

LIJEČENJE NUSPOJAVA ANTIVIRUSNE TERAPIJE KRONIČNIH HEPATITISA

MARTINA SMOLIĆ¹, ROBERT SMOLIĆ^{1,2} i ALEKSANDAR VČEV^{1,2}

¹Sveučilište J. J. Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek, Katedra za farmakologiju i ²Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Osijek, Hrvatska

Dva nova lijeka za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C genotipa 1 nedavno odobrena u Republici Hrvatskoj, telaprevir i boceprevir, blokiraju HCV NS3/4 proteazu ciljano zaustavljajući proces replikacije samog virusa, značajno su unaprijedili stalan virološki odgovor u liječenju pacijenata s kroničnom HCV infekcijom genotipa 1. Njihovim dodatkom do tada standardnoj dvojnjoj terapiji - kombinaciji pegiliranog interferona i ribavirina, nastala je trojna terapija koja postaje novi standard u liječenju kronične HCV infekcije genotipa 1. Nažalost, trojna je terapija praćena širokim spektrom neželjenih popratnih pojava koje za posljedicu imaju smanjenje doziranja lijeka, a u konačnici mogu rezultirati i preranim prestankom uzimanja terapije. Adekvatno anticipiranje pojave neželjenih popratnih pojava trojne terapije, informiranje pacijenata o riziku za razvoj nuspojava, te učinkovito liječenje nuspojava neophodno je za postizanje sigurnog i učinkovitog ishoda liječenja. Iako nije najčešća nuspojava trojne terapije, anemija se pokazala kao najproblematičnija nuspojava. Učinkovito liječenje anemije sastoji se od pomnog praćenja kompletne krvne slike, opsežnog smanjivanja doza ribavirina, te eventualne primjene eritropoetina, te nadoknade krvi. U pacijenata na trojnoj terapiji, ako je primjena ribavirina prekinuta sedam ili više dana, također trajno treba prekinuti i primjenu blokatora HCV NS3/4 proteaze. Doziranje blokatora HCV proteaze ne smije se smanjivati; blokatori HCV NS3/4 proteaze se ili primjenjuju u punoj dozi ili se njihova primjena u potpunosti prekida. Uspjeh u pridržavanju pacijenta propisanoj terapiji može se poboljšati ako ga se pravodobno pouči da se gotovo sve neželjene popratne pojave trojne terapije kronične infekcije virusom hepatitisa C mogu uspješno liječiti.

Ključne riječi: nuspojave, blokatori proteaze, pegilirani interferon, analozi nukleozida, virus hepatitisa C

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Aleksandar Včev, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Osijek
J. Huttera 4
31.000 Osijek, Hrvatska
E-pošta: aleksandar.vcev@mefos.hr

UVOD

Osnovni ciljevi liječenja kroničnih virusnih hepatitisa su eradikacija virusa u ranoj fazi bolesti, te prevencija razvoja ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma. U liječenju virusnih hepatitisa C, B i D rabe se različiti oblici interferona: interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, pegilirani interferon alfa 2a, pegilirani interferon alfa 2b, limfoblastoidni alfa-interferon, te konsenzusni interferon – CINF, zatim analozi nukleozida: ribavirin, lamivudin, penciklovir, adefovir dipivoxil, te od nedavno i inhibitori HCV NS3/4 proteaze: telaprevir i boceprevir.

Kako standardna terapija kroničnih hepatitisa B i D nije značajnije promijenjena od posljednje Hrvatske konsenzus konferencije o virusnim hepatitisima (1),

ovaj pregled će se temeljiti na problematici liječenja nuspojava trojne terapije koja je u međuvremenu postala novi standard u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) genotipa 1.

Primjerena skrb o pacijentima koji boluju od kroničnog hepatitisa C (KHC) ovisi među ostalim i o pravodobnom prepoznavanju pacijenata s povećanim rizikom za razvoj nuspojava, predviđanju i prevenciji nuspojava te primjerenom liječenju nuspojava kada se iste pojave. Sposobnost postizanja trajnog virološkog odgovora (SVR - *Sustained Virological Response*) primijenjenom terapijom djelomično ovisi i o stupnju suradljivosti pacijenata u postupku liječenja (engl. *compliance*). Smanjenje doze antivirusnih lijekova ili prekid njihovog uzimanja zbog pojave neželjenih nuspojava, ovisno o tome kada je došlo do smanjivanja

doze, potencijalno može ugroziti cilj liječenja. Stoga je primjereno i pravodobno liječenje nuspojava antivirusne terapije kroničnih hepatitisa vrlo važna zadaća.

