



Acta

Medica



Croatica

Vol. 67 2013.  
Broj 4  
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 67 (4)  
261-392 (2013)  
ISSN 1330-0164

# ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE  
Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,  
Praška 2/III  
10000 Zagreb  
Croatia

*Urednik – Editor-in-Chief*  
**NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ**

*Gošća-urednica – Guest Editor*  
**ADRIANA VINCE**

*Tajnik – Editorial Assistant*  
**ILIJA KUZMAN**

*Tehnička urednica – Editor*  
**DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK**

*Urednički odbor – Section Editors*  
**Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Petar Kes, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince**

*Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council*  
**JASNA LIPOZENČIĆ**

*Urednički savjet – Editorial Council*  
**Mladen Belicza (Zagreb), Eugenija Cividini (Zagreb), Theodor Dürriegl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb), Hans Georg Fassbender (Mainz), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Luka Kovačić (Zagreb), Jan Murker (München), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Željko Reiner (Zagreb), Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), Pietro Vajlo (Napoli), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)**

*Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board*  
**ACTA MEDICA CROATICA**  
**Akademija medicinskih znanosti Hrvatske**  
**Praška 2/III**  
**10000 Zagreb, Hrvatska**  
**Tel/fax: +385 1 46 40 586; E-mail: amzh@zg.t-com.hr**

Časopis se tiska pet puta godišnje. Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 350,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na broj računa 2360000-1101481831. Pretplata u inozemstvu iznosi protivrijednost US \$ 150.- koju treba uplatiti na račun Privredna banka Zagreb, d.d. No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (za Acta Medica Croatica).

The Journal is published five times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription in the country for institutions 350.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account "Privredna banka Zagreb, d.d." No. 703109982800-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (for Acta Medica Croatica).

*Lektor – Language Editor*  
**Antonija Redovniković**

*Omotna stranica – Cover design*  
**Ivan Picelj**

*Tisak – Printed by*  
**ABF Group, 10000 Zagreb, Croatia**  
Tiska se u 500 primjeraka – Printed in 500 copies

Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske  
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science, Education and Sports of the Republic of Croatia

## VIRUSNI HEPATITIS HRVATSKA KONSENZUS KONFERENCIJA 2013.

ADRIANA VINCE, IRENA HRSTIĆ<sup>1</sup>, JOSIP BEGOVAC, NIKOLA BRADARIĆ<sup>2</sup>, VESNA ČOLIĆ-CVRLJE<sup>3</sup>, MARKO DUVNJAK<sup>4</sup>, OKTAVIJA ĐAKOVIĆ RODE, TAJANA FILIPEC KANIŽAJ<sup>3</sup>, IVICA GRGUREVIĆ<sup>5</sup>, ALEMKA JAKLIN KEKEZ<sup>6</sup>, BERNARD KAIĆ<sup>7</sup>, PETAR KES<sup>8</sup>, IVAN KURELAC, SANDRA MILIĆ<sup>9</sup>, MIRO MOROVIĆ<sup>10</sup>, ANNA MRZLJAK<sup>3</sup>, RAJKO OSTOJIĆ<sup>11</sup>, MARIO POLJAK<sup>12</sup>, JASNA SLAVIČEK<sup>13</sup>, MARTINA SMOLIĆ<sup>14</sup>, DAVOR ŠTIMAC<sup>9</sup>, ALEKSANDAR VČEV<sup>15</sup>, BORIS VUCELIĆ<sup>11</sup> i SNJEŽANA ŽIDOVEC LEPEJ

*Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb; <sup>1</sup>Opća bolnica Pula, Djelatnost za unutarnje bolesti, Odjel gastroenterologije, Pula; <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Split, Klinika za infektologiju, Split; <sup>3</sup>KB "Merkur", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, <sup>4</sup>Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb; <sup>5</sup>KB Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb; <sup>6</sup>Klinika za dječje bolesti Zagreb, Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Zagreb; <sup>7</sup>Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb; <sup>8</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb; <sup>9</sup>KBC Rijeka, Klinika za internu medicinu, Zavod za gastroenterologiju, Rijeka; <sup>10</sup>Opća bolnica Zadar, Odjel za infektologiju, Zadar; <sup>11</sup>KBC Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb; <sup>12</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Ljubljani, Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Ljubljana, Slovenija; <sup>13</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Odjel za dječju nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb; Sveučilište J. J. Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek, <sup>14</sup>Katedra za farmakologiju; <sup>15</sup>KBC Osijek, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Osijek, Hrvatska*

Hrvatske konsenzus konferencije o virusnim hepatitisima održane su 2005. i 2009. g. (1). S obzirom na brojne nove spoznaje o epidemiologiji, dijagnostici i liječenju virusnih hepatitisima (poglavito kroničnog hepatitis C genotipa 1) u protekle četiri godine, 28. veljače 2013. g. održana je nova Hrvatska konsenzus konferencija o virusnim hepatitisima u Zagrebu. Sažeti tekst ove Hrvatske konsenzus konferencije o virusnim hepatitisima sadrži prikaz novih spoznaja o epidemiologiji virusnih hepatitisima, serološkoj i molekularnoj dijagnostici virusnih hepatitisima, određivanju polimorfizma promotora gena za IL-28, procjeni stadija fibroze, algoritmu dijagnostičkog praćenja bolesnika, liječenju kroničnog hepatitis C (genotipovi 1-6) i hepatitis B, liječenju specijalnih populacija (djeca, bolesnici na dijalizi, bolesnici liječeni transplantacijom, osobe s HIV/HCV koinfekcijom) i nuspojavama liječenja.

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Adriana Vince, dr. med.  
Zavod za virusni hepatitis  
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: avince@bfm.hr

### 1. EPIDEMIOLOGIJA VIRUSNIH HEPATITISA

Procjenjuje se da je 30 % stanovništva Zemlje (oko dvije milijarde osoba) bilo u kontaktu s HBV, a da je više od 360 milijuna ljudi kronično inficirano virusom hepatitis B. Hrvatska je zemlja niske prevalencije hepatitis B (<2 % stanovništva nositelji su HBsAg). Incidenција akutnog hepatitis B u Hrvatskoj je u posljednje tri godine manje od sto novootkrivenih slučajeva godišnje (najveći pad incidencije uočen je u adolescenata

i mladih odraslih osoba). Sličan trend pokazuje kretanje incidencije novootkrivenih HBsAg pozitivnih osoba (asimptomatskih vironoša i kronično oboljelih) (2). Na temelju podataka o seroprevalenciji HBsAg u različitim podskupinama stanovništva procjenjujemo da je u Hrvatskoj oko 20.000 do 30.000 stanovnika kronično zaraženo HBV-om. Uvođenje cijepljenja protiv hepatitis B u preadolescentnu dob prije 14 godina dovelo je do smanjenja incidencije i prevalencije hepatitis B u općoj populaciji, a najizrazitiji pad incidencije i preva-

lencije uočen je upravo u dobnim skupinama koje su obuhvaćene cijepljenjem, tj. u osoba koje sada imaju 15 do 25 godina.

Hepatitis D javlja se samo u osoba zaraženih virusom hepatitisa B no u Hrvatskoj nema prijavljenih slučajeva te bolesti.

Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da je oko 1 % stanovništva svijeta zaraženo virusom hepatitisa C. Hrvatska je zemlja niske prevalencije (manje od 2 % stanovnika ima anti-HCV protutijela). Prevalencija anti-HCV protutijela u intravenskih korisnika droga iz Hrvatske kreće se u većini istraživanja od 30 % do 50 % (3,4). Incidencija novootkrivenih anti-HCV pozitivnih osoba u Hrvatskoj je u razdoblju od 2000. do 2007. godine bila relativno stabilna s oko 400 prijava godišnje, a nakon 2008. godine dolazi do postupnog pada broja prijava. Na temelju podataka o seroprevalenciji anti-HCV protutijela u različitim podskupinama stanovništva, procjenjujemo da je u Hrvatskoj između 35.000 i 45.000 stanovnika kronično zaraženo HCV-om.

U Hrvatskoj u zadnjem petogodišnjem razdoblju u prosjeku ima dvadeset prijava hepatitisa A godišnje, a prevalencija anti-HAV protutijela u odraslog stanovništva iznosi oko 40 % (5).

U Hrvatskoj se godišnje prijavi nekoliko sporadičnih slučajeva hepatitisa E, uglavnom u osoba koje profesionalno dolaze u kontakt sa svinjama ili povratnika iz endemskih krajeva.

## 2. DIJAGNOSTIKA VIRUSNIH HEPATITISA

### 2.1. Serološka i molekularna dijagnostika virusnih hepatitisa

Dijagnostika akutnog i kroničnog hepatitisa B (KHB) započinje određivanjem HBsAg, anti-HBc i anti-HBs, dok ostale serološke biljege hepatitisa B treba određivati tek u drugom koraku, ako su nalazi HBsAg i/ili anti-HBc pozitivni (6,7). Pozitivan nalaz samo na anti-HBc potrebno je obvezno nadopuniti određivanjem HBV DNK.

U posljednje dvije godine pojavile su se nove indikacije samo za kvantifikaciju HBsAg (u IU/mL seruma/plazme) (8). Kvantifikacija HBsAg treba se koristiti komplementarno s određivanjem viremije za dvije indikacije: (i) razlikovanje statusa inaktivnog nositelja HBsAg od aktivnog kroničnog HBeAg-negativnog hepatitisa B u bolesnika s koncentracijom HBV DNK <2.000 IU/mL te za (ii) praćenje tijeka liječenja KHB s PEG IFN- $\alpha$ 2.

Metoda PCR-a u stvarnom vremenu ostaje i dalje metoda izbora za detekciju i kvantifikaciju HBV DNK (7). Za potrebe određivanja rezistencije HBV-a na antivirusne lijekove preporučuju se metoda sekvenciranja nukleinskih kiselina i standardizirani testovi na principu kombinacije PCR-a i reverzne hibridizacije uz analizu minimalne skupine mutacija (M204V/I, L180M, A181T/V, N236T, I169T, V173L, M250V, T184G i S202I/G). Genotipizacija HBV-a ne preporučuje se kao obvezni dio preterapijske obrade bolesnika (9).

Testiranje za HCV započinje određivanjem specifičnih protutijela probirnim enzimskim imunotestovima ili brzim tzv. *point-of-care* (POC) testovima koji omogućuju dijagnostiku HCV infekcije izvan standardnih zdravstvenih ustanova (10). Sve osobe s pozitivnim probirnim anti-HCV testom treba testirati na prisutnost HCV RNK ili antigena virusne kapside. Potvrđene anti-HCV testove treba koristiti samo kao dodatne testove koji će potvrditi ili isključiti značenje reaktivnih rezultata probirnih enzimskih imunotestova u osoba koje su HCV RNK negativne.

Metoda PCR-a u stvarnom vremenu za detekciju i kvantifikaciju HCV RNK ostaje metoda izbora za određivanje virusne kinetike tijekom liječenja kroničnog hepatitisa C (KHC) (7,11). U bolesnika liječenih inhibitorima proteaze kod kojih se primjenjuje individualni pristup liječenju, određivanje virusne kinetike temelji se na molekularnim testovima s LLOQ  $\leq$ 25 IU/mL i LLOD u rasponu od 10-15 IU/mL (11). S obzirom na jednostavniju interpretaciju rezultata, u praćenju virusne kinetike tijekom trojne terapije preporučuje se korištenje molekularnih testova s identičnim LLOD i LLOQ.

