

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“

Referentni centar za dijagnostiku i liječenje virusnih hepatitisa Ministarstva zdravstva

Autori: Prof. dr. sc. Adriana Vince, dr. med., dr. sc. Ivan Kurelac, dr. med., doc. dr. sc. Neven Papić, dr. med.

# Preporuke za liječenje hepatitisa C 2023. godine

## Indikacije za liječenje

Prema preporukama EASL-a i SZO sve do sada neliječene ili neuspješno liječene pacijente s kroničnim hepatitisom C, koji žele biti liječeni i koji nemaju kontraindikacija za liječenje, treba razmotriti za liječenje.

(\*Na prijedlog Bolničkog povjerenstva za lijekove, bolesnicima će protokol i trajanje liječenja lijekom za liječenje kroničnog hepatitisa C, a koji će biti financiran od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje iz sredstava namijenjenih za primjenu posebno skupih lijekova, odobravati Stručno povjerenstvo HZZO-a, sukladno smjernici navedenoj u Osnovnoj listi lijekova.“)

Prioritet u liječenju određuje se prema stadiju fibroze, riziku progresije prema uznapredovaloj bolesti, prisutnosti ekstrahepatalnih manifestacija i komorbiditeta.

## Indikacije za liječenje kroničnog hepatitisa C: koga i kada liječiti?

### Liječenje je indicirano:

- svi neliječeni i liječeni pacijenti s kompenziranom ili dekompenziranom bolesti jetre

### Prednost u liječenju imaju:

- pacijenti sa značajnom fibrozom (F3 po Metaviru) ili cirozom (F4), uključujući dekompenziranu cirozu
- pacijenti s HBV ili HIV koinfekcijom
- pacijenti s indikacijom za transplantaciju jetre
- pacijenti s povratnom HCV infekcijom nakon transplantacije jetre
- pacijenti s HCV infekcijom prije i nakon transplantacije solidnih organa
- pacijenti s klinički značajnim ekstrahepatalnim manifestacijama infekcije

### Liječenje je opravdano:

- pacijenti s umjerenom fibrozom (F1-F2 po Metaviru), a pri tome prednost imaju:
  - pacijenti s dugim trajanjem bolesti (>20 godina)
  - pacijenti s rizikom prijenosa HCV infekcije (žene generativne dobi koji žele trudnoću, pacijenti na hemodijalizi i druge visokorizične situacije)

### Liječenje se može odgoditi:

- pacijenti bez ili s blagom bolesti (F0-F1 po Metaviru) i bez ekstrahepatalnih manifestacija

### Liječenje se ne preporučuje:

- pacijenti s očekivanim ograničenim životnim vijekom zbog drugog komorbiditeta

## Dostupni lijekovi u RH

| Lijek                                    | Oblik   | Doziranje                          |
|--|---|------------------------------------|
| Sofosbuvir                               | 400mg tbl   | 1 tableta                          |
| Ribavirin *                              | 200 mg kapsule  | 2,0,3 kapsule (tjel. težina 75 kg) |
| Sofosbuvir / ledipasvir                  | 400mg sofosbuvir + 90 mg ledipasvir tablete                     | 1 tableta                          |
| Sofosbuvir / velpatasvir                 | 400 mg sofosbuvira + 100 mg velpatasvira tablete                | 1 tableta                          |
| Sofosbuvir / velpatasvir / Voksilaprevir | 400 mg sofosbuvira + 100 mg velpatasvira + 100mg voksilaprevira | 1 tableta uz obrok                 |
| Glekaprevir/pibrentasvir                 | 100 mg glekaprevira + 40 mg pibrentasvira                       | 3 tablete jednom dnevno s hranom   |
| Grazoprevir/elbasvir                     | 100 mg gazoprevira + 50 mg elbasvira tablete                    | 1 tableta                          |

\* dodatak kombinacijama direktno djelujućih antivirusnih lijekova kod dekompenzirane ciroze ili prisutne NS5A rezistencije

