Liječenje hepatitisa C

Čota, Stjepan

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:706359

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Stjepan Čota

Liječenje hepatitisa C

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Stjepan Čota

Liječenje hepatitisa C

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Diplomski rad izrađen je pri Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u Klinici za unutarnje bolesti, Zavodu za gastroenterologiju KB „Merkur“ pod vodstvom doc. dr. sci. Tajane Filipec-Kanižaj, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Mentor: doc. dr. sci. Tajana Filipec-Kanižaj, dr. med.

Lektor sažetka na engleskom jeziku: dr. sc. Evelina Miščin

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

DAA	direktno aktivni antivirusni lijekovi od engl. direct-acting antiviral
EVR	rani virološki odgovor od engl. early virological response
FDA	Agencija za hranu i lijekove od engl. Food and Drug administration
HBV	hepatitis B virus
HCV	hepatitis C virus
HIV	virus humane imunodeficijencije
HZZO	Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
IFN	interferon
mRNA	glasnička ribonukleinska kiselina
ORF	otvoreni okvir za čitanje od engl. open reading frame
PEG-IFN	pegilirani interferon
RBV	ribavirin
RH	Republika Hrvatska
RNA	ribonukleinska kiselina
RVR	brzi virološki odgovor od engl. rapid viral response
SAD	Sjedinjene Američke Države
SVR	održani virološki odgovor od engl. sustained virological response
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija

SADRŽAJ

1. SAŽETAK 0
2. SUMMARY 0
3. UVOD 1
4. SVRHA RADA 2
5. HEPATITIS C VIRUS 3
   5.1. Građa virusa 3
   5.2. Replikacija virusa 4
6. LIJEČENJE HEPATITISA C 9
7. LIJEČENJE PEGILIRANIM INTERFERONOM I RIBAVIRINOM 11
   7.1. Farmakokinetika interferona i učinak u organizmu 11
   7.2. Mehanizam djelovanja interferona 12
   7.3. Kemijska struktura i mehanizam djelovanja ribavirina 13
   7.4. Farmakokinetika ribavirina 13
   7.5. Standardna terapija pegiliranim interferonom i ribavirinom 13
8. BOCEPREVIR I TELAPREVIR 15
9. SOFOSBUVIR 18
10. SIMEPREVIR 19
11. ZAHVALE 21
12. LITERATURA 22
13. ŽIVOTOPIS 26

1. SAŽETAK

Čota, Stjepan

Liječenje hepatitisa C

Od kroničnog hepatitisa C u svijetu boluje između 130 - 150 milijuna ljudi, a svake godine oko 350 – 500 tisuća ljudi umire od HCV povezane jetrene bolesti i njezinih komplikacija. Zbog toga je HCV postao jedan od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice. Od osamdesetih godina prošloga stoljeća mnogo se toga spoznalo o tom malom jednolančanom RNA virusu sferična oblika koji je svrstan u porodicu *Flavivirida*. Posljednjih petnaestak godina standardni protokol liječenja pegiliranim interferonom i ribavirinom, iako dosta solidnih rezultata koji najviše ovise o genotipu virusa, nije u potpunosti ispunio prvobitna očekivanja. Međutim, danas se već s pravom može postaviti pitanje je li hepatitis C izlječiva bolest. Boceprevir i telaprevir dva su inhibitora virusne proteaze prve generacije koji spadaju u tzv. direktno aktivne antivirusne lijekove, djeluju specifično te su u kombinaciji sa standardnom terapijom povisili održani virološki odgovor (SVR) kod genotipa 1 (onog najzastupljenijeg, ali i s najlošijim rezultatima liječenja) na visokih 80%. Velike nade polaže se i u dva nova lijeka druge generacije proteaznih inhibitora. Sofosbuvir se pokazao učinkovitim u kombinaciji s ribavirinom u liječenju HCV genotipa 2. Ta dvojna terapija ima nekoliko prednosti: manje nuspojava budući da je izostavljen interferon, smanjenje trajanja terapije na 12 tjedana i oralna primjena oba lijeka. Simeprevir se pokazao efikasnim u trojnoj terapiji s PEG-IFN te RBV u liječenju pacijenata s HCV-om genotipa 1 budući da je smanjeno trajanje terapije, manje su nuspojave te je SVR visokih 80%. Veliki nedostatak novih lijekova jest njihova visoka cijena.

KLJUČNE RIJEČI: hepatitis C virus, standardna terapija, boceprevir, telaprevir, sofosbuvir, simeprevir.

2. SUMMARY

Čota, Stjepan

Treatment of hepatitis C

Approximately 130–150 million people in the world suffer from chronic hepatitis C, and each year about 350–500 thousand people die from HCV-related liver disease and its complications. Therefore, HCV has become one of the leading public health problems. Since 1980-ies, much has been discovered about this small single-stranded RNA virus that has a spherical shape and belongs to the *Flavivirida* family. In the last fifteen years, the standard treatment protocol is with pegylated interferon and ribavirin. Although this protocol has quite solid results, which mostly depend on the genotype of the virus, it has not fully met the initial expectations. Still, we can already wonder if hepatitis C is a curable disease. Boceprevir and telaprevir are two viral protease inhibitors from the first generation. They belong to the so-called DAAs or direct-acting antiviral agents, they act specifically, and in combination with standard therapy they have raised the sustained virological response (SVR) in genotype 1 (which is the most spread one, but has the worst results in treatment) to a high of 80%. Lots of hopes are pinned on the two new drugs, second-generation protease inhibitors. Sofosbuvir proved quite good in combination with ribavirin in the treatment of HCV genotype 2. This dual therapy has several advantages: fewer side effects since interferon has been omitted, duration of therapy has been reduced to only 12 weeks and it is administered orally. Simeprevir has proven to be quite effective in the triple therapy with PEG-IFN and RBV in the treatment of patients with HCV genotype 1, since the duration of the therapy is reduced, there are fewer side effects and the SVR is at a high 80%. The big drawback of the new drugs is their high price.

KEYWORDS: hepatitis C virus, standard protocol, boceprevir, telaprevir, sofosbuvir, simeprevir.

3. UVOD

Strelovit uspon medicine sedamdesetih i osamdesetih godina prošlog stoljeća doveo je do otkrića novog virusa koji je uzrokovao hepatitis u onih bolesnika koji su primili transfuziju krvi, a koja nije bila inficirana niti virusom hepatitisa A niti B (tzv. „non-A, non-B“ hepatitis). Sredinom osamdesetih godina dolazi do preokreta budući da je višegodišnji rad pod vodstvom Daniela Bradleya urodio uspjehom te je otkriven mali ribonukleinski virus s ovojnicom (Bradley DW i sur., 1985). Uzročnik je nazvan hepatitis C virus ili skraćeno HCV. Nedugo nakon toga, spoznalo se da je HCV jednolančani, pozitivno usmjereni RNK virus s ovojnicom, koji je svrstan u porodicu *Flavivirida* (Presečki V i sur., 2002).

Prema najnovijim procjenama SZO iz travnja 2014. god., od kroničnog hepatitisa C u svijetu boluje između 130 - 150 milijuna ljudi, a od tog broja oko 350 – 500 tisuća ljudi umire svake godine od HCV povezane jetrene bolesti i njenih komplikacija (www.who.int). Hepatitis C virus uzrok je oko 40% svih kroničnih bolesti jetre u SAD-u, a HCV povezana ciroza je najčešća indikacija za ortotopnu transplantaciju jetre među odraslom populacijom (Verna EC i sur., 2006). Da bi ukazala na problematiku osoba oboljelih od hepatitisa, SZO prihvatila je inicijativu Svjetskog saveza za hepatitis i potvrdila 28. srpanj, inače rođendan Barucha Samuela Blumberga, znanstvenika koji je otkrio HBV, kao datum kada se brojnim akcijama diljem svijeta ukazuje na važnost prevencije, skrbi i pronalaska novih lijekova s ciljem izlječenja i iskorijenjena bolesti uzrokovane tim virusima. Republika Hrvatska također se aktivno uključila u ovaj program te se stoga svake godine taj dan obilježava kao dan kada se podiže svijest građana o virusnim hepatitisima. Početkom 1993. godine u Republici Hrvatskoj je uvedeno obavezno testiranje krvi na hepatitis C virus protutijela (anti-HCV) (Grgičević D i sur., 2000) te se od tada smanjio broj poslijetransfuzijskog prijenosa tog virusa, a kreće se u granicama rizika od 1:200.000 (Grgičević D, 2002). Nažalost, nije se smanjio broj oboljelih, budući da važnim postaju drugi načini prijenosa poput intravenskog uživanja droga. Iako se malo toga postiglo u primarnoj prevenciji hepatitisa C kroz vakcinu, veliki su pomaci napravljeni u kurativi HCV bolesnika s preko 90%-tnim izlječenjem prema najnovijim protokolima liječenja.

