

# Novosti v zdravljenju bolnikov s hepatitisom C

Marija Ribnikar\*

Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 14–16

**Ključne besede:** virus hepatitisa C, zdravljenje, neposredno delujoča protivirusna zdravila

## IZVLEČEK

Virus hepatitisa C povzroča tako akutni kot kronični hepatitis. Prenaša se z okuženo krvjo. Ocenjujejo, da je na svetu z virusom hepatitisa C okuženih 71 milijonov ljudi. Z novimi, neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili je kronični hepatitis C postal edina kronična virusna bolezen, ki je ozdravljiva. Z novimi zdravili pozdravimo več kot 95 % bolnikov in s tem preprečimo napredovanje bolezni v jetrno cirozo in hepatocelularni karcinom ter se izognemo presaditvi jeter.

## UVOD

Virus hepatitisa C povzroča tako akutni kot tudi kronični hepatitis, ki vodi v jetrno cirozo in hepatocelularni karcinom (HCC).

## EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih svetovne zdravstvene organizacije je z virusom hepatitisa C na svetu okuženih 71 milijonov ljudi, 399 000 pa jih zaradi hepatitisa C vsako leto umre. V Sloveniji naj bi bilo okuženih 0,5 % prebivalcev.

## ETIOPATOGENEZA

Virus hepatitisa C je RNA virus, ki se razmnožuje v citoplazmi hepatocitov in za razliko od virusa hepatitisa B in virusa HIV ne vstopa v jedro celice, kar je odločilnega pomena za zdravljenje kroničnega hepatitisa C z na virus neposredno delujočimi učinkovinami in omogoča dokončno ozdravitev in popolno odstranitev virusa iz telesa. Znanih je vsaj 7 genotipov virusa hepatitisa C, v Sloveniji so prisotni genotipi od 1 do 4. Nekaj več kot polovica naših bolnikov je okuženih z genotipom 1, nekaj manj kot polovica z genotipom 3, redki pa z genotipom 2 in 4.

Okužba se prenaša s parenteralnim stikom z okuženo krvjo, pri spolnem stiku z okuženo osebo ali z matere na otroka.

Na Zavodu republike Slovenije za transfuzijsko medicino od leta 1993 naprej kri vseh krvodajalcev testirajo na virus hepatitisa C.

## KLINIČNA SLIKA

Inkubacija traja 15–160 dni, v povprečju 50 dni. Pri 20–30 % okuženih se pojavijo simptomi in znaki akutnega hepatitisa, ki so blagi. Le pri 25 % okuženih okužba izzveni, ne zapušča pa trajne imunosti.

\*Marija Ribnikar, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, Ljubljana  
E-pošta: mojca.ribnikar8@gmail.com

Prisotnost HCV RNA 6 mesecev po okužbi kaže na kronično obliko, ta se pojavi pri 75 % okuženih. 20 do 30 let po okužbi pride pri 20–30 % bolnikov do jetrne ciroze, njene dekompenzacije in HCC, ta se pojavi v do 2,5 % po 25–30 letih od okužbe.

Kronični hepatitis C pogosto spremljajo izven jetrne manifestacije bolezni: mešana krioglobulinemija, membranski proliferativni glomerulonefritis, obodna polinevropatija, nodozni poliartritis, Sjogrenov sindrom, lichen planus, porphyria cutanea tarda (1).

## DIAGNOZA

Za presejalno testiranje določamo anti HCV protitelesa, pozitiven izvid pomeni trenutno ali preteklo okužbo, zato za dokaz prisotnosti virusnega genoma v krvi napravimo še PCR HCV RNA.

## ZDRAVLJENJE

Akutni hepatitis C zdravimo simptomatsko.

Zdravljenje kroničnega C hepatitisa s kombinacijo pegliranega interferona in nukleozidnega analoga ribavirina se danes opušča, prav tako zdravljenje s prvo generacijo na virus neposredno delujočih učinkovin (ang. direct acting antivirals (DAA)) - proteaznima inhibitorjema boceprevirjem in telaprevirjem, ki sta prišla na tržišče leta 2011 in smo ju kombinirali s pegliranim interferonom in ribavirinom.. Zdravljenje je bilo dolgotrajno, bolniku neprijazno zaradi subkutane aplikacije pegliranega interferona in povezano s številnimi stranskimi učinki.

Od leta 2014 so na voljo peroralne kombinacije novih, na virus neposredno delujočih zdravil, s katerimi pozdravimo več kot 95 % bolnikov. Zdravljenje traja od 8 do največ 24 tednov, je varno, stranski učinki kot so utrujenost, slabost in glavobol so

redki. Zdravljenje je bolniku prijazno, saj zaužije 2–3 učinkovine v 1 tableti dnevno. Primerno je tudi za zdravljenje posebnih skupin bolnikov, to so bolniki s HIV/AIDS-om, kronično boleznijo ledvic, zunaj jetrnimi manifestacijami okužbe, dekompenzirano jetrno cirozo in bolniki s ponovitvijo bolezni v transplantiranih jetrih.

Neposredno delujoča protivirusna zdravila imajo različna prijemališča, vpletajo se v življenjski cikel HCV in preprečujejo njegovo replikacijo. Razdelimo jih v 3 skupine:

- NS3/4A proteazni inhibitorji preprečijo sintezo virusnih beljakovin,
- zaviralci NS5A preprečijo povezovanje med virusnimi proteini in RNA,
- zaviralci polimeraze NS5B pa preprečijo sintezo virusne RNA.

