i ledipasvir su dostupni kao fiksna kombinacija lijekova koja sadrži 400 mg sofosbuvira i 90 mg ledipasvira u filmom obloženoj tableti. Preporučena doza ove kombinacije lijekova je jedna tableta na dan s hranom ili bez nje. Ledipasvir je inhibitor NS5A proteina. Nakon što se kombinacija sofosbuvir/ledipasvir uzme peroralno u bolesnika zaraženih HCV-om medijan vršnih koncentracija ledipasvira bio je postignut nakon 4 sata. Ledipasvir je u ljudskoj plazmi vezan za proteine plazme >99,8%, iz organizma se izlučuje dominantno putem žuči nepromijenjen, putem bubrega izlučuje se samo oko 1% asporbiranog ledipasvira. Opaženo je da se ledipasvir u organizmu metabolizira nepoznatim oksidativnim metabolizmom, ali nije zabilježen mjerljiv metabolizam sljedećim enzimima: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. Ekspozicija ledipasvira u plazmi; AUC bila je slična u pacijenata sa teškim jetrenim zatajivanjem u usporedbi s pacijentima s normalnom jetrenom funkcijom. Ciroza nema klinički relevantni efekt na ekspoziciju ledipasvirom. Najčešći prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima u pacijenata liječenih kombinacijom sofosbuvir/ledipasvir bile su glavobolje i umor.

Sofosbuvir i ledipasvir se oboje prenose intestinalnim P-gp i BCRP, tako da svi proteini koji su snažni induktori P-gp (rifampicin, rifabutin, gospina trava, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin) mogu značajno smanjiti plazmatsku koncentraciju ledipasvira i sofosbuvira te tako smanjiti njihov terapijski

učinak. Topivost ledipasvira smanjuje se povećanjem pH, lijekovi koji povećavaju želučani pH (antacidi, H₂-antagonisti, inhibitori proteonske pumpe) mogu sniziti koncentraciju ledipasvira. H₂-antagonisti mogu se upotrijebiti istovremeno ili u razmaku od 12 sati u dozi koja ne prelazi doze usporedive s 40 mg famotidina, dok se inhibitori protonske pumpe mogu upotrijebiti istovremeno u dozi koja je usporediva s dozom omeprazola od 20 mg. Ledipasvir može blokirati P-gp i BCRP te time povećati intestinalnu apsorpciju lijekova koji se uzimaju zajedno s njim, to se posebice odnosi na digoksin i dabigatran. Rosuvastatin je ne smije upotrebljavati zajedno s kombinacijom sofosbuvir/ledipasvir, jer ona povećava koncentraciju rosuvastatina u plazmi (vjerojatno zbog inhibicije OATP), što je povezano s povećanim rizikom od miopatije te rabdomiolize. Također ne mogu se isključiti interakcije s drugim statinima. Sofosbuvir/ledipasvir se može primijeniti sa svim antiretroviralnim lijekovima, međutim može doći do povećane koncentracije tenofovira kad se on primjenjuje s farmakokinetičkim pojačivačem (ritonavir ili kobiscistat), stoga se ta kombinacija treba primjenjivati s oprezom uz čestu kontrolu bubrežne funkcije kada druge terapijske opcije nisu dostupne (7,52).

8. Sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir i velpatasvir su dostupni kao fiksna kombinacija dvaju lijekova koja sadrži 400 mg sofosbuvira i 100 mg velpatsvira u jednoj filmom obloženoj tableti. Preporučena doza uzima se oralno jedanput dnevno sa hranom ili bez nje. Velpatasvir se *in vitro* metabolizira s CYP2B6, CYP2C8 te CYP3A4. Međutim, biotransformacija je spora pa je većina lijeka u plazmi u obliku ishodišnog lijeka. Metaboliti prepoznati u ljudskoj plazmi su monohidroksilirani i desmetilirani velpatasvir. Velpatasvir je supstrat za prijenosnike lijekova P-gp, BCRP te OATP1B1. Glavni put eliminacije velpatsvira je izlučivanje nepromijenjenog lijeka putem žuči. Također u stolici se mogu pronaći monohidroksilirani i desmetilirani velpatasvir. Medijan poluvijeka velpatsvira nakon primjene fiksne kombinacije sofosbuvir/velpatasvir iznosi 15 sati. Ekspozicija velpatsvira u plazmi (AUC) bila je slična u pacijenata sa teškim jetrenim zatajivanjem u usporedbi s pacijentima s normalnom jetrenom funkcijom. Ciroza nema klinički relevantni efekt na ekspoziciju velpatsvirom. Najčešće nuspojave u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja, umor i mučnina.

Lijekovi koji su snažni induktori P-gp ili CYP (npr. rifampicin, rifabutin, gospina trava, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin) su kontraindicirani, zbog toga što smanjuju plazmatske koncentracije sofosbuvira ili velpatsvira te tako smanjiti terapijski učinak kombinacije lijekova. Također lijekovi koji su umjereni induktori P-gp ili CYP (npr. okskarbazepin, modafinil ili efavirenz) mogu sniziti koncentraciju velpatsvira u plazmi te smanjiti terapijski učinak te takva kombinacije trenutno nije preporučena. Trenutačno vrijedi mišljenje da se kombinacija sofosbuvir/velpatasvir može

primijeniti s inhibitorima P-gp-a, BCRP-a, OATP-a ili CYP-a. Velpatasvir je inhibitor P-gp, BCRP, OATP1B1 te OATB1B3 te istodobna primjena lijekova koji su supstrati navedenih prijenosnika može uzrokovati njihovu povećanu izloženost. Poput ledipasvira i velpatasvira se smanjuje topljivost povećanjem pH. Inhibitori protonske pumpe trebali bi se izbjegavati tijekom terapije sofosbuvir/ledipasvirom. Ako su oni nužni, sofosbuvir/ledipasvir mora se uzeti s hranom 4 sata prije inhibitora protonske pumpe (u maksimalnoj dozi koja je usporediva s dozom omeprazola od 20 mg). Pacijenti koji su koinficirani HIV-om mogu primati sofosbuvir/ledipasvir s većinom antiretroviralnih lijekova, iznimka od toga su antiretroviralni lijekovi koji su induktori enzima: efavirenz, etravirin, nevirapin. Sofosbuvir/velpatasvir podiže ekspoziciju tenofovirom zbog inhibicije P-gp, zbog toga je nužna kontrola bubrežne funkcije u pacijenata koji primaju ovu kombinaciju lijekova (53).

9. Ritonavirom pojačan paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir

Paritaprevir je inhibitor proteaze NS3/4A te se daje u fiksnoj kombinaciji s ritonavirom koji je inhibitor CYP3A te služi kao farmakokinetički pojačivač. Ritonavir omogućuje primjenu paritaprevira jednom dnevno u dozi koja je niža nego što bi bila bez njega. Ombitasvir je NS5A inhibitor koji se daje u fiksnoj kombinaciji sa paritaprevirom/ritonavirom. Preporučena dnevna doza je dvije filmom obložene tablete ritonavir/paritaprevir/ombitasvir (50 mg/75 mg/12,5mg po tableti) dva puta dnevno uz obrok, neovisno o sadržaju masti i kalorija. Pacijentima treba napomenuti da tablete progutaju cijele (ne smiju se žvakati, lomiti i otapati) kako bi se maksimalizirala bioraspoloživost.

