

## LIJEČENJE HEPATITISA C

### TREATMENT OF HEPATITIS C

*Davor Štimac<sup>1</sup>, Jelena Luzer<sup>2</sup>, Sandra Milić<sup>3</sup>*

#### SAŽETAK

Procjenjuje se da je u svijetu približno 170 milijuna ljudi zaraženo hepatitis C virusom (HCV), a razvoj bolesti iz akutnoga oblika u kronični oblik može se očekivati u 55% do 85% bolesnika. U radu prikazane su dosadašnje spoznaje o terapiji hepatitisa C, uspoređene su postojeće mogućnosti, ukazano je na dosad poznate nuspojave, te je dan uvid u terapiju hepatitisa C u budućnosti. U današnje vrijeme ustaljena terapija HCV infekcije jesu pegilirani interferon i ribavirin u trajanju od 24 tjedna do 48 tjedana, ovisno o genotipu i viralnu odgovoru. U posebnih skupina bolesnika terapija se prilagođuje. U budućnosti očekuje se razvitak novih lijekova, poput specifičnih inhibitora i cjepiva koji će upotpuniti dosadašnje spoznaje i unaprijediti liječenje infekcije HCV-om.

*Ključne riječi:* hepatitis C virus (HCV), pegilirani interferon, ribavirin, nuspojave

#### SUMMARY

It is estimated that the number of hepatitis C virus (HCV) infected patients all round the world amounts to 170 million persons and it is likely to expect that the disease progression from acute to chronic ranges between 55% – 85%. The paper sets out the present knowledge on hepatitis C therapy, compares and contrasts the existing treatment methods, points at the disease side effects and offers an insight into a future therapy trends. Nowadays, the standard HCV infection is cured by pegylated interferon and ribavirin within 24 – 48 weeks, depending on the genotype and viral response. Some special categories of patients require modified therapy. In future it is assumed that a number of new medicines, such as specific inhibitors and particularly vaccines are going to be developed thus enabling a more efficient treatment of HCV infected patients.

*Key words:* hepatitis C virus (HCV), pegylated interferon, ribavirin, side effects

#### UVOD

Hepatitis C virus (HCV) jest RNA virus koji pripada porodici *Flaviviridae*. Dosad je otkriveno šest genotipova tog virusa<sup>1,2</sup>. Pretpostavlja se da je u svijetu približno 170 milijuna ljudi zaraženo HCV-om. U 55% do 85% bolesnika s akutnom

HCV infekcijom, razvit će se kronični oblik bolesti koji neizbježno dovodi do jetrene ciroze, zatajenja jetre i hepatocelularnoga karcinoma<sup>3</sup>. Zbog ozbiljnih posljedica infekcije, te izrazito velikoga broja zaraženih ljudi, nužno je započeti pravodobno liječenje. Postupak liječenja razlikuje se ovisno o tomu liječi li se akutni oblik bolesti ili kronični. Radi li se o akutnu hepatitisu C, osnovni je cilj iskorjenjivanje virusa, te posljedično smanjenje mogućnosti da se infekcija razvije u kroničnu bolest<sup>4</sup>. Za kronični hepatitis C, cilj je liječenja iskorijeniti virus i tako smanjiti upalnu aktivnost, te spriječiti razvoj ciroze i popratnih komplikacija. U svih bolesnika, bez obzira na fazu bolesti, liječenjem se poboljšava

<sup>1,3</sup> Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Primljeno: 1. kolovoza 2007.

Prihvaćeno: 12. kolovoza 2007.

Adresa za dopisivanje: prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.,<sup>1</sup>Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, e-mail: davor.stimac@ri.htnet.hr

kvaliteta života i produljuje se preživljavanje<sup>5,6</sup>. Svrha je ovoga rada dati uvid u pregled postojećih i eksperimentalnih terapijskih mogućnosti, te prikazati zasad optimalne smjernice liječenja.