## PREPORUKE ZA LIJEČENJE

### 1. LIJEČENJE BOLESNIKA S KRONIČNIM HEPATITISOM C BEZ CIROZE ILI S KOMPENZIRANOM CIROZOM

| Genotip                            | Stadij fibroze             | Prethodno liječenje | Sofosbuvir / velpatasvir                             | Glekaprevir / pibrentasvir | Grazoprevir / elbasvir       | Sofosbuvir / ledipasvir    |                            |
|------------------------------------|----------------------------|---------------------|--|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Genotip 1a, 1b, 2, 4, 5 i 6</b> | F1- F3                     | Naivni              | 12 tjedana   | 8 tjedana                  | 12 tjedana (samo genotip 1b) | 12 tjedana (genotip 1 i 4) |                            |
|                                    |                            | Prethodno liječeni  |  |                            |                              | Ne                         |                            |
|                                    | Kompenziran a ciroza (CPA) | Naivni              |  | 12 tjedana                 |                              | 12 tjedana                 | 12 tjedana (genotip 1 i 4) |
|                                    |                            | Prethodno liječeni  |  |                            |                              |                            | Ne                         |
| <b>Genotip 3</b>                   | F1 – F3                    | Naivni              | 12 tjedana + ribavirin ili 24 tjedana bez ribavirina | 8 tjedana                  | Ne                           | Ne                         |                            |
|                                    |                            | Prethodno liječeni  |  | 16 tjedana                 |                              |                            |                            |
|                                    | Kompenziran a ciroza (CPA) | Naivni              |  | 12 tjedana                 |                              |                            |                            |
|                                    |                            | Prethodno liječeni  |  | 16 tjedana                 |                              |                            |                            |

*Napomena: Prethodno neuspješno liječeni pacijenti pegiliranim interferonom+ribavirinom + sofosbuvikom ili sofosbuvikom i ribavirinom liječe se prema preporukama za prethodno neuspješno liječene pacijente prema genotipu virusa kako je navedeno u tablici. Prethodno neuspješno liječeni bolesnici kombinacijama direktno djelujućih lijekova liječe se kako je dalje navedeno.*

## 2. LIJEČENJE BOLESNIKA S DEKOMPENZIRANOM CIROZOM JETRE

Pacijenti s dekompenziranom cirozom bez hepatocelularnog karcinoma (MELD score <18-20) prije transplantacije liječe se neovisno o genotipu:

- kombinacija sofosbuvira i velpatasvira uz dodatak ribavirina doziranog prema tjelesnoj težini kroz 12 tjedana. Ribavirin se može započeti s dnevnom dozom od 600mg uz postepeno povišenje doze prema toleranciji.
- kombinacija sofosbuvira i velpatasvira bez ribavirina u bolesnika s kontraindikacijom za primjenu ribavirina, liječe se 24 tjedna

## 3. LIJEČENJE PRETHODNO NEUSPJEŠNO LIJEČENIH BOLESNIKA KOMBINACIJAMA DIREKTNO DJELUJUĆIH LIJEKOVA

Prethodno neuspješno liječeni pacijenti kombinacijama direktno djelujućih lijekova, inhibitorima proteaza i/ili NS5A inhibitorima liječe se kombinacijom sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira u trajanju 12 tjedana, uključujući sve genotipove virusa. Ovo liječenje nije indicirano za pacijente s dekompenziranom cirozom.

## 4. LIJEČENJE KRONIČNOG HEPATITISA C U DJECE

Djeca starija od 12 godina s kroničnim hepatitisom C bez ciroze ili s kompenziranom cirozom (CPA) liječe se prema uputama za odrasle kroz 12 tjedana:

- a) fiksnom kombinacijom sofosbuvira (400mg) i velpatasvira (100mg) 1x1tbl dnevno ili
- b) fiksnom dozom glekaprevira (100mg) i pibrentasvira (40mg) 3 tablete jednom dnevno.