4. SVRHA RADA

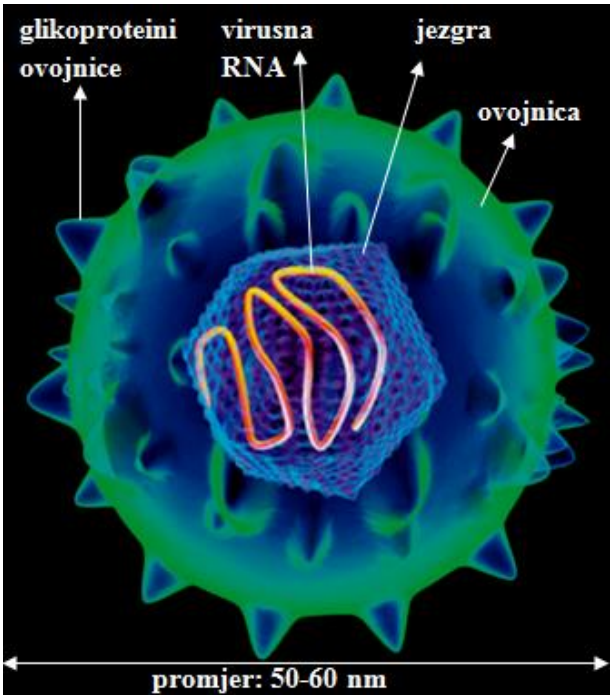
Svrha mojega diplomskoga rada je sveobuhvatno prikazati liječenje hepatitisa C zbog toga što je HCV postao jedan od vodećih javnozdravstvenih problema ne samo u nerazvijenim zemljama te nekim razvijenijim poput SAD-a i nekih država Europe, gdje je jedna od pedeset osoba zaražena HCV-om, nego i u Republici Hrvatskoj. Velika većina zaraženih HCV-om oboljet će od kroničnog oblika bolesti, a HCV je uzrok 27% ciroza i 25% hepatocelularnih karcinoma u svijetu (Perz JF i sur., 2006).

Budući da je liječenje kroničnoga hepatitisa C novim lijekovima s direktnim antivirusnim djelovanjem iznimno skupo i još uvijek nije na listi HZZO-a, htio sam dati uvid u standardne protokole liječenja, ali i u nove mogućnosti liječenja hepatitisa C. Kako se već postavlja pitanje je li hepatitis C moguće eradicirati i izliječiti kronično oboljenje tim virusom, smatram da je osvrt o tim lijekovima ne samo poželjan već i potreban.

5. HEPATITIS C VIRUS

5.1. Građa virusa

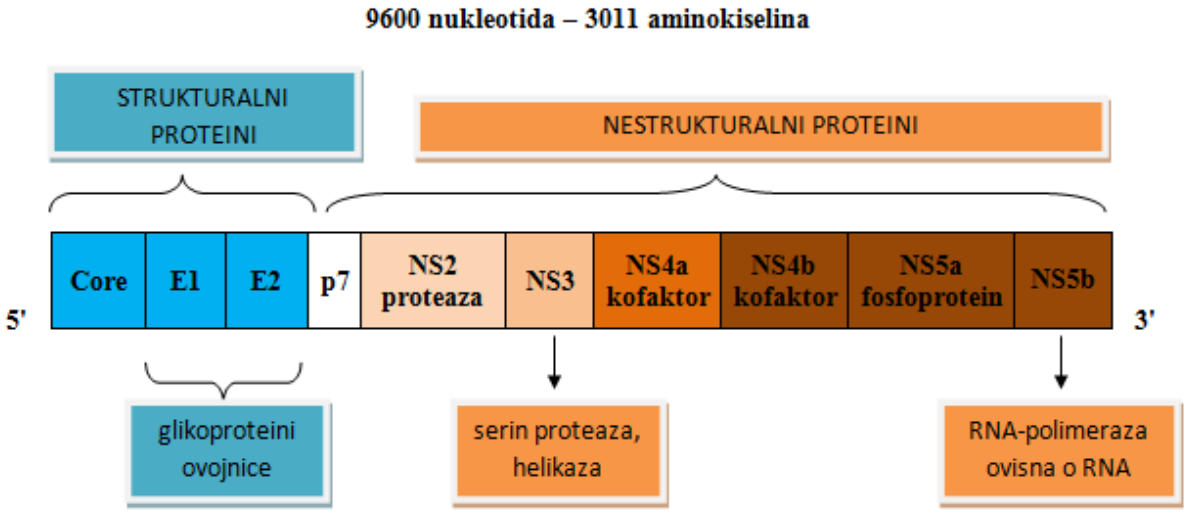
Virus hepatitisa C jest RNK virus sferična oblika, veličine 50-60 nm, koji ima ovojnicu i (+) jednolančanu ribonukleinsku kiselinu. Nukleokapsida je promjera 30nm, a ovijena je lipidnom ovojnicom s glikoproteinskim izdancima HCV E1 i E2. Zbog sličnosti njegova genoma i polipeptida s drugim ljudskim flavivirusima, HCV je svrstan u obitelj Flaviviridae, rod Hepacivirus (Presečki V i sur., 2002).



Slika 1. Prikaz građe virusa hepatitisa C (preuzeto i adapt. s www.sciencedirect.com).

Virusni genom sadrži 9400 nukleotida, a RNK sadrži tzv. otvoreni okvir za čitanje ili ORF koji kodira veliki polipeptidni prekursor dužine otprilike 3010 do 3033 aminokiselina. Cijepanje tog polipeptida dovodi do stvaranja strukturnih i nestrukturnih proteina (Vucelić B i sur., 2002). U skupinu strukturnih proteina ubrajaju se glikoproteini ovojnice u obliku heterodimera E1 (gp31) i E2 (gp70) te protein kapside C (p21). Nestrukturnih proteina ima šest, a oni su NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a i NS5b. Glikoproteini, smješteni na lipidnoj ovojnici koja okružuje kapsidu, transmembranski su proteini koji imaju funkciju u procesima adsorpcije i endocitoze posredovane receptorom (Pawlotsky JM i sur., 1998). Protein kapside (core – C) ima zadaću u tvorbi kapside,

reguliranju translacije, replikacije i sklapanja čestice. P7 protein je važan u sastavljanju virusne čestice (Jones C i sur., 2007). Karboksilni kraj NS3 je helikaza koja je bitna za odmotavanje ribonukleinske kiseline tijekom replikacije. Aminoterminalni kraj NS3 kodira viralnu serin proteazu koja je iznimno bitna u posttranslacijskom cijepanju viralnih peptida (Ma Y i sur., 2008), a njihovu aktivnost povećava kofaktor NS4a. NS5a je multifunkcionalan fosfoprotein, a sadržava regiju koja je bitna u odgovoru na liječenje interferonom α. NS5b protein se ponaša kao virusna RNK-polimeraza ovisna o RNK.