Dasabuvir je nenukleozidni inhibitor HCV o RNA ovisne RNA-polimeraze. Uzima se u tabletama od 250 mg dva puta na dan u kombinaciji s ritonavirom/paritaprevirom/ombitasvirom u pacijenata zaraženih genotipom 1 HCV-a.

Paritaprevir i ombitasvir se dominantno izlučuju putem stolice. Dasabuvir se metabolizira u jetri te se njegov glavni metabolit dominantno izlučuje putem žuči u stolicu dok se samo mali dio izlučuje putem bubrega. Paritaprevir se dominantno metabolizira CYP3A4, ali u manjoj mjeri i s CYP3A5, zbog toga je podložan inhibitorima i induktorima tih enzima koji mogu promijeniti njegovu ekspoziciju. Ombitasvir se prvo metabolizira hidrolizom amida nakon toga slijedi oksidativni metabolizam CYP3A4. Dasabuvir se dominantno metabolizira putem CYP2C8, iako se može i metabolizirati putem CYP3A4. U pacijenata s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh C) pokazano je da postoji povećana ekspozicija paritaprevira i dasabuvira, stoga je kombinacija ritonavir/paritaprevir/ombitasvir s ili bez dasabuvira kontraindicirana u tih pacijenata. Pacijenti s blagom jetrenom disfunkcijom (Child-Pugh A) ne trebaju prilagodbu doze lijekova, dok za one s umjerenim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh B) ova kombinacija lijekova nije preporučljiva. Za sad prema smjernicama ne treba prilagođavati dozu ritonavira/paritaprevira/ombitasvira u pacijenta s blagim, umjerenim ili teškim poremećajem bubrežne

funkcije. Najčešće prijavljivane nuspojave kombinacije ritonavir/paritaprevir/ombitasvir i dasabuvir bile su umor i mučnina.

Također ova kombinacija lijekova ulazi u interakciju s brojnim transporterima. Paritaprevir inhibira OATP1B1/B3, P-gp i BCRP. Dasabuvir i ritonavir također mogu inhibirati P-gp i BCRP. Zbog toga oni mogu povišiti koncentraciju supstrata tih transportera. Snažan učinak na interakciju među lijekovima predstavlja i ritonavir zbog snažne inhibicije CYP3A4 čime povećava plazmatsku koncentraciju lijekova koji se metaboliziraju ovim putem ako se uzmu zajedno s kombinacijom ritonavir/paritaprevir/ombitasvir. Potreban je pojačan oprez u pacijenata koji su koinficirani HIV-om. Atazanavir i darunavir su jedini inhibitori proteaze koji se mogu uzimati uz kombinaciju ritonavir/paritaprevir/ombitasvir, ali bez dodatka ritonavira, dok su ostali kontraindicirani. Efavirenz, nevirapin, etravirin su kontraindicirani zbog indukcije enzima te smanjenja terapijskog učinka. Terapijski protokoli koji sadrže kobicistat ne smiju se koristiti zbog dodatnog učinka kobicistata kao farmakokinetičkog pojačivača (54).

10. Grazoprevir i elbasvir

Grazoprevir i elbasvir su dostupni kao fiksna kombinacija lijekova koja se sastoji od 100 mg grazoprevira i 50 mg elbasvira u jednoj filmom obloženoj tableti. Preporučena doza je jedna tableta na dan uzeta s hranom ili bez nje. Preporučeno je da se tableta proguta cijela. Grazoprevir je inhibitor proteaze NS3/4A HCV-a, dok je elbasvir inhibira protein NS5A. Grazoprevir i elbasvir se djelomično metaboliziraju putem CYP3A4, ali u plazmi nisu pronađeni njihovi cirkulirajući metaboliti. Glavni put izlučivanja obaju lijekova je putem žuči u stolicu, dok se u tek manje od 1% apsorbirane doze nalazi u urinu. Također oba lijeka se opsežno vežu na proteine plazme, elbasvir (>99,9%), grazoprevir (98,8%). Grazoprevir se prenosi pomoću P-gp i OATP1B1 dok je elbasvir supstrat P-gp. Grazoprevir/elbasvir su kontraindicirani u pacijenta s umjerenim (Child-Pugh B) i teškim (Child-Pugh C) zatajivanjem jetrene funkcije, zbog povećane izloženosti grazopreviru te smanjene ekspozicije elbasvirom u tih pacijenata. Pacijenti koji imaju blago, umjereno i teško zatajivanje funkcije bubrega ne trebaju prilagodbu doze. Sigurnost kombinacije grazoprevir/elbasvir je bazirana na podacima iz faze II i III kliničkih ispitivanja te su kao najčešće nuspojave bile su prijavljene umor i glavobolja. Također tijekom kliničkih ispitivanja u <1% pacijenata zabilježen je porast ALT-a nakon 8. tjedna liječenja za više od 5 puta od gornje granice normale.

Grazoprevir i elbasvir su oboje supstrati CYP3A i P-gp, stoga lijekovi koji inhibiraju ili induciraju te enzime mogu povišiti ili sniziti koncentracije grazoprevira i elbasvira u plazmi. Također grazoprevir je supstrat OATP1B1 te njegova plazmatska koncentracija može značajno porasti pod utjecajem inhibitora tog enzima. Grazoprevir i elbasvir imaju mali utjecaj na farmakokinetiku drugih

lijekova, iako je grazoprevir slab inhibitor CYP3A, dok je elbasvir slab inhibitor P-gp. Međutim svejedno treba biti oprezan u komedikaciji lijekovima koji koriste navedene enzimatske sustave (55).

11. Daklatasvir

Daklatasvir se primjenjuje u dozi od 60 mg u jednoj tableti ili u dozi od 30 mg također u jednoj tableti kada je potrebno reducirati dozu lijeka. Tableta se uzima jedanput na dan neovisno o obrocima. Daklatasvir je inhibitor proteina NS5A. Za liječenje kronične infekcije HCV-om u odraslih se primjenjuje uvijek s drugim DAA-om. Daklatasvir se dominantno izlučuje putem stolice (90%) od toga je polovica u obliku nepromijenjenog lijeka, dok se manje od 10% lijeka izlučuje putem urina, također dominantno u obliku nepromijenjenog lijeka. Farmakokinetika daklatasvira u ispitanika koji nisu inficirani HCV-om, a imaju blagu (Child-Pugh A), umjerenu (Child-Pugh B) te tešku (Child-Pugh C) disfunkciju jetre pokazuje da je izloženost daklatasviru smanjena u pacijenata s oštećenom jetrenom funkcijom, međutim poremećaj funkcije jetre ne mijenja koncentraciju slobodnog lijeka te zbog toga nije potrebno prilagođavati dozu u pacijenata s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije. Također nije potrebno prilagođavati dozu lijeka u pacijenata s bilo kojim stupnjem zatajivanja bubrežne funkcije. Najčešće prijavljivane nuspojave u pacijenta liječenih daklatasvirom bile su: umor, glavobolja i mučnina.