Djeca dobi od 6 do 12 godina koja imaju više od 17kg liječe se ovisno o tjelesnoj težini:

- a) od 17kg do 30kg fiksnom kombinacijom sofosbuvira (200mg) i velpatasvira (50mg) 1x1tbl dnevno ili oralnim granulama koje sadržavaju 50mg sofosbuvira i 12.5mg velpatasvira, 4 granule dnevno
- b) više od 30kg fiksnom kombinacijom sofosbuvira (400mg) i velpatasvira (100mg) 1x1tbl dnevno

### Procjena terapijske učinkovitosti

- Preporuča se određivanje HCV RNK na završetku liječenja (ETR) te 12 tjedana nakon završetka liječenja (SVR 12).
- Preporuča se upotreba "real-time" PCR testa koji ima donju granicu detekcije  $\leq 15$  IU/ml seruma.

### Procjena stadija fibroze prema nalazu fibroelastografije:

F1 < 7.0,  
F2  $\geq 7.0 < 9.5$ ;  
F3  $\geq 9.5$ ;  
F4  $\geq 12.5$

### Pokazatelji ciroze: (dovoljan jedan od pokazatelja)

1. Biopsija: F4 (Metavir) ili F5/6 (Ishak)
2. Fibroelastografija  $\geq 12.5$  kPa u 2 navrata
3. APRI  $\geq 2$  u najmanje 2 navrata
4. Prisutnost portalne hipertenzije (varikoziteti ili ascites)

## 5. LIJEČENJE HEPATITISA C U KANDIDATA ZA TRANSPLANTACIJU JETRE ILI S TRANSPLANTIRANOM JETROM

*Autor: izv. prof. dr. sc. Tajana Filipec Kanižaj, dr. med., Zavod za gastroenterologiju, KB Merkur, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu*

Transplantacije jetre (TJ) indicirana je u bolesnika s komplikacijama HCV infekcije koji uključuju: dekompenziranu cirozu jetre CTP (Child-Turcotte-Pough) B/C i/ili hepatocelularni karcinom (HCC). Općenito, kandidati za TJ prijavljuju se na listu za TJ ukoliko koliko kod bolesnika ne postoji kontraindikacija za postupak, a kada je MELD (Model of End Stage Liver Disease) skor  $\geq 15$  i/ili prisutan HCC u Milanskim ili San Francisco kriterijima.

Bolesnici s dekompenziranom cirozom jetre (CTP B/C), kandidati za TJ pripadaju skupini bolesnika koji imaju prioritet u liječenju HCV infekcije zbog: rizika pogoršanja osnovne jetrene bolesti, razvoja HCC i prevencije reinfekcije presatka u postupku TJ. Reinfekcija presatka, nakon TJ je univerzalna u viremičnih bolesnika, i ukoliko neliječena, povezana s reduciranim preživljenjem primatelja i presatka.

**Pristup liječenju** HCV infekcije u transplantacijskoj medicini može se bazirati na liječenju **prije ili nakon TJ**. Optimalno vrijeme liječenja (prije ili poslije) još uvijek nije jednoznačno definirano. Razlog navedenom povezan je s činjenicom da se radi o posebnoj skupini bolesnika kod koje mnoštvo faktora: težina osnovne bolesti prije TJ (dekompenzirana ciroza jetre sa ili bez HCC), različito vrijeme čekanja do postupka TJ u pojedinim centrima, komplikacije transplantacijskog zahvata i imunosupresivnog liječenja, mogu značajno utjecati na ishod antivirusnog i sveukupnog liječenja uz pojavu komplikacije osnovne bolesti.

Iako je odluku o pristupu liječenju (prije ili nakon TJ) kod bolesnika potrebno donijeti bazirano na individualnoj procjeni rizika i dobiti za svakog pojedinog bolesnika, smjernice europske hepatološke asocijacije iz 2018. godine (EASL), preporučaju:

1. **prvo transplantiranti, a potom liječiti DAA lijekovima:**
  - a. bolesnike s dekompenziranom cirozom jetre (CTP B/C) i MELD skorom  $\geq 18-20$
  - b. bolesnike s HCC i očekivanim vremenom čekanja na listi  $< 3-6$  mjeseci
  