Određivanje rezistencije HCV-a na inhibitore proteaze metodom sekvenciranja gena za NS3/4A proteazu za sada nije dio obveznog dijagnostičkog praćenja bolesnika liječenih trojnom terapijom, jer dokaz rezistentnih kvazispicijesa ne utječe na algoritam liječenja (12).

Također, za sada ne postoje dostatni dokazi o potrebi uvođenja subtipizacije HCV-a u obveznu preterapijsku obradu bolesnika s KHC.

### 2.2. Određivanje polimorfizma promotora gena za IL-28B

Interleukin-28B (IL-28) ili interferon-lambda 3 (IFN- $\lambda$ 3) je citokin koji se, zajedno s IL-29 (IFN- $\lambda$ 1) i IL-28A (IFN- $\lambda$ 2) ubraja u IFN tipa III tj. IFN- $\lambda$  (13). Četiri neovisna genomska istraživanja pokazala su značajnu povezanost između prisutnosti SNP-a rs12979860 i rs809917 koji se nalaze u blizini gena za

IL-28B i učestalosti spontane eliminacije virusa te ishoda liječenja KHC s PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirinom (14). Genotip IL-28 (posebice CC genotip SNP-a rs12979860) je važan prediktor postizanja SVR-a tijekom dvojne i trojne terapije KHC te važan prediktor virusne kinetike u bolesnika liječenih RGT-om (individualni pristup liječenju) (14,15). Stoga se genotipizacija IL-28B preporučuje u preterapijskoj obradi bolesnika s KHC.

Genotip IL-28B posebno je značajan dijagnostički parametar u terapijski-naivnih bolesnika s KHC prilikom dvojbe dvojnja vs. trojna terapija. U slučaju dokaza T/T genotipa te u bolesnika sa C/C genotipom i cirozom, visokom koncentracijom HCV RNK i drugim čimbenicima slabog odaziva na terapiju preporučuje se trojna terapija (16). Biološka i klinička značajnost genotipa IL-28B dokazana je i u bolesnika s HIV/HCV koinfekcijom (17).

### 2.3. Procjena stadija fibroze

Zbog značajne prognostičke vrijednosti u svih se bolesnika u preterapijskoj obradi preporuča određivanje stadija fibroze, za što se mogu koristiti biopsija jetre ili neinvazivne metode. Biopsija jetre ima smisla ako će njen rezultat utjecati na daljnji postupak s bolesnikom bilo da pomaže u procjeni omjera koristi i rizika, te modaliteta antivirusne terapije ili služi za definiranje prognoze. Stoga se smatra da biopsija jetre nije potrebna u bolesnika u kojih je izgledan visok postotak eradicacije virusa što se posebno odnosi na KHC bolesnike s G2 i G3 infekcijom odnosno KHC G1 naivne bolesnike u slučaju planiranja liječenja trojnom terapijom.

U neinvazivnoj dijagnostici stadija fibroze preporuča se kombinacija elastografije i jedne od seroloških metoda. Od seroloških metoda najviše su evaluirane APRI i Fibrotest, a od fizikalnih metoda tranzijentna elastografija (TE). U slučaju nepodudarnih nalaza treba učiniti biopsiju jetre ako će rezultat utjecati na daljnji postupak s bolesnikom. Nalaz TE može se smatrati pouzdanim kod bolesnika s vrijednostima ALT povišenim do 3 x iznad granice normale (18,19).

Prijelomne elastografske vrijednosti u KHC za stadij  $F \geq 2 = 7,6$  kPa, za  $F \geq 3 = 10,9$  kPa i za  $F4$  (ciroza) = 15,3 kPa. U KHB prijelomne elastografske vrijednosti su ove:  $F \geq 2 = 7,0$  kPa, za  $F \geq 3 = 8,2$  kPa i za  $F4$  (ciroza) = 11,3 kPa (20).

Ostale elastografske metode (ARFI i SWE) će vjerojatno imati sličnu pouzdanost kao i TE no potrebno je pričekati rezultate većih studija koje su u tijeku.

### 3. PRAĆENJE BOLESNIKA S VIRUSNIM HEPATITISOM

Sve bolesnike s kroničnim virusnim hepatitisom, i KHC i KHB, neophodno je redovito pratiti u pre-terapijskom, terapijskom, ali i post-terapijskom razdoblju.

Kliničko praćenje u pre-terapijskom razdoblju obuhvaća manju skupinu bolesnika bez indikacije za početak liječenja bilo zbog nezadovoljenih kriterija za početak liječenja (primjerice viremija  $< 2.000$  IU/mL u KHB bolesnika) ili dogovorna odgoda početka liječenja (primjerice niska fibroza, F1 u KHC bolesnika). U tih se bolesnika preporuča biokemijsko i molekularno praćenje u 6-mjesečnim intervalima te jednogodišnja evaluacija fibroze neinvazivnim metodama.

Terapijsko praćenje bolesnika podrazumijeva biokemijsku (ALT) i molekularnu procjenu učinka liječenja kao i pojavu te klasifikaciju nuspojava. U KHC bolesnika ALT i HCV RNK potrebno je odrediti u nekoliko vremenskih točaka: prije terapije, nakon 4, 12 i 24 tjedna liječenja, na kraju liječenja te 6 mjeseci nakon završenog liječenja. KHB bolesnici prate se biokemijskim (ALT), serološkim i molekularnim testovima. Tijekom i nakon liječenja pegiliranim interferonom u 6-mjesečnim intervalima potrebno je određivanje HBeAg i anti-HBe (za HBeAg pozitivne) te razine HBsAg i HBV DNK (za obje podskupine KHB bolesnika) (21). U pojedina u kojih je HBsAg nemjerljiv potrebno je određivanje anti-HBs u 6-mjesečnim intervalima. Bolesnici liječeni analogima nukleoz(t)ida moraju biti praćeni istim serološkim i molekularnim testovima ali tijekom cijelog razdoblja liječenja: serološki u 6-mjesečnim, a molekularno u 3-mjesečnim intervalima.

S ciljem poboljšanja vjerodostojnosti ali i tumačenja rezultata molekularne virološke dijagnostike preporučke su da se za svakog bolesnika dijagnostika provodi istim testom i po mogućnosti u istom laboratoriju (22).

KHC i KHB bolesnike u stadiju ciroze jetre potrebno je kontinuirano nadzirati s ciljem pravodobne procjene dekompenzacije osnovne bolesti ili razvoja hepatocelularnog karcinoma (HCC). Alfa-feto protein (AFP) i ultrazvuk jetre poželjno je kontrolirati u 6-mjesečnim intervalima od visoko ekspertnog dijagnostičara (radiologa ehosonografičara i/ili gastroenterologa ehosonografičara) u dijagnostičkom centru visokog volumena ultrazvučnih pregleda. Sve suspektne promjene parenhima jetre potrebno je nadopuniti drugom slikovnom dijagnostikom (MSCT, MR).

## 4. LIJEČENJE VIRUSNIH HEPATITISA

### 4.1. Hepatitis B

Indikacijsko područje kao i terapijski protokoli u liječenju bolesnika s KHB nisu se bitnije mijenjali. Liječenje se i nadalje preporuča (9, 23-26):

- bolesnicima s fulminantnim oblikom akutnog hepatitisa B koji čekaju transplantaciju jetre
- bolesnicima s KHB: HBeAg pozitivnim i HBeAg negativnim u slučaju viremije >2.000 IU/mL. Bolesnike s ikteričnim "flare up-om" treba liječiti odmah analogima nukleot(z)ida
- bolesnicima s kompenziranom cirozom jetre
- bolesnicima s dekompenziranom cirozom jetre (antivirusna terapija je potrebna neovisno o visini viremije)
- bolesnicima s transplantiranom jetrom s ciljem prevencije reinfekcije HBV-a
- bolesnicima s dokazanim reinfekcijom nakon transplantacije jetre
- zdravstvenim radnicima s blagim KHB
- osoba s blagim KHB u zatvorenim ustanovama (za mentalno zaostale osobe)
- osobama s ekstrahepatičnim HBV manifestacijama
- bolesnicima s HIV koinfekcijom
- bolesnicima s HCV koinfekcijom
- bolesnicima s HDV koinfekcijom
- bolesnicima na hemodijalizi i bolesnicima s transplantiranim bubregom
- bolesnicima na imunosupresivnoj terapiji i kemoterapiji
- djeci s KHB
- trudnicama s KHB: za vrijeme trudnoće kontraindiciran je standardni i pegilirani interferon alfa. Obavezan je razgovor s trudnicom o sigurnosti terapije za vrijeme trudnoće. Žene koje planiraju trudnoću odmah a nemaju uznapredovalu cirozu trebaju odgoditi terapiju dok ne rode. Zbog rizika "flare up-a"

potrebno je pažljivije praćenje žena koje za vrijeme trudnoće nisu liječene kao i u žena kod kojih je terapija prekinuta iz bilo kojih razloga za vrijeme trudnoće ili rano nakon poroda

- bolesnicima s HCC-om
- bolesnicima s rezistencijom na lijekove: ponajprije provjeriti suradljivost zatim učiniti test rezistencije koji dokazuje virusne mutante.

Cilj terapije KHB je postići trajnu supresiju virusne replikacije i tako spriječiti progresiju bolesti prema cirozi i HCC-u. Terapija izbora su pegilirani interferon alfa-2a ili lijekovi s visokom genetskom barijerom za nastanak rezistencije (entekavir i tenofovir). Trajanje terapije je 48 tjedana za pegilirani interferon alfa-2a, odnosno doživotno kod primjene nukleot(z)id analoga, odnosno do anti-HBs serokonverzije, odnosno 6-12 mjeseci nakon HBeAg/anti HBe serokonverzije. S obzirom na nemogućnost potpune eradikacije HBV i na njegov visoki onkogeni potencijal koji se zadržava u određenoj mjeri i u slučaju nestanka HBsAg, sve bolesnike treba trajno kontrolirati i nakon završene terapije (27).

### 4.2. Hepatitis C

Indikacijsko područje bolesnika s kroničnim hepatitisom C (KHC) nije se bitnije mijenjalo u odnosu na smjernice Hrvatske konsenzus konferencije 2009.

- a) Terapija se preporuča za bolesnike:
- 1) s akutnom infekcijom;
  - 2) s povišenim vrijednostima ALT-a;
  - 3) s normalnim vrijednostima ALT-a i F<sub>≥2</sub> (META-VIR) ili ekvivalent neinvazivne metode procjene fibroze;
  - 4) ranijih nonrespondera i relapsa G1;
  - 5) s kompenziranom cirozom jetre te
  - 6) na programu kronične hemodijalize.

Tablica 1.

Pojmovi u praćenju virusološkog odgovora tijekom liječenja kroničnog hepatitisa C

Naziv	Virusološko značenje
Relaps	HCV RNK nedetektabilna na kraju liječenja, pozitivna 6 mjeseci po završetku liječenja
Parcijalni odgovor (partial response)	HCV RNK snižena >2 log <sub>10</sub> nakon 12 tjedana, pozitivna nakon 6 mjeseci terapije ili na kraju terapije
Null-response	HCV RNK snižena za manje od 2 log <sub>10</sub> nakon 12 tjedana terapije
EVR (early viral response)	Nedetektabilna HCV RNK nakon 12 tjedana liječenja
RVR (rapid viral response)	Nedetektabilna HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja
eRVR (extended rapid viral response)	Nedetektabilna HCV RNK nakon 4 i 12 tjedana liječenja
EVR (early viral response)	Nedetektabilna HCV RNK nakon 12 tjedana liječenja
DVR (delayed viral response)	Detektabilna HCV RNK nakon 12 tjedana liječenja, nedetektabilna nakon 24 tjedna liječenja
ETR (end of treatment response)	Nedetektabilna HCV RNK na kraju liječenja
eSVR (early sustained viral response)	Nedetektabilna HCV RNK 12 tjedana po završetku liječenja

b) Terapija dolazi u obzir za bolesnike:

- 1) s teškim ekstrahepatičnim manifestacijama HCV infekcije;
- 2) s HBV koinfekcijom;
- 3) s HIV koinfekcijom;
- 4) nakon minimalno 6 mjeseci apstinencije od alkohola ili intravenske primjene opojnih droga s/bez supstitucijske terapije te
- 5) s transplantiranom jetrom

c) Terapija se ne preporuča u bolesnika:

- 1) s fulminantnim hepatitisom;
- 2) s normalnim ALT-om bez prisutne fibroze;
- 3) s transplantiranim bubregom te
- 4) trudnica.