## SKUPINE BOLESNIKA

S obzirom na odgovor na primijenjenu terapiju, bolesnike s hepatitis C virusnom infekcijom možemo podijeliti u tri skupine<sup>7</sup>. Prvom i najmnogobrojnijom skupinom obuhvaćeni su bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni ni jednim antivirusnim lijekom. Sljedećim dvjema skupinama obuhvaćeni su bolesnici koji ne reagiraju na antivirusnu terapiju, te bolesnici koji odgovaraju na terapiju biokemijskom (normalizacija serumskih aminotransferaza) i serološkom (neotkrivena HCV viremija) remisijom, ali nakon prestanka antivirusne terapije, u njih dolazi do ponovne aktivacije bolesti.

Također potrebno je navesti da postoji nekoliko oblika odgovora na terapiju.<sup>7</sup>

Prvi oblik odgovora razumijeva normalizaciju ALT-a i nemjerljivost HCV-RNK-a u serumu na završetku terapije (end of treatment response – ETR). Drugi oblik jest cilj svake provedene terapije, a obilježava ga normalni nalaz ALT-a i nemjerljiv HCV-RNK na završetku terapije, te najmanje 6 do 12 mjeseci nakon završetka terapije (sustained response – SR). Sljedeći je oblik odgovora obilježen normalnim nalazom ALT-a i nemjerljivim HCV-RNK-om, ali u tom slučaju 18 mjeseci nakon završene terapije (long term response – LTR). U tom slučaju, ako je izvedena kontrolna biopsija jetre, mora doći do redukcije od najmanje dvaju bodova u stupnju aktivnosti, i ne smije postojati progresija u stupnju fibroze. Četvrti je oblik odgovora na terapiju postignut ako je HCV-RNK nedetektabilan nakon četiriju tjedana terapije (rapid virologic response – RVR), a peti oblik odgovora obilježuje pad bazalne razine HCV-RNK-a za 100 ili više puta (2 logaritma), ili nemjerljiv HCV-RNK nakon 12 tjedana terapije (early viral response – EVR). Sljedeći je terapijski odgovor nepoželjan, a razumijeva trajno povišene vrijednosti ALT-a i trajno prisutnu viremiju tijekom terapije (non-response – NR). djelomičan odgovor (partial response – PR) obilježen je redukcijom ALT-a ispod dvostruke vrijednosti od normalne, te smanjenjem ili privremeno nemjerljivim HCV-RNK-om. Zadnji oblik odgovora na terapiju jest onaj u komu inicijalno dolazi do normalizacije ALT-a i nemjerljiva HCV-RNK-a, s kasnijim povišenjem ALT-a i ponovnom pojavom viremije uz primjenu kontinuirane terapije (viral breakthrough – VB).<sup>7</sup>

## FARMAKOTERAPIJA HEPATITISA C

U liječenju virusnoga hepatitisa C, koriste se interferon, pegilirani interferon i ribavirin. Dugo je godina interferon bio jedini lijek u liječenju hepatitisa C. Tri su skupine interferona (IFN): alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) i gama ( $\gamma$ ), no u liječenju hepatitisa učinkovit je jedino IFN  $\alpha$ . U današnje se doba napušta monoterapija, jer je u samo 20% bolesnika postignut SR. Učinkovitost interferona kao lijeka korištenog u monoterapiji, udvostručena je dodavanjem u terapiju ribavirina<sup>8,9</sup>. Međutim, daljnji napredak postignut je uvođenjem pegiliranoga interferona<sup>10</sup>.

### *Pegilirani interferon*

Pegilirani interferon (PEG-IFN) jest kemijski preinačen rekombinantni interferon dobiven kovalentnim vezivanjem inertnoga polietilen-glikola s interferonom. Tim je postupkom produljen njegov poluživot, a time i njegova učinkovitost. Randomizirana ispitivanja pokazala su da je PEG-IFN povećao udio bolesnika sa SR-om, a da pritom nije došlo do povećana rizika za neželjene učinke<sup>11,12,13</sup>. U kliničkom se liječenju koriste dva oblika PEG-IFN-a – pegilirani interferon  $\alpha$ -2a i pegilirani interferon  $\alpha$ -2b. Uz te lijekove, u terapiji se koristi i ribavirin.