Komercialna zdravila vsebujejo kombinacijo 2 ali 3 učinkovin iz različnih skupin. V Sloveniji so na voljo številna DAA oz. njihove kombinacije (Tabela 1).

Zaradi številnih možnih interakcij z drugimi zdravili je pred pričetkom zdravljenja z DAA potrebna ocena tveganja in prilagoditev terapije za vsakega bolnika posebej.

Izbira zdravila in trajanje zdravljenja je odvisno od genotipa virusa hepatitisa C, pridruženih bolezni in stopnje jetrne okvare.

*Tabela 1. Neposredno delujoča protivirusna zdravila (ang. Direct Acting Antivirals) v Sloveniji*

DAA (DIRECT ACTING ANTIVIRALS) V SLOVENIJI		
ZAVIRALCI PROTEAZE NS3/4A....PREVIR	ZAVIRALCI NS5A ...ASVIR	ZAVIRALCI POLIMERAZE NS5B...BUVIR
PARITAPREVIR (VIEKIVAX)	OMBITASVIR (VIEKIRAX)	SOFOSBUVIR (HARVONI, EPCLUSA, VOSEVI)
GRAZOPREVIR(ZEPATIER)	LEDIPASVIR (HARVONI)	DASABUVIR (EXVIRA)
GLECAPREVIR (MAVIRET)	ELBASVIR (ZEPATIER)	
VOXILAPREVIR (VOSEVI)	VELAPATASVIR (EPCLUSA, VOSEVI)	
	PIBIRENTASVIR (MAVIRET)	

Pri izbiri zdravila nam je v pomoč spletna aplikacija EASL HCV Advisor, ki nam glede na podatke o virusu (genotip, virusno breme), bolniku (stopnja jetrne fibroze, ocena glomerulne filtracije, bolnikova teža, podatki o preteklem zdravljenju hepatitisa C) in glede na farmakološko anamnezo ponudi za vsakega bolnika najprimernejše zdravilo in optimalen čas zdravljenja (2).

Zdravljenje je uspešno, če dosežemo trajni virološki odziv, to je negativen PCR na HCV RNA 3 oz. 6 mesecev po končanem zdravljenju.

Pri bolnikih z napredovalo jetrno fibrozo (F3) ali cirozo je tudi po uspešnem zdravljenju C hepatitisa potrebno presejanje za HCC z ultrazvočnim pregledom jeter vsakih 6 mesecev.

S transplantacijo jeter zdravimo bolnike s kroničnim hepatitisom C takrat, ko se razvije jetrna ciroza, ki jo po Child Pough klasifikaciji uvrstimo v razred B ali C oz. ko se pojavijo življenjsko ogrožajoči zapleti jetrne ciroze kot so: krvavitev iz varic, hepatična encefalopatija, refraktarni ascites, sponžasti bakterijski peritonitis in druge ponavljajoče se okužbe, hepatorenalni sindrom, hepatopulmonalni sindrom in hepatocelularni karcinom (HCC).

Rezultati transplantacije jeter zaradi HCV so bili pred obdobjem zdravljenja s DAA slabi, nezdravljen hepatitis C se v transplantiranih jetrih namreč vedno ponovi, zaradi imunosupresivnega zdravljenja pa pride do pospešene fibroze in posledične jetrne ciroze v kar 20–30 % že 5 let po transplantaciji jeter.

Po priporočilih Evropskega združenja za preučevanje jetrnih boleznih (EASL) bolnike s kroničnim hepatitisom C in dekompenzirano jetrno cirozo (Child Pough B, C), ki so kandidati za presaditev jeter in po MELD (Model of End Stage Liver Disease) zberejo manj kot 18 točk z DAA zdravimo pred transplantacijo jeter, tiste z MELD 18 ali več pa 3–6 mesecev po presaditvi (3).

Prvi vzpodbudni rezultati o zgodbi o uspehu so že tu. Po podatkih Evropskega registra za transplantacijo jeter (ELTR) se je namreč delež bolnikov, transplantiranih zaradi HCV od leta 2014, odkar so na voljo peroralne kombinacije DDA preplovel z 21,1 % na začetku l. 2014 na 10,6 % na začetku l.2017, kar do 30 % bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo pa je bilo po uspešnem zdravljenju hepatitisa C umaknjenih s čakalne liste zaradi rekompensacije. V istem časovnem obdobju je precej narasel delež bolnikov, transplantiranih zaradi nealkoholnega steatohepatitisa (iz 1 na 6 %) (4).

## ZAKLJUČEK

Kronični hepatitis C je danes edina kronična virusna bolezen, ki je ozdravljiva.

Z zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem preprečimo napredovanje bolezni v jetrno cirozo, njene zaplete in HCC ter se izognemo presaditvi jeter. Delež bolnikov, transplantiranih zaradi kroničnega C hepatitisa v obdobju zdravljenja z DAA upada, narašča pa delež bolnikov, transplantiranih zaradi nealkoholnega steatohepatitisa.

## Literatura

1. Matičič M. Virusni hepatitis. In: Tomažič J, Strle F, editors. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017:350–69.
2. <https://hcvadvisor.com/> (23.8.2019)
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018.;69(2):461–511.
4. Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, in dr. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol.* oktober 2018.;69(4):810–7.