

VIRUSNI HEPATITIS

VIRAL HEPATITIS

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Mojca Matičič, dr. med.^{1,2}

¹ Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja,
UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mojca.maticic@kclj.si.

1 UVOD

Virusni hepatitis je primarno bolezen jeter, ki jo povzroča okužba s hepatotropnimi virusi. V svetu predstavlja pomemben javnozdravstveni problem z visokim deležem zbolelosti in umrljivosti. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je leta 2015 število smrti zaradi virusnih hepatitisov v svetu z 1,4 milijona umrlih preseglo število smrti zaradi HIV/aidsa, tuberkuloze in malarije (1). Poznamo pet glavnih povzročiteljev, t. i. primarnih virusov hepatitisa: viruse hepatitisa A, B, C, D in E (HAV, HBV, HCV, HDV in HEV). Potek akutnega virusnega hepatitisa je večinoma enak ne glede na povzročitelja, kronična okužba, ki jo lahko povzročijo HBV, HCV in HDV, pa lahko privede do kroničnega vnetja jeter in življenjeogrožajočih posledic (2). Kronični hepatitis C lahko uspešno pozdravimo, hepatitis B pa uspešno obvladujemo. Hepatitis A in hepatitis B, posledično pa tudi hepatitis D, lahko učinkovito preprečujemo s cepljenjem. Uspešno zdravljenje in preprečevanje virusnih hepatitisov sta leta 2016 spodbudila Svetovno zdravstveno organizacijo (SZO) k postavitvi prve globalne strategije za eliminacijo virusnega hepatitisa kot javnozdravstvenega problema do leta 2030 (3).

POVZETEK

Okužba z virusi hepatitisa predstavlja enega pomembnih vzrokov za obolenja jeter in pomemben javnozdravstveni problem v svetu z visoko umrljivostjo, ki presega število smrti zaradi aidsa. Poznamo pet glavnih primarnih virusov hepatitisa: viruse hepatitisa A, B, C, D in E (HAV, HBV, HCV, HDV in HEV). Potek akutnega virusnega hepatitisa je večinoma enak ne glede na povzročitelja, HBV, HCV in HDV pa lahko povzročijo kronično okužbo, ki lahko privede do kroničnega vnetja jeter s cirozo, odpovedjo delovanja jeter in primarnega jetrnocelničnega karcinoma. Kronični hepatitis C lahko uspešno pozdravimo z na virus neposredno delujočimi učinkovinami. Hepatitis B ni ozdravljiv, ga pa lahko uspešno obvladujemo z nukleotidnimi ali nukleozidnimi zaviralci, v določenih primerih tudi z interferonom alfa. Hepatitis A in hepatitis B, posledično pa tudi hepatitis D, lahko učinkovito preprečujemo s cepljenjem. Uspešno zdravljenje in preprečevanje virusnih hepatitisov sta leta 2016 spodbudila Svetovno zdravstveno organizacijo k postavitvi prve globalne strategije za eliminacijo virusnega hepatitisa kot javnozdravstvenega problema do leta 2030. Z nacionalno strategijo obvladovanja hepatitisov B in C, sprejeto že koncem devetdesetih let, in uvedbo sodobnega zdravljenja, se Slovenija približuje temu cilju.

KLJUČNE BESEDE:

hepatitis B, hepatitis C, na virus neposredno delujoče učinkovine, nukleozidni analogi, nukleotidni analogi, Slovenija

ABSTRACT

Infection with hepatitis viruses represents one of the major causes of liver damage and an important public health problem globally with high mortality that has already exceeded the one from aids. There are five major hepatitis viruses: A, B, C, D, and E (HAV, HBV, HCV, HDV, and HEV). The course of acute viral hepatitis is mostly the same; however only HBV, HCV and HDV can cause a chronic infection that may lead to cirrhosis with end-stage liver disease and primary hepatocellular carcinoma. Chronic hepatitis C can be cured using direct acting antivirals. Hepatitis B cannot be cured, however it



can be successfully controlled by nucleoside and nucleotide analogues, occasionally also by interferon alpha. Hepatitis A and B (and consequently D) are vaccine preventable diseases. Successful treatment as well as prevention of viral hepatitis infections encouraged the World Health Organisation to set up the first global health sector strategy on elimination of viral hepatitis as a public health threat by the year 2030. Based on the national strategy that was set up at the end of the nineties and the introduction of the latest treatment options Slovenia is on its way to reach this goal.

KEY WORDS:

hepatitis B, hepatitis C, direct acting antivirals, nucleoside analogues, nucleotide analogues, Slovenia

2 EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI VIRUSNIH HEPATITISOV

Okužba z virusi hepatitisa je v svetu precej razširjena, predvsem na določenih endemičnih področjih. Za HAV in HEV (genotipa 1 in 2) so to večinoma nerazvite dežele z nizkim higienskim standardom v osrednji in jugovzhodni Aziji, Afriki, na Bližnjem vzhodu in v Srednji Ameriki, za HAV pa tudi nekateri predeli Južne Amerike in Grenlandija (2). Področja z visoko pojavnostjo okužbe s HBV (nad 8 %) so prav tako osrednja ter jugovzhodna Azija in Afrika, deli Južne Amerike in skrajni sever Severne Amerike. Veliko okuženih s HCV je v osrednji ter jugovzhodni Aziji in Afriki, v Egiptu, precej pa tudi v Italiji in še nekaterih drugih južnoevropskih državah. V razvitem svetu se okužbi s HBV in HCV pojavljata predvsem v skupinah z velikim tveganjem za okužbo.