### *Ribavirin*

Ribavirin je podudaran guanozinu koji priječi odgovor niza RNA i DNA virusa. Mehanizam djelovanja razumijeva pražnjenje unutarstaničnoga trifosfata izravnim sprečavanjem inozin monofosfat dehidrogenaze, sprečavanje 5'-cap strukture viralne mRNA, te sprečavanje o virusu ovisne RNA polimeraze<sup>7</sup>.

## LIJEČENJE

Prije početka liječenja hepatitisa C, nužno je pomno sagledati mnogobrojne parametre. U prvom je redu potrebno odrediti kojoj skupini bolesnik pripada. Također, valja ustanoviti ima li bolesnik akutni oblik infekcije, ili kronični.

U liječenju akutnoga hepatitisa C, dokazano je da je optimalno vrijeme za započinjanje terapije 12 tjedana nakon izloženosti infekciji, ako i tada perzistira HCV-RNA u serumu, te ako su povišene aminotransferaze<sup>4,14</sup>. Razlog je tomu činjenica da u čak 50% bolesnika u navedenom razdoblju dolazi do spontana viralnoga čišćenja<sup>15,16,17,18</sup>. Što se tiče ishoda terapije u bolesnika s akutnim hepatitisom C, razina viremije i genotip nemaju većeg utjecaja<sup>16,19</sup>.

Prema smjernicama, može se zaključiti da bolesnike s akutnim hepatitisom C valja započeti liječiti 12-oga tjedna nakon pojave simptoma, i to jednom od sljedećih terapija:

- PEG-IFN  $\alpha$ -2a 180 $\mu$ g 1x tjedno supkutano tijekom 24 tjedna
- PEG-IFN  $\alpha$ -2b 1,5  $\mu$ g/kg 1x tjedno supkutano tijekom 24 tjedna<sup>7</sup>

Češći oblik bolesti jest kronični hepatitis C. U tih su bolesnika smjernice donekle složenije, jer uz prije navedene parametre, u tih bolesnika moramo u obzir uzeti i genotip hepatitisa C. S obzirom na terapijski odgovor, bolesnici su uobičajeno podijeljeni na teže izlječive i na lakše. Prvoj skupini pripadaju bolesnici s genotipom 1 i 4, te bolesnici s visokom viremijom<sup>7</sup>. Drugom su skupinom obuhvaćeni bolesnici s genotipom 2 i 3, te bolesnici s niskom viremijom<sup>7</sup>. Ustaljena je terapija za te bolesnike PEG-IFN u kombinaciji s ribavirinom. Kombinacija tih dvaju lijekova pokazala se učinkovitijom od monoterapije IFN-om. U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni ni jednim antivirusnim lijekom, kombinirana terapija PEG-IFN s ribavirinom ima zamjetno bolji virološki odgovor u odnosu prema ustaljenoj kombinaciji interferona i ribavirina. U bolesnika zaraženih HCV genotipom 1, prije uvođenja terapije nužno je odrediti HCV-RNA. Jednaku pretragu potrebno je ponoviti i nakon 12 tjedana terapije. Ako je EVR postignut, liječenje je potrebno provoditi do 48. tjedna. Ako EVR nije postignut, liječenje valja prekinuti, jer je malo vjerojatno da će nakon 48. tjedna nalaz postati negativan.

Terapija za bolesnike s HCV genotipom 1 i 4, razumijeva:

- PEG-IFN  $\alpha$ -2a 180 $\mu$ g 1x tjedno supkutano i ribavirin 1000 mg/dan peroralno za bolesnike s tjelesnom masom manjom od 75 kg, odnosno 1200 mg/dan za bolesnike s tjelesnom masom većom od 75 kg, i to tijekom 48 tjedana, ako je nakon 12 tjedana terapije EVR postignut.
- PEG-IFN  $\alpha$ -2b 1,5  $\mu$ g/kg 1x tjedno supkutano i ribavirin 1000 mg/dan peroralno za bolesnike s tjelesnom masom manjom od 75 kg, odnosno 1200 mg/dan za bolesnike s tjelesnom masom većom od 75 kg tijekom 48 tjedana, ako je nakon 12 tjedana terapije EVR postignut.