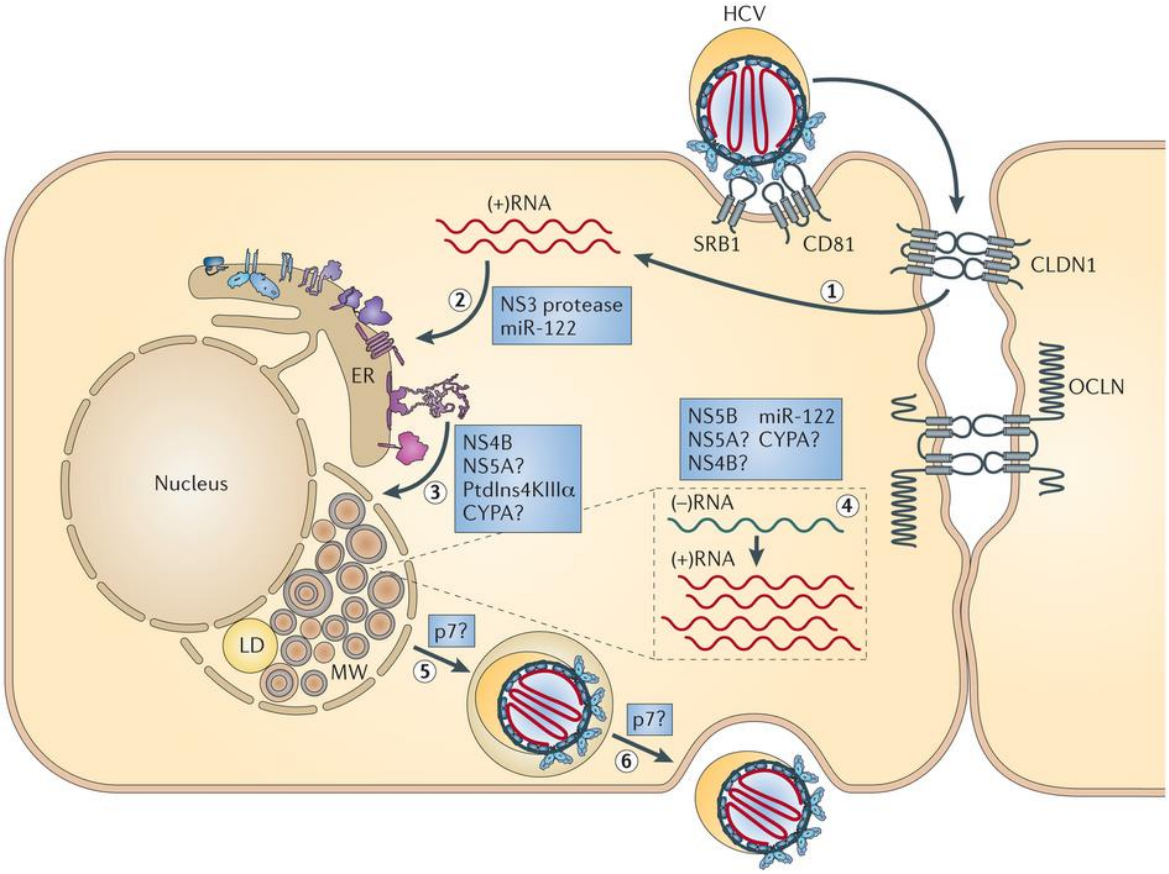
Slika 2. Genom HCV-a

5.2. Replikacija virusa

HCV je izoliran iz sline, krvi, sjemene tekućine, mokraće i ascitesa, a najučinkovitiji put prijenosa je kontakt s infektivnom krvi, transplantacija tkiva i organa od inficiranoga davatelja te uporaba kontaminiranog pribora pri intravenskoj aplikaciji droga među ovisnicima (Ostojić R i Hrstić I, 2008).

Iako se o replikaciji hepatitis C virusa već mnogo toga zna, ipak još uvijek ima mnogo nepoznanica i pretpostavki o širenju virusa. Međutim, poznato je da se sve događa u hepatocitima koji su glavno mjesto replikacije virusa. Nedavne studije su dokazale da se virus nalazi i u mononuklearnim stanicama periferne krvi koje mogu poslužiti kao rezervoar za ponovnu reaktivaciju infekcije nakon prestanka liječenja (Ostojić R i Hrstić I,

2008). Zaraznost HCV-a je ovisna o pH i zbog toga je najvjerojatnije dijelom ograničena na jetrene stanice (Brass V i sur., 2006). Osim hepatocita i mononukleara, umnažanje HCV-a je dokazano i u dendritičkim stanicama koje služe za prezentiranje antigena te sudjeluju u primarnom imunološkom odgovoru, a dijelom su odgovorne za opstanak virusa u domaćinu, tj perzistenciju infekcije (Goutagny N i sur., 2008).



Slika 3. Replikacijski ciklus HCV-a (preuzeto s www.nature.com).

Virus ulazi u hepatocit endocitozom posredovanom receptorima tako što se glikoproteinom ovojnice E2 veže za CD81 receptor hepatocita, a samo je umnažanje virusa dosta brzo. Zajedno s receptorima lipoproteina niske gustoće čini HCV-receptor kompleks čime je potpomognuta endocitoza (Pileri P i sur., 1998). Umnažanje virusa u hepatocitima katalizira RdRp. Ona se u zaraženoj stanici pozicionira uz perinuklearnu membranu te se povezuje s ostalim nestrukturalnim proteinima i elementima stanice te tako tvori kompleks za umnažanje (Hrstić I, 2008). Core-C protein regulira apoptozu hepatocita, ometa unutarstanični metabolizam lipida i lipoproteina te na taj način utječe na nastanak jetrene steatoze (Ostojić R i Hrstić I, 2008). Mehanizam formiranja negativno usmjerene RNK iz

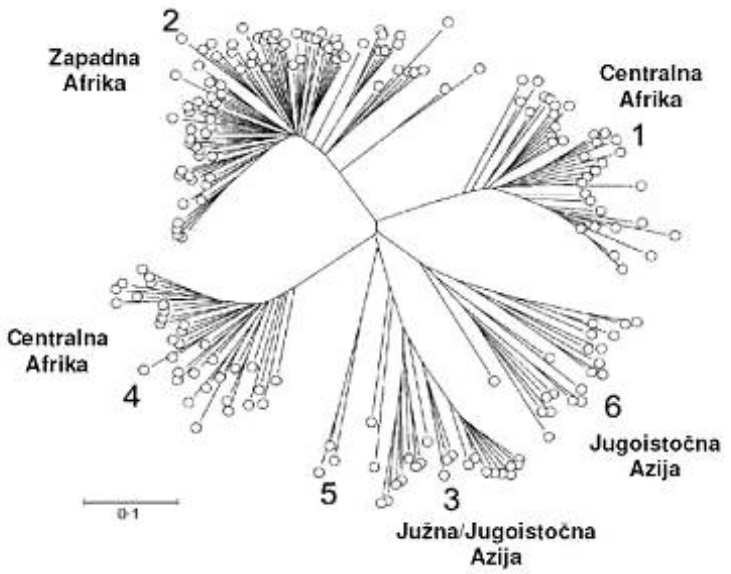
pozitivno usmjerenog kalupa najvjerojatnije se odvija putem RNK-ovisne RNK polimeraze. 5' nekodirajuća regija sadržava nekoliko struktura petlji koje funkcioniraju kao mjesto za vezanje ribosoma u translaciji na početku dugog otvorenog okvira za čitanje. Cijepanje viralnog poliproteina pod nadzorom je signalne peptidaze domaćina i dviju viralnih proteaza koje cijepaju polipeptid u NS2-3 i NS3-4 regijama. Najvjerojatnije je da se za mehanizam pakiranja i otpuštanja viriona rabe sekretorni mehanizmi domaćina preko Golgijevog aparata (Vucelić B i sur., 2002).

Patogeneza samoga jetrenoga oštećenja najvjerojatnije je posljedica izravnog citopatskog učinka virusnih proteina i imunosnih mehanizama posredovanih citotoksičnim limfocitima i citokinima (Ostojić R i Hrstić I, 2008). Kinetika replikacije HCV-a rezultira inherentno velikom mutacijskom brzinom koja rezultira značajnom genomskom heterogenošću. U svakom ciklusu replikacije se događa virusna diverzifikacija budući da RNK-ovisna RNK polimeraza nema sposobnost prepoznavanja onih nukleotida koji su prilikom replikacije umetnuti pogrješkom niti učinkovitog korigiranja istih. Prva razina diverzifikacije jest genotip što označava genetički distinktna grupa HCV izolata koji nastaju evolucijom virusa. Sekvencioniranje nukleotida pokazalo je da postoji do 34% različitosti između pojedinih izolata (Vucelić B i sur., 2002).

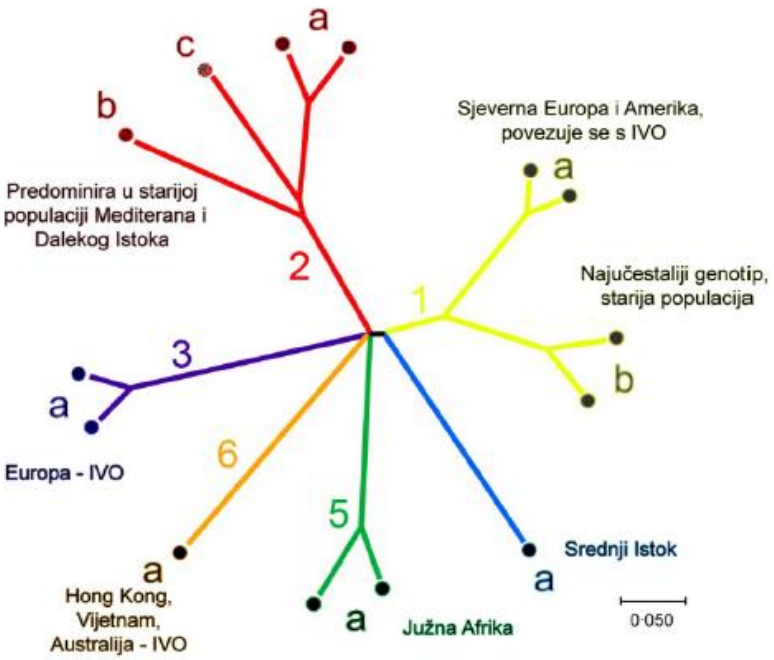
Prema glavnom filogenetskom stablu razlikujemo šest glavnih tipova koji su označeni arapskim brojkama i više od 50 subtipova virusa koji su označeni slovima abecede (Simmonds P i sur., 1994), a iznimno su važni zbog različitoga odgovora na primjenu antivirusne terapije. Ovakva podjela bitna je radi epidemiološkoga praćenja budući da se različita filogenetska stabla nalaze u razvijenim i nerazvijenima dijelovima svijeta. Isto tako se pretpostavlja da je HCV duže prisutan u Afričkoj i Azijskoj populaciji što je uzrok njegove velike filogenetske širine u tim nerazvijenim dijelovima svijeta (Simmonds P, 2004). Pojedini genotipovi se pojavljuju različitom učestalošću u pojedinim regijama svijeta. Najčešći genotip 1 je odgovoran za 40-80% infekcija HCV-om u Europi, Americi i većem dijelu Azije. Genotip 1a je najčešći u dijelu sjeverne Europe i sjeverne Amerike, dok je genotip 1b najčešći u južnoj i istočnoj Europi te Japanu. Genotip 2 nalazi se u Mediteranskoj regiji. Genotip 3 se u Europi najčešće nalazi u mladih bolesnika koji su intravenski ovisnici, a genotip 4 najčešći je u zemljama Bliskoga istoka te centralnoj Africi. Genotip 5 se isključivo nalazi u južnoj Africi, a genotip 6 na Dalekom Istoku (Vucelić B i sur., 2002).