Hepatotropni virusi se med seboj razlikujejo po načinu prenosa okužbe: medtem ko se HAV in HEV (genotipa 1 in 2) prenašata po fekalno-oralni poti, se HBV, HCV in HDV prenašajo pri neposrednem vnosu skozi kožo ali sluznico, bodisi pri parenteralnem stiku z okuženo krvjo, pri spolnem stiku z okuženo osebo, ali z okužene matere na plod oz. novorojenca (preglednica 1) (2). Novejše raziskave kažejo, da se v Evropi, Ameriki in tudi drugod v razvitem svetu okužba s HEV genotipov 3 in 4 prenaša predvsem preko termično slabo obdelanega mesa in mesnih izdelkov divjačine, divjih in domačih svinj ter še nekaterih drugih živali (zoonoza).

3 KLINIČNE ZNAČILNOSTI VIRUSNIH HEPATITISOV

Akutni virusni hepatitis je akutna sistemska okužba pri kateri prednjači okvara jeter z vnetjem in nekrozo. Inkubacijske dobe se med seboj razlikujejo glede na povzročitelja oz. način okužbe (preglednica 1) (2). Simptomi in znaki akutnega virusnega hepatitisa so večinoma enaki ne glede na povzročitelja in zajemajo vse oblike – od subkliničnega poteka do hitro napredujoče odpovedi delovanja jeter. Brezsíptomni potek je značilen za skoraj tri četrtine vseh okužb, zelo redko pa bolezen poteka bliskovito in konča s smrtnim izhodom (fulminantna oblika). Do zunajjetrnih zapletov v poteku akutnega hepatitisa lahko pride zaradi odlaganja imunskih kompleksov, kar se odraža z vaskulitisom (predvsem pri hepatitisu B), glomerulonefritisom (pri hepatitisih B in C) in še z nekaterimi drugimi sindromi.

Glede na vrsto povzročitelja akutnega virusnega hepatitisa lahko okuženi ozdravi in pridobi trajno imunost pred ponovno okužbo (vedno pri okužbah s HAV; vedno pri imunsko zadostnih s HEV; najpogosteje pri okužbi s HBV) ali ostane kronično okužen (pri okužbah s HBV, HDV in večini okužb s HCV) in lahko zboli za kroničnim virusnim hepatitisom, ki lahko vodi v cirozo z dokončno odpovedjo delovanja jeter ali v primarni jetrnocelični karcinom (preglednica 1) (2).

4 ZDRAVLJENJE

Zdravljenje akutnega virusnega hepatitisa je večinoma simptomatsko (2). Predvsem je pomembno, da bolnik počiva, uživa zdravo uravnoteženo prehrano in ne uživa alkohola in drugih, jetrom škodljivih snovi (npr. določena zdravila). Usmerjeno z nukleozidnimi in nukleotidnimi analogi (NA) zdravimo težji potek akutnega hepatitisa B. Z na virus neposredno delujočimi učinkovinami pa želimo preprečiti prehod akutne okužbe s HCV v kronično, še posebej pri subkliničnem poteku okužbe. Kot hepatitis A je tudi hepatitis E samoozdravljiva bolezen, vendar pa pri slednjem usmerjeno protivirusno zdravljenje z ribavirinom priporočajo za zdravljenje bolnikov s hujšim potekom, imunsko oslabelelih ter tistih z nevrološko simptomatiko. Hujši, življenjeogrožajoč potek kateregakoli akutnega virusnega hepatitisa zahteva intenzivno podporno zdravljenje v intenzivni enoti, pri odpovedi delovanja jeter pa je potrebna presaditev organa.

Preglednica 1. Epidemiološke in klinične značilnosti virusnih hepatitisov (2).

Table 1. Epidemiological and clinical characteristics of viral hepatitises (2).

Značilnosti		HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Način okužbe	fekalno-oralno	+++	–	–	–	+++ ¹
	perkutano	±	+++	+++	+++	–
	perinatalno	–	+++	+	+	–
	spolno	±	++	+	++	–
Najpogostejša starostna skupina		otroci, mladi odrasli	mladi odrasli (spolno, perkutano), novorojenci (90 % ob rojstvu)	pogostejše odrasli	mladi odrasli (spolno, perkutano), novorojenci (vertikalno)	mladi odrasli
Inkubacija		15–50 dni	30–180 dni	15–160 dni	30–180 dni	14–60 dni
Akutni klinični potek	akutni hepatitis, subklinična oblika	++	++	+++	±	++
	akutni hepatitis, fulminantna oblika	0,3–0,6 %	0,1–1 %	0,1 %	2–20 %	1–2 % ²
Kronični klinični potek	kronični hepatitis	–	5–10 % odrasli 90 % novorojenci	75 %	koinfekcija: 5 % superinfekcija: 70–95 %	– (izjemoma nekatere imunsko oslabele osebe)
	ciroza	–	15–40 % kroničnih hepatitisov	10–30 % kroničnih hepatitisov	60–70 % kroničnih hepatitisov	–
	HCC	–	+	+	±	–
Profilaksa		Ig, inaktivirano cepivo	HBIG, rekombinantno cepivo	–	rekombinantno cepivo	–
Zdravljenje akutnega hepatitisa z zdravili		–	težji potek: entekavir, tenofovir	kombinacija zaviralcev polimeraze NS5B, proteaze NS3/4A in/ali področja NS5A	–	težji potek: ribavirin