#### 4.2.1. Akutni hepatitis C

Liječenje se provodi pegiliranim interferonom alfa-2a/2b u trajanju 24 tjedna ako je HCV RNK detektabilna u serumu dulje od 12 tjedana od početka bolesti (prve pojave povišenih vrijednosti aminotransferaza).

#### 4.2.2. Kronični hepatitis C genotip 1 (KHC G1)

Bitne promjene u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C prema smjernicama iz 2009. odnose se na bolesnike s genotipom 1, gdje je došlo do registracije novih lijekova, tzv. inhibitora proteaza prve generacije *boceprevira* i *telaprevira* koji se sada primjenjuju u kombinaciji s pegiliranim interferonom alfa2a/2b i ribavirinom (28-33).

##### 4.2.2.1. Liječenje naivnih bolesnika s KHC G1

Liječenje naivnih KHC G1 bolesnika obvezno se temelji na analizi stadija fibroze (biopsija ili elastografija), genotipu IL-28 (polimorfizam rs12979860), brzom virološkom odgovoru (RVR) i dobi bolesnika.

- a. U bolesnika sa F1 (Metavir) preporučuje se dvojnna terapija s PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirinom ili pričekati učinkovitije lijekove.
- b. U bolesnika sa F2 preporuča se liječenje dvojnno terapijom tj. kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2a/2b i ribavirina. Međutim, u bolesnika s kombinacijom nepovoljnih prediktora za ishod liječenja (>40 godina, non-CC genotip za IL-28B i bez RVR-a) preporuča se nastavak liječenja trojnom terapijom, tj. kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2a/2b, ribavirina i inhibitora proteaze (*boceprevir* ili *telaprevir*).
- c. U bolesnika sa F3 i F4 preporuča se trojna terapija s PEG IFN- $\alpha$ 2a/2b, ribavirinom i inhibitorom proteaze.

##### 4.2.2.2. Liječenje bolesnika s KHC G1 koji su prethodno neuspješno liječeni

Pri odabiru terapije prethodno liječenih bolesnika s KHC G1 potrebno je uzeti u obzir vrstu virusološkog odgovora na prethodno liječenje i stadij fibroze.

- a. U bolesnika s ranijim *relapsom* preporuča se primjena trojne terapije.
  - U *relapsa bez ciroze* (F1-F3) preporuča se primjena PEG IFN- $\alpha$ 2a/b, ribavirina i inhibitora proteaze (*boceprevir* 4+32+12 tjedana ili *telaprevir* 12+12\*+24 tjedna). Terapija *relapsa* s *telaprevirom* koji postignu eRVR traje ukupno 24 tjedna, dakle, u tih se bolesnika može primijeniti skraćeni protokol.
  - U *relapsa s cirozom* (F4) također se preporuča trojna terapija, tj. primjena *boceprevira* prema shemi 4+44 tjedna odnosno *telaprevira* 12+36 tjedana.
- b. U bolesnika s *parcijalnim odgovorom* odluka o liječenju ovisi o stadiju fibroze.
  - U bolesnika s F1 (*Fibrosan* <7,5 kPa), preporuča se čekati učinkovitije lijekove.
  - U bolesnika s F2 i F3 (*Fibrosan* >7,5 kPa), preporuča se primjena trojne terapije, tj. primjena *boceprevira* (4+32+12 tjedana) ili *telaprevira* (12+36 tjedana).
  - U bolesnika s kompenziranom cirozom (F4) preporučuje se trojna terapija s *boceprevirom* (4+44 tjedna) ili *telaprevirom* (12+36 tjedana).
- c. U *nul-respondera*, s obzirom na skromne terapijske rezultate (15-30% SVR), preporuča se čekati učinkovitije lijekove. Međutim, u bolesnika s F3 i F4, (*Fibrosan* >9,5 kPa), može se razmotriti započinjanje liječenja s *lead-in* fazom, tj. kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina tijekom 4 tjedna te odrediti početni pad viremije. U bolesnika sa smanjenjem viremije >1 log<sub>10</sub> IU HCV RNK po mL tijekom *lead-in* faze, preporuča se nastaviti trojnu terapiju, tj. primijeniti *boceprevir* (4+44 tjedna) ili *telaprevir* (12+36 tjedana). Ako je sniženje viremije tijekom *lead-in* faze bilo <1 log<sub>10</sub> IU HCV RNK, preporuča se prekid terapije.
- d. U bolesnika s *nepoznatim virusološkim odgovorom* na prethodno liječenje može se razmotriti započinjanje liječenja s *lead-in* fazom (kao u *nul-respondera*). U bolesnika s nepoznatim odgovorom i cirozom, preporuča se primjena trojne terapije, tj. *boceprevira* (4+44 tjedna) ili *telaprevira* (12+36 tjedana).

#### 4.2.3. Kronični hepatitis C ne-1 genotip (G2, G3, G4, G5 i G6)

Standard liječenja novootkrivenih bolesnika s KHC uzrokovanim genotipovima virusa 2, 3, 4, 5 i 6 (ne-1 genotipovi) i nadalje je kombinacija PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina (11,33,34). Podaci za telaprevir i boceprevir u toj skupini bolesnika za sada nisu zadovoljavajući i temelje se uglavnom na *in vitro* ispitivanjima ili na malim skupinama bolesnika (35-37).

S obzirom na nepostojanje učinkovitijih protokola liječenja za KHC bolesnike s ne-1 G infekcijom sve se češće preporuča individualan pristup liječenju ovisno o kinetici viremije tijekom terapije, tj. RGT te se, u odnosu na zadnje prihvaćene Hrvatske smjernice preporuča tek manja modifikacija dužine liječenja (33,34).

Protokol i dužinu liječenja naivnih KHC bolesnika potrebno je odrediti ovisno o genotipu infekcije, IL28B genotipu, bazalnoj viremiji, stadiju fibroze te kinetici viremije tijekom liječenja

##### 4.2.3.1. HCV G2 i G3 (METAVIR F $\leq$ 3; BEZ negativnih ko-faktora) ovisno o bazalnoj viremiji:

- *niska vremija* (<600.000 IU/mL) = PEG-IFN alfa 2 i RBV tijekom 16 tjedana ako je postignut RVR uz svjesnost činjenice da je mogućnost relapsa veća nego da se liječenje provodi tijekom 24 tjedana. Ako je HCV RNK u 4. tjednu liječenja još uvijek prisutna, liječenje se provodi tijekom 24 tjedna.
- *visoka vremija* (>600.000 IU/mL) = PEG-IFN alfa 2 i RBV tijekom 24 tjedna, ako je postignut RVR ili minimalno kompletan rani virološki odgovor (cEVR, HCV RNK negativna nakon 12 tjedana liječenja). Ako nije postignut RVR, a rani virološki odgovor je parcijalan (pEVR, HCV RNK mjerljiva ali za >2 log manja u odnosu na bazalnu), liječenje produžiti na 48 tjedana ako je postignut odgođeni virološki odgovor (DVR, HCV RNK negativna nakon 24 tjedna liječenja). To se posebno odnosi na CC homozigote za IL28B. Ako nije postignut ni RVR, ni cEVR ni pEVR niti DVR, liječenje se prekida nakon 24 tjedna liječenja.

4.2.3.2. HCV G2 i G3 (METAVIR F $\leq$ 3; s prisutnim jednim ili više negativnih ko-faktora) neovisno o bazalnoj viremiji = PEG-IFN alfa 2 i RBV tijekom 24 tjedna, ako je postignut RVR ili minimalno cEVR (HCV RNK negativna nakon 12 tjedana liječenja). Ako nije postignut RVR ali je postignut pEVR, liječenje produžiti na 48 tjedana uz uvjet da postoji i DVR i CC homozigotnost na IL28B. Ako nije postignut ni RVR, ni cEVR ni pEVR niti DVR, liječenje se prekida nakon 24 tjedna liječenja.

4.2.3.3. HCV G2 ili G3 (METAVIR S>3) neovisno o bazalnoj viremiji = PEG-IFN alfa 2 i RBV tijekom 48 tjedana uz postignut cEVR ili pEVR (uz DVR). Ako nema DVR, liječenje se prekida nakon 24 tjedna.

4.2.3.4. HCV G4, G5 i G6, neovisno o stadiju fibroze ili bazalnoj viremiji = PEG-IFN alfa 2 i RBV tijekom 48 tjedana, ako je postignut cEVR. Ako je postignut pEVR mora biti postignut DVR inače se liječenje prekida nakon 24 tjedna.

## 5. LIJEČENJE VIRUSNIH HEPATITISA KOD SPECIJALNIH POPULACIJA

### 5.1. Djeca

U djece s KHB liječenje se preporuča u HBeAg pozitivnih i HBeAg negativnih s HBV DNK >2.000 IU/mL i patološkim aminotransferazama >2x i histološki dokazanom umjerenom i/ili jakim upalom i fibrozom (24). Lijek izbora za djecu još uvijek je konvencionalni interferon alfa (5-6 MU/m<sup>2</sup>, 3x tjedno kroz 16-24 tjedana) (24,38). U slučaju kontraindikacije za liječenje interferonom preporuča se lamivudin (3mg/kg/dan, maksimalno 100 mg svakodnevno) s napomenom njegove manje učinkovitosti i značajnog rizika razvoja rezistencije. U djece starije od 12 godina može se primijeniti tenofovir (245 mg/dan) ili adefovir (10 mg/dan).

U djece s KHC (HCV RNK pozitivna preko 6 mjeseci) terapija je indicirana u djece starije od 3 godine u slučaju postojanje značajne fibroze (11,39). Preporučeno liječenje je kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2b u dozi 60 mcg/m<sup>2</sup>/1x tjedno uz ribavirin 15 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze svakodnevno. Za G2 i G3 predviđeno trajanje terapije je 24 tjedna, a za G1 i G4 48 tjedana (11,39).

### 5.2. Bolesnici na dijalizi

Sve bolesnike koji se liječe kroničnom hemodijalizom i koji su kandidati za transplantaciju bubrega potrebno je testirati na HCV i HBV. U negativnih bolesnika testiranje na HCV potrebno je ponavljati u 6-mjesečnim intervalima, a HBV negativne treba procijepiti.

Odluku o liječenju KHC bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega (KZB) potrebno je temeljiti na mogućoj dobiti i riziku terapije i posebno uzeti u obzir očekivano trajanje života, popratne bolesti te mogućnost transplantacije bubrega (40). KHC pozitivne bolesnike s transplantiranim bubregom potrebno je liječiti interferonom samo ako je dobit terapije bitno veća od rizika odbacivanja presatka (40).



