

Waldemar Halota [przewodniczący], Robert Flisiak, Anna Boroń-Kaczmarek, Jacek Juszczyk, Janusz Cianciara, Małgorzata Pawłowska, Krzysztof Simon, Piotr Małkowski

## STANDARDY LECZENIA WIRUSOWYCH ZAPALEŃ WĄTROBY TYPU C REKOMENDACJE POLSKIEJ GRUPY EKSPERTÓW HCV - 2011

Polska Grupa Ekspertów HCV

Choroby o etiologii HCV są rzadko rozpoznawane na podstawie obrazu klinicznego, gdyż powszechnie przebiegają przez wiele lat bezobjawowo lub skąpoobjawowo. W konsekwencji rozpoznanie jest często poprzedzone przypadkowym wykryciem wykładników laboratoryjnych zakażenia HCV. Przeciwciała anty-HCV są stwierdzane u około 2% mieszkańców Polski, z których część wykazuje obecność HCV RNA wskazującego na aktywne zakażenie.

Szacuje się, że około 20-40% ostrych zakażeń ustępuje spontanicznie. Zakażenie HCV ujawnia się po wielu latach u co piątej osoby spośród zakażonych przewlekłe na etapie zaawansowanych zmian chorobowych w wątrobie, czyli marskości tego narządu, lub rzadziej raka wątrobowokomórkowego. Niekiedy objawia się wykładnikami chorób o lokalizacji pozawątrobowej.

Leczeniem powinni być objęci chorzy zakażeni HCV z ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby, wyrównaną marskością wątroby, reaktywacją zakażenia po przeszczepieniu wątroby, jak również z chorobami pozawątrobowymi wywołwanymi tym wirusem. Ma ono na celu przede wszystkim zatrzymanie, a także cofnięcie się zmian histologicznych, a zwłaszcza włóknienia w wątrobie. Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C leczy się monoterapią z zastosowaniem różnych preparatów interferonu. W przewlekłych zapaleniach wątroby i zmianach pozawątrobowych, niezależnie od genotypu HCV standardowo stosuje się terapię dwulekową, przy pomocy interferonu (zwłaszcza pegylowanego) i rybawiryny. Nową opcją leczenia osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV jest terapia trójlekowa, złożona z interferonu pegylowanego (PegIFN alfa), rybawiryny (RBV) i inhibitorów proteazy HCV, tj. boceprewiru (BOC) lub telaprewiru (TVR). Takie połączenia, poprzez bezpośrednie zahamowanie replikacji HCV znacznie podnoszą skuteczność stosowanej do tej pory terapii dwulekowej.

Należy dążyć do leczenia we wczesnych etapach choroby ze względu na wyższą efektywność terapii.

W przypadku trudności w dostępie do leków, w pierwszej kolejności należy leczyć chorych:

- z włóknieniem wątroby ( $S \geq 1$ )
- oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu

- hemodializowanych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki
- współzakażonych HBV lub HIV
- z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV (błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, krioglobulinemia, liszaj płaski, porfirieja skórna).

### Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C

Jedynym obiektywnym kryterium rozpoznania ostrego zapalenia wątroby typu C jest wystąpienie jego wykładników laboratoryjnych (HCV RNA, podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, anty-HCV) u osoby, u której wcześniejsze badania w kierunku tego zakażenia nie wykazały jego obecności, lub u osoby po ekspozycji na zakażenie HCV. W innych przypadkach rozpoznanie ostrego wzw typu C może być nietrafne. Należy pamiętać, że o ile HCV RNA wykrywa się metodą PCR już po 1-3 tyg. od zakażenia, to przeciwciała anty-HCV dopiero po 4-10 tyg. W okresie pojawiania się pierwszych objawów klinicznych, jeżeli takie wystąpią, są one obecne tylko u 50%-70%, a dopiero po 3 miesiącach u ponad 90%. U części chorych przeciwciała anty-HCV w ogóle nie występują. W tych przypadkach podstawą rozpoznania zakażenia jest obecność HCV RNA.