HCC = angl. hepatocellular carcinoma, jetrnocelični karcinom; HBIG = hiperimuni B Ig; HAV = virus hepatitisa A, HBV = virus hepatitisa B; HCV = virus hepatitisa C; HDV = virus hepatitisa D; HEV = virus hepatitisa E;

– = ni možno; ± = možno, a zelo redko; + = redko; ++ = pogosto; +++ = najpogostejše;

¹ V razvitih državah obstaja tudi avtohtona okužba s HEV (zoonoza po zaužitju toplotno slabo obdelanega mesa in mesnih izdelkov okuženih svinj in nekaterih divjih živali).

² 10–20 % pri nosečnicah.



V nadaljevanju predstavljamo kronična hepatitis B in C, ki ju zdravimo s protivirusnimi učinkovinami glede na mednarodna oz. nacionalna priporočila.

5 HEPATITIS B

Po zadnjih ocenah SZO je s HBV okuženih 257 milijonov ljudi, vsako leto pa kronični okužbi podleže 890 000 bolnikov (1). Zaradi dolgotrajno prikritega poteka bolezni se le 9 % okuženih (22 milijonov) zaveda okužbe, le 8 % teh pa prejema zdravljenje (1,7 milijona). V Evropi HBV povzroča tretjino vseh kroničnih hepatitisov, je vzrok 40 % primerom končne jetrne ciroze, 40 % raka na jetrih in je vzrok za 35 % presaditev jeter odraslih. Po okužbi s HBV manj kot polovica okuženih zboli s klasično sliko akutnega hepatitis B, pri ostalih je okužba klinično nema. Med 5 % in 10 % okuženih ostane kronično okuženih. Po najnovejši klasifikaciji Evropskega združenja za bolezni jeter (*angl. European Association for the Study of the Liver, okr. EASL*) kronični hepatitis B delimo na dve različni bolezni, HBeAg-pozitiven kronični hepatitis in HBeAg-negativen kronični hepatitis (4). Pri obeh gre za bodisi obliko kronične okužbe bodisi obliko kroničnega hepatitis B. Razlikujeta se predvsem po aktivnosti pomnoževanja virusa, kar vodi v različno pogostnost nastanka zapletov oz. življenjegrožajočih posledic kroničnega hepatitis B. Pri nezdravljenih bolnikih je petletna incidenca nastanka ciroze 8 % do 20 %, med njimi pa je petletno tveganje za nastanek odpovedi delovanja jeter 20 %. Letno tveganje za nastanek primarnega raka jeter pri bolnikih s cirozo je 2 % do 5 %. Zadnje raziskave kažejo, da se rak lahko pojavi celo pri bolnikih, ki so uspešno zdravljeni glede kroničnega hepatitis B.

Glavni cilj zdravljenja kroničnega hepatitis B je preprečitev nastanka življenjskoogrožajočih posledic (4, 5). Z danes poznanim in uporabljenim zdravljenjem lahko normaliziramo ravni aminotransferaz in dosežemo odsotnost HBV DNK v krvi (aviremijo) ter serokonverzijo HBeAg pri kroničnem HBeAg-pozitivnem hepatitisu. Optimalen cilj, odstranitev HBsAg iz krvi, je možen, a zelo redko dosežen cilj. Idealen cilj zdravljenja – odstranitev HBsAg iz jetrne celice, pa zaenkrat še ni možen. Pri vsaki osebi, ki je bila kadarkoli okužena s HBV, namreč v jedru jetrnih celic doživljenjsko vztraja delček virusne DNK (*angl. covalently closed circular DNA, okr. cccDNA*), ki ga z danes poznanim zdravljenjem

ne moremo odstraniti. To pomeni, da je popolna ozdravitev hepatitis B ta trenutek nemogoča, lahko pa z zdravljenjem in rednim kliničnim nadzorom dosežemo optimizacijo stanja.

Na podlagi najnovejših smernic zdravljenja EASL iz leta 2017 zdravimo vse bolnike s kroničnim HBeAg-pozitivnim ali HBeAg-negativnim hepatitisom B, ki imajo HBV DNK nad 2 000 IU/ml, nenormalno raven alanin aminotransferaze (ALT) in/ali vsaj zmerno fibrozo jeter; vse bolnike s cirozo (kompenzirano ali dekompenzirano) in zaznavno viremijo HBV DNK; vse bolnike s HBV DNK nad 20 000 IU/ml in ALT dvakrat nad zgornjo normalno ravno (ne glede na stadij fibroze) (4). Ob tem pa zdravimo tudi vse bolnike s kroničnim HBeAg-pozitivnim hepatitisom, ki imajo v družini prisoten jetrocelični karcinom ali so starejši od 30 let in imajo visoko viremijo HBV DNK (ne glede na ALT ali stadij fibroze).