- KHC bolesnike s KZB stadija 1 i 2 treba liječiti kao bolesnike u općoj populaciji (dvojna ili trojna terapija) uz napomenu da se doza ribavirina određuje prema toleranciji bolesnika
- KHC bolesnike s KZB stadij 3, 4 i 5 koji još nisu na hemodijalizi treba liječiti monoterapijom s PEG IFN- $\alpha$ 2, a dozu lijeka treba prilagoditi preostaloj funkciji bubrega
- KHC bolesnike s KZB u stadiju 5 i na programu kronične hemodijalize može se razmotriti liječenje s monoterapijom PEG IFN- $\alpha$ 2.

### 5.3. Bolesnici s transplantiranom jetrom

#### 5.3.1. Hepatitis B

U svrhu prevencije recidiva hepatitisa B nakon transplantacije jetre u pretransplantacijskom razdoblju potrebno je liječiti sve bolesnike s KHB (sa H CC ili bez HCC-a) primarno analogima nukleoz(t)ida, a prvi izbor su tenofovir i entekavir (43,44). Interferonom se mogu liječiti bolesnici s cirozom jetre Child A. Odabir lijeka, doza i duljina liječenja istovjetni su kao i u općoj populaciji.

Imunoprofilaksa HBIG-om (specifični antiHBs IgG) provodi se prema slijedećem protokolu:

- Intraoperativno, u anhepatalnoj fazi 10.000 i.j. HBIG-a intravenski svim bolesnicima;
- Prvih 7 dana nakon transplantacije HBIG se daje ovisno o viremiji prije transplantacije jetre:
  - Ako je HBV DNK  $\geq 10^5$  kopija/mL daje se 5.000-10.000 i.j HBIG-a/dan
  - Ako je HBV DNK bila negativna ili  $< 10^5$  kopija/mL daje se 2.500 i.j HBIG-a/dan

Dvojna imunoprofilaksa (HBIG i NA) preporuča se u svih KHB bolesnika s transplantatom (41,44).

Prestanak imunoprofilakse HBIG-om preporuča se samo u KHB bolesnika koji su pretransplantacijski bili HBV DNK negativni odnosno imali nisku viremiju. HBV se nalazi u jetri i ekstrahepatalno i uvijek se može reaktivirati te je u svih bolesnika neophodna doživotna profilaksa odnosno terapija (43,44).

Postoperativnu kontrolu titra antiHBs potrebno je u prvih 6 mjeseci obavljati u 1-mjesečnim intervalima. U pretransplantacijski visoko replikativnih pojedinaca titar antiHBs održava se na  $\geq 500$  IU/L u prva tri mjeseca, a potom kontinuirano  $\geq 100$  IU/L. HBIG se daje ili prema titru anti HBs ("on demand") ili kontinuirano 1.000-2.000 i.j. mjesečno. HBIG se posttransplantacijski može davati i intramuskularno 400-800 i.j. tjedno ili mjesečno također ovisno o antiHBs titru u bole-

snika. U slučaju dvojne (HBIG i NA) imunoprofilakse nakon transplantacije jetre zadovoljavajući je titar antiHBs 50-100 IU/L.

Recidiv HBV-a dijagnosticira se nalazom pozitivnog HBsAg u serumu uz negativnu HBV DNK te je tada odmah potrebno dati višu dozu HBIG-a. U slučaju recidiva HBV nakon OTJ ne daje se interferon. Vrsta imunosupresije ne utječe na recidiv i preživljavanje presatka. Kod progresivnog recidiva bolesti indicirana je retransplantacija (41-44).

#### 5.3.2. Hepatitis C

Reinfekcija HCV-om javlja se u gotovo svih bolesnika s mjerljivom viremijom u vrijeme transplantacije, a težina recidiva i progresija bolesti izvanredno su varijabilni i često ubrzani (45-47). Uspješno liječenje HCV infekcije povezano je s povoljnim učinkom na preživljenje presatka i primatelja, a preporučuje se u bolesnika s histološki potvrđenim recidivom HCV infekcije (48).

Predložene su četiri strategije antivirusnog liječenja: (1) pred-transplantacijska antivirusna terapija s ciljem gubitka viremije prije transplantacije; (2) profilaktička post-transplantacijska antivirusna terapija započeta za vrijeme transplantacije s ciljem preveniranja reinfekcije presatka; (3) preemtivna terapija u ranom post-transplantacijskom razdoblju (u prvih 8 tjedana prije biokemijskih i histoloških pokazatelja bolesti) te (4) post-transplantacijska antivirusna terapija kod histološki potvrđenog hepatitisa (11).

U terapiji se primjenjuje PEG IFN- $\alpha$ 2 u standardnoj dozi i ribavirin čija se doza prilagođava klirensu kreatinina, jer je u post-transplantacijskom razdoblju često prisutna bubrežna insuficijencija. Terapija se provodi tijekom 48 tjedana neovisno o genotipu virusa i povezana je s većim rizikom pojave komplikacija i nuspojava u usporedbi s bolesnicima bez transplantata. Otvoreno je pitanje rutinske primjene faktora rasta i učinaka pojedinih imunosupresivnih lijekova.

#### 5.4. HIV/HCV koinfekcija

Liječenje HCV infekcije u osoba zaraženih HIV-om pruža mogućnost eradikacije virusa tako da je svaka osoba s mjerljivom viremijom kandidat za liječenje (49).

Liječe se koinficirane osobe koje imaju: 1) opetovano povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 2) stupanj fibroze F2 i veći bez obzira na vrijednosti aminotransferaza, i 3) više od 200 CD4+ T-limfocita u  $\mu$ L

krvi. Ne liječe se osobe koje aktivno konzumiraju ilegalne droge, veće količine alkohola i boluju ili su bolovali od teže neuropsihijatrijske bolesti.

Preporuča se liječenje kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina prilagođenog tjelesnoj težini. U slučaju infekcije G1 i F3 i F4 preporuča se liječenje boceprevirom ili telaprevirom u kombinaciji s ribavirinom i PEG IFN- $\alpha$ 2. Uspješnost trojne terapije u koinficiranih bolesnika dokazana je u nekoliko preliminarnih istraživanja (50-53).

Pri liječenju bolesnika s HIV/HCV koinfekcijom potrebno je pažljivo evaluirati moguću toksičnost prouzročenu međudjelovanjem antiretrovirusnih lijekova i lijekova koji se koriste za liječenje KHC (uključujući i inhibitore proteaze).

## 6. NUSPOJAVE

U svih je bolesnika tijekom liječenja potrebno redovito (minimalno 1-mjesečno) praćenje zbog potencijalnih razvoja nuspojava. Praćenje obuhvaća klinički i laboratorijsku procjenu (kompletna krvna slika, aminotransferaze, bubrezna funkcija te lipidi i hormoni štitnjače ovisno o kliničkoj indikaciji). Preporuke za liječenje nuspojava trojne terapije KHC bolesnika a na osnovi relevantnih istraživanja su:

- Doziranje PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina treba smanjivati u odnosu na snižene razine leukocita, neutrofila, hemoglobina i trombocita
- Ako je primjena ribavirina prekinuta sedam ili više dana, potrebno je trajno prekinuti i primjenu blokatora HCV NS3/4 proteaze
- Primjenu blokatora HCV NS3/4 proteaze treba dozirati po principu sve ili ništa, odnosno ih primjenjivati u punoj dozi ili potpuno prekinuti
- Liječenje anemije kao nuspojave trojne terapije u početku se treba temeljiti na snižavanju doze ribavirina kod pacijenata s hemoglobinom <10 g/ dl.
- Primjena eritropoetina može biti opravdana kod pacijenata sa simptomatskom anemijom uzrokovanom terapijom PEG IFN/RBV sa ili bez boceprevira/telaprevira, kako bi se spriječilo daljnje smanjivanje doze ribavirina odnosno kako bi se spriječilo prekid terapije (54-55).

## LITERATURA

1. Ostojic R, Vince A, Hrštic I i sur. Virusni hepatitis. Hrvatska konsenzus konferencija 2009. Acta Med Croatica 2009; 63: 349-57.

2. Kaić B. Impact of vaccination on vaccine-preventable disease burden in Croatia. Periodicum biologorum 2012; 114: 141-7.

3. Vilibić Čavlek T, Marić J, Katičić Lj, Kolarić B. Hepatitis C virus antibody status, sociodemographic characteristics, and risk behaviour among injecting drug users in Croatia. Cent Eur J Public Health 2011; 19: 26-9.

4. Katalinić D, Kuzman M, Markelić M, Mayer D. Izvješće o osobama liječenim zbog zlorabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2010. godini. HZJZ, MZSS 2011.

5. Vilibić-Cavlek T, Kucinar J, Ljubin-Sternak S, Kolaric B. Seroepidemiology of Hepatitis A in the Croatian Population. Hepat Mon 2011; 11: 997-9.

6. Burek V. Laboratory diagnosis of viral hepatitis B and C. Acta Med Croatica 2005; 59: 405-12.

7. Židovec Lepej S, Dušek D, Budimir J, Vince A. [Molecular diagnosis of hepatitis C and hepatitis B infection]. Acta Med Croatica 2009; 63: 361-9.

8. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M i sur. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 – a core group report. J Hepatol 2011; 55: 1121-31.

9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57: 167-85.

10. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pant Pai N. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 157: 558-66.

11. Ghany MG, Strader DB, Thomas DI, Seeff LB. American Association for the Study of the Liver Disease. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: An update. Hepatology 2009; 49: 1335-74.

12. Strahotin CS, Babich M. Hepatitis C variability, patterns of resistance, and impact on therapy. Adv Virol 2012; doi: 267483.

13. Kottenko SV. IFN- $\lambda$ s. Curr Opin Immunol 2011; 23: 583-90.

14. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association of the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011; 54: 1433-44. doi: 10.1002/hep.24641 Use and Interpretation of HCV RNA Results During Triple Therapy was added to the online version at www.aasld.org on page 10 on January 11, 2013.

15. Lange CM, Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphism in the treatment of hepatitis C. J Hepatol 2011; 55: 692-701.

16. Rallón NI, Soriano V, Naggie S i sur. Impact of IL28B gene polymorphisms on interferon- $\lambda$ 3 plasma levels during pegylated interferon- $\alpha$ /ribavirin therapy for chronic hepatitis C in patients coinfecting with HIV. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 1246-9.

17. Lai M, Afdhal NH. Clinical utility of interleukin-28B testing in patients with genotype 1. Hepatology 2012; 56: 367-72.

18. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P i sur. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: A non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. World J Gastroenterol 2008; 14: 6154-62.