Daklatasvir je supstrat CYP3A4 te supstrat i inhibitor P-gp. Uzimanje daklatasvira zajedno s lijekovima koji su snažni induktori CYP3A4 i P-gp je kontraindicirano, dok njegova upotreba s umjerenim induktorima ili snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp zahtijeva prilagodbu doze. Sam daklatasvir je inhibitor OATP1B1 i BCRP, zbog toga on može povećati sistemska izloženost lijekovima koji su njegovi supstrati te uzrokovati ili pojačati njihove nuspojave. Kod takvih lijekova potreban je oprez pogotovo ako lijek ima uzak terapijski raspon. Pacijenti koji su koinficirani HIV-om te su na terapiji atazanavirom/ritonavirom ili terapijskom protokolu koji sadrži kobiscistat doza daklatasvira mora se reducirati na 30 mg, dok se kod pacijenta koju su na terapiji protokolom koji sadrži efavirenz (induktor enzima) doza daklatasvira mora povećati na 90 mg (56).

12. Simeprevir

Simeprevir bi se trebao upotrebljavati u dozi od 150 mg (doza sadržana u jednoj kapsuli) jedanput dnevno sa hranom. Simeprevir je inhibitor virusne NS3/4A proteaz, indiciran je u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje kroničnog hepatitisa C u odrasle populacije. Simeprevir se opsežno veže za proteine plazme (>99,9%), prvenstveno na albumin te u manjoj mjeri na

alfa-1-kiseli glikoprotein. Bubrežno ili jetreno oštećenje ne utječe značajno na vezanje lijeka na proteine plazme. Simeprevir podliježe oksidativnom metabolizmu putem CYP3A4 enzima, dok se eliminacije lijeka odvija putem žuči, tek se manje od jedan 1% primijenjene doze nalazi u mokraći. Srednja vrijednost AUC simeprevira u bolesnika koji nisu inficirani HCV-om, a imaju umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh B) bila je 2,4-puta veća u odnosu na zdrave ispitanike bez bolesti jetre, dok je u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh C) srednja vrijednost AUC bila povećana 5,2 puta. Zbog toga se ne preporuča primjena simeprevira u pacijenata s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, dok je njegova primjena kontraindicirana u pacijenata s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Pacijenti s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh A) ne trebaju prilagodbu doze. Također nema potrebe prilagođavati dozu simeprevira u pacijenata s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije, budući da bubreg ima zanemariv utjecaj na eliminaciju lijeka. Primjena simeprevira može uzrokovati: glavobolje, mučninu, umor te fotosenzitivnost zbog koje je preporučljiva zaštita od sunčeva svjetla. Također kao i ostali inhibitori NS3/4A proteaze može uzrokovati umjereni porast razine bilirubina (5).

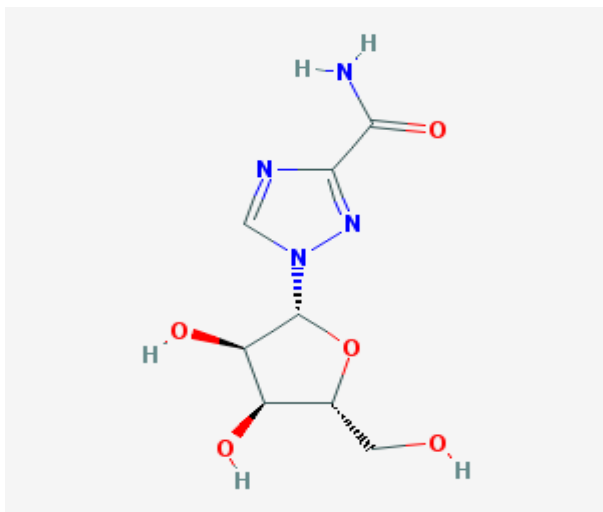
Simeprevir inhibira prijenosnike OATP1B/3, P-gp, BCRP, zbog toga istodobna primjena lijekova koji su supstrati tih transportera može povisiti njihovu koncentraciju u plazmi. Također simeprevir ulazi u interakciju s lijekovima koji snažno ili umjereno inhibiraju ili induciraju CYP3A4, oni značajno podižu ili spuštaju izloženost simepreviru, stoga se ne preporučuje primjena takvih lijekova zajedno sa simeprevirom (57).

13. Ribavirin

Ribavirin je gvaninski analog (slika 4) koji pokazuje aktivnost protiv nekih RNA i DNA virusa. Uvijek se upotrebljava za liječenje infekcije HCV-om u kombinaciji s nekim drugim lijekom.(51) Nije poznat točan mehanizam njegovog djelovanja na HCV. (58)

Doza ribavirina se određuje prema tjelesnoj težini, tako pacijenti lakši od 75 kilograma trebaju primiti dozu ribavirina 1000 mg na dan podijeljeno u dvije dnevne doze, dok pacijenti koji imaju 75 ili više kilograma trebaju dnevnu dozu od 1200 mg podijeljeno na dvije doze dnevno. Ribavirin ulazi u malo interakcija s drugim lijekovima te je prilagodba doze potrebna samo u pacijenata s teškim zatajivanjem bubrežne funkcije te u onih s završnim stadijem bubrežne bolesti; u tih pacijenata potrebno je sniziti dnevnu dozu ribavirina na 200 mg, zbog smanjene sposobnosti bubrega da nadoknadi gubitak eritrocita nastao hemolizom (5,7). Glavne nuspojave povezane s primjenom ribavirina su: osip, kašalj te hemolitička anemija (7).

Metaanaliza koju su proveli Oluwaseun i suradnici (59) pokazuje da je ribavirin i dalje potreban u određenim skupinama pacijenata kako bi postigli SVR. Skupine pacijenata u kojih terapija mora uključivati ribavirin čine: pacijenti inficirani genotipom 1 i 3 virusa, pacijenti sa cirozom te pacijenti koji nisu imali odgovor na prijašnju terapiju.



Slika 4: Strukturna formula ribavirina

(Preuzetosa:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound?term=ribavirin>, pristupljeno: 5.4.2018.godine)

14. Terapijske opcije

Odabir terapijske opcije ovisi o: genotipu HCV-a kojim je pacijent inficiran, postojanju ciroze, prijašnjim neuspjehom liječenja terapijom baziranom na interferonu ili neuspjehu terapije DAA-om, prisutnim komorbiditetima te komedikaciji (5).