Že vrsto let imamo na voljo zdravila za zdravljenje hepatitis B, bodisi v obliki pegiliranega interferona alfa z omejenim trajanjem zdravljenja (le za nekatere podskupine bolnikov), bodisi v obliki NA (6). To so: lamivudin, adefovir, telbivudin, entecavir (ETV) in tenofovir dipivoksil (TDF) in njegovo predzdravilo tenofovir alafenamid (TAF). Tovrstno zdravljenje je dolgotrajno, večinoma doživljenjsko.

Smernice EASL priporočajo le uporabo NA, ki so zelo potentni in imajo visoko bariero za razvoj odpornih sevov virusa (4). Priporočen je režim z ETV, TDF ali TAF, medtem ko lamivudina, adefovira in telbivudina, razen za nekatere določene primere bolnikov, ne priporočajo več. Kombiniranega zdravljenja z večimi NA na splošno ne priporočajo, razen v izjemnih primerih. Pegiliran interferon alfa priporočajo predvsem za bolnike, okužene z genotipom A, in za mlajše bolnike.

Učinkovitost zdravljenja z NA so preučevali v različnih kliničnih raziskavah (4). Pri bolnikih s kroničnim HBeAg-pozitivnim hepatitisom B so po petih letih zdravljenja z ETV ugotovili 99-odstotni virološki odziv (odsotnost viremije HBV DNK) in v 53-odstotno odstranitev HBeAg. Po petih letih zdravljenja s TDF je bil pri bolnikih s kroničnim HBeAg-pozitivnim hepatitisom B prisoten 97-odstotni virološki odziv, v 73 % normalizacija ALT, v 49 % izguba HBeAg in v 40 % serokonverzija HBeAg (pojav protiteles anti-HBe), medtem ko je prišlo v 10 % do izgube HBsAg, v 8 % pa do serokonverzije HBsAg. Pri bolnikih s kroničnim HBeAg-negativnim hepatitisom je bil virološki odziv na petletno zdravljenje z ETV 98 %, biokemični pa 95 %, medtem ko so beležili pojav na ETV odpornih sevov virusa pri manj kot 1 %. Pri zdravljenju tovrstnih bolnikov s TDF je bil v registracijskih študijah virološki odziv zabeležen v 99 %, bio-

kemični v 88 %, proti TDF odpornih sevov virusa pa ni bilo zaznati. V vsakodnevni klinični praksi zdravljenja tovrstnih bolnikov pa je bil virološki odziv po treh oz. štirih letih zdravljenja 92–100 %, brez pojava odpornih sevov virusa (7). Le pri 1 % bolnikov s kroničnim HBeAg-negativnim hepatitisom, zdravljenih z ETV ali TDF, je prišlo do izgube HBsAg. Rezultati kliničnih raziskav zdravljenja s TAF kažejo, da je bil pri bolnikih s kroničnim HBeAg-pozitivnim hepatitisom v 48. tednu zdravljenja virološki odziv 64-odstoten, v 96. tednu pa 75-odstoten. Po 48 tednih zdravljenja je bila izguba HBeAg prisotna pri 14 %, serokonverzija HBeAg pa pri 10 %; po 96 tednih zdravljenja so tovrstne rezultate beležili pri 22 % oz. 18 %. Po 96 tednih zdravljenja je pri 1 % bolnikov, zdravljenih s TAF, prišlo do odstranitve HBsAg (8). Pri bolnikih s kroničnim HBeAg-negativnim hepatitisom pa je po 48 tednih zdravljenja s TAF prišlo do virološkega odziva pri 94 %, le-ta pa je pri skoraj vseh vztrajal do 96. tedna zdravljenja (90 %); le pri enem bolniku je tedaj prišlo do izginotja HBsAg (< 1 %) (9).

Zaradi dolgotrajnosti zdravljenja z NA je bolnike potrebno redno nadzorovati, tako glede odziva na zdravljenje, kot tudi glede adherence in možnih neželenih učinkov. V združenih analizah vseh preiskovanih bolnikov, zdravljenih s TDF ali TAF, niso odkrili odpornih sevov HBV (4). Pri zdravljenju z ETV ali TDF je bilo potrebno prilagajati odmerke glede na delovanje ledvic pri sGFR < 50 ml/min, saj so med dolgotrajnim zdravljenjem odkrili pri določenem deležu zdravljenih okvaro ledvične funkcije, medtem ko le-te niso zabeležili pri zdravljenih s TAF (10). Pri zdravljenih s TDF so beležili tudi primere nastanka Fanconijevega sindroma, kronično tubularno okvaro ledvic in znižanje mineralne gostote kosti (11). Zato je pri bolnikih, zdravljenih s TDF, potrebno redno spremljanje ledvične funkcije (eGFR) in ravni fosfatov v krvi (4). Zgoraj opisane prednosti zdravljenja s TAF potrjujejo tudi raziskave zdravljenja bolnikov s HIV/aid- som (12).