### Zasady terapii

Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C należy leczyć w zależności od wyników badań stężenia HCV RNA:

- jeżeli HCV RNA w 8 tygodniu po ekspozycji wynosi  $>800\ 000$  IU/mL leczenie rozpoczynamy w 9-tym tygodniu zakażenia HCV
- jeżeli HCV RNA w 8 tygodniu po ekspozycji wynosi  $<800\ 000$  IU/mL ale jest w 12 tygodniu nadal wykrywalne, wówczas rozpoczynamy leczenie w 13-tym tygodniu zakażenia HCV.

W leczeniu stosujemy monoterapię interferonami naturalnymi, rekombinowanymi lub preparatami pegylowanymi tej cytokiny. Interferony naturalne lub rekombinowane stosujemy przez pierwsze cztery tygodnie codziennie, a następnie przez 20 tygodni 3 razy

w tygodniu. Interferony pegylowane podajemy raz na tydzień, stosując leczenie przez 24 tygodnie.

### **Przewlekłe choroby o etiologii HCV**

Do tych chorób należą przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C oraz marskość wątroby o etiologii HCV. Warunkiem rozpoznania przewlekłych chorób o etiologii HCV jest utrzymywanie się HCV RNA (w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej) przez co najmniej 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia.

Standardowym leczeniem zakażenia genotypem 1 HCV osób dorosłych jest terapia trójlekowa z zastosowaniem PegIFN alfa i RBV oraz inhibitora proteazy (BOC lub TVR). Zakażenia innymi genotypami HCV u dorosłych i wszystkimi genotypami HCV u dzieci (po ukończeniu 3 roku życia) leczymy rutynowo terapią dwulekową PegIFN alfa i RBV.

### **Terapia dwulekowa**

Należy dążyć do utrzymania dawek interferonu i rybawiryny oraz planowanego okresu terapii. Za pełen cykl terapeutyczny uważa się przyjęcie przynajmniej 80% planowanych leków w okresie 80% planowanego czasu terapii. Odstępstwo od tej zasady powinno być uzasadnione wyłącznie wskazaniami lekarskimi, po wykorzystaniu możliwości leczenia działań niepożądanych.

Leczenie dwulekowe należy przerwać w przypadku:

- jeżeli po 12 tygodniach terapii wiramia w surowicy krwi nie zmniejszyła się o co najmniej dwie wartości logarytmiczne (tj. 100-krotnie) lub
- nie uzyskano późnej odpowiedzi wirusologicznej (DVR), czyli jeżeli po 24 tygodniach wiramia jest wykrywalna ( $\geq 25$  IU/mL) mimo, iż jej obniżenie po 12 tygodniach terapii było większe od 2 logarytmów dziesiętnych.

W przypadkach zaburzeń odporności (zakażeni HIV, leczeni immunosupresyjnie itp.) można od tej zasady odstąpić kontynuując terapię do 48 tygodnia.

Czas leczenia:

- **16 tygodni**
  - chorych zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV z niską wyjściową wiramią (400 000 IU/mL), która nie jest wykrywana po 4 tygodniach terapii (RVR)
- **24 tygodnie**
  - pozostałych chorych zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV
  - chorych zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV kwalifikowanych do reterapii po nieskutecznym 16 tygodniowym leczeniu
  - chorych zakażonych genotypem 1 lub 4 HCV z niską wyjściową wiramią, która nie jest wy-

krywana po 4 tygodniach leczenia (RVR)

- **36 tygodni**
  - chorych zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV kwalifikowanych do reterapii po nieskutecznym 24 tygodniowym leczeniu
- **48 tygodni**
  - pozostałych chorych zakażonych genotypem 1 lub 4 HCV, u których nie wykrywa się HCV RNA po 12 tygodniach leczenia (EVR)
  - chorych zakażonych genotypem 1 lub 4 HCV kwalifikowanych do reterapii po nieskutecznym 24 tygodniowym leczeniu
- **72 tygodnie**
  - chorych zakażonych genotypem 1 lub 4 HCV, u których po 12 tygodniach leczenia wiramia obniża się o co najmniej 2 log, ustępując po 24 tygodniach leczenia (DVR)
  - chorych zakażonych genotypem 1 lub 4 HCV w czasie reterapii po nieskutecznym 48 tygodniowym leczeniu, u których nie wykrywa się HCV RNA po 12 tygodniach leczenia (EVR)
  - chorych na wyrównaną marskość wątroby.