NUSPOJAVE ANTIVIRUSNE TERAPIJE

Nuspojave dvojne terapije KHC koja se sastoji od kombinacije pegiliranog interferona (PEG-IFN) i ribavirina (RBV) su dobro poznate i detaljno opisane, a najznačajnije među njima su: simptomi nalik gripi (malaksalost, mialgija, vrućica, nesanica, te opća slabost), anemija i depresija. Upravo te nuspojave su i dalje najzastupljenije kao nuspojave trojne terapije KHC (2). No određene nuspojave javljaju se u težem obliku, nego što je to bio slučaj kod dvojne terapije, a također se javljaju i neke nove nuspojave. U trećoj fazi kliničkih studija telaprevira najzastupljenije nuspojave su bile osip (56 %), anemija (36 %), i simptomi anorektalnog područja (29 %) (3-5), dok su u studijama boceprevira prevladavale anemija (45-50 %) i disgeuzija (35-44 %) (3,6).

Anemija

Anemija se javlja kao nuspojava trojne terapije obih blokatora HCV NS3/4 proteaze, boceprevira i telaprevira. Težina anemije koja je primijećena u kliničkim studijama obih blokatora proteaze bila je jačeg intenziteta, nego što su to anemije koje se javljaju kao posljedica terapije RBV u sklopu dvojne terapije. RBV se fosforilira u eritrocitima te tamo dolazi do nakupljanja razgradnih metabolita koji posljedično uzrokuju hemolizu eritrocita (7). Hemolitički učinak RBV pojačan je zbog supresije koštane srži koju može izazvati interferon, ali i blokatori HCV NS3/4 proteaze. Upravo je to najvjerojatnije objašnjenje zašto se anemija kao nuspojava u slučaju trojne terapije češće javlja i jačeg je intenziteta, nego što je to bio slučaj kod dvojne terapije. Anemija je bila zabilježena u 49 % pacijenata liječenih trojnom terapijom boceprevirom u odnosu na 29 % u skupini kontrolnih pacijenata na dvojnoj terapiji PEG IFN i RBV (3). Teška anemija koja je zahtijevala smanjenje doze lijeka javila se u 21 % pacijenata na trojnoj terapiji boceprevirom, dok se u kontrolnoj skupini na dvojnoj terapiji takva anemija javila u 13 % pacijenata. U studiji ADVANCE koja je proučavala učinak telaprevira, anemija se javila u 37 % pacijenata na trojnoj terapiji, dok se u kontrolnoj skupini na dvojnoj terapiji javila u 19 % slučajeva (8). Razine hemoglobina prosječno su bile jedan gram niže nego u kontrolnoj skupini pacijenata liječenih dvojnom terapijom PEG-IFN i RBV, no vratile bi se unutar referentnog raspona nakon što je prekinuta terapija telaprevirom odnosno boceprevirom. U kliničkim studijama koje su prouča-