Nukleozidne in nukleotidne analoge pa uporabljamo tudi za kemoprofilakso pri preprečevanju reaktivacije HBV. Le-ta se lahko pojavi pri bolnikih s prisotno cccDNK, ki prej- majo določeno vrsto zdravljenja za oslabitev imunskega odziva (kemoterapija, biološka zdravila, dalj časa trajajoče zdravljenje z višjimi odmerki kortikosteroidov). Zato je po- trebno vse bolnike pred uvedbo imunosupresivnega zdra- vljenja presejalno testirati glede okužbe s HBV in v primeru prisotnih označevalcev pretekle ali trenutne okužbe glede na smernice uvesti kemoprofilakso. Le-to je potrebno uvesti vsaj en do dva tedna pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja, prekinemo pa jo lahko šele leto in pol po nje- govem zaključku (4).

5.1 HEPATITIS B V SLOVENIJI

V Sloveniji pojavnost okužbe s HBV ocenjujejo pod 0,5 %, vsako leto pa je na novo prijavljenih manj kot 20 akutnih ali novoodkritih kroničnih okužb s HBV, vendar so uradni po- datki najverjetneje podcenjeni. Leta 2017 je bilo prijavljenih le 15 primerov akutnega hepatitisa B (13). Raziskava zna- čilnosti znano okuženih s HBV v Sloveniji za obdobje 1996– 2010 je pokazala, da je največji delež s HBV okuženih oseb v starostni skupini 30–40 let. HBeAg-negativna kro- nična okužba je prisotna pri 86 %, okužba z genotipom HBV D, ki zahteva zdravljenje z NA in ne s pegiliranim in- terferonom, pa je prisotna pri 84 % preiskovanih oseb (14). Leta 2010 so bile jasno začrtane posodobljene smernice klinične obravnave zdravljenja in kemoprofilakse hepatitisa B (15). Zdravila lahko predpisujejo le pri Zavodu za zdrav- stveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) imenovani določeni infektologi in gastroenterologi-hepatologi. Posodobljene nacionalne klinične smernice upoštevajo zadnja priporočila EASL iz leta 2017 (4).

V Sloveniji glede na zelo majhen delež bolnikov s sevi, od- pornimi na lamivudin, le-tega še vedno predpisujemo tistim, ki smo jim ga uvedli pred mnogimi leti in še niso razvili od- pornosti nanj. Adefovir smo kot izbiro zaradi odpornosti na lamivudin v preteklosti predpisali le zelo majhnemu številu bolnikov in jim ga izjemoma še vedno predpisujemo, v ko- likor ni prišlo do razvoja odpornih sevov. Telbivudina v Slo- veniji ne uporabljamo več. Prednostno zdravilo izbire pri bolnikih s hepatitisom B je ETV – v primeru razvoja odpornih sevov ga zamenjamo s TDF, glede na zgoraj omenjene prednosti oz. indikacije pa vse več upodabljamo TAF. Prav tako slednjega prednostno uporabljamo pri specifičnih sku- pinah bolnikov (npr. bolnikov s HIV/aid- som, bolnikov s kro- nično boleznijo ledvic in še nekaterih drugih).

6 HEPATITIS C

Po zadnjih podatkih SZO je v svetu 71 milijonov ljudi oku- ženih s HCV, ki povzroča tri četrtine vseh kroničnih hepati- tisov, je vzrok 40 % primerom končne jetrne ciroze, 60 % raka na jetrih in je vzrok za 30 % presaditev jeter odraslih (1). Po okužbi s HCV le 20–30 % okuženih zboli s klasično sliko akutnega hepatitisa, pri ostalih je okužba klinično nema in se je večinoma sploh ne zavedajo (2). Kar 70– 85 % okuženih ostane kronično okuženih. Četrtna do tret-

jina kronično okuženih nima nikoli izraženih simptomov in znakov kronične okužbe, pri ostalih pa se razvije kronični hepatitis različne nekroinflamatorne aktivnosti in stopnje fibroze, ki ga največkrat odkrijemo naključno in pri 1–6 % letno preide v odpoved delovanja jeter. Pojav jetrnoceličnega karcinoma, ki je dokazano povezan s HCV, se pojavi pri 1–4 % letno.

Z zdravljenjem hepatitisa C želimo doseči trajni virološki odziv (popolna in dokončna odstranitev HCV iz telesa), ki je doživljenjski, saj je hepatitis C zaenkrat edina kronična virusna bolezen, ki je ozdravljiva (16). V preteklosti priporočenega zdravljenja kroničnega hepatitisa C s kombinacijo pegiliranega interferona alfa s podkožnim vbrizgavanjem enkrat tedensko in peroralnega nukleozidnega analoga ribavirina, ki je bilo dolgotrajno, bolniku neprijazno, s številnimi neželenimi učinki in le delno uspešno, ne uporabljamo več (17).