Jedina je razlika u terapiji bolesnika s genotipom 2 i 3 u trajanju terapije koja se u tom slučaju provodi 24 tjedna.

Uspješnost terapije mjeri se SVR-om. U zadnje se vrijeme spominje i RVR, novi parametar na osnovi koga predviđamo uspješnost terapije. Smatra se da će taj parametar pridonijeti bitnu skrać-

nju terapije. Budući da je cilj postići čim kraće razdoblje terapije, istraživanja su usmjerena prema bolesnicima s genotipom 1, te niskom početnom vrijednosti HCV-RNA (manjom od 600 000 IU/mL). Za te se bolesnike pretpostavlja da bi već nakon 24 tjedna terapije mogli postići jednake rezultate kao i nakon terapije koja traje 48 tjedana<sup>20</sup>. No, da bi se to sa sigurnošću moglo potvrditi, potrebna su daljnja klinička ispitivanja. Međutim, pojedina su istraživanja pokazala i da bi liječenje HCV infekcije genotipa 2 i 3, moglo trajati 12 – 16 tjedana<sup>21</sup>.

U nastavku, navode se smjernice za liječenje bolesnika koji ne reagiraju na antivirusnu terapiju, te bolesnika u kojih nakon prestanka antivirusne terapije dolazi do ponovnoga aktiviranja bolesti.

Ne reagira li bolesnik na monoterapiju interferonom  $\alpha$ , potrebno je provesti kombiniranu terapiju PEG-IFN-om i ribavirinom. Dosadašnja ispitivanja nisu donijela konačne smjernice vezane uz liječenje tih bolesnika, odnosno bolesnika u kojih se bolest vraća unatoč kombiniranoj terapiji PEG-IFN-om i ribavirinom.

## NUSPOJAVE

Terapija PEG-IFN-om i ribavirinom može uzrokovati mnogobrojne nuspojave. Težina nuspojava ima raspon od posve blagih do opasnih za život<sup>22</sup>. Najčešće se spominju malaksalost, mialgija, te promjene psihičkoga stanja poput depresije, ili anksioznosti. Interferon često može uzrokovati simptome nalik gripi, koje uspješno možemo spriječiti davanjem paracetamola prije primjene lijeka<sup>23</sup>. Nadalje, interferon može uzrokovati supresije koštane srži i tako dovesti do supresije svih triju krvnih loza. Ipak, najčešće dolazi do anemije koja je najizraženija nakon četvrtoga tjedna terapije<sup>23</sup>. Navedena nuspojava može se liječiti uvođenjem u terapiju eritropoetina  $\alpha$ <sup>24</sup>. Uz anemiju, interferon može uzrokovati i neutropeniju koja se može spriječiti uvođenjem u terapiju granulocitno stimulirajućega čimbenika rasta. Također, može doći i do pojave trombocitopenije, ali trombocitopenija se rijetko kada klinički očituje. Promatra li se odnos troškova i učinka, korištenje čimbenika rasta poput eritropoetina i granulocitno stimulirajućega čimbenika rasta, nije opravdano.

Ribavirin može uzrokovati hemolitičku anemiju. Najčešći postupak liječenja te nuspojave jest smanjivanje doze lijeka. To je tek donekle učinkovito, jer smanjivanjem doze lijeka smanjujemo i njegovu djelotvornost<sup>25</sup>. Svakako valja naglasiti da je ribavirin teratogeni lijek, stoga je potrebno

izbjegavati začecje tijekom terapije, te šest mjeseci nakon terapije. Također, u tom se razdoblju ne preporučuje dojenje.