vale učinak i sigurnost telaprevira anemija je liječena isključivo smanjivanjem doze RBV, dok je u studijama boceprevira, 43 % sudionika dobilo eritropoetski čimbenik rasta u odnosu na 24 % u kontrolnoj skupini na dvojnoj terapiji (3,6). Kod pacijenata koji su primali boceprevir, odnosno telaprevir, anemija je inicijalno nadgledana redovitim praćenjem crvene krvne slike svaka dva tjedna i u skladu s dobivenim nalazima, doza RBV bi bila reducirana. U praksi, dozu RBV treba smanjiti kada se koncentracija hemoglobina smanji za 1,5 g/dL unutar dvotjednog razdoblja (9) kako bi se na vrijeme spriječio nastanak teške anemije, te prekid terapije RBV. Razine SVR srećom se ne smanjuju kada se smanjuje doza RBV (10). Simptome anemije: opću slabost, malaksalost, omaglice, te presinkopalne i sinkopalne napadaje, kao i dispneju, zamućenje vida, te bol u prsima treba liječiti. Prvotno se liječenje započinje smanjivanjem doze RBV. Ako je anemija i dalje prisutna, može se razmisliti o primjeni transfuzije krvi ili eritropoetskog čimbenika rasta. Pacijentima s teškom anemijom (kod kojih su trajno snižene razinama hemoglobina ispod 10 g/dL), simptomatskom ili progresivnom anemijom unatoč sniženim dozama RBV, može se dati čimbenik rasta kao što je epoetin- α . Važno je naglasiti kako se doze blokatora HCV NS3/4 proteaze ne mogu smanjivati, odnosno blokatori proteaze se daju po principu sve ili ništa. Ako anemija postane toliko teška da zahtijeva prekid terapije RBV, i telaprevir se također mora ukinuti. Također je važno naglasiti da i ako se razviju nuspojave interferonske terapije koje bi zahtijevale prekid terapije interferonom mora se prekinuti i terapija svim ostalim lijekovima.

Kao što je bio slučaj i kod pacijenata na dvojnoj terapiji, cirotični pacijenti su rizična skupina za razvoj nuspojave i u slučaju trojne terapije, odnosno nuspojave se u njih češće javljaju i jačeg su intenziteta. Francuska multicentrična studija CUPIC (11) kohortno je istraživanje koje je proučavalo veliku skupinu pacijenata s cirozom liječenih trojnom terapijom telaprevirom ($n=296$) odnosno, boceprevirom ($n=159$). Postotak nastanka nuspojave, osobito anemije, u toj je skupini pacijenata bio puno viši, nego što je to bilo opisano u kliničkim studijama u pacijenata bez ciroze. Tako su se nuspojave u skupini liječenoj trojnom terapijom telaprevirom javile u 49 % slučajeva, a boceprevirom u 38 %, dok je terapija prekinuta u 26 % odnosno 24 % slučajeva (11). Studija je jasno dokazala nastanak određenih neželjenih popratnih pojava i dala nagovijestiti određene trendove, ali kako se radi o nerandomiziranoj studiji, direktna usporedba između dva režima trojne terapije ne može se adekvatno provesti. U svakom slučaju, ova studija je još jednom dokazala da su pacijenti s razvijenom cirozom vrlo rizična skupina pacijenata i kao takvi se moraju pomno pratiti u tijeku liječenja trojnom terapijom (11).

Neutropenija

Početno liječenje neutropenije, kao nuspojave trojne terapije KHC, sastoji se od smanjenja doze PEG IFN prema preporuci proizvođača (Schering Corporation, Whitehouse Station, NJ, SAD; Hoffman-La Roche Inc, Nutley, NJ, SAD). U slučaju trojne terapije telaprevirom neutropenija se javila u 12 % pacijenata što je približno podjednako kao u dvojnoj terapiji kombinacijom PEG IFN i RBV gdje se neutropenija razvila u 15 % pacijenata, dok je trojna terapija boceprevirom bila povezana s većom učestalošću neutropenije, te je 23 % pacijenata razvilo neutropeniju trećeg stupnja, a 7% neutropeniju četvrtog stupnja, za razliku od pacijenata liječenih dvojnog terapijom u kojih se neutropenija trećeg, odnosno četvrtog stupnja razvila u 13 %, odnosno 14 % pacijenata. Stoga je liječenje pacijenata trojnom terapijom boceprevirom zahtijevalo jače smanjivanje doze PEG IFN te je češće uvedena terapija čimbenikom rasta granulocitne kolonije (3,6).