Od leta 2011 imamo na voljo različne peroralne, na tarče virusnega življenjskega kroga neposredno delujoče učinkovine

(angl. *direct acting antivirals*, okr. DAAs). Dodatek enega od prvih neposrednih zaviralcev virusne proteaze prve generacije (boceprevir, telaprevir) pri okuženih z genotipom HCV 1 je izboljšal učinkovitost zdravljenja za 25 % (16).

Razvoj novih zaviralcev NS3 proteaze, NA in ne-nukleozidnih zaviralcev polimeraze in zaviralcev področja NS5A in njihove kombinacije, brez interferona in bodisi skupaj z ribavirinom bodisi brez njega (preglednica 2) pa je omogočil, da se uspeh zdravljenja približuje 100 %. Ob tem pa je tovrstno zdravljenje tudi precej krajše (8 do 12 tednov), varno (največkrat le utrujenost, glavobol) in bolniku prijazno (vsa zdravila so za peroralno uporabo) ter primerno tudi za t. i. posebne skupine bolnikov (bolniki s HIV/aidsom, s kronično boleznijo ledvic, z zunajjetrnimi manifestacijami okužbe, z dekompenzirano jetrno cirozo, s ponovitvijo bolezni v presajenih jetrih), žal pa ne za otroke, mlajše od 12 let (17, 18). Problem lahko predstavljajo součinkovanja protivirusnih zdravil s temeljnimi zdravili, ki jih bolnik redno prejema zaradi

Preglednica 2. Pregled na virus neposredno delujočih učinkovin za zdravljenje hepatitisa C (2).

Table 2. Overview of direct acting antiviral drugs for hepatitis C treatment (2).

Učinkovina	Način delovanja	Odmerek
Sofosbuvir	Nukleotidni zaviralec polimeraze NS5B	400 mg dnevno (1 odmerek)
Sofosbuvir+ledipasvir	Nukleotidni zaviralec polimeraze NS5B +zaviralec NS5A	400/90 mg dnevno (1 odmerek)
Daclatasvir	Zaviralec NS5A	60 md dnevno (1 odmerek)
Paritaprevir/ritonavir+ombitasvir	Zaviralec proteaze NS3/4A +zaviralec NS5A	50/75/12,5 mg dnevno (1 odmerek)
Dasabuvir	Nenukleozidni zaviralec polimeraze NS5B	250 mg dnevno (2 odmerka)
Elbasvir+grazoprevir	Zaviralec NS5A+zaviralec proteaze NS3/4A	50/100 mg dnevno (1 odmerek)
Glecaprevir+pibrentasvir	Zaviralec proteaze NS3/4A+zaviralec NS5A	100/40 mg dnevno (1 odmerek-3 tablete)
Sofosbuvir+velpatasvir	Nukleotidni zaviralec polimeraze NS5B+zaviralec NS5A	400/100mg dnevno (1 odmerek)
Sofosbuvir+velpatasvir+voksilaprevir	Nukleotidni zaviralec polimeraze NS5B+zaviralec NS5A+zaviralec proteaze NS3/4A	400/100/100 mg dnevno (1 odmerek)

NS = angl. non-structural. Označuje področja genoma virusa hepatitisa C z zapisom za sedem nestrukturnih beljakovin za podvojevanje virusnega genoma in cepitev virusnega poliproteina (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). Na virus neposredno delujoče učinkovine zavirajo proteazo NS3/4A, polimerazo NS5B in področje NS5A.

kroničnih bolezni in jih je zato v času zdravljenja hepatitisa C potrebno ustrezno prilagoditi. Pojavljajo se že mutantrni sevi HCV, odporni proti določenim DAAs (17).

Zdravljenje je uspešno, če se virus odstrani iz krvi (HCV RNK pod zaznavno ravno) in ga ne moremo zaznati še tri oz. šest mesecev po zaključku zdravljenja (trajni virološki odziv). Na uspešnost zdravljenja vplivajo različni dejavniki s strani gostitelja (stadij fibroze) in s strani virusa (genotip). Pri bolnikih z življenjogrožajočo cirozo jeter in z rakom na jetrih se z določenimi omejitvami lahko odločimo za presaditev jeter.

Z zdravljenjem akutne okužbe z DAAs pri večini bolnikov preprečimo, da bi okužba prešla v kronično obliko (17).

Sofosbuvir je prvi iz razreda nukleotidnih zaviralcev NS5B polimeraze, učinkovit proti vsem genotipom HCV, ki ga uporabljamo v kombinaciji z drugimi DDAs (ledipasvir, velpatasvir, voksilaprevir), brez interferona alfa. Ne presnavlja se preko citokroma P450, transport poteka preko glikoproteina P. Večinoma se izloča skozi ledvica v obliki defosforiliranega nukleozidnega presnovka. Najpogostejša neželena učinka sta utrujenost in glavobol (17).

Ledipasvir sodi v prvo generacijo zaviralcev NS5A in je učinkovit proti genotipoma HCV 1 in 4. Uporabljamo ga le v kombinaciji s sofosbuvrom. Izloča se z žolčem v nespremenjeni obliki. Najpogostejša neželena učinka kombinacije obeh učinkovin sta utrujenost in glavobol (17).