19. Tapper EB, Cohen EB, Patel K i sur. Levels of alanine aminotransferase confound use of transient elastography to diagnose fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 932-7.
20. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54: 650-9.
21. Moucari N, Korevaar A, Lada O i sur. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study. *J Hepatol* 2009;50: 1084-92.
22. Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3880-91.
23. Bradarić N, Pavić I, Kuzmičić N, Bradarić I. Hepatitis B: Koga liječiti? *Acta Med Croat* 2009; 63: 385-9.
24. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice guideline update: Chronic Hepatitis B Update 2009. [www.asald.org](http://www.asald.org) dostupno 20.05.2013.
25. Laiw YF, Kao JH, Piratvisuth T i sur. Asian-Pacific consensus statement on management of chronic hepatitis B: a 2012 update. <http://www.gxztc.com/upload/2012/0928/3.pdf>. dostupno 20.05.2012
26. EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-42.
27. Tong MJ, Hsu L, Chang PW i sur. Evaluation of current treatment recommendations for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 829-35.
28. Poordad F, McCone JJr, Bacon BR, *et al.* for SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206.
29. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G *et al* for ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416.
30. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH i sur. Telaprevir in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin for 24 and 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid virological response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study (Abstract LB-2). *Hepatology* 2010; 52: 401A.
31. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E *et al.* for HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-71.
32. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i sur. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-28.
33. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.
34. Ostojić R, Vince A, Hrستیć I i sur. Viral hepatitis. Croatian consensus conference - 2009. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 349-57.
35. Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP i sur. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011; 141: 881-9.
36. Silva MO, Treitel M, Graham DJ i sur. Antiviral activity of boceprevir monotherapy in treatment-naïve subjects with chronic hepatitis C genotype 2/3. *J Hepatol* 2013 Feb 27. doi:pii: S0168-8278(13)00140-2. 10.1016/j.jhep.2013.02.018.
37. Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V i sur. Activity of telaprevir or in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve genotype 4 hepatitis C patients. Final results of study C210. *Hepatology* 2010; 52(Suppl.): 719A-720A.
38. Giacchino R, Cappelli B. Treatment of viral hepatitis in children. *Exp Opin Pharmacother* 2010; 11: 889-903.
39. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N i sur. NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 838-55.
40. Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu MC i sur. Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients; is it feasible? *J Clin Virol* 2013; 56: 146-9.
41. Čolic-Cvrlje V, Kocman B, Filipec-Kanižaj T i sur. Viral infections in liver transplantation. *Transpl Int* 2007; 20: 301:A850.
42. Čolić-Cvrlje V, Filipec Kanižaj T, Mrzljak A i sur. Transplantacija jetre kod hepatitis B infekcije. *Medix* 2011; 92/93: 244-7.
43. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012; 56: 1189-97.
44. Marzano A, Marengo P, Andreone P i sur. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous or intramuscular hepatitis B immunoglobulins in prophylaxis of hepatitis B after liver transplantation. *Minerva Med* 2010; 101: 373-83.
45. Casanovas-Taltavull T, Ercila MG, Gonzalez CP i sur. Long-term immune response after liver transplantation in patients with spontaneous or post-treatment HCV-RNA clearance. *Liver Transpl* 2004; 10: 584-94.
46. Charlton M. Natural history of hepatitis C and outcomes following liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 585-62.
47. Bucuvalas JC, Alonso E. Outcome after liver transplantation: more than just survival rates. *Liver Transpl* 2005; 11: 7-9.
48. Berenguer M, Palau A, Aguilera V i sur. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008a; 8: 679-87.
49. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults. Dostupno na URL adresi: <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>. Datum pristupa informaciji: 14. travnja 2013.
50. Mallolas J, Pol S, Rivero A, i sur. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: end of treatment (week 48) interim results. Program and abstracts of the 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 18-22, 2012; Barcelona, Spain. Abstract 50.
51. Sulkowski MS, Sherman KE, Soriano V i sur. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in HCV/HIV co-infected patients: SVR24 final study results. Program and abstracts of the 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 9-13, 2012; Boston, Massachusetts. Abstract 54.

52. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, i sur. High Early Virological Response with Telaprevir-Pegylated-Interferon-Ribavirin in Treatment-experienced Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients: ANRS HC26 TelapreVIH Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 36.

53. Poizot-Martin I, Bellissant E, Piroth L, i sur. ANRS-HC27 BocepreVIH Interim Analysis: High Early Virologic Response with Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribavirin in Hepatitis C Virus/HIV Co-infected Patients with Previous Failure to Pegylated Interferon + Ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 37.

54. Chopra A, Klein PL, Drinnan T, Lee SS. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients: management of side-effects. Liver Int. 2013; 33 Suppl 1: 30-4.

55. Kwo P, Lawitz E, McCone J i sur. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet 2010; 376: 705-16.

## S U M M A R Y

### VIRAL HEPATITIS CROATIAN CONSENSUS STATEMENT 2013

**A. VINCE, I. HRSTIĆ, J. BEGOVAC, N. BRADARIĆ, V. ČOLIĆ-CVRLJE, M. DUVNJAK, O. ĐAKOVIĆ RODE, T. FILIPEC KANIŽAJ, I. GRGUREVIĆ, A. JAKLIN KEKEZ, B. KAIĆ, P. KES, I. KURELAC, S. MILIĆ, M. MOROVIĆ, A. MRZLJAK, R. OSTOJIĆ, M. POLJAK, J. SLAVIČEK, M. SMOLIĆ, D. ŠTIMAC<sup>o</sup>, A. VČEV, B. VUCELIĆ and S. ŽIDOVEC LEPEJ**

Croatian Consensus Conferences on Viral Hepatitis took place in 2005 and 2009. Considering the numerous novel concepts on the epidemiology, diagnosis and management of viral hepatitis (chronic hepatitis C genotype 1 in particular) that have emerged in the past four years, a new Croatian Consensus Conference on Viral Hepatitis was held in Zagreb on February 28, 2013. The abridged text of the Croatian Consensus Conference on Viral Hepatitis 2013 presents the new concepts on the epidemiology of viral hepatitis, serologic and molecular diagnosis of viral hepatitis, determination of the IL-28 gene promoter polymorphism, fibrosis grading, algorithm for patient diagnostic follow up, treatment of chronic hepatitis C (genotypes 1-6) and hepatitis B, treatment of special populations (children, dialysis patients, transplanted patients, individuals with HIV/HCV co-infection), and therapy side effects.

## EPIDEMIOLOGIJA VIRUSNIH HEPATITISA

BERNARD KAIĆ, TATJANA VILIBIĆ-ČAVLEK, SANJA KUREČIĆ FILIPOVIĆ,  
TATJANA NEMETH-BLAŽIĆ, IVA PEM-NOVOSEL, VESNA VIŠEKRUNA VUČINA,  
ALEKSANDAR ŠIMUNOVIĆ, MARTINA ZAJEC, IVAN RADIĆ, JASMINA PAVLIĆ,  
MARICA GLAMOČANIN i IRA GJENERO-MARGAN

*Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska*

Hrvatska je zemlja niske prevalencije virusnih hepatitisa A, B i C, hepatitis D se u Hrvatskoj ne javlja, a hepatitis E se javlja tek sporadično. S obzirom da je zahvaljujući poboljšanim uvjetima života i higijenskim uvjetima hepatitis A sveden na sporadičnu bolest, najčešći uzročnici virusnih hepatitisa u Hrvatskoj su hepatitis B i C. Uvođenje obveznog cijepljenja školske djece protiv hepatitisa B 1999. godine dovelo je do pada incidencije te bolesti u Hrvatskoj, s najvećim učinkom na adolescente i mlade odrasle osobe i može se očekivati daljnji pad njene incidencije i prevalencije. Incidencija hepatitisa C je također u blagom opadanju. Unatoč relativno povoljnoj situaciji u vezi s virusnim hepatitisima, hepatitis B i C i dalje su važan javnozdravstveni problem s obzirom da procjenjujemo da je oko 25 tisuća osoba u Hrvatskoj kronično zaraženo virusom hepatitisa B, a oko 40 tisuća virusom hepatitisa C.

*Ključne riječi:* virusni hepatitis, epidemiologija, cijepljenje, Hrvatska

*Adresa za dopisivanje:* Dr. sc. Bernard Kaić, prim., dr. med.  
Hrvatski zavod za javno zdravstvo,  
Služba za epidemiologiju  
Rockefellerova 7  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: +385 1 4683 004; faks: +385 1 4683 877  
E-pošta: bernard.kaic@hzjz.hr

### UVOD

Poznavanje epidemiologije virusnih hepatitisa preduvjet je predlaganja adekvatnih mjera sprječavanja i suzbijanja bolesti. Ovisno o najčešćim putevima prijenosa bolesti i o zastupljenosti određenih podskupina stanovništva među oboljelima, mjere suzbijanja bolesti mogu biti usmjerene na novorođenčad, adolescente, osobe pod povećanim rizikom poput intravenskih korisnika droga ili na cijelu populaciju. Vrlo je važno uzeti u obzir specifičnosti vlastite populacije pri predlaganju mjera sprječavanja i suzbijanja bolesti, jer o epidemiološkoj situaciji ovisi opravdanost primjerice uvođenja nekog cjepiva i odabir populacije te idealne dobi za cijepljenje ili odabir populacije koja će imati najveću korist od programa ranog otkrivanja i liječenja.

Prikazujemo osnovna epidemiološka obilježja virusnih hepatitisa i epidemiološku situaciju u Hrvatskoj.

### HEPATITIS B

Hepatitis B se javlja svuda u svijetu, a prevalencija infekcije virusom hepatitisa B (HBV) i najčešći putovi prijenosa od jedne do druge regije uvelike variraju. Prevalencija se također razlikuje između subpopulacija unutar određenih regija. Najviša je prevalencija infekcije u zemljama subsaharske Afrike, u Kini i zemljama jugoistočne Azije. Procjenjuje se da je u kontaktu s HBV bilo 30 % stanovništva Zemlje (oko dvije milijarde osoba), a da je više od 360 milijuna ljudi kronično inficirano virusom hepatitisa B. Oko 45 % svjetskog stanovništva živi u područjima visoke prevalencije HBV infekcije ( $\geq 8\%$  stanovništva nositelji HBsAg - velik dio Azije, zemlje Bliskog Istoka, Južne Amerike i Afrike), oko 43 % živi u područjima gdje je prevalencija HBV infekcije umjerena (2 % do 8 % stanovništva nositelji su HBsAg), a oko 12 % stanovništva živi u područjima niske prevalencije ( $<2\%$  stanovništva nositelji su HBsAg)(1).

U zemljama visoke prevalencije, većina infekcija nastaje u perinatalno doba ili ranom djetinjstvu, a u zemljama srednje i niske prevalencije najčešći put prijenosa je spolnim kontaktom i značajan doprinos imaju nozokomijalne infekcije (2,3).

Rezervoar virusa su ljudi. Iako se čimpanze mogu eksperimentalno zaraziti, nije nađena infekcija virusom hepatitisa B kod primata u prirodi.

Kod zaraženih osoba virus se, u količini dovoljnoj za zarazu osjetljivih kontakata, nalazi u krvi, slini, cerebrospinalnoj, peritonealnoj, pleuralnoj, perikardijskoj, sinovijalnoj, amnionskoj i sjemenjanoj tekućini, vaginalnom sekretu te u svakoj drugoj tjelesnoj tekućini i tkivu koje sadrži krv.

Do prijenosa virusa s čovjeka na čovjeka dolazi parenteralnim kontaktom s infektivnim tjelesnim tekućinama (intravenski, intramuskularno, supkutano, intradermalno, putem sluznice). Prijenos fekalno-oralnim putem ili putem vektora nije dokumentiran (2).

Glavni putovi prijenosa su spolni kontakt, bliski obiteljski kontakt, perinatalni prijenos s majke na dijete, intravensko injiciranje droga, te nozokomijalno izlaganje infektivnom materijalu.

Inkubacija bolesti je u prosjeku 60-90 dana, a može biti kraća ili dulja ovisno o putu prijenosa i količini inokuliranog virusa.

Sve HBsAg pozitivne osobe su potencijalno zarazne. Inficirana osoba počinje izlučivati virus tjednima prije nego što se javi prvi simptomi bolesti i ostaje zarazna tijekom cijele akutne faze bolesti. Zaraznost kronično inficiranih bolesnika varira od vrlo zaraznih (HBeAg pozitivne osobe) do nisko zaraznih (anti-HBe pozitivne osobe).