Direktno djelujući antiviralni lijekovi se u liječenju infekcije hepatitisom C kombiniraju. Razlog zbog kojeg se oni moraju kombinirati je ostvarivanje učinkovite inhibicije virusne replikacije te izbjegavanje stvaranja rezistencije na njihovo djelovanje zbog selekcije rezistentnih virusnih varijanti. Svi direktno djelujući lijekovi veoma brzo usporavaju replikaciju HCV-a, ali pokazuju malu ili umjerenu otpornost na rezistenciju, jedini DAA koji se odlikuje visokom barijerom prema rezistenciji jest sofosbuvir (60). Prikazane terapijske opcije temelje se na smjernicama koje je izdala EASL: EASL Recommendation on Treatment of Hepatitis C 2016 (7).

Tablica 4. Sažetak dostupnih terapijskih opcija koje je odobrila EASL. Prema EASL Recommendation on Treatment of Hepatitis C 2016.(7)

Terapijske opcije	genotip 1	genotip 2	genotip 3	genotip 4	genotip 5 i 6
sofosbuvri/ledipasvir	da	ne	ne	da	da
sofosbuvir/velpatasvir	da	da	da	da	da
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir	da	ne	ne	ne	ne
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	ne	ne	ne	da	ne
grazoprevir/elbasvir	da	ne	ne	da	ne
sofosbuvir + daclatasvir	da	da	da	da	da
sofosbuvri + simeprevir	suboptimalno	ne	ne	da	ne

14.1. Liječenje pacijenata s kroničnim hepatitisom c bez ciroze ili s kompenziranim stadijem ciroze

(koji do sad nisu bili na terapiji DAA-om, neovisno o tome jesu li liječeni terapijskim protokolom koji sadrži interferon)

14.1.1. Liječenje infekcije genotipom 1 HCV-a terapijske opcije:

Sofosbuvir/ledipasvir:

- Pacijenti sa ili bez kompenzirane ciroze trebaju se liječiti 12 tjedana fiksnom dozom ovih lijekova.
- Pacijenti koji nemaju cirozu te dosad nisu bili liječeni niti interferonom niti DAA-om te bazalna razina HCV RNA kod njih iznosi manje od 6 miliona UI/mL kandidati su za skraćenu terapiju u trajanju od 8 tjedana.
- Pacijenti koji su bili na terapiji interferonom, ali nisu bili na terapiji DAA-om, inficirani su genotipom 1b te nemaju cirozu ili imaju kompenzirani stadij ciroze mogu se liječiti fiksnom dozom sofosbuvira i ledipasvira u trajanju u 12 tjedana bez ribavirina.
- Pacijenti koji su bili na terapiji interferonom, ali nisu bili na terapiji DAA-om, inficirani su genotipom 1a te nemaju cirozu ili imaju kompenzirani stadij ciroze mogu se liječiti fiksnom dozom sofosbuvira i ledipasvira uz dodatak ribavirina u trajanju od 12 tjedana.
- Pacijenti koji su bili na terapiji interferonom, ali nisu bili na terapiji DAA-om, inficirani su genotipom 1a te nemaju cirozu ili imaju kompenzirani stadij ciroze te imaju kontraindikacije za primjenu ribavirina ili ga ne podnose mogu biti liječeni fiksnom dozom sofosbuvira/ledipasvira u trajanju od 24 tjedna.

Sofosbuvir/velpatasvir:

- Pacijenti neovisno o prijašnjoj terapiji interferonom koji nemaju cirozu ili imaju kompenzirani stadij ciroze trebali bi biti liječeni fiksnom kombinacijom sofosbuvira i velpatasvira bez ribavirina u trajanju od 12 tjedana.

Ritonavirom pojačan paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir

- Pacijenti s ili bez kompenzirane ciroze, inficirani subtipom virusa 1b trebaju biti liječeni ovom kombinacijom lijekova 12 tjedna bez ribavirina.
- Pacijenti koji dosad nisu bili na terapiji interferonom, bez ciroze te su inficirani subtipom virusa 1b mogu primiti kombiniranu terapiju ritonavirom/paritaprevirom/ombitasvirom te dasabuvirom u trajanju od 8 tjedana. Potreban je oprez u pacijenata sa F3 METAVIR stupnjem fibroze.
- Pacijenti koji nemaju cirozu te su inficirani subtipom virusa 1a trebaju se liječiti kombinacijom ritonavir/paritaprevir/ombitasvir i dasabuvir u trajanju od 12 tjedana uz svakodnevni dodatak ribavirina.
- Pacijenti koji imaju kompenzirani stadij ciroze te su inficirani subtipom virusa 1a trebaju se liječiti kombinacijom ritonavir/paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir u trajanju od 24 tjedna uz svakodnevni dodatak ribavirina.

Grazoprevir/elbasvir:

- Pacijenti inficirani subtipom virusa 1b s ili bez kompenzirane ciroze neovisno o tome jesu li do sad bili na terapiji interferonom trebaju primiti kombinaciju lijekova grazoprevir/elbasvir bez ribavirina u trajanju od 12 tjedana.
- Ako se ne provede testiranje rezistencije HCV-a na NS5A inhibitore, pacijenti koji na početku liječenja imaju razinu HCV RNA u krvi veću od 800 000 UI/mL, inficirani su subtipom virusa 1a te neovisno o postojanju kompenzirane ciroze trebaju se liječiti kombinacijom grazoprevir/elbasvir s dodatkom ribavirina u trajanju od 16 tjedna, dok pacijenti koji su također inficirani subtipom 1a, neovisno o postojanju kompenzirane ciroze ako imaju bazalnu razinu HCV RNA manju od 800 000 UI/mL mogu se liječiti ovom kombinacijom lijekova u trajanju od 12 tjedna bez dodatka ribavirina.
- Ako se provede pouzdano testiranje rezistencije HCV-a na NS5A inhibitore, pacijenti u kojih se pokaže postojanje varijanta virusa koji nose otpornost prema elbasviru (NS5A inhibitoru), inficirani su subtipom virusa 1a te imaju bazalnu razinu HCV RNA u krvi veću od 800 000 UI/mL, neovisno o tome jesu li bili na terapiji interferonom te neovisno o postojanju kompenzirane ciroze trebaju primiti terapiju grazoprevirom/elbasvirom u trajanju od 16 tjedan uz dodatak ribavirina. Pacijenti mogu biti liječeni kombinacijom grazoprevir/elbasvir u trajanju od 12 tjedana bez dodatka ribavirina ako su inficirani subtipom virusa 1a, imaju bazalnu razinu HCV RNA manju ili jednaku 800 000 UI/mL ili ako imaju bazalnu razinu HCV RNA veću od 800 000UI/mL bez postojanja rezistencije na NS5A inhibitore.