Daclatasvir je zelo selektiven zaviralec NS5A, ki je učinkovit proti vsem genotipom HCV in ga lahko kombiniramo z drugimi DAAs (sofosbuvir). Je substrat CYP3A4 ter substrat in zaviralec glikoproteina P. Izloča se z blatom. Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost, glavobol in siljenje na bruhanje (17).

Paritaprevir z ritonavrirom, ombitasvir in dasabuvir je fiksna kombinacija DAAs za zdravljenje bolnikov z genotipom HCV 1, brez dasabuvira pa bolnikov z genotipom HCV 4. Paritaprevir sodi v drugi val prve generacije zaviralcev proteaze NS3/4A, ki se presnavlja preko CYP3A4 in ga zato dajemo vedno skupaj z majhnim odmerkom zaviralca CYP3A4 ritonavrirom. Ombitasvir je zaviralec NS5A prve generacije. Dasabuvir je ne-nukleozidni zaviralec od RNK odvisne RNK polimeraze NS5B. Paritaprevir in ombitasvir se izločata večinoma z blatom, dasabuvir pa se presnavlja v jetrih in izloča z žolčem. Najpogostejše poročana neželena učinka kombinacije sta utrujenost in siljenje na bruhanje (17).

Kombinacija elbasvira (zaviralec NS5A) in grazoprevira (zaviralec proteaze NS3) se uporablja za zdravljenje bolnikov z genotipoma HCV 1 in 4. Kombinacija se uporablja brez ribavirina, predviden čas zdravljenja pa je 12 tednov, le v primerih okužbe z genotipoma 1a in 4 jo ob visoki viremiji predpisujemo skupaj z ribavirinom za 16 tednov (17).

Proti vsem genotipom HCV (pangenotipsko) učinkujeta kombinaciji sofosbuvira z velpatasvirom (zaviralec NS5A) ter kombinacija glecaprevira (zaviralec proteaze NS3/4A) s pibrentasvirom (zaviralec NS5A) (19-21). Slednja ne vključuje ribavirina in omogoča 8-tedensko zdravljenje, razen pri bolnikih s cirozo, končno odpovedjo delovanja ledvic ter predhodno z DAAs neuspešno zdravljenih bolnikov – ti potrebujejo 12-tedenski režim zdravljenja. Hkratno dajanje te kombinacije z zaviralci protonske črpalke ni priporočljivo, pozornost pa je potrebna tudi pri uporabi antilipemikov, saj so nekateri celo kontraindicirani (17). Zdravljenje s kombinacijo sofosbuvir/velpatasvir traja 12 tednov in je primerno za predhodno neuspešno zdravljenje bolnike, pri katerih so se pojavili sevi HCV, odporni proti predhodnim DAAs. Kombinacija pa ni primerna za bolnike s cirozo, okužene z genotipom 3. Kombinacija lahko součinkuje drugimi temeljnimi zdravili: hkratno dajanje z zaviralci protonske črpalke ni priporočljivo, posebna pozornost je potrebna pri hkratni uporabi amiodarona, določeni antikonvulzivi pa so kontraindicirani (22).

Kombinacijo sofosbuvira z velpatasvirom in dodanim voksilaprevirom uporabljamo za t. i. reševalno zdravljenje, saj združuje tri učinkovine z neposrednim delovanjem na HCV preko različnih mehanizmov delovanja v življenjskem krogu HCV. Deluje pangenotipsko in je izredno učinkovita pri predhodno z DAAs neuspešno zdravljenih bolnikov. Uporablja se brez ribavirina in omogoča tudi 8-tedenski režim zdravljenja.

Slaba stran vseh DAAs je visoka cena, ki predstavlja pomemben problem v vseh, tudi ekonomsko bogatih evropskih državah. V prehodnem obdobju je vsaka izmed evropskih držav individualno pristopila k reševanju tega problema in postavila omejitvene kriterije za njihovo uporabo. V letu 2018 so bili le-ti v večini evropskih držav ukinjeni.

6.1 HEPATITIS C V SLOVENIJI

V Sloveniji pojavnost okužbe s HCV ocenjujejo na 0,3 %. Leta 2017 je bilo prijavljenih le 111 primerov kroničnega hepatitisa C, vendar so uradni podatki najverjetneje podcenjeni (13). Raziskava značilnosti znano okuženih s HCV v Sloveniji je pokazala, da največji delež s HCV okuženih oseb navaja intravensko uporabo drog kot način okužbe (61 %), v zadnjih sedmih letih pa 8 % novoodkritih navaja razne zdravstvene posege, 80 % med njimi prejetje transfuzije krvi pred letom 1993 (23).

K zdravljenju bolnikov s hepatitisom C smo pristopili kompleksno že leta 1997 z ustanovitvijo interdisciplinarne sku-

pine specialistov za to področje in s postavitvijo temeljev klinične obravnave bolnikov (24) in nacionalne strategije obvladovanja hepatitisa C (25). Tega smo se lotili eni prvih v svetu, saj SZO šele v zadnjih letih spodbuja države članice k sprejetju nacionalnih strategij. Leta 2007 smo ustanovili nacionalno mrežo za zdravljenje hepatitisa C pri uporabnikih prepovedanih drog, ki povezuje 18 centrov za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog (CPZOPD) in pet centrov za zdravljenje virusnega hepatitisa. Gre za unikatni model v svetu, ki služi kot primer dobre prakse Evropskemu centru za nadzor nad drogami (*angl. European Monitoring Center for drugs and Drug Addiction, okr. EMCDDA*) (26).