U dorosłych dawka początkowa PegIFN alfa-2a wynosi 180mcg, natomiast podawanie PegIFN alfa-2b jest zależne od masy ciała i wynosi 1,5 mcg/kg. Leki te powinny być stosowane w odstępach tygodniowych. Zakażeni genotypami 1, 4, 5 lub 6 HCV powinni otrzymać dawkę RBV zależną od masy ciała 15 mg/kg dziennie podzieloną na dwie części. Pacjenci zakażeni genotypami 2 i 3 HCV mogą być leczeni dawką 800 mg RBV, lecz u osób z nadwagą (BMI > 25) lub z innymi cechami wskazującymi na niższe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (insulinooporność, zespół metaboliczny, zaawansowane włóknienie wątroby, podeszły wiek) należy rozważyć dawkowanie RBV zależne od masy ciała. Ustalone dawki leków powinny być utrzymywane do końca terapii; ich ewentualne modyfikacje (zwykle zależne od działań niepożądanych) należy stosować zgodnie z charakterystyką danego leku.

### **Terapie trójlekowe**

Wybór inhibitora proteazy powinien być dokonany po przedstawieniu pacjentowi zrozumiałej informacji o czasie trwania terapii i potencjalnych działaniach niepożądanych charakterystycznych dla każdego z tych leków.

### **Zasady leczenia z zastosowaniem boceprewiru**

Zgodnie z zasadami rejestracyjnymi leku, włączenie BOC poprzedzone jest czterotygodniowym cyklem terapii dwulekowej, określanym jako faza wprowadzająca (ang. *lead in*). Polega ona na podawaniu jednego z PegIFN alfa w skojarzeniu z RBV. Obniżenie wiramii w tym okresie ma przeciwdziałać ryzyku powstawania lekooporności na boceprewir, który włączamy od 5

tygodnia terapii w dawce trzy razy 800 mg/dziennie. PegIFN alfa i RBV stosujemy w dawkach identycznych jak w terapii dwulekowej.

Leczenie trójlekowe z BOC przerywamy w 12 tygodniu terapii, gdy wiremia jest wyższa od 100 IU/mL lub w 24 tygodniu, gdy jest nadal wykrywalna ( $\geq 25$  IU/mL).

### **Chorzy dotychczas nieleczeni**

Czas leczenia w tej populacji powinien wynosić:

- **28 tygodni**  
dotyczy chorych, u których w 8 i 24 tygodniu leczenia (po 4 i 20 tygodniach terapii trójlekowej) nie wykrywa się HCV RNA w surowicy metodą PCR
- **48 tygodni**  
dotyczy chorych, u których wiremia wykrywalna w 8 tygodniu terapii staje się niewykrywalna w 24 tygodniu. Po 4 tygodniowej fazie wstępnej przez 32 tygodnie należy prowadzić terapię trójlekową, a następnie przez kolejne 12 tygodni leczenie jest ponownie prowadzone z zastosowaniem wyłącznie PegIFN alfa i RBV.

### **Chorzy leczeni nieskutecznie z nawrotem wirerii lub częściową odpowiedzią wirusologiczną**

Schematy terapeutyczne omawianego leczenia są uzależnione od typu odpowiedzi na wcześniejsze leczenie:

- u których wystąpił nawrót, czyli HCV RNA było niewykrywalne na koniec poprzedniej terapii, lecz wykrywalne w czasie 24 tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia
- z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, czyli stężenie HCV RNA obniżyło się w trakcie poprzedniego leczenia o co najmniej 2 log<sub>10</sub> (100-krotnie) w 12 tygodniu leczenia lecz było nadal wykrywalne w 24 tygodniu, lub reaktywacja wirerii wystąpiła w późniejszym okresie leczenia
- u których brakuje możliwości analizy wirerii w przebiegu poprzedniej terapii.

Leczenie tych pacjentów powinno trwać **48 tygodni**; po 4 tygodniowej fazie wstępnej, przez 32 tygodnie należy prowadzić terapię trójlekową, a następnie przez kolejne 12 tygodni stosujemy wyłącznie PegIFN alfa i RBV.