Sofosbuvir i daklatasvir:

- Pacijenti koji do sad nisu bili na terapiji interferonom, neovisno o postojanju kompenzirane ciroze trebaju se liječiti kombinacijom sofosbuvira i daklatasvira u trajanju od 12 tjedana bez dodatka ribavirina.
- Pacijenti koji su bili na terapiji interferonom, ali nisu bili na terapiji DAA-om, inficirani su genotipom 1b, neovisno o postojanju kompenzirane ciroze trebaju se liječiti kombinacijom sofosbuvira i daklatasvira u trajanju od 12 tjedana bez dodatka ribavirina.
- U pacijenata koji su bili na terapiji interferonom, ali nisu bili liječeni DAA-om, inficirani su subtipom virusa 1a, neovisno o postojanju kompenziranog stadija ciroze preporuča se liječenje sofosbuvirom i daklatasvirom uz dnevni dodatak ribavirina u trajanju od 12 tjedana.
- Pacijenti koji su bili na terapiji interferonom, ali nisu bili na terapiji DAA-om mogu se liječiti kombinacijom sofosbuvira i daklatasvirom u trajanju od 24 tjedna ako u njih postoji kontraindikacija za primjenu ili slaba tolerancija ribavirina.

13.1.2. Liječenje infekcije genotipom 2 terapijske opcije:**Sofosbuvir/velpatasvir:**

- Pacijenti neovisno o tome jesu li prije primili terapiju interferonom te neovisno o postojanju kompenzirane ciroze trebaju biti liječeni kombinacijom lijekova sofosbuvira i velpatasvira u fiksnoj kombinaciji u trajanju od 12 tjedana bez dodatka ribavirina.

Sofosbuvir i daklatasvir:

- Pacijenti neovisno o tome jesu li prije primili terapiju interferonom te neovisno o postojanju kompenzirane ciroze trebaju biti liječeni sofosbuvirom i daklatasvirom u trajanju od 12 tjedana bez dodatka ribavirina.

13.1.3. Liječenje infekcije genotipom 3 terapijske opcije:

Sofosbuvri/velpatasvir

- Pacijenti koji do sad nisu bili na terapiji interferonom te nemaju cirozu mogu se liječiti ovom kombinacijom lijekova u trajanju od 12 tjedana bez dodatka ribavirina
- Ako se ne može provesti pouzdano testiranje rezistencije na inhibitore NS5A pacijenti koji su do sad bili na terapiji interferonom, bez ciroze, moraju se liječiti fiksnom dozom sofosbuvira i velpatasvira u trajanju od 12 tjedana uz dnevni dodatak ribavirina. Također istu terapiju trebaju primati pacijenti s kompenziranim stadijem ciroze jetre neovisno o tome jesu li već prije primili terapiju interferonom.
- Ako se može provesti pouzdano testiranje na postojanje rezistencije prema inhibitorima NS5A i ono pokaže postojanje varijante koja nosi otpornost prema velpatasviru pacijenti se moraju liječiti fiksnom dozom sofosbuvira i velpatasvira uz dnevni dodatak ribavirina u trajanju od 12 tjedana, neovisno o postojanju kompenzirane ciroze te prijašnjoj terapiji interferonom, uz napomenu da se u pacijenata koji imaju kontraindikacije za primjenu ribavirina ili ga ne podnose terapija sofosbuvrirom i velpatasvirom može se produžiti na 24 tjedana. Pacijenti u kojih testiranje pokaže da ne postoji takva varijanta HCV-a mogu se liječiti u trajanju od 12 tjedana bez dodatka ribavirina.

Sofosbuvir i daklatasvir:

- Pacijenti koji do sad nisu bili na terapiji interferonom te bez ciroze mogu se liječiti sofosbuvrirom i daklatasvirom u trajanju od 12 tjedana.
- Ako testiranje na otpornost prema inhibitorima NS5A nije napravljeno, pacijenti koji su već bili na terapiji interferonom te su bez ciroze trebaju se liječiti sofosbuvrirom i daklatasvirom u trajanju od 12 tjedana uz dnevni dodatak ribavirina.
- Ako je napravljeno pouzdano testiranje na otpornost prema inhibitorima NS5A te ono otkrije prisustvo varijante HCV-a povezane s rezistencijom pacijenti moraju primiti terapiju sofosbuvrirom i daklatasvirom u trajanju od 12 tjedana uz dnevni dodatak ribavirina, s time da ako pacijenti imaju kontraindikacije za primjenu ribavirina ili ga ne podnose, terapiju treba produžiti na 24 tjedna. Pacijenti u kojih testiranje pokaže da nisu inficirani takvom varijantom virusa ne trebaju dodatak ribavirina.

13.1.4. Liječenje infekcije genotipom 4 terapijske opcije:

Sofosbuvir/ledipasvir

- Pacijenti koji ranije nisu bili uključeni u terapijski postupak koji je sadržavao interferon, neovisno o tome postoji li kod njih kompenzirana ciroza trebali bi se liječiti fiksnom dozom sofosbuvira i ledipasvira u trajanju od 12 tjedana bez dodatka ribavirina.
- Pacijenti koji su ranije bili na terapijskom protokolu koji je baziran na interferonom, neovisno o postojanju kompenzirane ciroze trebaju biti liječeni fiksnom kombinacijom sofosbuvira i ledipasvira u trajanju od 12 tjedana sa dnevnim dodatkom ribavirina.
- Pacijenti koji su prije bili liječeni interferonom, neovisno o postojanju kompenziranog stadija ciroze te u njih postoji kontraindikacija za primjenu ribavirina ili ga slabo podnose trebaju imati produženo liječenje fiksnom kombinacijom sofosbuvira i ledipasvira u trajanju od 24 tjedna bez dodatka ribavirina.

Sofosbuvir/velpatasvir

- Pacijenti neovisno o tome jesu li bili liječeni terapijskim protokolom koji sadrži interferon te neovisno o tome imaju li kompenzirani stadij ciroze mogu se liječiti fiksnom kombinacijom sofosbuvir i velpatasvira, liječenje traje 12 tjedana te nije potrebno dodavati ribavirin.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

- Pacijenti neovisno o postojanju kompenzirane ciroze mogu biti liječeni fiksnom kombinacijom ombitasvira, paritaprevira i ritonavira u trajanju od 12 tjedana, potreban je dnevni dodatak terapiji ribavirina.

Grazoprevir/elbasvir

- Pacijenti koji do sad nisu bili liječeni interferonom te neovisno o tome postoji li u njih kompenzirani stadij ciroze trebaju se liječiti kombinacijom grazoprevira i elbasvira u trajanju od 12 tjedana bez dodatka ribavirina.
- Postoji analogija u liječenju s pacijentima inficiranim genotipom 1a, tako da pacijenti inficirani genotipom 4, u kojih je određena početna razina HCV RNA veća od 800 000 UI/mL u krvi neovisno o tome imaju li kompenziranu cirozu trebaju primiti terapiju grazoprevirom i elbasvirom koja uključuje dnevni dodatak ribavirina u trajanju od 16 tjedana.

Sofosbuvir i daklatasvir

- Pacijenti koji do sad nisu bili na terapiji interferonom, s ili bez stadija kompenzirane ciroze jetre trebaju se liječiti sofosbuvikom i daklatasvirom u trajanju od 12 tjedana bez potrebe dodatka ribavirina.
- Pacijenti kod kojih nije bila uspješna terapija interferonom, ali nisu bili na terapiji DAA-om, neovisno o postojanju kompenzirane ciroze moraju se liječiti sofosbuvikom i daklatasvirom u trajanju od 12 tjedana uz dnevni dodatak ribavirina, uz napomenu da u iste skupine pacijenata ako ne podnose ribavirin ili postoji kontraindikacija za njegovu upotrebu treba produžiti liječenje sofosbuvikom i daklatasvirom na 24 tjedna.