Donekle rjeđe nuspojave interferona i ribavirina jesu alopecija, poremećaji sna, intersticijska pneumonija, pankreatitis i kolitis<sup>26,27</sup>.

S obzirom na mnogobrojne nuspojave, bolesnike u kojih se primjenjuje terapija interferonom i ribavirinom, potrebno je učestalo kontrolirati. Nužno je redovito pratiti hemogram i diferencijalnu bijelu krvnu sliku, razinu aminotransferaza, kreatinina, ureje i glukoze. Tijekom prvih dvaju mjeseca terapije, potrebno je obavljati hematološke analize svaka dva tjedna. Uz te vrijednosti, potrebno je kontrolirati i funkciju štitne žlijezde mjerenjem TSH-a.

## LIJEČENJE POSEBNIH SKUPINA BOLESNIKA

### *Ciroza jetre*

Kronična infekcija hepatitis C virusom, često dovodi do ciroze jetre. Da bi se takvo stanje spriječilo ili bar usporilo, preporučeno je da se takvi bolesnici liječe ustaljenom kombiniranom terapijom. Bolesnici u fazi ciroze jetre Child Pugh A i Child Pugh B, dobro reagiraju na terapiju, i u najvećem je broju slučajeva dobro podnose<sup>28,29,30,31,32</sup>. Što se tiče bolesnika u fazi ciroze jetre Child Pugh C, nema konačnih smjernica za njihovo liječenje.

### *Konifekcija HIV-om*

S obzirom na način prijenosa HCV-a, bolesnici s HIV-om često su zaraženi i hepatitis C virusom. Procjenjuje se da u Europi i u SAD-u 25% do 30% bolesnika koji su zaraženi HIV-om, imaju i koinfekciju HCV-om<sup>33</sup>. U te skupine bolesnika bolest napreduje dvostruko brže negoli u ostalih<sup>34,35</sup>. Stoga, ako nema kontraindikacija, u takvih je bolesnika potrebno čim prije započeti liječenje HCV infekcije. Preporučeno je korištenje ustaljene kombinirane terapije. Dođe li do nuspojava, one su najčešće posljedica primjene ribavirina<sup>36,37,38</sup>. U slučaju ozbiljnijih nuspojava, dozu ribavirina potrebno je smanjiti, ili ribavirin ukinuti.

### *Bolesnici s transplantiranom jetrom*

Kao što je već navedeno, hepatitis C često završava cirozom jetre. Ne uspije li se odgovarajućom terapijom spriječiti razvoj bolesti, nakon određenoga razdoblja u takvog će bolesnika biti nužna transplantacija jetre. U liječenju tih bolesnika, polazište mora biti činjenica da će u većine nakon transplan-

tacije doći do ponovne HCV infekcije. Zbog komplikacija poput dekompenzacije jetre, citopenije i moguće sepse, još je uvijek upitna primjena terapije prije transplantacije<sup>39</sup>. S druge strane pak, nakon transplantacije zbog primjene immunosupresivne terapije, veće su mogućnosti za ponovnu replikaciju virusa. U 90% slučajeva, godinu dana nakon transplantacije neće se razviti promjene u jetri, ili će doći do pojave blagoga kroničnoga hepatitisa. U samo 10% bolesnika razvit će se progresivna bolest koju obilježuju premošćujuće nekroze i brzi razvoj ciroze. Najveće napredovanje bolesti uočeno je u bolesnika s genotipom 1b<sup>40</sup>. Petogodišnje preživljavanje bolesnika u kojih je izvedena transplantacija zbog napredovanja hepatitisa C, iznosi 60%<sup>41</sup>. S obzirom na iznesene podatke, preporučeno je da se ta skupina bolesnika liječi ustaljenom kombiniranom terapijom. Na pitanje o tomu kada započeti liječenje, koliko ga dugo provoditi i koji terapijski protokol primijeniti, bit će odgovoreno kada budu provedena daljnja klinička ispitivanja.