U Republici Hrvatskoj prevalencija glavnih tipova i subtipova odgovara onoj utvrđenoj u jugoistočnoj Europi (Vince A i sur., 2006). Međutim, zamjećuje se promjena trenda predominantnog genotipa i na našim prostorima budući da korisnici opojnih droga postaju glavni rezervoar HCV-a (Esteban JI i sur., 2008). Udio infekcije tipom 3 1998. godine iznosio je 26,1% dok se trenutno procjenjuje na 35,6% (Vince A i sur., 1998 te Vince A i sur., 2006).

Hepatitis C virus u zaraženomu pojedincu obitava u obliku kvazispecijesa koji čine genetski različitu, ali usko vezanu skupinu oblika virusa koji su nastali kroz vrijeme kao posljedica mutacija (Pawlotsky JM i sur., 1998). Složenost i raznolikost su pojmovi u molekularnoj biologiji koji određuju kvazispecijese. Genetička složenost predstavlja ukupan broj klonova (genetičkih oblika) unutar populacije (skupine) kvazispecijesa. Genetičku raznolikost čini kvaliteta detektiranih razlika (varijacija) u sekvencama klonova koje nastaju mutacijom na jedan od slijedećih načina: umetanje (engl. *insertion*), gubitak (engl. *deletion*) ili zamjena (engl. *substitution*) na primjer tranzicijom nukleotida. Raznolikost određuje ranjivost populacije. Do mutacija može doći na bilo kojem dijelu genoma HCV-a, ali nemaju sve klinički značaj. U virusnom genomu postoje više postojana, odnosno konzervirana i manje postojana, odnosno varijabilna područja. Konzervirane regije genoma toleriraju određene promjene, posebno one koje poboljšavaju funkciju proteina koje sintetiziraju te su time ipak djelomično i varijabilne. Nasuprot konzerviranim regijama, varijabilne regije genoma kontrolirano se mijenjanju da bi se očuvala biološka funkcija proteina koje sintetiziraju te su time ipak djelomično i konzervirane (Hrstić I, 2008).



Slika 4. Filogenetsko stablo u nerazvijenim zemljama (preuzeto i adapt. iz Simmonds P, 2004).



*IVO – intravenska ovisnost

Slika 5. Filogenetsko stablo u razvijenim zemljama (preuzeto i adapt. iz Simmonds P, 2004).

6. LIJEČENJE HEPATITISA C

Liječenje hepatitisa C provodi se:

1) standardnom terapijom pegiliranim interferonom (PEG-INF) i ribavirionom (RBV)
2) trojnom terapijom kojom se uz standardnu terapiju dodaje boceprevir ili telaprevir
3) drugom generacijom lijekova s direktnim djelovanjem (engl. *direct-acting agent*) u kombinaciji s prijašnje navedenim.

Posljednjih petnaestak godina standardna terapija u liječenju hepatitisa C je tzv. kombinirana terapija pegiliranim interferonom i ribavirinom u trajanju od 24-48 tjedana, ovisno o genotipu HCV. Postoje mnogobrojni pokazatelji koji mogu predvidjeti uspjeh standardne terapije. Temeljni čimbenici o kojima ovisi uspjeh terapije su: HCV genotip, bazalna viremija, indeks tjelesne mase, stupanj fibroze i steatoze, prisutnost/odsutnost inzulinske rezistencije, dob, spol, rasa i koinfekcija virusom humane imunodeficijencije (McHutchison JG, 2009).

Tablica 1. Prediktori ishoda liječenja HCV-a (preuzeto i adapt. iz Radić D i sur., 2012).

ČIMBENIK	POVOLJAN	NEPOVOLJAN
Bazalna viremija	< 800.000 IU/mL	≥ 800.000 IU/mL
HCV genotip	2, 3	1, 4, 5, 6
Ciroza	Odsutna	Prisutna
Dob	< 40	> 40
Spol	Ženski	Muški
ITM	< 28	> 28
Etničko podrijetlo	Europljani	Afrikanci
Relativni porast ALT-a	≥ 3	< 3

Jedan od izrazito važnih prediktora ishoda povezanih s odgovorom na terapiju jest brzina pada broja kopija HCV RNA tijekom liječenja. Zbog toga se mjerenja HCV RNA provode u više puta tijekom liječenja, tj. u 4. tjednu (brzi virološki odgovor; engl. *rapid*

viral response, RVR), 12. tjednu (rani virološki odgovor; engl. *early virological response*, EVR) i 24. tjednu od početka terapije (Ghany MG i sur., 2009) te se na temelju kinetike HCV RNA donose odluke o trajanju liječenja (terapija vođena odgovorom, engl. *response-guided therapy*).

Ovisno o genotipu virusa, održivi virološki odgovor ili SVR u standardnoj terapiji kod genotipa 2 i 3 iznosi 75-85%, dok kod genotipa 1 samo 40-50%, a to je slab rezultat budući da je genotip 1 najzastupljeniji. Važno je i napomenuti da postoje bolesnici kod kojih se ne može provoditi standardna terapija interferonom i ribavirinom. To su bolesnici koji imaju dekompenziranu bolest jetre te oni koji imaju značajne nuspojave na navedenu terapiju ili kontraindikacije. Boceprevir i telaprevir, dva inhibitora NS3/4A-proteaze prve generacije, unaprijedili su liječenje HCV-a. Najnoviji lijekovi (engl. direct-acting antivirals - DAAs) djeluju specifično, inhibirajući virusne proteine uključene u životni ciklus HCV-a. Povisili su SVR kod genotipa 1 na visokih 90%. Trenutačno se u liječenju infekcije HCV-om procjenjuje učinkovitost novih anti-HCV-lijekova, različitih klasa i kombinacija, a rezultati su ohrabrujući.

Prema najnovijim smjernicama SZO iz travnja 2014. god. antivirusna terapija bi trebala biti omogućena svima, uključujući intravenske ovisnike. Od približno 16 milijuna ljudi u 148 zemalja svijeta koji su intravenski ovisnici, njih 10 milijuna je zaraženo HCV-om (Nelson PK i sur., 2011). Liječenje hepatitisa C reducira rizik nastanka hepatocelularnog karcinoma preko 75% među pacijentima s bilo kojim stadijem fibroze (Morgan RL i sur., 2013). Unatoč ovim preporukama, mali je postotak osoba koji se liječe u zemljama slabijeg socio-ekonomskoga stanja. Logično je za pretpostaviti da je uzrok tomu visoka cijena antivirusnih lijekova, nedostatak sofisticiranih laboratorijskih testova, visoka toksičnost pojedinih lijekova, ali i manjak visoko educiranih stručnjaka u tim zemljama koji bi provodili liječenje, budući da se ono treba provoditi veoma pažljivo s neprekidnim monitoriranjem stanja pacijenata (Fried MW, 2002).