### **Chorzy uprzednio leczeni z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej (ang.: *null responders*) oraz z marskością wątroby (zarówno nieleczeni jak i leczeni nieskutecznie)**

Leczenie powinno trwać **48 tygodni**; po 4 tygodniowej fazie wstępnej, przez 44 tygodnie należy prowadzić terapię trójlekową.

### **Zasady terapii z zastosowaniem telaprewiru**

Leczenie trójlekowe z zastosowaniem TVR nie jest poprzedzone fazą wstępną i jest prowadzone od początku w skojarzeniu z PegIFN alfa z RBV zawsze przez 12 tygodni, po czym odstawiony zostaje TVR i pacjent otrzymuje wyłącznie PegIFN alfa i RBV. Dawki PegIFN alfa i RBV są identyczne jak w leczeniu dwulekowym. TVR podaje się doustnie w dawce trzy razy 750 mg/dziennie.

Terapię trójlekową z TVR należy przerwać, gdy wartość HCV RNA przekracza 1000 IU/mL w 4 lub 12 tygodniu. Nie dotyczy to chorych z marskością wątroby etiologii HCV.

### **Chorzy dotychczas nieleczeni i leczeni nieskutecznie z nawrotem wirerii (HCV RNA było niewykrywalne na koniec poprzedniej terapii, lecz wykrywalne w czasie 24 tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia).**

Czas leczenia:

- **24 tygodnie**  
dotyczy chorych, u których w 4 i 12 tygodniu terapii wiremia jest niewykrywalna. Przez pierwsze 12 tygodni prowadzimy leczenie trójlekowe, później przez następne 12 tygodni stosujemy terapię dwulekową (PegIFN alfa z RBV)
- **48 tygodni**  
dotyczy chorych, u których w 4 lub 12 tygodniu terapii wiremia była wykrywalna lecz  $< 1000$  IU/mL. Przez pierwsze 12 tygodni prowadzimy leczenie trójlekowe, później przez następne 36 tygodni stosujemy terapię dwulekową.

### **Chorzy wcześniej leczeni nieskutecznie z powodu częściowej odpowiedzi wirusologicznej lub całkowitego jej braku (ang.: *null responders*).**

Leczenie powinno trwać **48 tygodni**; przez pierwsze 12 tygodni stosujemy terapię trójlekową, a następnie przez kolejne 36 tygodni dwulekową, tj. PegIFN alfa i RBV.

Postępowanie takie powinno być stosowane również u chorych, u których brakuje możliwości analizy wirerii w przebiegu poprzedniej terapii.

### **Chorzy na marskość wątroby (zarówno nieleczeni jak i leczeni nieskutecznie)**

Leczenie powinno trwać **48 tygodni**; przez pierwsze 12 tygodni stosujemy terapię trójlekową, a następnie przez kolejne 36 tygodni dwulekową, tj. wyłącznie PegIFN alfa i RBV (niezależnie od odpowiedzi w 4 i 12 tygodniu).

## KOMENTARZ

Reasumując, zakażenia HCV leczymy obecnie monoterapią interferonami, terapią dwulekową z zasto-

sowaniem interferonów i rybawiryny lub trójlekową, w której obok dwulekowej stosujemy inhibitor proteazy. Leczenie trójlekowe dotyczy wyłącznie zakażeń genotypem 1 HCV.

Monoterapia interferonami jest leczeniem z wyboru ostrych zapaleń wątroby typu C oraz wyjątkowo w terapii przewlekłych zapaleń wątroby o tej etiologii, gdy rybawiryna nie może być stosowana.

W terapii dwulekowej należy w pierwszej kolejności stosować interferony pegylowane. Przy istnieniu przeciwwskazań lub działań niepożądanych dopuszczalne jest stosowanie innych interferonów.

W terapii trójlekowej stosujemy wyłącznie PegIFN alfa. Jeżeli działania niepożądane w czasie terapii trójlekowej powodują konieczność modyfikacji leczenia, w pierwszej kolejności należy odstawić inhibitor proteazy. Dopuszcza się możliwość wcześniejszego redukcji dawek rybawiryny w przypadku narastania niedokrwistości.