V Sloveniji imamo od leta 2014 na voljo DAAs za zdravljenje bolnikov, okuženih z genotipoma HCV 1 in 4, od leta 2017 pa tudi za okužene z genotipoma HCV 2 in 3 oziroma vse pangenotipske kombinacije. Raziskava učinkovitosti zdravljenja v letih 2015–2017 je pokazala 97-odstotno ozdravitev, delež pa je bil enak tudi v skupini oseb, ki uporabljajo droge.

Z več kot dvajsetletno strategijo obvladovanja okužbe s HCV in skrbno načrtovanim zdravljenjem okuženih nam je v Sloveniji že uspelo povsem izkoreniniti HCV v skupini hemofilikov, bolnikov na hemodializi, bolnikov z znano dekompenzirano cirozo ter tistih s presajenimi organi in okuženih s HIV. Pospešeno se lotevamo eliminacije v skupini uporabnikov prepovedanih drog, tako pri tistih v programih nadomestnega zdravljenja, kot tudi pri uporabnikih nizkopražnih programov in ljudi na prestajanju kazni zapor.

7 ZAKLJUČEK

Živimo v času izjemnih preventivnih, diagnostičnih in terapevtskih možnosti za obvladovanje virusnih hepatitisov, hepatitis C pa je edini, ki ga lahko povsem pozdravimo. Svetovna zdravstvena organizacija zato spodbuja eliminacijo virusnih hepatitisov kot javnozdravstvenega problema do leta 2030. Če bomo v prihodnje močno izboljšali stopnjo odkrivanja okuženih in še dosledneje izvajali ukrepe za preprečevanje okužbe, predvsem pa zdravili in pozdravili vse okužene s HCV, lahko pričakujemo, da bodo primeri okuženih z virusi hepatitisa v Sloveniji postali prava redkost.

8 LITERATURA

1. World Health Organisation. Global hepatitis report, 2017. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255017/1/WHO-HIV-2017.06-eng.pdf>.
2. Matičič M. Virusni hepatitis. In: Tomažič J, Strle F, eds. *Infekcijske bolezni*. 2nd ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 350–69.
3. World Health Organisation. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. June 2016. Available from: who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1.
4. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370–98.
5. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167–85.
6. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44:16–34.
7. Lampertico P, Soffredini R, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV, Margariti E, et al. Four years of tenofovir monotherapy for NUC naïve field practice European patients suppresses HBV replication in most patients with a favorable renal safety profile but does not prevent HCC in patients with or without cirrhosis. *Hepatology* 2013; 58: 647–705.
8. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang W-L, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:196–206.
9. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg- positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:185–95.
10. Maggi P, Montinaro V, Leone A, Fasano M, Volpe A, Bellacosa C, et al. Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by HBV-related chronic hepatitis: A longitudinal study. *J Antimicrob Chemother* 2014; 70: 1150–4.
11. Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis* 2014; 211: 1–9.
12. Custodio JM, Fordyce M, Garner W, Vimal M, Ling KH, Kearney BP, et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir alafenamide in HIV-uninfected subjects with severe renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 5135–40.
13. Nacionalni inštitut za javno zdravje Republike Slovenije. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2017. Poročilo. Available from: <http://www.nijz.si/sl/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-porocila>.
14. Kmet Lunaček N. Epidemiološke, klinične in virološke značilnosti bolnikov s kronično okužbo z virusom hepatitisa B v Sloveniji.

Doktorska disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 2017. p. 45-6.

15. Matičič M, Poljak M. Slovenske nacionalne usmeritve za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B pri bolnikih, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 599-608.
16. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420.
17. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on hepatitis C treatment 2018. *J Hepatol* 2018; 69: 461-511.
18. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.
19. Gane E, Poordad F, Wang S, et al. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 151: 651-9.e1.
20. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology* 2017; 66: 389-97.
21. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *NEJM* 2015; 373: 2599-607.
22. Bourliere M, Gordon SC, Flamm CL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017; 376: 2134-46.
23. Gregorčič S. Opredelitev demografskih, epidemioloških in viroloških značilnosti pri na virus hepatitisa C pozitivnih osebah v Sloveniji v obdobju 2008-2014. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 2016. p. 28-9.
24. Matičič M, Brinovec V, Lešničar G, Vidmar L, Meglič-Volkar J. Hepatitis C v Sloveniji. *ISIS* 1999; 8: 49-51.
25. Matičič M, Kastelic A. Nacionalne usmeritve obvladovanja okužbe z virusom hepatitisa C pri uživalcih drog v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 529-39.
26. Matičič M. A national multidisciplinary healthcare network for treatment of hepatitis C in people who inject drugs in Slovenia. *BMC Infect Dis* 2014; 14 Suppl 6: S6.