7. LIJEČENJE PEGILIRANIM INTERFERONOM I RIBAVIRINOM

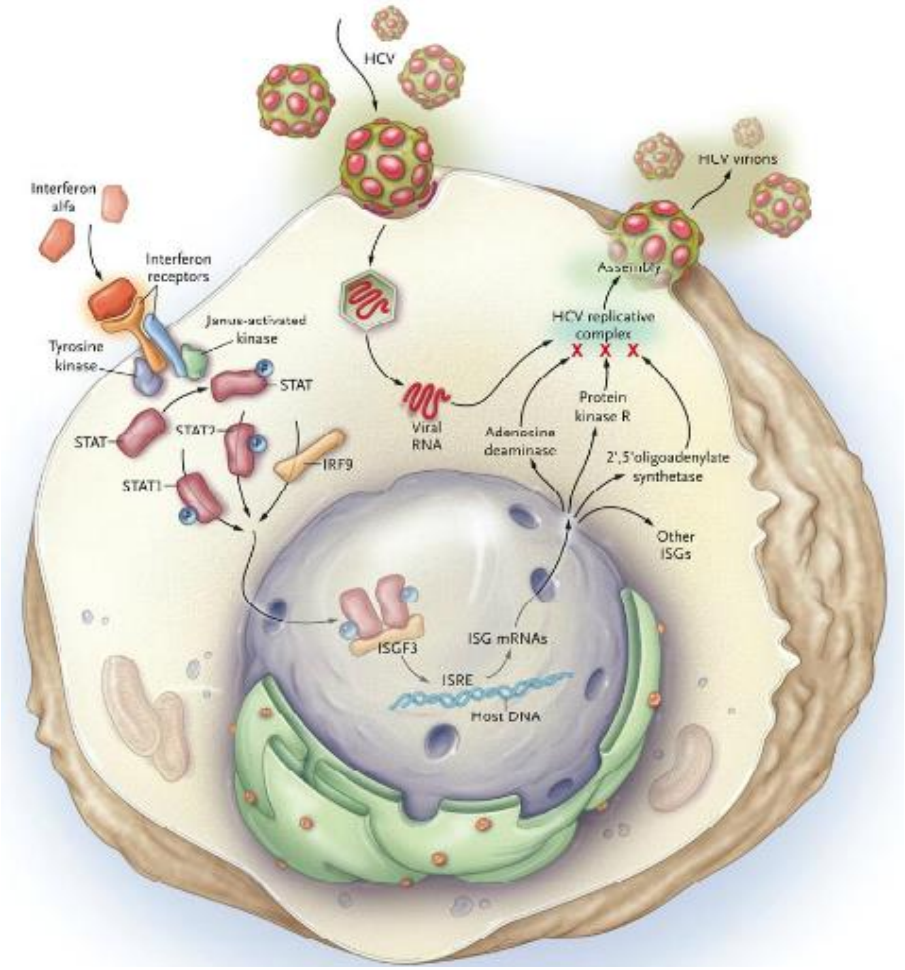
Interferoni su kemijski heterogena skupina citokina koji se grupiraju prema strukturi, antivirusnim i antiproliferativnim učincima te imunomodulacijskim karakteristikama. Postoje tri skupine interferona – alfa, beta i gama. Interferon alfa stvaraju ponajprije limfociti B i monociti, interferon beta stvaraju primarno fibroblasti, a interferon gama stanice T i stanice NK. Samo je interferon α djelotvoran u terapiji kroničnoga hepatitisa C. Interferon α veže se za specifične receptore na staničnoj membrani i potiče unutarstanične signale koji rezultiraju inhibicijom penetracije virusa, inhibicijom transkripcije, translacije, obrade proteina i sazrijevanja i oslobađanja virusa. Interferon α inducira ekspresiju gena tkivne podudarnosti, pojačava fagocitnu aktivnost makrofaga i preživljenje citotoksičnih limfocita T (Katzung BG i sur., 2011).

7.1. Farmakokinetika interferona i učinak u organizmu

Na listi HZZO-a postoje dva preparata interferona: IFN-α2a i IFN –α2b. Oni su tzv. klasični rekombinantni proizvodi, produkti dvaju alelnih formi istoga gena (INFA2), a mogu se primijeniti potkožno i intramuskularno. IFN-alfakon-1 je produkt sintetske DNA sekvencije eksprimirane u E. coli. On ima oko 10 puta veću sposobnost vezivanja za receptore i pokazuje veću specifičnu aktivnost. IFNalfakon-1 i IFN-α2a i 2b imaju 88% homologije. Dodatkom polietilenglikolskih lanaca dobiva se tzv. pegilirani interferon čije su sistemske koncentracije stabilnije, sporije se eliminira, pa se omogućuje rjeđa primjena u pacijenata s kroničniim hepatitisom C. Zbog toga je pegilirani interferon, iako je skuplji od standarnoga, postao zlatni standard u liječenju HCV u razvijenim zemljama. 30% ukupnoga klirensa obavlja se bubrezima. Poluvijek eliminacije IFNalfakona-1 u bolesnika s kroničnim hepatitisom C u rasponu je od 6-10h. Neke nuspojave interferona kao što su gripozni simptomi su univerzalno prisutne te se pojavljuju 4-8 sati nakon aplikacije lijeka i traju 4-12 sati ovisno o dozi. Opaža se i pad od 15% u broju leukocita i trombocita. Samo 2-10% pacijenata će morati prekinuti terapiju zbog ozbiljnih nuspojava. Tijekom liječenja se često razvijaju autoantitijela, no ona malokad dovode do razvoja autoimune bolesti (Katzung BG i sur., 2011).

7.2. Mehanizam djelovanja interferona

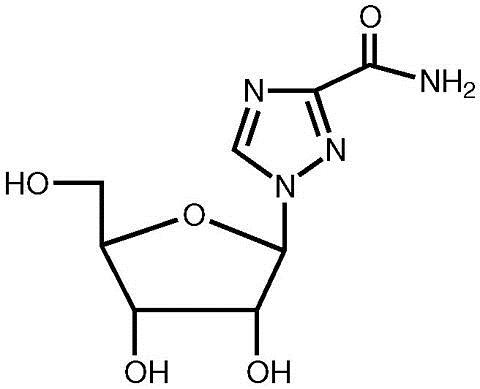
Interferon djeluje tako da na staničnoj membrani hepatocita uzrokuje dimerizaciju staničnih receptora te se tako aktiviranju JAK (tirozin) kinaze koje fosforiliraju citoplazmatske signalne putove i proteine aktivatore transkripcije (STAT). STAT1 i STAT2 se vežu za faktor 9 interferona i na taj način se dobiva jedan veliki kompleks nazvan ISGF3 koji biva prebačen u jezgru hepatocita vežući se na interferon stimulirajuće elemente domaćinove DNA. Tako nastaje sinteza multiplih (>100) interferon-stimulirajućih genskih mRNA (ISGmRNA) koje napuštaju jezgru i interferiraju s virusnom replikacijom i sintezom proteina koji destabiliziraju virusnu mRNA (Hoofnagle JH i Seeff LB, 2006).



Slika 6. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja IFN α na HCV (preuzeto iz Hoofnagle JH i Seeff LB, 2006).

7.3. Kemijska struktura i mehanizam djelovanja ribavirina

Ribavirin je analog gvanozina kojega fosforiliraju stanični enzimi. Mehanizam djelovanja nije posve jasan, a čini se da ima minimalno direktno djelovanje na inhibiciju HCV replikacije. Najvjerojatnijim se čini da interferira sa sintezom gvanozin trifosfata te inhibira vezanje modificiranog gvaninskog nukleotida na 5' kraju prekursorske virusne mRNA, a to je potrebno za sintezu virusne RNA (Hoofnagle JH i Seeff LB, 2006).



Slika 4. Kemijska struktura ribavirina (preuzeto s http://en.wikipedia.org/wiki/Ribavirin).

7.4. Farmakokinetika ribavirina

Apsolutna oralna bioraspoloživost ribavirina je 45-65%, povećava se uz punomasne obroke, a smanjuje u istodobnoj primjeni s antacidima. Vezanje za proteine plazme je zanemarivo, a volumen distribucije je velik. Razine ribavirina u cerebrospinalnom likvoru su oko 70% onih u krvi. O dozi ovisna hemolitička anemija pojavljuje se u oko 10-20%. Druge nuspojave uključuju umor, depresiju, osip, kašalj, nesanicu, mučninu i iritabilnost. Ribavirin je teratogen i stoga je kontraindiciran u trudnoći te se ona ne preporuča minimalno šest mjeseci nakon prekida terapije. Također je kontraindiciran u pacijenata s hemoglobinopatijama (Katzung BG i sur., 2011).