Sofosbuvir i simeprevir

- Pacijenti koji dosad nisu primili terapiju interferonom niti DAA-om bez obzira na postojanje stadija kompenzirane ciroze trebaju se liječiti kombinacijom sofosbuvira i simeprevira u trajanju od 12 tjedana bez dodatka ribavirina.
- Pacijenti koji su prije bili liječeni terapijskim protokolom baziranim na interferonom, ali nisu bili liječeni DAA-om, neovisno o postojanju kompenzirane ciroze moraju se liječiti uz dodatak ribavirina na dnevnoj bazi u trajanju od 12 tjedana, dok se u osoba koje imaju kontraindikaciju za primjenu ribavirina moraju liječiti kombinacijom sofosbuvira i simeprevira u trajanju od 24 tjedana.

13.1.5. Liječenje infekcije genotipovima 5 i 6 HCV-a terapijske opcije:

Sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/velpatasvir i kombinacija sofosbuvira i daklatasvira su dostupne kombinacije direktno djelujućih lijekova za liječenje infekcija genotipom 5 i 6. Doziranje, potrebno trajanje liječenja te potreba za dodatkom ribavirina jednake su kao i u infekcijama drugim genotipovima virusa hepatitisa C.

13.2. Liječenje pacijenata s dekompenziranom cirozom jetre

Ciroza jetre mijenja njihovu normalnu arhitekturu, reducira protok krvi kroz jetru, dovodi do spajanja portalnog i sistemskog krvotoka te također uzrokuje smanjenje broja i gubitak funkcije hepatocita. Promjene koje se javljaju u cirotičnim jetrima imaju veliki utjecaj na metabolizam i eliminaciju lijekova (61).

Ciroza također dijelom umanjuje metabolički kapacitet jetre smanjujući razinu CYP enzima. Time su pogođeni različiti CYP enzimi, dok osjetljivost pojedinih enzima ovisi o vrsti i težini jetrenog oštećenja (51). Jedan od enzima čiji je funkcionalni kapacitet smanjen u cirozi je i CYP3A4, a putem njega se odigrava metabolizam inhibitora proteaze NS3/4A, što može uzrokovati njihovu pojačanu toksičnost, zbog toga se inhibitori proteaze ne smiju koristiti u pacijenata s dekompenziranom jetrenom cirozom (5).

U smjernicama EASL (7) preporučuje pacijentima s dekompenziranim stadijem ciroze, MELD zbrojem <18-20 te bez hepatocelularnog karcinoma i zaraženim genotipovima virusa 1,4,5 i 6 liječenje kombinacijama lijekova sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/velpatasvir te sofosbuvikom i daklatasvirom u trajanju od 12 tjedana uz dnevni dodatak ribavirina.

Prema istim smjernicama pacijenti koji su inficirani genotipom 2 hepatitis C virusa trebaju se liječiti fiksnom kombinacijom sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvikom i daklatasvirom u trajanju od 12 tjedna uz dodatak ribavirina, dok se pacijenti inficirani genotipom 3 virusa moraju liječiti ili sofosbuvikom/velpatasvirom ili sofosbuvikom i daklatasvirom u trajanju od 24 tjedna uz obavezni dnevni dodatak ribavirina. Pacijenti koji imaju MELD zbroj veći od 20 imaju manje od 5% šanse za skidanje sa liste za trasplataciju jetre zbog poboljšanja njezine funkcije, zbog toga se preporučuje prvo napraviti trasplataciju jetre, a potom liječiti infekciju (7,62).

13.3. Liječenje pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije:

Bubrežna disfunkcija utječe na eliminaciju lijekova koji se izlučuju bubrežima, uzrokujući povišenu plazmatsku koncentraciju tih lijekova. Izlučivanje lijekova temelji se na procesima glomerularne filtracije, tubularne sekrecije te tubularne reapsorpcije. Oštećenje glomerula ili promjena aktivnost transportera u tubulima može promijeniti bubrežnu eliminaciju lijekova. Većina direktno djelujućih antivirusnih lijekova se izlučuje jetrenim putem, što znači da za njih nije potrebna prilagodba doze lijeka. Iznimka od tog pravila je sofosbuvir koji se eliminira putem bubrega (51). Kao što je već ranije naglašeno u pacijenata sa zatajivanjem bubrežne funkcije raste izloženost sofosbuviru i njegovom metabolitu GS-331007. Toksičnost ovog metabolita nije poznata, ali zbog pretkliničkih podataka o toksičnosti nukleotidnih inhibitora ne može se preporučiti rutinska upotreba sofosbuvira u pacijenata koji pokazuju teško oštećenje funkcije bubrega (60).

Terapijske opcije u pacijenata s teškim zatajivanjem funkcije bubrega ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), pacijenata s terminalnim stadijem bubrežne bolesti te onih bez indikacije za transplataciju bubrega prema preporukama koje je izdao EASL (7) ovise o tome kojim je genotipom i subtipom pacijent inficiran.

Pacijenti inficirani subtipom 1a trebaju se liječiti ili elbasvirom/grazoprevirom ili paritaprevirom/ritonavir/ombitasvirom i dasabuvirom uz dnevni dodatak 200 mg ribavirina u trajanju od 12 tjedana, s druge strane pacijenti inficirani subtipom 1b virusa se mogu liječiti istim kombinacijama lijekova također u trajanju od 12 tjedana bez potrebe dodatka ribavirina.

Pacijenti inficirani genotipom 4 virusa mogu se liječiti ili kombinacijom paritaprevir/ritonavir/ombitasvir uz ribavirin 200 mg/danu u trajanju od 12 tjedana ili elbasvirom/grazoprevirom u trajanju od 12 tjedana bez potrebe dodatka ribavirina.

Pacijenti inficirani genotipovima 2 i 3 virusa hepatitsa C mogu se liječiti fiksnom kombinacijom sofosbuvira i velpatasvira ili kombinacijom sofosbuvira i daklatasvira. Pacijenti inficirani genotipom 2 trebaju se liječiti navedenim lijekovima u trajanju od 12 tjedana bez dodatka ribavirina, dok pacijenti inficirani genotipom 3 moraju uz navedene lijekove primiti dnevno 200 mg ribavirina u trajanju od 12 tjedana ili se u njih mora produžiti trajanje terapije na 24 tjedna ukoliko ne primaju ribavirin. Liječenje infekcije genotipom 2 ili 3 provodi se samo ako je urgentno, također u tih pacijenata je obavezno pratiti bubrežnu funkciju te ako dođe do njena pogoršanja potrebno je zaustaviti liječenje. Terapijski protokoli koji sadrže ribavirin se smiju primjenjivati ukoliko je razina hemoglobina u pacijenata prije početka liječenja veća od 10 g/dL te ukoliko tijekom terapije padne ispod 8,5 g/dL liječenje se mora prekinuti (7).