2. **prvo liječiti DAA lijekovima, a potom slijedi odluka o potrebi za TJ** u ovisnosti o aktualnoj težini osnovne bolesti:
  - a. bolesnike s dekompenziranom cirozom jetre (CTP B/C) i MELD skorom  $< 18-20$
  - b. bolesnike s dekompenziranom cirozom jetre (CTP B/C) i očekivanim vremenom čekanja na listi  $\geq 6$  mjeseci
  - c. bolesnike s HCC-om i očekivanim vremenom čekanja na listi  $\geq 6$  mjeseci

## **1. Liječenje kandidata za postupak transplantacije jetre**

**Ciljevi liječenja prije TJ** su: prevencija povrata HCV infekcije nakon TJ, prevencija pogoršanja osnovne bolesti jetre i rizika smrtnog ishoda na listi za TJ te (u dijela bolesnika) izbjegavanje potrebe za TJ.

Ukoliko se razmatra antivirusno liječenje prije TJ potrebno je znati da je ono kod bolesnika s CTP B/C cirozom i/ili HCC (u odnosu na ostale bolesnike i post-transplantacijsku opciju) povezano s:

1. prosječno 10-20% nižim očekivanim trajnim virusološkim odgovorom (SVR12)
2. duljim očekivanim trajanjem liječenja (12-24 tjedana) i/ili potrebom primjene ribavirina (RV)
3. višim rizikom nuspojava i interakcija direktno djelujućih lijekova (DAA) s drugim lijekovima koje primaju bolesnici s dekompenziranom cirozom
4. ograničenim terapijskim opcijama (nemogućnost primjene inhibitora proteaza -IP u bolesnika s dekompenziranom cirozom)
5. potencijalnim rizikom HCC usprkos ili povezano s DAA liječenjem
6. u slučaju neuspjeha liječenja bolesnici ulaze u TJ s HCV virusom i rezistencija asociranim mutacijama (RAS).

### **a) Liječenje kandidata za TJ s dekompenziranom cirozom jetre (CTP B/C)**

Prema europskim smjernicama za liječenje HCV infekcije, u ranije neliječenih (naivnih) ili za pegIFN+RV±sofosbuvir ili sofosbuvir+RV iskusnih bolesnika, s **dekompenziranom cirozom jetre (CTP B/C)** preporuča se primijeniti jedan od dva navedena protokola:

1. **genotip 1,4,5,6:**  
sofosbuvir +ledipasvir+RV 12 tjedana ili bez RV 24 tjedna
2. **svi genotipovi:**  
sofosbuvir+ velpatasvir+RV 12 tjedana ili bez RV 24 tjedna.

Ukoliko bolesnici s dekompenziranom cirozom jetre imaju i bubrežnu bolest/ozljedu s klirensom kreatinina <30 mL/min, primjena sofosbuvira se ne preporuča. Ukoliko se ne radi o reverzibilnoj bolesti bubrega, u navedenih bolesnika potrebno je razmotriti postupak transplantacije jetre (sa ili bez transplantacije i bubrega) te post-transplantacijsko antivirusno liječenje.

### **b) Liječenje kandidata za TJ s HCC**

Idealno vrijeme liječenja kandidata za TJ s HCC (prije/poslije) nije jednoznačno definirano. Uglavnom ono ovisi o procijenjenom vremenu čekanja kandidata za TJ na listi. Ukoliko je očekivano trajanje čekanja na listi ≥6 mjeseci potrebno je razmotriti antivirusno liječenje prije TJ, a u slučaju ponude organa tijekom liječenja, razmotriti postupak TJ tijekom terapije bez odgađanja zahvata. U ostalim situacijama uglavnom se u kandidata za TJ s HCC savjetuje prvo pristupiti postupku TJ.

Prema europskim smjernicama iz 2018. godine, **kandidati za TJ s HCC** trebaju biti liječeni DAA protokolima odabranim u ovisnosti o postojanju ciroze jetre, **istovjetno preporukama za opću populaciju**.

1. Ukoliko je kandidat za TJ, bolesnik s **dekompenziranom cirozom jetre (CTP B/C)** i **HCC** potrebno je primijeniti gore navedeni protokol za **dekompenziranu cirozu jetre (CTP B/C)**.