7.5. Standardna terapija pegiliranim interferonom i ribavirinom

Prema analizi SZO koja je obuhvaćala 23 članka o učincima kombinirane terapije pegiliranim interferonom i ribavirinom, navodi se kako ta terapija ima veću učinkovitost od terapije standardnim interferonom i ribavirinom u postizanju SVRa (viremije nakon

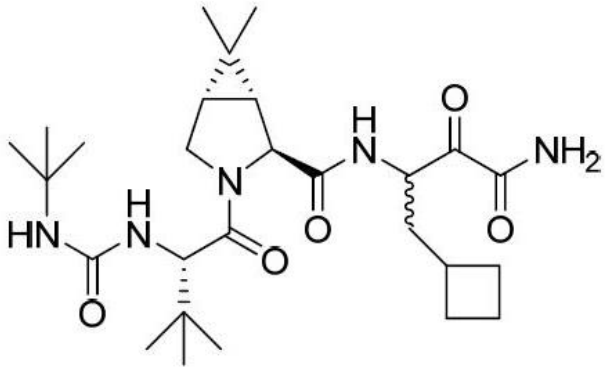
24tjedna od posljednje terapije). Pegilirani interferon je prihvaćeni standard u liječenju HCV-a u razvijenim zemljama zbog većega poluvijeka eliminacije što rezultira manjom potrebom za injekcijama i višega SVR-a. Unatoč tim činjenicama, obični interferon još uvijek se koristi u zemljama u razvoju zbog toga što je jeftiniji od pegiliranog. Pegilirani interferon preporuča se u osoba starijih od 10 godina te onih koji nemaju dekompenziranu bolest jetre. Preporučena terapija sastoji se od tjednih subkutanih injekcija pegiliranog interferona i dva puta na dan oralne primjene ribavirina. Preporučena doza PEG-IFN α-2a je 180μg na tjedan (Fried MW i sur., 2002), a PEG-IFN α-2b 1.5μg/kg tjelesne mase po tjednu (Manns MP i sur., 2001). Primjena ribavirina ovisi o genotipu. Trajanje terapije različito u bolesnika s genotipom 1 i 2. U pacijenata s genotipom 1 koji imaju monoinfekciju s HCV i u onih s koinfekcijom HCV/HIV, PEG-INF i RBV se preporučuju u trajanju od 48 tjedana uz postizanje SVR-a od 40-50%. Doza ribavirina ovisi o tjelesnoj masi, ukoliko je ona ≤ 75 kg dnevna doza iznosi 1000mg, ukoliko je tjelesna masa > 75 kg onda je dnevna doza 1200mg (Hadziyannis SJ i sur., 2004). Ova terapija se može produžiti na 72 tjedna u onih pacijenata s produženim virološkim odgovorom, ali i skratiti na 24 tjedna u onih pacijenata s brzim odgovorom na terapiju. U pacijenata s genotipom 2 i 3 kombinirana terapija PEG-INF i RBV se preporučuje u trajanju od 24 tjedna uz dnevnu dozu ribavirina od 800mg te postizanje SVR-a od 75-85%, osim ako pacijent ima HIV koinfekciju ili cirozu kada se razmatra produženje terapije na 48 tjedana. Iz navedenog jasno je da upravo bolesnici s genotipom 1 imaju najveću potrebu za učinkovitijim liječenjem.

Tablica 2. Terapija kroničnog HCV (preuzeto i adapt. iz Hoofnagle JH i Seeff LB, 2006).

GENOTIP	DOZA PEG-IFN	DOZA RBV	TRAJANJE TERAPIJE
1	PEG-IFNα-2a 180 μg tjedno; PEG-IFNα-2b 1.5 μg/kg tjedno	1000 ili 1200 mg dnevno ovisno o tjelesnoj masi (≤75 ili >75 kg)	48 tj
2 ili 3	iste doze kao i u genotipu 1	800 mg dnevno	24 tj

8. BOCEPREVIR I TELAPREVIR

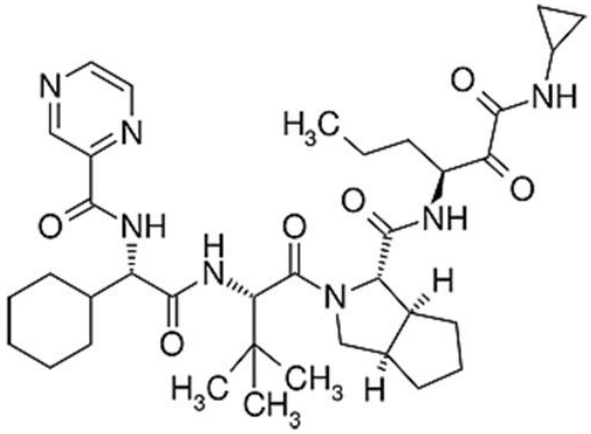
U odnosu na djelovanje interferona i ribavirina koje je nespecifično, boceprevir i telaprevir su takozvani DAA (engl. direct-acting antiviral agents) lijekovi, djeluju specifično, inhibirajući virusne proteine uključene u virusni ciklus HCV. Boceprevir i telaprevir spadaju u skupinu kovalentnih inhibitora NS3/4A-proteaze i budući da povisuju SVR odobreni su u liječenju kroničnoga hepatitisa C u pacijenata koji imaju genotip 1 (Poordad F i sur. 2011 te Jacobson IM i sur., 2011). Oni se ne smiju davati samostalno već u kombinaciji s PEG-INF i RBV, budući da se na njih stvara ukrižena rezistencija i to već nekoliko dana nakon primjene. HCV-podtip 1a razvija rezistenciju češće i brže nego podtip 1b budući da je za razvoj rezistentne varijante potrebna promjena samo jednog nukleotida (Radić D i sur., 2012). Boceprevir i telaprevir su odobreni u terapiji isključivo bolesnika starijih od 18 god.



Slika 4. Kemijska struktura boceprevira (preuzeto s http://www.intechopen.com).

Boceprevir jest ketoamidni proteazni inhibitor koji se reverzibilno veže za NS3 nestrukturalno aktivno mjesto HCV-a (Berman K i Kwo PY, 2009). On se pokazao sigurnim i dobro podnošljivim u fazi I i fazi II kliničkoga ispitivanja. U fazi II kliničkog ispitivanja (SPRINT-1) pacijenti koji su primali boceprevir u kombiniranoj terapiji s PEG-INF i RBV tijekom 48 tjedana postigli su održani virološki odgovor od 67-75% u odnosu na SVR od 38% u kontrolnoj skupini (Chen KX i Njoroge FG, 2011). Boceprevir je dobro podnošljiv lijek. Najčešće nuspojave trostruke terapije su iste kao i one u standardnoj terapiji PEG-INF-om/RBV-om, a uključuju simptome kao što su gripa i umor. Najčešća je nuspojava anemija, a njezin mehanizam nastanka je još nejasan. Vjeruje se da za razliku od ribavirina koji uzrokuje hemolitičku anemiju, boceprevir ima direktni supresivni učinak na

koštanu srž. CUPIC studija (engl. *Compassionate Use of Protease Inhibitors in Viral C Cirrhosis*) je dokazala veći rizik nuspojava u terapiji osoba s kompenziranom cirozom jetre (Hezode C i sur., 2012). Između 497 pacijenata koji su prošli najmanje 16 tjedana trojne terapije s PEG-IFN/RBV te boceprevirom ili telaprevirom, 40% je dobilo dosta ozbiljne nuspojave, a 11.7% je moralo odustati od terapije. Visok rizik imali su pacijenti kod kojih je početna razina albumina bila < 35 g/L ili razina trombocita $\leq 100\times10^9$/L (Hezode C i sur., 2013).



Slika 5. Kemijska struktura telaprevira (preuzeto s http://www.intechopen.com).

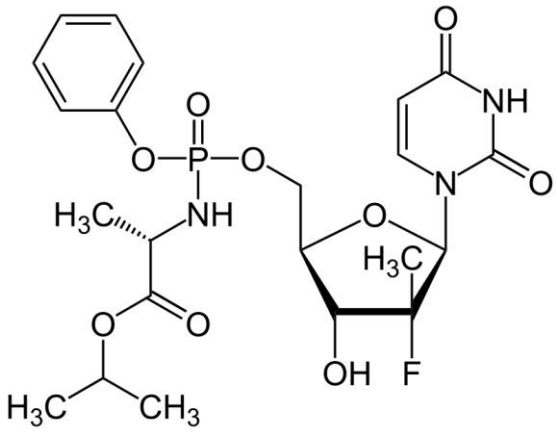
Telaprevir je odobren od strane FDA-a u svibnju 2011. godine za liječenje određenih slučajeva kroničnog hepatitisa C u odraslih. U kombiniranoj terapiji telaprevirom i PEG-IFN te RBV-om (PROVE-2 studija) SVR je postignut u 69% pacijenata (Chen KX i sur., 2011). Najčešće nuspojave liječenja trojnom terapijom koja je uključivala telaprevir bile su povezane s učinkom pegiliranog interferona. Osip je prijavljen u 35-56% bolesnika liječenih telaprevirom u odnosu na 19-37% bolesnika u kontrolnoj skupini. Osip se opisuje kao tipično egzematozan, blag do umjeren u više od 90% bolesnika, lako se liječi topičkim kortikosteroidima i nestaje nakon prekida terapije telaprevirom. Trojna terapija u pacijenata s HCV/HIV koinfekcijom je trenutno u trećoj fazi kliničkoga istraživanja, a budući da su ova dva lijeka inhibitori CYP3A4, treba biti veoma oprezan u politerapiji s anti-HIV lijekovima. Pacijenti sa znatno uznapredovalim kroničnim hepatitisom imaju bolji uspjeh u trojnoj terapiji uz znatno brže postizanje SVR-a. Prema preporuci SZO trojna terapija s telaprevirom tzv. „naivnih bolesnika“, tj. onih bez ciroze jetre bi trebala trajati od 24-48 tjedna, a prvenstveno ovisi o odgovoru na terapiju (telaprevir se daje 12 tjedana). Trojna terapija s boceprevirom također traje od 24-48 tjedna.