### *Bolesnici na hemodijalizi*

Prevalencija HCV-a u bolesnika na hemodijalizi izrazito je visoka, iznosi od 6% do 22%<sup>42</sup>. Razlog je tomu činjenica da su bolesnici podvrgnuti čestim transfuzijama, te da je češće nozokomijalno širenje HCV-a unutar jedinica za transfuziju. Također, uočeno je da trajanje liječenja dijalizom i vrsta dijalize mogu biti rizični čimbenici za razvoj HCV infekcije. Najveći rizik vezan je uz bolničku hemodijalizu, a najmanji je rizik tijekom peritonejske dijalize.

Većina dijaliziranih bolesnika ima blagi oblik hepatitisa, i u njih nije nužno provoditi liječenje<sup>42</sup>. Ipak, postoje li pokazatelji za liječenje, potrebno je u terapiji primijeniti uobičajeni interferon, a primjena ribavirina strogo je kontraindicirana zbog moguće pojave teške i produljene hemolitičke anemije. U te je skupine bolesnika podnošljivost terapije slabija negoli u ostalih skupina bolesnika, stoga je u 20% do 40% bolesnika prijeko potreban prekid terapije. Najčešći razlozi zbog kojih dolazi do prekida terapije, jesu srčano-krvožilne nuspojave, anemije i otpornost eritropoetina<sup>42</sup>. U sklopu kliničkih istraživanja, primjena pegiliranog interferona u te skupine bolesnika, još se uvijek ispituje.

### *Kronični alkoholičari i narkomani*

Zbog životnoga stila i navika, u kroničnih alkoholičara i narkomana pojava infekcije HCV-om veća je negoli u općoj populaciji. U kroničnih alkoholo-

ličara često uočavamo brzi razvoj ciroze zbog poticanja virusne replikacije. Učinkovitost, jednako kao i podnošljivost terapije, u tih je bolesnika zamjetno manja. U slučaju započinjanja liječenja, za obje skupine bolesnika nužna je apstinencija od najmanje 12 mjeseci prije terapije, jednako kao i tijekom terapije<sup>43</sup>.

## NOVI LIJEKOVI

Ispituju se mnogobrojni lijekovi od kojih se najveće nade polažu u specifične inhibitore poput HCV proteaza i inhibitora HCV polimeraza<sup>44,45</sup>. Dosadašnji rezultati kliničkih ispitivanja specifičnih inhibitora HCV proteaza kao što su BILN 2061, VX 950, SCH 503034, pokazali su zamjetno smanjenje količine HCV-RNA u odnosu prema početnim vrijednostima između 2 i 4,4 logaritma<sup>46,47,48,49,50</sup>. Daljnja istraživanja BILN-a 2061, prekinuta su zbog njegove kardiotskičnosti. U početku ispitivanja, VX 950 pokazao je ohrabrujuće rezultate vezane uz opadanje HCV-RNA u prvih 14 dana<sup>51</sup>. Nažalost, daljnjim je ispitivanjima ustanovljeno da su vrijednosti HCV-RNA ponovno porasle, što se objašnjava mutacijskim promjenama. Ipak, smatra se da će VX 950, u kombinaciji s ustaljenom terapijom, povećati broj bolesnika sa SVR-om. Mnogobrojnim kliničkim istraživanjima dokazano je da inhibitori HCV polimeraze postižu bitno smanjenje HCV-RNA, ali ujedno imaju slabiji učinak na antivirusnu aktivnost u odnosu prema inhibitorima HCV proteaze<sup>52</sup>. Vjeruje se da će u budućnosti kombinacija inhibitora HCV proteaza i ustaljene terapije, biti uobičajena u liječenju hepatitisa C. Također, veliki se naponi ulažu u razvoj cjepiva kojim bi se spriječila HCV infekcija<sup>53,54,55</sup>.