Osip

Liječenje trojnom terapijom pacijenata s KHC bilo je povezano i s nastankom različitih dermatoloških bolesti, kao što su egzematozni osipi s pruritusom ili bez pruritusa. Liječenje osipa koji je nastao kao posljedica trojne terapije telaprevirom temelji se na kliničkoj procjeni jačine osipa. Pacijenti s blagim osipima koji su lokalizirani, s pruritusom ili bez pruritusa, liječe se oralnim antihistaminicima, te po potrebi i lokalnim kortikosteroidima. Važno je naglasiti kako se svi lijekovi trojne terapije nastavljaju davati u punoj dozi. Pacijenti sa srednje teškim osipom koji je difuzan, uz lakše ljuštenje kože, svrbež ili prodiranje u mukoznu membranu, ali bez pojave ulceracija, također se liječe oralnim antihistaminicima i lokalnim kortikosteroidima, a trojna se terapija nastavlja bez smanjivanja doze uz redovito praćenje. Dok se u pacijenata s teškim generaliziranim osipom koji zahvaća više od 50 % površine tijela s prisutnim vezikulama, bulama ili ulceracijama, liječenje trojnom terapijom telaprevirom prekida, liječenje PEG IFN i RBV se nastavlja.

U slučaju da se osip ne smanji nakon tjedan dana ili da se pogorša, sve lijekove treba prekinuti, te pacijenta uputiti dermatologu. Svega 5-7 % pacijenata u kliničkim studijama moralo je prekinuti terapiju telaprevirom zbog razvoja teškog osipa (3-5). Doza telaprevira ne smije se smanjivati. Također, jednom kad se terapiju prekine, ne smije ju se ponovno započinjati. Teške neželjene reakcije na koži, kao što je Stevens-Johnsonov sindrom su izrazito rijetke. No kod sumnje na razvoj takve pojave, promptno se mora prekinuti sva terapija, te odmah započeti s medicinskom obradom.

Gastrointestinalne nuspojave

Proljevi i simptomi anorektalnog područja javljaju se u značajnom broju pacijenata liječenih trojnom terapijom. Izrazito učestali su blagi proljevi, osobito kod pacijenata liječenih trojnom terapijom telaprevirom, ali pacijenti su najviše zabrinuti i žale se na anorektalno žarenje tijekom defekacije. Iako je anorektalno žarenje opisano u svega 13 % pacijenata u studiji ADVANCE (8), prva klinička iskustva s telaprevirom ukazuju na veću prevalenciju ove nuspojave (12). Hemoroidi, analni svrbež, te anorektalno žarenje su nuspojave anorektalnog područja uzrokovane terapijom telaprevirom. U kliničkim studijama većina simptoma anorektalnog područja bili su blagi do srednje teški i svega u manje od 1 % slučajeva rezultirali su prekidom liječenja telaprevirom. Etiologija simptoma anorektalnog područja ostaje u potpunosti nerazjašnjena, ali bi mogla biti povezana s potrebom uzimanja masne hrane (20 grama masti neophodno je uzimati uz svaku dozu telaprevira) ili pak s nekom neuobičajenom interakcijom između crijeva, odnosno crijevne flore i samoga lijeka. U nekih pacijenata anorektalno žarenje je povezano s proljevastim stolicama. Ove nuspojave mogu se liječiti primjenom lokalnih kortikosteroida i anestetičkih poput lidokaina. Važno je dobro hidrirati pacijenta, te isključiti postojanje infekcije bakteriološkim pregledom stolice u kulturi. Simptomi anorektalne regije odmah nestaju nakon što pacijenti prestanu uzimati telaprevir (12).

Disgeuzija, promijenjen osjet okusa ili neugodan okus u ustima, jedini je gastrointestinalni simptom koji se češće javljao u skupini pacijenata liječenih trojnom terapijom boceprevirom, nego u skupini pacijenata liječenih dvojnog terapijom. Studijom SPRINT-1, koja je proučavala učinkovitost i sigurnost boceprevira opisana je pojava promijenjenog osjeta okusa u 30-40 % pacijenata (13). Pacijenti pri opisu disgeuzije navode kako im je hrana počela imati promijenjen odnosno čak metalni okus. Ova nuspojava može dovesti do smanjenja apetita. Simptomi se pojačavaju pri smanjenoj količini sline odnosno nedovoljnoj hidraciji, stoga se pacijente upućuje na povećano uzimanje tekućine. Oralni sprejevi ili lokalni anestetici, poput lidokainskog gela, također mogu pomoći pri liječenju ove nuspojave (12).