Osjetljivost na infekciju je univerzalna. Bolest je obično blaža kod djece. Kod dojenčadi je najčešće asimptomatska, ali je visok rizik razvoja kronične bolesti.

Mjere prevencije HBV infekcije uključuju edukaciju o mjerama zaštite i izbjegavanju rizičnih izlaganja, preekspozicijsko cijepljenje, postekspozicijsku zaštitu, pravilno steriliziranje medicinske opreme i druge mjere sprječavanja nozokomijalnih infekcija, obvezno testiranje donirane krvi, sjemena, tkiva i organa te druge mjere osiguravanja sigurnosti krvi i krvnih pripravaka, rano otkrivanje i liječenje oboljelih. Hrvatska je zemlja niske prevalencije hepatitisa B (<2 % stanovništva nositelji su HBsAg).

Od 1999. godine sve se trudnice u Hrvatskoj obvezno testiraju na prisutnost HBsAg radi identificiranja viro-

noša u svrhu pravodobne postekspozicijske zaštite novorođenčadi. Prevalencija HBsAg nosilaštva u trudnica u Hrvatskoj je sa 0,5-0,6 % (ovisno o rodilištu, raspon od 0,0 % do 1,7 %) u vrijeme uvođenja obveznog testiranja kontinuirano padala te je posljednje tri godine 0,2 % (ovisno o rodilištu, raspon od 0,0 % do 1,1 %). Međutim, u skupinama stanovništva s povećanim rizikom, prevalencija HBsAg nosilaštva je viša nego u općoj populaciji u Hrvatskoj, te može dosegnuti preko 3 % kod intravenskih ovisnika, ovisno o načinu i mjestu regrutiranja ispitanika (4). U osoba koje prvi put doniraju krv (uglavnom se radi o mladim, zdravim muškarcima), prevalencija HBsAg nosilaštva je vrlo niska i u kontinuiranom smanjenju. Krajem devedesetih godina prevalencija HBsAg nosilaštva kod prvih dobrovoljnih davatelja krvi bila je 0,4 %, a zadnjih nekoliko godina je oko 0,1 % (5).

U nedavno provedenom istraživanju seroprevalencije HBsAg osoba koje su upućene na određivanje biljega virusnih hepatitisa tijekom preoperacijske obrade ili radi pripreme za postupak medicinski potpomognute oplodnje, nađen je HBsAg kod 0,7% (95% interval pouzdanosti: 0,4 % - 1,1 %) ispitanika (6). Dakako, postoje ograde vezane uz to u kolikoj je mjeri taj uzorak reprezentativan za opću odraslu populaciju, s obzirom da dobna struktura ispitanika u ovom istraživanju ne odgovara dobnoj strukturi stanovništva i zbog činjenice da je velik dio HBsAg pozitivnih osoba iz populacije starijih odraslih koji se testiraju u okviru preoperacijske obrade.

Incidencija akutnog hepatitisa B u Hrvatskoj, prema obveznim prijavama zaraznih bolesti je od 1980. do 2004. godine bila oko 200-250 novootkrivenih slučajeva godišnje, nakon čega je počela opadati tako da je u posljednje tri godine manje od sto novootkrivenih slučajeva godišnje, a najveći pad incidencije uočen je u adolescenata i mladih odraslih osoba. Sličan trend pokazuje kretanje incidencije novootkrivenih HBsAg pozitivnih osoba (asimptomatskih vironoša i kronično oboljelih)(7).

Na temelju podataka o seroprevalenciji HBsAg u različitim podskupinama stanovništva, procjenjujemo da je u Hrvatskoj oko 20.000 do 30.000 stanovnika kronično zaraženo virusom hepatitisa B.

Gruba procjena broja osoba nositelja HBsAg u Hrvatskoj, temeljena na podacima o seroprevalenciji HBsAg u različitim populacijskim skupinama, prikazana je u tablici 1.

Devedesetih godina prošloga stoljeća uvedeno je obvezno cijepljenje protiv hepatitisa B osoba pod povećanim rizikom od zaraze, 1999. godine uvedeno je obvezno cijepljenje djece u šestom razredu osnovne škole, a

Tablica 1.

Procjena broja osoba kroničnih nositelja virusa hepatitisa B u Hrvatskoj

Kategorija stanovništva	Novi dobrovoljni davatelji krvi	Trudnice	Opća odrasla populacija	Intravenski ovisnici o drogama	Djeca do 18 godina starosti	Ukupno
Procjena veličine populacije	9.000	60.000	3.420.000	11.000	800.000	4.300.000
Procijenjena prevalencija HBsAg	0,1%	0,2%	0,7%	3%	0,01%	
Procjena broja nositelja	9	120	23.940	330	80	24.479

2007. godine univerzalno cijepljenje u novorođenačkoj dobi. Kada djeca koja su 2007. godine cijepljena u novorođenačkoj dobi dođu u šesti razred osnovne škole, ukinut će se cijepljenje u školi. Praćenjem kretanja prevalencije infekcije i incidencije novootkrivenih bolesnika od hepatitisa B, možemo zaključiti da je uvođenje cijepljenja u preadolescentnu dob, prije 14 godina, dovelo do smanjenja incidencije i prevalencije hepatitisa B u općoj populaciji, a najizrazitiji pad incidencije i prevalencije uočen je upravo u dobnim skupinama koje su obuhvaćene cijepljenjem, tj. kod osoba koje sada imaju 15 do 25 godina.

Cijepljenjem mladih zdravih osoba se kod >95 % cijepljenih postiže serokonverzija, tj. razvijanje zaštitnog titra anti-HBs protutijela ( $\geq 10$  mIU/mL). U ovom se trenutku smatra da su osobe koje su mjesec-dva nakon treće doze cjepiva razvile zaštitni titar doživotno zaštićene (za sada ima dokaza da zaštita traje dvadesetak godina). S vremenom opada razina protutijela, ali zbog indukcije imunološke memorije, osobe koje su nakon cijepljenja imale zaštitni titar protutijela zaštićene su od bolesti čak i kada koncentracija protutijela padne na nemjerljivu razinu. Samo se za imunokompromitirane osobe smatra potrebnim periodično određivati razinu protutijela i docjepljivati ih kada titar anti-HBs padne ispod 10 mIU/mL. Prema tome, rutinsko docjepljivanje imunokompetentnih osoba protiv hepatitisa B se smatra nepotrebnim. Također, s obzirom da preko 95 % cijepljenih razvije zaštitu, smatra se nepotrebnim unutar programa cijepljenja rutinski provjeravati uspješnost cijepljenja serološkim testiranjem. Međutim, u osoba koje su pod povećanim rizikom od izlaganja infekciji, poput zdravstvenih djelatnika, potrebno je mjesec-dva nakon treće doze provjeriti titar protutijela. Provjeru titra je vrlo korisno provesti kod zdravstvenih djelatnika, jer nereaktorima (osobe koje mjesec-dva nakon treće doze nemaju zaštitni titar anti-HBs protutijela) treba ponoviti shemu od tri doze cjepiva s obzirom da će dio inicijalnih nereaktora razviti serokonverziju nakon ponovljene sheme, te zbog toga što se saznanjem o uspjehu cijepljenja mogu izbjeći velike nedoumice ako se godinama nakon cijepljenja izlože infekciji. Sada se događa da cijepljeni zdravstveni djelatnik nakon ubodnog incidenta odredi titar

protutijela i ne nađu se protutijela, ali taj nam nalaz ne ukazuje na njegovu osjetljivost na infekciju i potrebu postekspozicijske zaštite. Naime, ako nakon cijepljenja nije određivan titar protutijela, ne možemo znati radi li se o nereктору (osobi koja nije razvila zaštitnu razinu protutijela nakon cijepljenja) kojem treba kompletna postekspozicijska profilaksa koja uključuje cijepljenje i primjenu imunoglobulina ili se radi o normoreктору (osobi koja je mjesec-dva nakon treće doze imala anti-HBs titar viši od 10 mIU/mL), a koji je izgubio titar protutijela, ali je i dalje zaštićen od bolesti i ne treba mu nikakva imunoprofilaksa.

## HEPATITIS C

Hepatitis C se također javlja svuda u svijetu, a prevalencija infekcije virusom hepatitisa C kod stanovništva u najvećoj je mjeri odraz učestalosti intravenskog korištenja droga u stanovništvu te nepravilnosti u postupanju pri parenteralnim zahvatima u zdravstvenim ustanovama. Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da je oko 1 % stanovništva zaraženo virusom hepatitisa C. Prevalencija infekcije u europskim zemljama kreće se od 0,5 % do 2 %, a u nekim dijelovima Afrike prelazi 4 % (u Egiptu čak 15 % stanovništva). Procjenjuje se da je oko 1,500.000 osoba u Europi zaraženo virusom hepatitisa C, a globalno oko 150 milijuna ljudi (2). Rezervoar virusa su ljudi. Prenosi se ponajprije parenteralnim putem. Dokumentiran je prijenos hepatitisa C spolnim kontaktom, ali je spolni put prijenosa manje učinkovit od parenteralnog.

Inkubacija varira od dva tjedna do šest mjeseci. Kronična infekcija može trajati i dvadeset godina prije nego što dovede do razvoja ciroze ili raka jetre. Inficirana osoba je zarazna tjedan dana prije početka prvih simptoma i može ostati zarazna doživotno.

Osjetljivost na infekciju je univerzalna, a stupanj zaštite nakon preboljenja nije poznat.

Nespecifične mjere sprječavanja i suzbijanja infekcije jednake su kao za hepatitis B, s posebnim naglaskom

na mjere sprječavanja ovisnosti i sprječavanja infekcije kod osoba koje intravenski injiciraju droge, putem programa smanjenja štete. Specifična imunoprofilaksa imunoglobulinima je neučinkovita a cjepivo nije razvijeno.

Hrvatska je zemlja niske prevalencije (manje od 2 % stanovnika ima anti-HCV protutijela). Prema serološkim istraživanjima u Hrvatskoj kod skupina stanovništva koje se mogu smatrati manje-više reprezentativnima za opću populaciju, seroprevalencija anti-HCV se kreće zadnjih godina od 0,5 % (95 % interval pouzdanosti: 0,0 % - 1,5 %) kod trudnica do 0,9 % (95 % interval pouzdanosti: 0,5 % - 1,4 %) kod osoba koje su upućene na određivanje biljega virusnih hepatitisa u sklopu preoperativne obrade ili radi pripreme za postupak medicinski potpomognute oplodnje (6,8). Seroprevalencija anti-HCV protutijela u osoba koje prvi puta dobrovoljno doniraju krv u Hrvatskoj je krajem devedesetih godina prošlog stoljeća iznosila oko 0,2 % te je u kontinuiranom blagom padu, tako da je zadnjih godina iznosila oko 0,1 % (5). S druge strane, neke podskupine stanovništva imaju znatno višu prevalenciju anti-HCV protutijela, a to su ponajprije intravenski korisnici droga u kojih je u Hrvatskoj utvrđena prevalencija i do 65 %, ovisno o dizajnu istraživanja, a u većini istraživanja na velikim skupinama ispitanika, kreće se od 30 % do 50 % (9-12).

Incidencija novootkrivenih anti-HCV pozitivnih osoba u Hrvatskoj, na temelju obveznih prijava zaraznih bolesti, tijekom devedesetih godina je postupno rasla, u razdoblju od 2000. - 2007. godine incidencija je bila relativno stabilna s oko 400 prijava godišnje, a nakon 2008. godine dolazi do postupnog pada broja prijava. Na temelju podataka o seroprevalenciji anti-HCV protutijela u različitim podskupinama stanovništva procjenjujemo da je u Hrvatskoj između 35.000 i 45.000 stanovnika kronično zaraženo virusom hepatitisa C.