## ZAKLJUČAK

Hepatitis C infekcija ozbiljan je javnozdravstveni problem. Zbog osobitosti bolesti, u velikoga broja bolesnika dolazi do razvoja ciroze jetre, zatajenja jetre i hepatocelularnoga karcinoma. Da bi se spriječilo napredovanje bolesti, nužno je poznavati smjernice u liječenju bolesnika s HCV-om. U današnje doba ustaljena terapija razumijeva kombiniranu primjenu PEG-INF-a i ribavirina tijekom 24 tjedna do 48 tjedana, ovisno o genotipu. Međutim, za određene skupine oboljelih poput bolesnika s cirozom jetre, s transplantiranom jetrom, s koinfekcijom HIV-om, narkomana i mnogih drugih, terapijske su smjernice prilagođene. Terapija PEG-INF-om i ribavirinom ima mnogo-

brojne nuspojave, no s obzirom na njihovo poznavanje, pojedine od tih nuspojava mogu se uspješno spriječiti, odnosno liječiti. Na koncu, valja naglasiti da se provode mnogobrojna klinička ispitivanja novih lijekova kojima bi trebalo upotpuniti dosadašnje spoznaje o liječenju infekcije HCV-om. Pritom, najveće se nade polažu u specifične inhibitore, te u otkriće cjepiva za HCV.

## LITERATURA

1. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995;21:570-83.
2. Simin M, Brok J, Štimac D, Gluud C, Gluud LL. Cochrane systematic review: pegylated interferon plus ribavirin vs. interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1153-62.
3. Weigand K, Stremmel W, Encke J. Treatment of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13(13):1897-905.
4. Štimac D, Milić S. Hepatitis C: koga liječiti? *Acta Med Croat* 2005;59:423-7.
5. NIH Consensus Development Conference statement: management of hepatitis C:2002. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):3-20.
6. Dhumeaux D, Marcellin P, Lerebours E. Treatment of hepatitis C. The 2002 French Consensus. *Gut* 2003;52:1784-7.
7. Vucelić B, Hrštic I, Begovac J, Bradarić N, Burek V, Čolić-Cvrlje V, i sur. Virusni hepatitis: Hrvatska konsenzus konferencija. *Acta Med Croat* 2005;59:359-75.
8. Gluud LL, Krogsgaard K, Gluud C. Ribavirin with or without alpha interferon for chronic hepatitis C. *The Cochrane Database of Systematic reviews* 2002;2. Art. No.CD002234. DOI: 10.1002/14651858. CD 002234.
9. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. *The Cochrane Database of Systematic reviews* 2005; 2. Art. No.:CD005445. DOI: 10.1002/14651858. CD 005445.
10. Algranati NE, SY S, Modi M. A branched methoxy 40 kDa polyethylene glycol moiety optimizes the pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a (PEG-IFN) and may explain its enhanced efficacy in chronic hepatitis C (CHC) *Hepatology* 1999;30:190A.
11. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, and the hepatitis C intervention therapy group. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:556-7.
12. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, i sur. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.

13. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, i sur. Efficacy and safety of pegylated (40kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-8.
14. Zekry A, Patel K, McHutchinson JG. Treatment of acute hepatitis C infection: more pieces of puzzle? *J Hepatol* 2005;1:431-5.
15. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, i sur. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-8.
16. Alberti A, Boccatto S, Vario A, Benvegna L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S195-S200.
17. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindel-Munda P, i sur. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003;37:60-4.
18. Kaplan M, Gawrich S, Cotler SJ, Jensen DM. Neutralizing antibodies in hepatitis C virus infection: a review of immunological and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003;125:597-604.
19. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, i sur. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2-b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-7.
20. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, i sur. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97-103.
21. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352:2609-17.
22. Ward PR, Kugelmas M. Using pegylated interferon and ribavirin to treat patients with chronic hepatitis C. *Am Fam Physician* 2005;15:655-62.
23. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237-44.
24. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, i sur. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-11.
25. Davis GL, Wong JB, McHutchinson JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virological response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-52.
26. Dienstag JL, McHutchinson JG. American gastroenterological association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:231-64.
27. Fried MW. Side effects of therapy hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237-44.
28. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, i sur. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
29. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinon G, Goncales FL, i sur. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
30. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, i sur. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
31. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, i sur. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis interventional group. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
32. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, i sur. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
33. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831-7.
34. Goedert JJ, Eyster ME, Ledermann MM, Mandalaki T, De Moerloose P, White GC 2<sup>nd</sup>, i sur. End stage liver disease in person with hemophilia and transfusion-associated infections. *Blood* 2002;100:1584-9.
35. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, i sur. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34:283-7.
36. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, i sur. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2839-48.
37. Brau N, Rodriguez-Torres M, Prokupek D, Bonacini M, Giffen CA, Smith JJ. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV coinfection with interferon alpha2b+ full course vs.16 week delayed ribavirin. *Hepatology* 2004;39:989-98.
38. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;357:280-1.
39. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:350-5.
40. Everson T. Impact of immunosuppressive therapy on recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:19-27.
41. Bizzollon T, Ahmed SN, Radanne SN, i sur. Long-term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy

- in liver transplanted patients with hepatitis C recurrence. *Gut* 2003;52:283-7.
42. Degos F, Pol S, Chaix ML, i sur. The tolerance and efficacy of interferon alpha in haemodialysis patients with HCV infection: a multicenter, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1017-23.
  43. Mochida S, Ohniski K, Matuso S, i sur. Effect of alcohol intake on the efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C as evaluated by multivariate logistic regression analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;20:371-7.
  44. De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature* 2005;436:953-60.
  45. McHutchison JG, Bartenschlager R, Patel K, Pawlotsky JM. The face of future hepatitis C antiviral drug development: recent biological and virologic advances and their translation to drug development and clinical practice. *J Hepatol* 2006;44:411-21.
  46. Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, Beaulieu P, Bolger G, Bonneau P, i sur. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature* 2003;426:186-9.
  47. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, Reiser M, Sentjens RE, Calleja JL, i sur. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology* 2004;127:1347-55.
  48. Reiser M, Hinrichsen H, Benhamou Y, Reesink HW, Wedemeyer H, Avendano C, i sur. Antiviral efficacy of NS3-serine protease inhibitor BILN-2061 in patients with chronic genotype 2 and 3 hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:832-5.
  49. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, Van Vliet A, Van de Wetering de Rooij J. Final results of a phase 1B, multiple-dose study of VX-950, a hepatitis C virus protease inhibitor. *Hepatology* 2005;42:234A.
  50. Zeuzem S, Sarrazin C, Rouzier R, Tarral A, Brion N, Forestier N. Anti-viral activity of SCH 503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in hepatitis C genotype-1 (HCV-1) patients refractory to pegylated interferon (PEG-IFN- $\alpha$ ). *Hepatology* 2005;42:233A.
  51. Kieffer T, Sarrazin C, Miller J, Traver S, Zhou Y, Bartels D, i sur. Combination of Telaprevir (VX-950) and PEG-IFN-ALFA suppress both wild-type and resistance variants in HCV genotype 1-infected patients in 14-days phase 1B study. *Hepatology* 2006;44:222A92.
  52. Lawitz E, Nguyen T, Younes Z, Santoro J, Gitlin N, McEniry D, i sur. Valopicitabine (NM283) plus PEG-Interferon in treatment naive hepatitis C patients with genotype-1 infection: HCV RNA clearance during 24 weeks of treatment. *Hepatology* 2006;44:223A93.
  53. Arvin AM, Greenberg HB. New viral vaccines. *Virology* 2006;344:240-9.
  54. Houghton M, Abrignani S. Prospects for a vaccine against the hepatitis C virus. *Nature* 2005;436:961-6.
  55. Ahlen G, Nystrom J, Pult I, Frelin L, Hultgren C, Sallberg M. In vivo clearance of hepatitis C virus nonstructural 3/4A expressing hepatocytes by DNA vaccine primed cytotoxic T lymphocytes. *J Infect Dis* 2005;192:2112-6.