Psihijatrijske nuspojave

U 16 % pacijenata liječenih interferonom dolazi do prve pojave depresivne epizode (14). Pacijenti koji su u prošlosti bolovali od nekog oblika bolesti ovisnosti imaju veći rizik za razvoj depresije blažeg stupnja, dok pacijenti prethodno liječeni od nekih duševnih bole-

sti razvijaju srednje teške do teške oblike depresivnih epizoda. Suicidalne misli javljaju se u 4-6 % pacijenata liječenih interferonom u sklopu trojne terapije HCV-a. Verbaliziranje suicidalnih ideja zahtijeva neodgodiv prekid trojne terapije i urgentno upućivanje takvog pacijenta psihijatru (12). I dalje ostaju nedovoljno razjašnjene uzročno-posljedične sveze odnosno razotkriva li trojna terapija prethodno postojanje latentne i neliječene depresije ili ona kao takva u kombinaciji sa stresom i težinom bolesti dovodi do razvoja nove depresije (12).

Agresija i razdražljivost se također značajno češće javljaju tijekom liječenja. Vrlo je važno na vrijeme prepoznati pacijente sklone takvom ponašanju te ih uputiti psihijatru na obradu i liječenje (12). Dostupnost i suradnja sa psihijatrijskom službom je neophodna za adekvatnu brigu o pacijentima liječenim trojnom terapijom.

Ostale nuspojave

Povišene koncentracije mokraćne kiseline i bilirubina. Povišene koncentracije mokraćne kiseline javljaju se u 73 % pacijenata liječenih trojnom terapijom telaprevirom s početnim porastom tijekom prvih dvaju tjedana nakon uvođenja terapije (5, 8). Stoga se kod pacijenata liječenih trojnom terapijom telaprevirom koncentracije mokraćne kiseline treba određivati prema sljedećoj shemi: prije započinjanja terapije, te u drugom, četvrtom, osmom i dvanaestom tjednu terapijskog ciklusa, a na kliničku indikaciju i češće. Alopurinol treba uvesti u terapiju pri koncentracijama mokraćne kiseline >10 mg/dl (5,8).

Povišene koncentracije bilirubina zabilježene su u 41 % pacijenata u skupini liječenoj trojnom terapijom telaprevirom u odnosu na 28 % pacijenta u kontrolnoj skupini liječenoj dvojnomo terapijom, kombinacijom PEG IFN i RBV, no zabilježene povišene koncentracije bilirubina nisu bile praćene jetrenim zatajenjem. Kao i u slučaju povišenih koncentracija mokraćne kiseline, povišene koncentracije bilirubina svoj najveći porast također ostvaruju u tijeku prva dva tjedna od započinjanja liječenja trojnom terapijom telaprevirom, stoga je preporuka za praćenje koncentracija bilirubina po istoj shemi kao i za koncentracije mokraćne kiseline, odnosno prije započinjanja terapije, te u drugom, četvrtom, osmom i dvanaestom tjednu terapijskog ciklusa, a na kliničku indikaciju i češće (5,8).

Poremećaji rada štitnjače javljaju se u oko 5 % pacijenta na trojnoj terapiji što je gotovo identično kao i u skupini pacijenata liječenih dvojnomo terapijom kombinacijom PEG IFN i RBV, te se ta nuspojava pripisuje neželjenom učinku interferona. Međutim, kako je

prevalencija bolesti štitnjače upravo oko 5 % i u općoj populaciji, smatra se da interferon ne dovodi *de novo* do razvoja bolesti štitnjače, nego se vjerojatnijim čini objašnjenje kako je ovaj imunološki aktivan lijek okidač za razvoj tireoiditisa u pacijenata koji do tada imaju latentni oblik bolesti (12).

ZAKLJUČCI

Na kraju, sažeto navodimo preporuke u liječenju nuspojava trojne terapije kronične HCV infekcije, sa u zagradama navedenom značajnošću razine dokaza na osnovi relevantnih istraživanja.