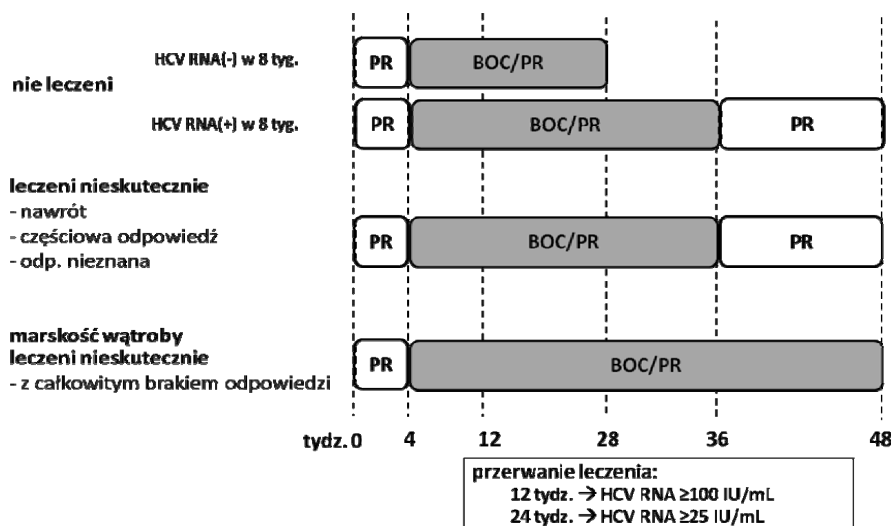
Ze względu na duże ryzyko selekcji szczepów opornych monoterapia z zastosowaniem inhibitorów proteazy jest niedopuszczalna.

Oznaczenie genotypu HCV i wysokości wirerii jest niezbędne przed wyborem schematu leczenia przewlekłych zapaleń wątroby. Aktywność ALT pozostaje bez wpływu na decyzję terapeutyczną.

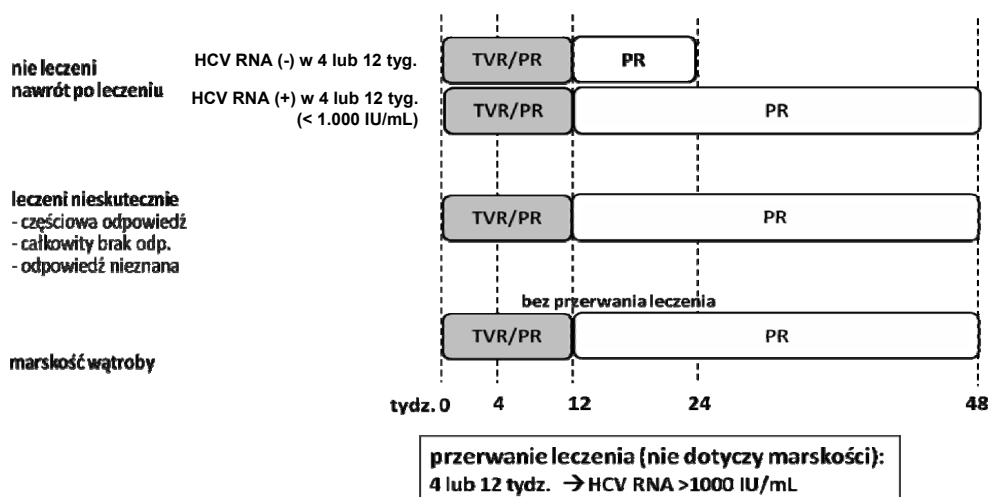
Włóknienie wątroby oceniane histologicznie oznacza się według 5-stopniowej skali od 0 do 4. Można je oceniać również z zastosowaniem elastografii lub wystandaryzowanych metod laboratoryjnych.

Leczenie uważa się za skuteczne, jeśli po 24 tygodniach od jego zakończenia, nie stwierdza się obecności HCV RNA w surowicy krwi (SVR). Rekomenduje się aby za kryterium niewykrywalności wirerii HCV przyjąć wartość HCV RNA poniżej 25 IU/mL.

Nie można zapominać, iż trwała odpowiedź wirusologiczna pozostaje w ścisłym związku z właściwie ukształtowaną motywacją pacjenta i przestrzeganiem reżimu terapeutycznego, stąd decyzja o leczeniu win-



Rycina 1. Terapia trójlekowa z zastosowaniem boceprewiru.