Gruba procjena broja osoba zaraženih HCV-om u Hrvatskoj, temeljena na podacima o seroprevalenciji anti-HCV u različitim populacijskim skupinama prikazana je u tablici 2.

## HEPATITIS D (DELTA)

Hepatitis D javlja se samo u osoba zaraženih virusom hepatitisa B. Može nastati kao koinfekcija s virusom hepatitisa B ili naknadno kao superinfekcija u osoba kronično zaraženih virusom hepatitisa B. Prisutan je svuda u svijetu, ali je prevalencija vrlo različita među područjima. Epidemijski i endemijski se javlja u zemljama s visokom prevalencijom hepatitisa B (tropski dijelovi Južne Amerike i Afrike). Procjenjuje se da je oko deset milijuna ljudi u svijetu zaraženo hepatitisom D. Najčešće obolijevaju hemofilicari, intravenski ovisnici o drogama i druge osobe koje često dolaze u kontakt s krvlju. Pad prevalencije hepatitisa B u nekim područjima, poput mediteranskih zemalja, doveo je do značajnog pada infekcije hepatitisom D.

Ljudi su jedini rezervoar virusa. Smatra se da su putevi prijenosa jednaki putevima prijenosa virusa hepatitisa B. Inficirana osoba je putem krvi zarazna za kontakte cijelo vrijeme aktivne infekcije, a najviše u vrijeme koje prethodi akutnoj bolesti. Nakon nastupa kliničke slike, broj virusnih čestica u krvi naglo pada, međutim, ne može se isključiti zaraznost čak ni kada delta antigen padne na nemjerljivo niske razine (2). Sve osobe kronično zaražene hepatitisom B mogu se zaraziti virusom hepatitisa D.

Mjere prevencije hepatitisa D za osobe koje nisu zaražene HBV-om jednake su kao za hepatitis B s obzirom da sprječavanje hepatitisa B sprječava i hepatitis D. Kod osoba zaraženih hepatitisom B jedina mjera prevencije je izbjegavanje izlaganja potencijalnom izvoru virusa hepatitisa D, jer kod kroničnog nositelja HBV-a imunoglobulini (normalni i specifični) i cjepivo protiv hepatitisa B ne štite od hepatitisa D. U Hrvatskoj nema prijavljenih slučajeva hepatitisa D.

## HEPATITIS A

Hepatitis A se javlja širom svijeta. U visokoendemskim zemljama odrasle su osobe uglavnom imune na račun

Tablica 2.

Procjena broja osoba kroničnih nositelja virusa hepatitisa C u Hrvatskoj

Kategorija stanovništva	Novi dobrovoljni davatelji krvi	Trudnice	Opća odrasla populacija	Intravenski ovisnici o drogama	Djeca do 18 godina starosti	Ukupno
Procjena veličine populacije	9.000	60.000	3.420.000	11.000	800.000	4.300.000
Procijenjena prevalencija anti-HCV	0,1%	0,5%	0,9%	40%	0,5%	
Procjena broja nositelja	9	300	30.780	4.400	4.000	39.489



kontakta s virusom u djetinjstvu te se epidemije javljaju vrlo rijetko, jer je infekcija u djece često asimptomatska, a kliničku sliku bolesti razvijaju osobe koje se zaraze u adolescentnoj i odrasloj dobi. U nekim zemljama jugoistočne Azije preko 90 % stanovništva ima serološki dokaz ranije infekcije virusom hepatitisisa A. Poboljšanjem higijenskih uvjeta smanjuje se cirkulacija virusa hepatitisisa A u stanovništvu, te veći broj osoba ostane osjetljiv na zaražavanje do odrasle dobi, što ima za posljedicu javljanje epidemija hepatitisisa A. U niskoendemskim zemljama bolest se najčešće prenosi kontaktom među ukućanima, povremeno se javljaju sporadični slučajevi u dječjim kolektivima i kod putnika koji putuju u visokoendemske krajeve. U niskoendemskim zemljama tridesetak posto opće populacije ima serološki dokaz ranije HAV infekcije.

Epidemije, koje se javljaju u niskoendemskim i srednjeendemskim zemljama obično nastaju sporo s obzirom na kontaktni put prijenosa, zahvaćaju široka zemljopisna područja i traju mjesecima, a najčešće obolijevaju školska djeca i mladi odrasli. Epidemije kod kojih je izvor zajednički, poput kontaminirane hrane ili vode, nastaju naglo.

Rezervoar virusa su ljudi, a u rijetkim slučajevima mogu biti čimpanze i drugi primati.

Infekcija se širi s čovjeka na čovjeka fekalno-oralnim putem. Sredstvo prijenosa može biti kontaminirana hrana (npr. školjke), voda ili izravni kontakt. Virus se u najvećoj količini nalazi u fecesu tjedan do dva prije nastupa bolesti i vrlo se brzo gubi iz stolice nakon pojave znakova oštećenja jetre, što se poklapa s pojavom anti-HAV protutijela (1,2). Inkubacija bolesti je u prosjeku mjesec dana. Većina oboljelih prestaje biti zarazna za okolinu tjedan dana nakon javljanja žutice, međutim dulje izlučivanje virusa (i do nekoliko mjeseci) zabilježeno je u dojenčadi i djece. Kronično kliconoštvo se ne javlja. Osjetljivost na infekciju je opća, a imunitet stečen nakon infekcije smatra se doživotnim.

Najvažnije mjere sprječavanja infekcije su propisna sanitacija, što uključuje pravilnu dispoziciju fekalija, osiguranje zdravstveno ispravne vode za piće, zdravstveni nadzor nad osobama koje sudjeluju u proizvodnji, pripremi i distribuciji hrane, te osobna higijena, ponajprije redovito pranje ruku.

Protiv hepatitisisa A postoji cjepivo, koje se uglavnom koristi za zaštitu putnika u visokoendemske zemlje i u protuepidemijske svrhe poput postekspozicijskog cijepljenja obiteljskih kontakata osobe oboljele od hepatitisisa A. U postekspozicijskoj imunoprofilaksi cjepivo se primjenjuje najčešće istodobno s normalnim humanim imunoglobulinom (2).

U Hrvatskoj je pedesetih i šezdesetih godina prošloga stoljeća bilo od pet do četrnaest tisuća oboljelih od hepatitisisa A godišnje. Zahvaljujući poboljšanju higijenskih uvjeta stanovništva, osiguranju zdravstveno ispravne vode za piće, te mjerama sprječavanja kontaminacije hrane, incidencija hepatitisisa A od polovice sedamdesetih godina kontinuirano pada, tako da u zadnjem petogodišnjem razdoblju u prosjeku imamo dvadeset prijava hepatitisisa A godišnje (7).

U Hrvatskoj je prevalencija anti-HAV protutijela u odraslog stanovništva oko 40 % i izravno je proporcionalna dobi ispitanika (6,13).

## HEPATITIS E

Hepatitis E se prenosi fekalno-oralnim putem. Bolest se javlja širom svijeta sporadično ili epidemijski, ponajprije u zemljama s niskim higijenskim uvjetima. U zemljama centralne i jugoistočne Azije se smatra da je hepatitis E najčešći uzrok akutnog hepatitisisa kod odraslih, a u zemljama Bliskog Istoka i sjevernoj Africi je drugi po učestalosti uzrok akutnog hepatitisisa, odmah nakon hepatitisisa B. U zemljama u kojima se hepatitis E javlja sporadično, prevalencija protutijela se pokazala viša od očekivane (1-3%). U razvijenim zemljama većina oboljelih su putnici povratnici iz endemskih zemalja. Kod epidemija često je zajednički izvor kontaminirana voda.

Prirodni rezervoar virusa hepatitisisa E su ljudi. U nekim područjima domaće životinje (krave, ovce, koze, svinje) imaju visoku prevalenciju anti-HEV protutijela i smatra se da mogu biti rezervoar infekcije i izvor infekcije za ljude. U tom se slučaju hepatitis E javlja kao zoonoza, a u novije vrijeme sve je više dokaza o prijenosu hepatitisisa E s domaćih životinja na ljude (2).

Prosječna inkubacija je četiri do šest tjedana. Trajanje zaraznosti inficiranih osoba nije poznato, kao ni osjetljivost stanovništva. Smatra se da je preko 50 % infekcija anikterično, a da s dobi raste vjerojatnost razvoja žutice nakon infekcije. Trudnice imaju povećan rizik za razvoj fulminantnog oblika bolesti.

Mjere sprječavanja su jednake kao za hepatitis A. Cjepivo ne postoji, a primjena normalnog ljudskog imunoglobulina u epidemijama pokazala se neučinkovito.

Osnovni put prijenosa je fekalno-oralni, a kontaminirana voda najčešće sredstvo prijenosa. Najvjerojatnije dolazi i do prijenosa kontaktnim putem, iako su sekundarni obiteljski slučajevi u hidričnim epidemijama rijetki.

U Hrvatskoj se godišnje prijavi nekoliko sporadičnih slučajeva hepatitisa E, uglavnom u osoba koje profesionalno dolaze u kontakt sa svinjama ili povratnika iz endemskih krajeva.

## ZAKLJUČCI

Incidencija i prevalencija virusnih hepatitisa u Hrvatskoj su u padu s time da je hepatitis A praktički blizu eliminacije, što je posljedica poboljšanja uvjeta života, osobne higijene i komunalne sanitacije. Hepatitis B je u opadanju zadnjih dvadesetak godina, a u zadnjem desetljeću je uvođenjem cijepljenja značajno ubrzan pad incidencije, ponajprije u dobnim skupinama obuhvaćenim cijepljenjem. Incidencija hepatitisa C je također u opadanju, iako ne tako izrazito kao hepatitis B, a posljedica je ponajviše smanjenja incidencije u intravenskih ovisnika. Hepatitis D se u Hrvatskoj ne javlja, a daljnjim smanjenjem prevalencije infekcije hepatitisom B smanjuje se i mogućnost javljanja hepatitisa D. Hepatitis E se u Hrvatskoj javlja sporadično i vrlo je važno provoditi temeljitu obradu bolesnika i okoline kod autohtonih slučajeva radi utvrđivanja izvora infekcije.

Kontinuirano cijepljenje protiv hepatitisa B osigurat će daljnje smanjenje incidencije i prevalencije hepatitisa B te smanjenje rizika od hepatitisa D, a kontinuirano osiguravanje sigurnosti krvi i krvnih pripravaka i mjere sprječavanja nozokomijalnih infekcija nužne za prevenciju širenja hepatitisa B, C i D. Hepatitis A će uz održavanje visoke razine osobne i komunalne higijene vrlo vjerojatno ostati na razini sporadičnih slučajeva povezanih s putovanjem u endemske krajeve, a o lokalnoj epidemiologiji i epizootologiji hepatitisa E i eventualnim dodatnim mjerama sprječavanja bolesti treba prikupiti dodatna znanja.