14. Zaključak

Nakon što su se pojavili na tržištu, DAA su izrazito promijenili liječenje kronične infekcije hepatitis C virusom (63). Nekoć je infekcija hepatitis C virusom bila bolest kod koje u nekih skupina bolesnika uopće nismo imali terapijske opcije, dok su kod drugih one bile ograničene, osiguravajući izlječenje samo malog broja pacijenata uz pojavu brojnih nuspojava liječenja.

Nova era liječenja hepatitisa C pomoću DAA dosegla je vrhunac efikasnosti te su različite kombinacije DAA omogućile izlječenje pacijenata koji su se dosada teško mogli izliječiti. (60,64) To se posebice odnosi na pacijente s cirozom jetre u kojih je terapija interferonom kontraindicirana. Pacijenti sa teškim zatajivanjem bubrežne funkcije ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) i dalje predstavljaju teško lječivu skupinu, pogotovo pacijenti inficirani genotipom 2 i 3 virusa. Liječenje infekcije tim genotipovima virusa temelji se na sofosbuviru. Upotreba sofosbuvira u pacijenata s teškim zatajivanjem bubrežne funkcije je još uvijek kontraverzna, jer nije posve poznata njegova sigurnost u ove skupine pacijenata. Potrebna su daljnja istraživanja na tome području, kako bi se optimizirala upotreba sofosbuvira u pacijenata s teškim zatajivanjem bubrežne funkcije. Do tada potrebno je strogo nadzirati bubrežnu funkciju u takvih pacijenata. Mehanizam djelovanja DAA-a je visoko specifičan te se temelji na blokiranju virusnih proteina važnih u njegovom životnom ciklusu. U trenutku kad je gotovo dosegnuti maksimalan antiviralni učinak lijekova, uspjeh liječenja možemo poboljšati povećavajući pridržavanje pacijenata terapiji. To je moguće postići terapijom lijekovima koji su dostupni u fiksним kombinacijama, oralno se uzimaju i to jednom dnevno te ne zahtijevaju prilagodbu prehrane (64).

Direktno djelujući antiviralni lijekovi zadovoljavaju nabrojane kriterije, imaju mali broj blažih nuspojava zbog kojih pacijenti rijetko prekidaju liječenje, te samo liječenje traje kraće od onog interferonom. Financijska dostupnost igra veliku ulogu u broju osoba koje će se u konačnosti izliječiti. Veliki nedostatak novih generacija DAA je još uvijek njihova velika cijena na tržištu te razlike u cijeni među državama. Proces smanjivanja cijene DAA-a upravo je počeo 2015. godine zbog tržišne konkurencije i pojave generičkih lijekova (65). Pozitivne promjene smanjivanja cijena i dostupnosti terapije trebale bi se događati i dalje u budućnosti. To je važno i za Hrvatsku u kojoj su često aktualne teme ograničenih novčanih sredstava u zdravstvenom sustavu. Učinkovita terapija, koja se lako uzima i traje kraće moćno je oruđe u kliničkoj praksi te je zbog toga iznimno važno upoznati što veći broj liječnika o novim terapijskim opcijama na području liječenja kroničnog hepatitisa C.

Posebne zahvale mojoj mentorici doc.dr.sc. Anni Mrzljak, dr.med. zbog strpljivosti i savjeta tijekom pisanja diplomskog rada te zanimljivih seminara tijekom turnusa Interne medicine zbog kojih sam se zainteresirao za područje gastroenterologije. Zahvaljujem svojim roditeljima na financijskoj i moralnoj podršci tijekom studija medicine, posebno zahvaljujem svojoj majci na čiji sam nagovor upisao studij medicine. Zahvaljujem svojim kolegama i prijateljima na podršci tijekom studija.

REFERENCE:

1. WHO Hepatitis C WHO fact sheet 164.
Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> Pristupljeno: 17.3.2018. godine
2. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus genotypes distribution; an epidemiological up-date in Europe. *Infectious Agents and Cancer*. 2016; 11:53 PMID: 27752280
3. Webster DP, Klenerman P, Dushenko GM. Hepatitis C. *Lancet*. 2015; 385: 1124-1135
4. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patient with chronic hepatitis C, The OBSVIRC, METAVIR, CLINIRC and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997; 349: 825-832.
5. Spengler U. *Pharmacology and Therapeutics* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.10.009>
6. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato, F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis; Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004; 127(Suppl.1): 35-50
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhehep.2016.03.015>
8. Lanin S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(10): 833-838,
9. Nicholas J Burstow, Zameer Mohamed, Asmaa I Gomaa, Mark W Sonderup, Nicola A Cook, Imam Waked, C Wendy Spearman, Simon D Taylor-Robertson: Hepatitis C treatment: where are we now? , *International Journal of General Medicine*. 2017;10: 39-52
10. National of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1); 2S-10S
11. Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology*. 1997; 26(3 Suppl 1); 83S-88S
12. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis International Therapy Group *N Engl J Med*. 1998; 339(21):1485-1492

13. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S121-S127
14. European Association for Study of Liver. EASL Recommendation on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1): 199-236
15. Antaki N, Craxi A, Kamal S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4,5 and 6: an international consensus report, *Liver Int*. 2010; 30(3):342-355.
16. 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.
17. 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.
18. Poordad F, McCone Jr J, 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.
19. 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.
20. Kattareeya Kumthip and Niwat Maneekarn. The role of HCV proteins on treatment outcomes. *Virology Journal* 2015. 12:217 DOI 10.1186/s12985-015-0450-x)
21. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2013;57:964-973
22. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Defour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593
23. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvarus V, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar in to the general population. *J Hepatol*. 2016; 64: 1217-1223
24. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015; 149: 1345-1360
25. Brass V, Moradpour D, Blum HE. Molecular virology of hepatitis C virus (HCV): 2006 Update. *International Journal of Medicine Science*. 2016; 3(2): 29-34

26. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cook GS, Pybus OG & Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; 61: 77-87
27. Smith DB, Becher P, Bukh J, Gould EA, Mayers G, Monath T et al. Proposed update to the taxonomy of the genera *Hepacivirus* and *Pegivirus* within the Flaviviridae family. *The Journal of General Virology*. 2016; 97: 2894-2907
28. 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. *Hepatology*. 2014; 59(1):318-327
29. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(34): 7824-7840.
30. Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *J Clin Microbiol*. 2015; 53(3): 967-972
31. Smith DB, Pathirana S, Davidson F, Lawlor E, Power J, Yap PL, et al. The origin of hepatitis C virus genotypes. *J Gen Virol*. 1997; 78(2): 321-328.
32. Lindenbach BD, Rice CM. Flaviviridae: the viruses and their replication and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields virology*. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 2012: 1101-1152
33. Kuiken C, Simmonds P. Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus. *Methods Mol Biol*. 2009; 510: 33-35 (PMID: 19009252 DOI: 10.1007/978-1-59745-394-3_4)
34. Martell M, Esteban JI, Quer J, Genesca J, Weiner A, Esteban R, Guardia J, Gomez J. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol*. 1992; 66: 3225-3229 (PMID: 1313927)
35. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Management of direct acting antiviral agents failures. *J Hepatol*. 2015; 63: 1511-1522 (PMID: 26299621 DOI: 10.1016/j.hep.2015.08.010)
36. Merz A, Long G, Hiet MS, Brugger B, Chlanda P, Andre P, Wienland F, Krijnse-Locker J, Bartschlag R. Biochemical and morphological properties of hepatitis C virus particles and determination of their lipidome. *J Biol Chem*. 2011; 286: 3018-3032 (PMID:21056986 DOI:10.1074/jbc.M110.175018)