Prema preporukama Europske agencije za lijekove, svi bolesnici bez obzira na protokol liječenja trebaju započeti liječenje s četiri tjedna uvodne terapije (tzv. lead-in) PEG-INF-om/RBV-om. U liječenju se mogu rabiti PEG-INF-2b ili PEG-INF-2a, a doza RBV-a određuje se prema tjelesnoj težini. Početkom 5. tjedna uvodi se boceprevir koji se uzima zajedno s hranom (radi povećanja bioraspoloživosti) u dozi od 800 mg (4 kapsule od 200 mg per os) svakih 8 sati.

Preporučena su tri protokola liječenja s trojnom terapijom. U "naivnih" bolesnika koji postignu eRVR (nemjerljiva HCV RNA osjetljivim PCR-testom koji mjeri razinu HCV RNA<10 IU/ml u 8. i 24. tjednu), trostruka terapija trebala bi trajati 24 tjedna, a liječenje bi trebalo završiti u 28. tjednu. U "naivnih" bolesnika, bez ciroze, koji ne postignu eRVR, kao i u svih pacijenata koji imaju relaps nakon završetka terapije ili bolesnika s djelomičnim odgovorom (tzv. "*partial responders*") trostruka terapija trebala bi trajati 32 tjedna (do 36 tjedana terapije), popraćena s dodatnih 12 tjedana terapije PEG-INF-om/RBV-om. Svi bolesnici s cirozom jetre (bez obzira na to jesu li prethodno liječeni), bolesnici koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju (tzv. *null-responderi*) trebali bi biti liječeni trostrukom terapijom u trajanju od 44 tjedna (do 48 tjedana liječenja). Velika barijera većoj primjeni ova dva lijeka je visoka cijena i do $50 000 za jedan ciklus terapije u Ujedinjenom Kraljevstvu.

9. SOFOSBUVIR

Sofosbuvir je nukleotidni analog, molekularne mase 530 g/mol, koji inhibira NS5b (66 kd) polimerazu HCV-a. Stavljen je na tržište u 2013. god,. a osmišljen je kao lijek koji se oralno primjenjuje u kombiniranoj terapiji za kronični hepatitis C (Bourliere M i sur., 2013).

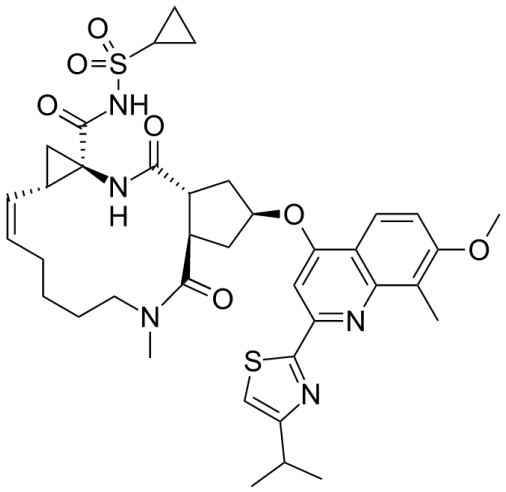


Slika 1. Kemijska struktura sofosbuvira (preuzeto s http://en.wikipedia.org/wiki/Sofosbuvir).

Nakon provedenih studija koje su dokazale njegovu učinkovitost u kombinaciji s ribavirinom, a budući da se postigao održani virološki odgovor u svih neliječenih pacijenata koji su primali tu dvojnu terapiju, a imaju genotip 2 i 3, FDA je u 2013. god. odobrio sofosbuvir u liječenju kroničnoga hepatitisa C u kombinaciji s ribavirinom u terapiji HCV-a genotipa 2 i 3 te u trojnoj terapiji s ribavirinom i pegiliranim interferonom za liječenje pacijenata s HCV genotipom 1 i 4. Cijena liječenja u SAD-u iznosi pozamašnih 84000$ za jedan protokol liječenja od 12 tjedana. Prema najnovijim smjernicama SZO, kombinacija sofosbuvira i ribavirina se preporuča u trajanju od 12 tjedana za HCV genotip 2. Ta dvojna terapija bez pegiliranog interferona ima nekoliko prednosti od kojih su najznačajnija oralna primjena dva lijeka i manje nuspojava, budući da nema PEG-IFN. Također je očekivan znatno veći SVR, kao i smanjenje trajanja terapije. Za pacijente HCV genotip 1 i 4 preporuča se trojna terapija sofosbuvirom, pegiliranim interferonom i ribavirinom u trajanju od 12 tjedna, a očekivani SVR nakon 24 tjedna od terapije iznosi 89% u pacijenata s HCV genotip 1 (Lawitz E i sur., 2011).

10. SIMEPREVIR

Simeprevir (donedavno TMC-435) je novi lijek (molekularne mase 750 g/mol) koji spada u drugu generaciju proteaznih inhibitora te se uz PEG-IFN i RBV koristi u liječenju kroničnog hepatitisa C. Ciljna terapijska meta simeprevira je virusni enzim NS3/4A. To je kompleks serin proteaza koji su bitni za cijepanje HCV-poliproteina nizvodno od NS3 mjesta, dopuštajući tako otpuštanje funkcionalnih proteina te stavaranje zrelih formi (Kim CW i Chang KM, 2013), a simeprevir to inhibira. Poluvrijeme eliminacije za simeprevir u plazmi iznosi 41 sat, a apsorpcija je bolja ako se uzima s hranom. Budući da se nakon jedne doze od 200 mg simeprevira približno 91% ukupne radioaktivno obilježene tvari izlučuje fecesom, a samo 1% urinom (Medivir AB 2013), daje se zaključiti da se skoro u potpunosti eliminira bilijarnom ekskrecijom, a irelevantni dio se izlučuje preko mokraće. Bilo koja interakcija s lijekovima koji inhibiraju CYP3A4 enzim u dovodi do značajnog povećanja koncentracije simeprevira u plazmi, dok ona interakcija s CYP3A4 induktorima dovodi do njegovog sniženja. No, za razliku od boceprevira i telaprevira, simeprevir inhibira crijevnu citokrom 3A4, a ne hepatičku (You DM i Pockros PJ, 2013).



Slika 2. Kemijska struktura simeprevira (preuzeto s http://en.wikipedia.org/wiki/Simeprevir).

Prema preporuci SZO, simeprevir se može koristiti u trojnoj terapiji kroničnog hepatitisa C genotipa 1 zajedno s pegiliranim interferonom i ribavirinom početnih 12 tjedana, a zatim se sljedećih 12 tjedana nastavlja dvojnom terapijom PEG-IFN i RBV što sveukupno terapiju čini 24 tjedana. Za terapiju su pogodni tzv. „naivni“ pacijenti, odnosno oni bez ciroze jetre, kao i pacijenti s relapsom i cirozom. HCV RNA bi trebala biti praćena,

a terapija prekinuta ako je ona veća od 25 IU/ml u četvrtom, dvanaestom ili dvadeset i četvrtom tjednu. Kombinirana trojna terapija dovodi do SVR-a od značajnih 79,2% u usporedbi s 45,6% kod kombinirane PEG-IFN i ribavirin terapije za HCV genotip 1. Približno 25-35% pacijenata zaraženo HCV-om genotipom 1 imaju Q80K mutaciju. Ta mutacija umanjuje uspjeh liječenja ovom trojnom terapijom i snižava SVR na samo 45%, tj. kao kod onih pacijenata koji su liječeni samo dvojnom terapijom PEG-IFN-om i ribavirinom. Najčešće nuspojave ove trojne terapije su bile: mučnina, osip, svrbež, sindrom nalik gripi, glavobolja i povišena razina bilirubina. Međutim, nije dokazana nikakva povezanost između hiperbilirubinemije i klinički relevantnog jetrenog oštećenja (Forns X i sur., 2014). Bilo koja kontraindikacija za liječenje dvojnom standardnom terapijom smatra se i kontraindikacijom za liječenje simeprevirom.