2. Ukoliko je kandidat za TJ, bolesnik s kompenziranom cirozom jetre (CTP A) i HCC potrebno je razmotriti jednu od sljedećih terapijskih opcija:

1. **genotip 1a:**

sofosbuvir+ledipasvir 12 tjedana **za ranije neliječene**  
grazoprevir+elbasvir 12 tjedana **za HCV RNA  $\leq$ 800.000 IU/mL**  
sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana  
glecaprevir+pibrentasvir 12 tjedana

2. **genotip 1b:**

sofosbuvir + ledipasvir 12 tjedana  
ombitasvir+paritaprevir+ritonavir+dasabuvir 12 tjedana  
grazoprevir+elbasvir 12 tjedana  
sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana  
glecaprevir+ pibrentasvir 12 tjedana

3. **genotip 2:**

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana  
glecaprevir+ pibrentasvir 12 tjedana

4. **genotip 3:**

glecaprevir+pibrentasvir 12 tjedana **za ranije neliječene**  
glecaprevir+pibrentasvir 16 tjedana **za pegIFN+RV $\pm$ sofosbuvir ili sofosbuvir+RV iskusne bolesnike**  
sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir 12 tjedana

5. **genotip 4:**

sofosbuvir+ledipasvir 12 tjedana **za ranije neliječene**  
grazoprevir+elbasvir 12 tjedana **za ranije neliječene s HCV RNA  $\leq$ 800.000 IU/mL**  
sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana  
glecaprevir+pibrentasvir 12 tjedana

6. **genotip 5, 6:**

sofosbuvir+ledipasvir 12 tjedana **za ranije neliječene**  
sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana  
glecaprevir+pibrentasvir 12 tjedana

3. Ukoliko je kandidat za TJ, bolesnik s HCC-om bez ciroze jetre potrebno je razmotriti jednu od sljedećih terapijskih opcija:

1. **genotip 1a:**

sofosbuvir+ledipasvir 8-12 tjedana **za ranije neliječene**  
grazoprevir+elbasvir 12 tjedana **za HCV RNA  $\leq$ 800.000 IU/mL**  
sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana  
glecaprevir+pibrentasvir 8 tjedana

2. **genotip 1b:**

sofosbuvir+ledipasvir 8-12 tjedana **za ranije neliječene**  
sofosbuvir+ledipasvir 12 tjedana **za pegIFN+RV $\pm$ sofosbuvir ili sofosbuvir+RV iskusne bolesnike**  
ombitasvir+paritaprevir+ritonavir+dasabuvir 8 tjedana **za stadij fibroze 0-2 (METAVIR)**  
ombitasvir+paritaprevir+ritonavir+dasabuvir 12 tjedana **za pegIFN+RV $\pm$ sofosbuvir ili sofosbuvir+RV iskusne bolesnike ili za stadij fibroze 3 (METAVIR)**  
grazoprevir+elbasvir 8 tjedana **za stadij fibroze 0-2 (METAVIR)**  
grazoprevir+elbasvir 12 tjedana **za pegIFN+RV $\pm$ sofosbuvir ili sofosbuvir+RV iskusne bolesnike ili za stadij fibroze 3 (METAVIR)**

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana  
glecaprevir+pibrentasvir 8 tjedana

**3. genotip 2:**

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana  
glecaprevir+ pibrentasvir 8 tjedana

**4. genotip 3:**

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana  
glecaprevir+pibrentasvir 8 tjedana **za ranije neliječene**  
glecaprevir+pibrentasvir 12 tjedana **za pegIFN+RV±sofosbuvir ili sofosbuvir+RV**  
**iskusne bolesnike**

**5. genotip 4:**

sofosbuvir+ledipasvir 12 tjedana **za ranije neliječene**  
grazoprevir+elbasvir 12 tjedana **za HCV RNA ≤800.000 IU/mL i ranije neliječene**  
sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana  
glecaprevir+pibrentasvir 8 tjedana

**6. genotip 5, 6:**

sofosbuvir+ledipasvir 12 tjedana **za ranije neliječene**  
sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana  
glecaprevir+pibrentasvir 8 tjedana