37. Jimenez-Perez M, Gonzales-Grande R, Espana Contreras P, Pinazo Martinez I, de la Cruz Lombardo J, Olmedo Martin R. Treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals: The role of resistance. *World J Gastroenterology*. 2016 August 7; 22(29): 6573-6581
38. Smith DB, Mellor J, Jarvis LM., Davidson F, Kolberg J, Urdea M, Yap PL, Simmonds P. The International HCV Collaborative Study Group. Variation of the hepatitis C virus 5' non-coding region: implications for secondary structure, virus detection and typing. *Journal of General Virology*. 1995; 76, 1749–1761.
39. Spahn CM, Kief JS, Grassucci RA, Penczek PA, Zhou K, et al. Hepatitis C virus IRES RNA induces changes in the conformation of the 40S ribosomal subunit. *Science*. 2001; 291: 1959-62
40. Clarke B. Molecular virology of hepatitis C virus. *Journal of General Virology*. 1997; 78: 2397-2410
41. Bartenschlager, R, Lohmann, V, Pennin F. The Molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nature Reviews. Microbiology* 2013; 11: 482-496
42. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282: 938-41.
43. Angello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zang QX. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12766-71.
44. Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, Roccasecca RM, Acali S, et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *Embo J* 2002; 21: 5017-25.
45. Bartosch B, Verney G, Dreux M, Danot P, Morice Y, et al. An interplay between hypervariable region 1 of the hepatitis C virus E2 glycoprotein, the scavenger receptor B1, and high-density lipoprotein promotes both enhancement of infection and protection against neutralizing antibodies. *J Virol*. 2005; 79: 8217-29
46. Blight KJ, Kolykhalov AA, Reed KE, Agapov EV, Rice CM. Molecular virology of hepatitis C: an update with respect to potential antiviral targets. *Antivir Ther*. 1998; 3(Suppl 3): 71-81
47. Powdrill MH, Bernatchez JA, Gotte M. Inhibitors of the hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase NS5B. *Virus*. 2010; 2: 2169-2195.
48. Powdrill MH, Deval J, Narjs F, De Francesco R, Gotte M. Mechanism of hepatitis C virus RNA polymerase inhibition with dihydroxypyrimidines. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010; 54: 977-983.

49. Sarrazin C, Hadas Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, Doehle BP, Pang PS, Chuang SM et al. Prevalence of resistance-associated substitutions in HCV NS5A, NS5B, NS3 and outcomes of treatment with ledipasvir and sofosbuvir. *Gastroenterology*. 2016; 151: 501-512
50. FDA. Sovaldi® Highlights of prescribing information. Dostupno na:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204671s002lbl.pdf Pristupljeno 20.3.2018.godine
51. Smolders EJ, de Kanter CTMM, van Hoek B, Arends JE, Drenth JPH, Burger DM. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Hepatitis C Virus Drugs in patients with Liver and/or Renal Impairment. *Drug Saf*. 2016; 39: 589-611. DOI: 10.1007/s40264-016-0420-2
52. EMA Harvoni® Sažetak opisa svojstva lijeka. Dostupno na:
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf Pristupljeno: 11.2.2018. godine
53. EMA Epclusa® Sažetak opisa svojstva lijeka Dostupno na:
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf Pristupljeno: 11.2.2018.godine
54. EMA Viekirax® Sažetak opisa svojstva lijeka. Dostupno na:
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf Pristupljeno 21.3.2018. godine
55. EMA Zepatier® Sažetak opisa lijeka. Dostupno na:
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf Pristupljeno: 4.3.2018.godine
56. EMA Dalkinza® Sažetak opisa svojstva lijeka. Dostupno na:
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf Pristupljeno: 5.3. 2018.godine
57. EMA Olysio® Sažetak svojstva lijeka. Dostupno na:
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf Pristupljeno: 5.3.2018. godine
58. EMA Rebetol® Sažetak opisa svojstva lijeka. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf Pristupljeno: 18.3.2018.godine

59. Oluwaseun FN, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med.* 2017; 166: 637-648. doi: 10.7326/M16-2575
60. D'Ambrosio R, Degasperi E, Colombo M, Anghemo A. Direct-acting antivirals: the endgame for hepatitis C? *Current Opinion in Virology* 2017; 24:31-37
61. Verbeeck R. Pharmacokinetics and dose adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64(12): 1147-61. Doi: 10.1007/s00228-008-0553-z.
62. Belli LS, Duvoux C and panel of experts. ELITA consensus statements on the use of DAAs in liver transplant candidates and recipients. 2017. Dostupno na: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)30140-X/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)30140-X/fulltext) Pristupljeno: 17.3.2018.godine
63. Kumthip K, Maneekarn N. The role of HCV proteins on treatment outcomes. *Virology Journal.* 2015; 12: 217. DOI: 10.1186/s12985-015-0450-x
64. Soriano V, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Benitez-Gutierrez L, Pena JM, Arias A, Barreiro P. Treatment of hepatitis C with new fixed dose combinations. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2017; 18(12): 1235-1242.
65. Andrieux-Meyer I, Cohn J, de Araújo ES, Hamid SS. Disparity in market prices for hepatitis C virus direct-acting drugs. *Lancet Glob Health.* 2015; 3(11): 676-7. doi: 10.1016/S2214-109X(15)00156-4.

ŽIVOTOPIS:

Rođen sam 24. veljače 1993. godine u Varaždinu. Osnovnu školu završio sam u Svetom Đurđu, dok sam srednjoškolsko obrazovanje stekao u Prvoj gimnaziji Varaždin. Tijekom osnovne i srednje škole 5 puta sam sudjelovao na državnim natjecanju iz kemije te 2 puta iz biologije. Maturirao sam 2012. godine te upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu kao prvi u generaciji. Tijekom studija bio sam demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju (2013.-2015.), Katedri za patofiziologije (2015.-2018.) te na Katedri za Internu medicinu iz kliničke propedeutike (2016.-2018.). 2017. godine bio sam dio tima koji je predstavljao Zagrebačko sveučilište na 15-tom „Inter-Medical School Physiology Quiz“-u u Kuala Lumpuru, Malezija. Aktivno se služim engleskim jezikom.