Terapija je za sada prihvaćena u SAD-u i Kanadi, cijena je otprilike 66 000$, a postoje naznake da će lijek biti odobren i u RH. Prednosti terapije simeprevirom su zamišljene u skraćenju trajanja terapije i znatnom smanjenju nuspojava. Međutim, kako se on koristi u terapiji kombiniran s pegiliranim interferonom i ribavirinom, to automatski podrazumijeva učestale kontrole te se time utire pitanje isplativosti ove terapije, pogotovo zbog toga što se prije početka ovom trojnom terapijom treba provesti testiranje mutacije NS3 Q80K, budući da postoji značajan polimorfizam.

11. ZAHVALE

Hvala mojim roditeljima i sestri na podršci tijekom studiranja, bez njih ništa ne bi bilo moguće. Zahvaljujem i svojoj mentorici doc. dr. sci. Tajani Filipec-Kanižaj, dr. med. na uloženom trudu, pomoći i strpljenju pri izradi ovoga rada te na prenesenom znanju iz interne medicine u Klinici za koju me vežu iznimno lijepe uspomene tijekom studija. Također se zahvaljujem članovima komisije prof. dr. sci. Lei Smirčić-Duvnjak, dr. med. te doc. dr. sci. Marku Jakopoviću, dr. med. na uloženom vremenu pri ocjenjivanju ovoga rada.

12. LITERATURA

1) Berman K, Kwo PY. (2009). Boceprevir, an NS3 protease inhibitor of HCV. *Clin Liver Dis*, 13:429-439.
2) Bourliere M, Khaloun A, Wartelle-Bladou C, et al. (2011). Chronic hepatitis C: treatments of the future. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 35:Suppl 2:S84-S95.
3) Bradley DW, McCaustland KA, Cook EH, Schable CA, Ebert JW, Maynard JE. (1985). Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees. Physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small, enveloped virus. *Gastroenterology*, 88:773-9.
4) Brass V, Moradpour D, Blum HE. (2006). Molecular virology of hepatitis C virus (HCV): 2006 update. *Int J Med Sci*, 3:29-34.
5) Chen KX, Njoroge FG. (2011). NS3 protease covalent inhibitors. In:Tan S-L, He Y, editors. Hepatitis C. Antiviral drug discovery and development. *Caister Academic Press*, pp.169-192.
6) Esteban JI, Sauleda S, Quer J. (2008). The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*, 48:148-62.
7) Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. (2014). 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*, 146(7):1669–1679.
8) Fried MW. (2002). Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*, 36(5 Suppl 1):S237–44.
9) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. (2002). Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 347:975-982.
10) Ghany MG, Strader DB., Thomas DL, Seeff LB. (2009). Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 49: 1335-74.
11) Goutagny N, Fatmi A, De Ledinghen V, et al. (2003). Evidence of viral replication in circulating dendritic cells during hepatitis C virus infection. *Infect Dis*, 187:1951-8.
12) Grgičević D. (2002). Current risks of transfusion treatment. *Neurol Croat*, 51(Suppl 3):73-80.

13) Grgičević D, Balija M, Pirc-Tiljak D, Mihaljević I, Gjenero-Margan I, Zupančić-Šalek S, Macek P. (2000). Decreasing Risk of Viral Transfusion-transmitted Diseases in Croatia. *Croat Med J*, 41(2):191-6.
14) Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. (2004). Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*, 140:346-355.
15) Hezode C, Dorival F, Zoulim T, Poynard P, Mathurin S, Pol D, et al. (2012). Reallife safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in cirrhotic non responders. First results of the French early access program (ANRS C020-CUPIC). *J Hepatol*, 56(S2):S4.
16) Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. (2013). Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*, 59(3):434–41.
17) Hoofnagle JH, Seeff LB. (2006). Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine, 355*(23), 2444-2451.
18) Hrstić I. (2008). *Mutacije virusa hepatitisa C u hipervarijabilnoj regiji 1 i razvoj kvazispecijesa u bolesnika s kroničnim hepatitisom C*. Doktorska disertacija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet.
19) http://en.wikipedia.org/wiki/Ribavirin
20) http://en.wikipedia.org/wiki/Simeprevir
21) http://en.wikipedia.org/wiki/Sofosbuvir
22) http://www.intechopen.com/books/biomedical-tissue-culture/tissue-based-model-of-hcv-replication-as-a-replacement-for-animal-models-in-drug-testing
23) http://www.nature.com/nrmicro/journal/v11/n7/fig_tab/nrmicro3046_F2.html
24) http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614608072
25) http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/
26) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. (2011). Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 364(25):2405–16.
27) Jones C, Murray C, Eastman D, Tassello J, Rice C. (2007). Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. *J Virol*, 81:8374-83.

28) Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. (2009). *Temeljna i klinička farmakologija: Antivirusni lijekovi*. Prevedeno s engleskoga jezika. (Ur.) Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M. (2011). Zagreb. Medicinska naklada.

29) Kim CW, Chang KM. (2013). Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clin Mol Hepatol*, 19(1):17–25.

30) Lawitz E, Lalezari J, Hassanein T, et al. (2011). Once-daily PSI-7977 plus PEG/RBV in treatment-naive patients with HCV GT1: Robust end of treatment response rates are sustained post-treatment. *Hepatology*, 54:Suppl:472A-472A.

31) Ma Y, Yates J, Liang Y, Lemon SM, Yi M. (2008). NS3 helicase domains involved in infectious intracellular hepatitis C virus particle assembly. *J Viro*, 82:7624-39.

32) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, 358:958-965.

33) McHutchison JG. (2009). Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 6;361(6): 580-93.

34) Medivir AB. Olysio™ (simeprevir) capsule. (2013). Highlights of Prescribing Information Stockholm: Medivir AB; [Accessed December 1, 2013]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf.

35) Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. (2013). Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*, 158(5 Pt 1):329–37.

36) Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. (2011). Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*, 378(9791):571–83.

37) Ostojić R, Hrstić I. (2008). Virusni hepatitis. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak. str. 844-846.

38) Pawlotsky JM, Pellerin M, Bouvier M i sur. (1998). Genetic complexity of the hypervariable region 1 (HVR1) of hepatitis C virus (HCV): Influence on the characteristics of the infection and responses to interferon alfa therapy in patients with chronic hepatitis C. *Journal of medical virology*, 54:256-64.

39) Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. (2006). The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*, 45:529-38.

40) Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S i sur. (1998). Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science*, 282:938-41.

41) Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. (2011). Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 364(13):1195–206.

42) Presečki V. (2002). Virusi hepatitisa. U: Presečki V. *Virologija*. Zagreb: Medicinska naklada. str. 292-295.

43) Radić D, Premužić M, Knežević Štromar I, Ostojić R. (2013). Nove terapije u liječenju kronične hepatitis C-infekcije. *Medicus 21*.2_Gastroenterologija, 237-248.

44) Simmonds P. (2004). Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus – 15 years on. *J Gen Virol,* 85,3173-88.

45) Simmonds P, Alberti A, Alter HJ i sur. (1994). A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology*, 19:1321-4.

46) Vince A, Iscić-Bes J, Zidovec Lepej S i sur. (2006). Distribution of hepatitis C virus genotypes in Croatia - a 10 year retrospective study of four geographic regions. *Coll Antropol*, 30:139-43.

47) Vince A, Palmović D, Kutela N, Sonicky Z, Jeren T, Radovani M. (1998). HCV genotypes in patients with chronic hepatitis C in Croatia. *Infection*, 26:173-7.

48) Vucelić B. (2002). Virusni hepatitis. U: Vucelić B i sur. *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada. str. 1159-1165 te 1173-1180.

49) You DM, Pockros PJ. (2013). Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother*, 14(18):2581–2589.

13. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Stjepan Čota

Datum i mjesto rođenja: 13. 08. 1990. god., Đakovo, Republika Hrvatska

Adresa prebivališta: Vij. k. A. Stepinca 25, 31400 Đakovo

Kontakt e-mail: stjepancota@yahoo.com

Obrazovanje:

- apsolvira akademske godine 2014./2015. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu
- Gimnazija Antuna Gustava Matoša, Đakovo/učenik generacije
- OŠ Vladimira Nazora, Đakovo

Poznavanje jezika:

- engleski jezik u govoru i pismu, osnove njemačkoga jezika

Ostalo:

- Zagreb International Medical Summit (ZIMS14) 1. nagrada za najbolji poster prezentaciju pod nazivom „ECG changes after catheter ablation of the slow pathway in atrioventricular nodal reenterant tachycardia“
- član Fakultetskoga vijeća Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
- član Povjerenstva za diplomske radove, završni ispit i diplomski ispit
- član Studentskoga zbora Medicinskog fakulteta sveučilišta u Zagrebu u dva mandata
- sudionik 6. kongresa DNOOM-a s radom pod nazivom „Polipragmazija u psihijatrijskog bolesnika“
- dobitnik stipendije Nacionalne zaklade za potporu učeničkom i studentskom standardu, stipendije grada Đakova te stipendije Osječko-baranjske županije