- Doziranje PEG IFN i RBV treba smanjivati u odnosu na snižene razine leukocita, neutrofila, hemoglobina, odnosno trombocita (razina dokaza: I, A)
- Ako je u pacijenata na trojnoj terapiji primjena RBV prekinuta sedam ili više dana, treba trajno prekinuti i primjenu blokatora HCV NS3/4 proteaze (razina dokaza: I, A)
- Primjenu blokatora HCV NS3/4 proteaze treba dozirati po principu sve ili ništa, odnosno ili ih primjenjivati u punoj dozi ili potpuno prekinuti (razina dokaza I, A)
- Liječenje anemije kao nuspojave terapije kronične HCV infekcije u početku se treba temeljiti na snižavanju doze RBV u pacijenata s hemoglobinom <10g/ dl
- Primjena eritropoetina može biti opravdana u pacijenata sa simptomatskom anemijom uzrokovanom terapijom PEG IFN/RBV s boceprevirom ili bez boceprevira odnosno telaprevira, kako bi se spriječio smanjivanje doze RBV odnosno kako bi se spriječio prekid terapije (razina dokaza II, C).

L I T E R A T U R A

1. Ostojić R, Vince A, Hrštić I i sur. [Viral hepatitis. Croatian consensus conference--2009]. Acta Med Croatica 2009; 63: 349-57.
2. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB i sur. AASLD. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011; 54: 1433-44.
3. Poordad F, McCone J, Bacon BR i sur. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364: 1195-206.
4. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH i sur. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 365: 1014-24.
5. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i sur. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011; 364: 2417-28.

6. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E i sur. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-17.
7. Page T, Connor JD. The metabolism of ribavirin in erythrocytes and nucleated cells. *Int J Biochem* 1990; 22: 379-83.
8. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G i sur. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.
9. Reau N, Hadziyannis SJ, Messinger D, Fried MW, Jensen DM. Early predictors of anemia in patients with hepatitis C genotype 1 treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1981-8.
10. Poordad F, Sulkowski M, Reddy R i sur. Anemia Had No Effect on Efficacy Outcomes in Treatment-Naive Patients Who Received Telaprevir-Based Regimen in the Advance and Illuminate Phase 3 Studies. *Gastroenterology* 2011; 140: S898-9.
11. Hezode C, Dorival C, Zoulim F i sur. Safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in cirrhotic nonresponders. First results of the Freanch early access program (ANRS CO20-CUPIC). *J Hepatology* 2012; 56: S4.
12. Chopra A, Klein PL, Drinnan T, Lee SS. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients: management of side-effects. *Liver Int* 2013; 33 Suppl 1: 30-4.
13. Kwo P, Lawitz E, McCone J i sur. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376: 705-16.
14. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C i sur. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003; 37: 443-51.
15. Baur K, Mertens JC, Schmitt J i sur. Combined effect of 25-OH vitamin D plasma levels and genetic vitamin D receptor (NR 1H1) variants on fibrosis progression rate in HCV patients. *Liver Int* 2012; 32: 635-43.

SUMMARY

MANAGEMENT OF SIDE EFFECTS INDUCED BY ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS INFECTION

M. SMOLIĆ¹, R. SMOLIĆ^{1,2} and A. VČEV^{1,2}

¹*Josip Juraj Strossmayer University, School of Medicine, Chair of Pharmacology, and*

²*School of Medicine, Osijek University Hospital Center, Clinical Department of Internal Medicine, Osijek, Croatia*

Recently approved direct-acting antiviral agents (DAA) for the treatment of chronic infection with hepatitis C virus (HCV) genotype 1, protease inhibitors (PI) boceprevir and telaprevir, have substantially increased the rates of sustained virologic response in the treatment of naïve and experienced patients. However, triple therapy came with a burden of a new spectrum of side effects, which may lead to dose reduction and even discontinuation of therapy. Anticipating the adverse events of PIs, informing patients about their risk and manage them appropriately and efficiently is important for safe and successful treatment outcome. Anemia, although not the most common side effect, has emerged as the most significant one. Effective management of anemia includes close monitoring of complete blood count, extensive ribavirin dose reductions, and possible addition of erythropoietin or blood transfusions. In patients on triple therapy, if RBV is stopped for 7 days or more, the PI should also be permanently discontinued. Dose reductions of HCV PIs are not allowed; the HCV PIs are either administered at full dose or discontinued. Successful adherence to treatment can be enhanced by timely informing the patient that most treatment-related adverse effects can be minimized and managed.

Key words: side effects, protease inhibitors, pegylated interferon, nucleoside analogues, hepatitis C virus