## **2. Liječenje bolesnika s transplantiranom jetrom**

Ukoliko bolesnici nisu izliječeni od HCV infekcije prije TJ, svi primatelji jetre trebaju biti razmatrani za antivirusno liječenje nakon transplantacije. Urgentnu indikaciju za antivirusno liječenje predstavlja rani težak recidiv HCV infekcije nakon TJ – fibrozirajući holestatski hepatitis (FCH) i/ili pojava visokog stadija fibroze (F2-4) u orvoj godini nakon TJ. U ostalim situacijama, optimalnim se smatra započeti antivirusno liječenje nakon prvih 3 mjeseca od TJ, kada je bolesnik u stabilnoj fazi imunosupresivnog liječenja i uz manji rizik komplikacija kirurškog zahvata.

Ciljevi post-transplantacijskog liječenja HCV infekcije su: prevencija gubitka presatka povezanog s recidivom HCV infekcije, oporavak jetrenog presatka u slučaju FCH ili fibroze jetre te prevencija i liječenje ekstrahepatalnih manifestacija HCV infekcije.

U odnosu na pred-transplantacijsko razdoblje, prednosti primjene antivirusnog liječenja u post-transplantacijskom vremenu su:

1. izbjegavanje terapije u poodmakloj fazi jetrene bolesti ili s HCC uz mogućnost postizanja više razine SVR12
2. kraće trajanje terapije i mogućnost izbjegavanja RV u terapiji u ranim stadijima jetrene bolesti.

S druge strane, izazov u liječenju DAA lijekovima nakon TJ predstavljaju moguće interakcije imunosupresivnih lijekova (kalcineurinskih inhibitora, antimetabolita i m-TOR inhibitora) s DAA lijekovima. Poglavitito se to odnosi na NS3/4A inhibitore (IP) kod kojih je potrebna prilagodba doze kalcineurinskih inhibitora te NS5A inhibitora (velpatasvira i ledipasvira) u kombinaciji s everolimusom.

Liječenje transplantiranih bolesnika preporuča provoditi u centrima s iskustvom u imunosupresivnom liječenju i mogućnošću nadzora razine izloženosti imunosupresivima.

Prema europskim smjernicama za liječenje HCV infekcije iz 2018. godine, u ranije neliječenih (naivnih) ili za pegIFN+RV±sofosbuvir ili sofosbuvir+RV iskusnih bolesnika, s **transplantacijom jetre**, preporuča se primijeniti jedan od tri navedena protokola:

**1. genotip 1,4,5,6:**

sofosbuvir+ledipasvir 12 tjedana **za stadij fibroze 0-3 ili**  
**kompenziranu cirozu jetre (CTP A)**  
sofosbuvir+ledipasvir+RV 12 tjedana ili bez RV 24 tjedna  
**za dekompenziranu cirozu jetre (CTP B/C)**

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana **za stadij fibroze 0-3 ili kompenziranu cirozu jetre (CTP A)**  
sofosbuvir+velpatasvir+RV 12 tjedana ili bez RV 24 tjedna **za dekompenziranu cirozu jetre (CTP B/C)**

**2. genotip 2,3:**

sofosbuvir+velpatasvir 12 tjedana **za stadij fibroze 0-3 ili kompenziranu cirozu jetre (CTP A)**  
sofosbuvir+velpatasvir+RV 12 tjedana ili bez RV 24 tjedna **za dekompenziranu cirozu jetre (CTP B/C)**

**3. svi genotipovi i/ili kreatinin klirens < 30 ml/min:**

glecaprevir+pibrentasvir 12 tjedana **za stadij fibroze 0-3 ili kompenziranu cirozu jetre (CTP A)**

**LITERATURA:**

1. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170-1218.
2. Ghany MG, Morgan TR; AASLD-IDS A Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2020;71(2):686-721.
3. Wyles D *et al.* Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology.* 2018;67(2):514-523.
4. Zeuzem S *et al.* Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):354-369.
5. Brown RS Jr *et al.* Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol.* 2020;72(3):441-449.
6. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):161-176.

Datum zadnje izmjene: 29.3.2023.