Rycina 2. Terapia trójlekowa z zastosowaniem telaprewiru.

Tabela 1. Definicje odpowiedzi wirusologicznej w przebiegu leczenia dwulekowego

|            |   |
|------------|---|
| <b>RVR</b> | ( <i>szybka odpowiedź wirusologiczna</i> ):<br>HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w 4 tygodniu leczenia  |
| <b>EVR</b> | ( <i>wczesna odpowiedź wirusologiczna</i> ):<br>HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w 12 tygodniu leczenia  |
| <b>DVR</b> | ( <i>późna odpowiedź wirusologiczna</i> ):<br>HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w 24 tygodniu leczenia, u chorych w których w 12 tygodniu terapii HCV RNA było wykrywalne |
| <b>ETR</b> | ( <i>odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii</i> ):<br>HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w momencie zakończenia terapii  |
| <b>SVR</b> | ( <i>trwała odpowiedź wirusologiczna</i> ):<br>HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w 24 tygodnie po zakończeniu terapii   |

Tabela 2. Typy nieskutecznej terapii

|  |
|--|
| <b>Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej:</b> stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie).                            |
| <b>Częściowa odpowiedź wirusologiczna:</b> stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas terapii było wykrywalne. |
| <b>Nawrót:</b> HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu.  |
| <b>Przełom wirusologiczny:</b> HCV RNA wykrywalne w trakcie leczenia u pacjenta u którego wcześniej było ono niewykrywalne.  |

na być podejmowana z uwzględnieniem również tego kontekstu.

Osoby zakażone wirusem HCV powinny być systematycznie monitorowane w kierunku raka wątrobowokomórkowego. Oznaczenie stężenia alfa fetoproteiny (AFP) oraz badanie ultrasonograficzne wątroby należy wykonywać w odstępach 24 tygodniowych. Przy podejrzeniu zmiany nowotworowej rekomenduje się trójfazowe badanie kontrastowe CT, rezonans magnetyczny z kontrastem lub badanie ultrasonograficzne z kontrastem.

W tabelach 1,2 przedstawiono definicje odpowiedzi wirusologicznej na terapię dwulekową oraz typy nieskutecznej terapii.

Na rycinach 1,2 zamieszczono algorytmy leczenia trójlekowego.

## PIŚMIENNICTWO

- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-17.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Incivo, 2011.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Victrelis, 2011.
- Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, Dalgard O, Dillion J, Flisiak R, Fornis X, Frankova S, Goldis A, Goulis I, Halota W, Hunyady B, Lagging M, Largen A, Makara M, Manolakopoulos S, Marcellin P, Marinho RT, Pol S, Poynard T, Puoti M, Sagalova O, Sibbel S, Simon K, Wallace C, Young K, Yurdaydin C, Zuckerman E, Negro F, Zeuzem S. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011, suppl. 2; 31: 30-60.
- Craxi A, Pawlotsky J-M, Wedemeyer H, Bjoro K, Flisiak R, Fornis X, Mondelli M, Peck-Radosavljevic M, Rosenberg W, Sarrazin C, Jacobson I, Dusheiko G. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-264.
- Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczyk J, Pawlowska M, Simon K. Analysis of risk factors related to HCV infection in Poland. *Eur J Gastro Hepatol*, w druku.
- Halota W, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, Flisiak R, Juszczyk J, Madaliński K, Małkowski P, Pawlowska M, Simon K, Woynarowski M. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C – maj 2010. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV. *Medical Science Review – Hepatologia* 2010; 10: 65-66.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie A, Reddy R, Bzowej N, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Solà R, Terg RA, Yoshida E, Adda N, Bengtsson L, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364 (25): 2405-2416.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-206.
- Vierling JM, Flamm SL, Gordon SC, Lawitz E, Bronowicki J, Davis M, Yoshida EM, Pedicone L, Deng W, Tritel MA, Brass CA, Albrecht JK, Jacobson IM. Efficacy of Boceprevir in prior null responders to Peginterferon/Ribavirin: the PROVIDE study. *Hepatology* 2011; 54 (suppl.): 931.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. *N Engl J Med* 2011; 364(25): 2417-28.