## LITERATURA

1. Plotkin SA, Orenstein SA, Offit PA, eds. Vaccines, 6. Edition. Philadelphia: Elsevier; 2013.
2. Heymann DL, ed. Control of Communicable Diseases Manual, 19. edition. Washington DC: APHA, 2008.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in Europe, 2006 - 2011. Stockholm: ECDC, 2013.
4. Kolovrat A, Jurisić I, Marić Z, Cvitković A. Usporedba prevalencije biljega hepatitisa B, C i HIV-a među intravenskim ovisnicima liječenima ambulantno i u terapijskoj zajednici na području Brodsko-posavske županije. Acta Med Croatica 2010; 64: 287-96.
5. Balija M, Očić T, Vuk T, Herceg M, Jukić I. Izvješće o rezultatima rada transfuzijske djelatnosti u Hrvatskoj u 2011. godini. U: Transfuziološki vjesnik br. 52/2012.
6. Vilibić-Čavlek T, Kućinar J, Ljubin-Sternak S, Kaić B, Lazarić-Stefanović L, Kolaric B. Prevalence of viral hepatitis in Croatian adult population presenting for routine check-up, 2010-2011. Cent Eur J Public Health, u tisku.
7. Kaić B. Impact of vaccination on vaccine-preventable disease burden in Croatia. Periodicum biologorum 2012; 114: 141-7.
8. Vilibić Cavlek T, Gjenero Margan I, Zidovec Lepej S, Kolaric B, Vince A. Seroprevalence, Risk Factors, and Hepatitis C Virus Genotypes in Groups With High-Risk Sexual Behavior in Croatia. J Med Virol 2009; 81: 1348-53.
9. Vilibić Čavlek T, Marić J, Katičić Lj, Kolaric B. Hepatitis C virus antibody status, sociodemographic characteristics, and risk behaviour among injecting drug users in Croatia. Cent Eur J Public Health 2011; 19: 26-9.
10. Katalinić D, Kuzman M, Markelić M, Mayer D. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2010. godini. HZJZ, MZSS, 2011.
11. Burek V, Horvat J, Susić E, Mikulić R. Prevalencija hepatitisa B i C u zatvorskoj populaciji Hrvatske. Acta Med Croatica 2009; 63: 447-50.
12. Kolaric B, Stajduhar D, Gajnik D, Rukavina T, Wiessing L. Seroprevalence of blood-borne infections and population sizes estimates in a population of injecting drug users in Croatia. Cent Eur J Public Health 2010; 18: 104-9.
13. Vilibić-Čavlek T, Kucinar J, Ljubin-Sternak S, Kolaric B. Seroepidemiology of Hepatitis A in the Croatian Population. Hepat Mon 2011; 11: 997-9.

## S U M M A R Y

### EPIDEMIOLOGY OF VIRAL HEPATITIS

**B. KAIĆ, T. VILIBIĆ-ČAVLEK, S. KUREČIĆ FILIPOVIĆ, T. NEMETH-BLAŽIĆ, I. PEM-NOVOSEL,  
V. VIŠEKRUNA VUČINA, A. ŠIMUNOVIĆ, M. ZAJEC, I. RADIĆ, J. PAVLIĆ<sup>1</sup>, M. GLAMOČANIN  
and I. GJENERO-MARGAN**

*Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Croatia*

Understanding the country-specific epidemiology of disease, which may vary greatly among countries, is crucial for identifying the most appropriate preventive and control measures. An overview of the local epidemiology of viral hepatitis in Croatia is given in this paper. The overall prevalence of hepatitis B in Croatia is low (less than 2% HBsAg carriers in the general population). Hepatitis B incidence and prevalence began to decline significantly following the introduction of universal hepatitis B vaccination in 1999. Information on HBsAg seroprevalence is derived from routine testing of certain subpopulations (pregnant women, blood donors) and seroprevalence studies mostly targeted at high-risk populations. Universal childhood vaccination against hepatitis B remains the main preventive measure. We recommend testing for immunity one to two months after the third dose of hepatitis B vaccine for health-care workers. The incidence and prevalence of hepatitis C have also been declining in the general population. The main preventive measures are ensuring safety of blood products, prevention of drug abuse, and harm reduction programs for intravenous drug users. Hepatitis A incidence has declined dramatically since fifty years ago, when thousands of cases were reported annually. In the last five years, an average of twenty cases have been reported *per* year. The reduction of hepatitis A is a consequence of improved personal and community hygiene and sanitation. Hepatitis D has not been reported in Croatia. The risk of hepatitis D will get to be even smaller as the proportion of population vaccinated against hepatitis B builds up. Hepatitis E is reported only sporadically in Croatia, mostly in persons occupationally in contact with pigs and in travelers to endemic countries. In conclusion, Croatia is a low prevalence country for hepatitis A, B and C. Hepatitis D has not been reported to occur in Croatia and there are only sporadic cases of hepatitis E. Since hepatitis A is a rare disease occurring sporadically, which is a consequence of improved sanitation and hygiene, hepatitis B and C are the main causes of viral hepatitis in Croatia. The introduction of universal mandatory hepatitis B vaccination of schoolchildren in 1999 resulted in a decrease in the incidence of hepatitis B, which is most pronounced in adolescents and young adults, and further decrease in the incidence and prevalence is expected as the pool of susceptible individuals decreases through vaccination. The incidence of hepatitis C is decreasing as well. In spite of a relatively favorable epidemiological situation, hepatitis B and C are still a significant public health burden with an estimated 25,000 persons chronically infected with HBV and about 40,000 persons chronically infected with HCV in Croatia.

*Key words:* viral hepatitis, epidemiology, immunization, Croatia

## NOVOSTI U SEROLOŠKOJ I MOLEKULARNOJ DIJAGNOSTICI HEPATITISA B I C

MARIO POLJAK, SNJEŽANA ŽIDOVEC LEPEJ<sup>1</sup> i OKTAVIJA ĐAKOVIĆ RODE<sup>1</sup>

*Medicinski fakultet Sveučilišta u Ljubljani, Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Ljubljana, Slovenija i  
<sup>1</sup>Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, Hrvatska*

Opisali smo glavne novosti u dijagnostici hepatitisa B i C kao dio hrvatskih smjernica za dijagnostiku i liječenje virusnih hepatitisa 2013. Dijagnostika akutnog i kroničnog hepatitisa B započinje određivanjem HBsAg, anti-HBc i anti-HBs. Ostale serološke biljege hepatitisa B treba određivati tek u drugom koraku ako su nalazi HBsAg i/ili anti-HBc pozitivni. Pozitivan nalaz samo na anti-HBc potrebno je obvezno nadopuniti određivanjem HBV DNK. Kvantitativno određivanje HBsAg treba se koristiti komplementarno s određivanjem HBV DNK za: (i) razlikovanje inaktivnog nositelja HBsAg od aktivnog kroničnog HBeAg-negativnog hepatitisa B u bolesnika sa HBV DNK nižom od 2.000 IU/mL te za (ii) praćenje tijeka liječenja kroničnog hepatitisa B s pegiliranim interferonom-alfa. Metoda PCR-a u stvarnom vremenu ostaje i dalje metoda izbora za detekciju i kvantifikaciju HBV DNK. Testiranje za HCV započinje određivanjem specifičnih protutijela probirnim enzimskim imunotestovima ili brzim testovima. Sve osobe s pozitivnim probirnim anti-HCV testom treba testirati na prisutnost HCV RNK ili antigena virusne kapside. Potvrđne anti-HCV testove treba koristiti samo kao dodatne testove koji će potvrditi ili isključiti značenje reaktivnih rezultata probirnih enzimskih imunotestova u osoba koje su HCV RNK negativne. U praćenju virusne kinetike tijekom trojne terapije hepatitisa C preporučuje se korištenje molekularnih testova s identičnom donjom granicom detekcije (LLOD) te donjom granicom kvantifikacije. Određivanje rezistencije HCV-a na inhibitore proteaze nije dio obveznog dijagnostičkog praćenja bolesnika liječenih s trojnom terapijom. Ne postoje dostatni dokazi o potrebi uvođenja subtipizacije HCV-a u obveznu preterapijsku obradu bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Genotip IL-28 je važan prediktor SVR-a u bolesnika liječenih kombinacijom IFN i ribavirina kao i u bolesnika zaraženih genotipom 1 liječenih trojnom terapijom. Genotipizacija IL-28B preporučuje se u preterapijskoj obradi bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Posebno je značajan dijagnostički parametar u terapijski-naivnih bolesnika s kroničnim hepatitisom C prilikom dvojbe dvojna vs. trojna terapija.

*Ključne riječi:* hepatitis B, hepatitis C, dijagnostika

*Adresa za dopisivanje:* Prof. dr. sc. Mario Poljak, dr. med.  
Institut za mikrobiologiju i imunologiju  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Ljubljani  
Zaloška 4  
1000 Ljubljana, Slovenija  
E-pošta: mario.poljak@mf.uni-lj.si

### UVOD

Virusni hepatitis se ne mogu klinički razlikovati prema etiologiji bolesti. Obično započinju prodromalnom fazom s nekarakterističnim simptomima, manifestiraju se povećanjem jetre i povišenjem jetrenih enzima, a samo dio bolesnika razvije vidljivu žuticu. Česta je i subklinička slika bolesti. Poznajemo pet primarnih virusa hepatitisa A-E. Diferencijalno dijagnostički treba isključiti i druge moguće uzročnike virusnih hepatiti-

sa kao što su Epstein Barrov virus i citomegalovirus te ostale neinfektivne razloge upale jetre.

Utvrđivanje etiologije virusnih hepatitisa temelji se na serološkoj dijagnostici odnosno na određivanju specifičnih protutijela i/ili antigena u krvi bolesnika i rjeđe uporabom molekularne dijagnostike odnosno određivanjem prisutnosti virusnih nukleinskih kiselina u krvi. Za dokazivanje aktivnosti virusa te za praćenje tijeka i liječenja kroničnih hepatitisa danas upotrebljavamo uglavnom molekularne metode.

Prve hrvatske nacionalne smjernice o serološkoj dijagnostici virusnih hepatitisa objavljene su 2005. g. u tematskom broju časopisa *Acta Medica Croatica* (1). Prve hrvatske nacionalne smjernice o molekularnoj dijagnostici infekcije virusom hepatitisa C (HCV) i virusom hepatitisa B (HBV) objavljene su 2009. g. u tematskom broju časopisa *Acta Medica Croatica* posvećenom 1. hrvatskoj konsenzus konferenciji o virusnim hepatitisima koja je održana u Zagrebu (2). S obzirom na nedavni razvoj novih metoda za dijagnostiku te praćenje tijeka i liječenja virusnih hepatitisa, te uvođenje novih načina liječenja postoji potreba dopune postojećih smjernica uz rekapitulaciju najvažnijih postupnika. U članku smo na kratko opisali glavne novosti u dijagnostici hepatitisa B i C predstavljene na sastanku Radne skupine za izradu hrvatskih smjernica za dijagnostiku i liječenje virusnih hepatitisa 2013. održanom 28. veljače 2013. u Zagrebu. U članku su predstavljene samo novosti u dijagnostici infekcije s HBV-om i HCV-om, a za klasični dijagnostički postupnik potrebno je konzultirati prethodne članke (1,2).

## HEPATITIS B

### *Novosti u serološkoj dijagnostici*

U serološkoj dijagnostici infekcije s HBV-om nema novih parametara ili biljega koji bi značajnije unaprijedili dijagnostički postupak detaljno opisan u postupniku 2005. godine (1). Od klasičnih seroloških biljega u posljednje su se dvije godine pojavile nove indikacije samo za kvantitativno određivanje HBsAg (3-6). Kvantitativno određivanje HBsAg odnosno određivanje koncentracije HBsAg (u IU/mL seruma/plazme) ne može zamijeniti određivanje koncentracije HBV DNK u krvi, ali se preporučuje koristiti zajedno s određivanjem koncentracije HBV DNK za dvije indikacije.

Prva indikacija je razlikovanje statusa inaktivnog nositelja HBsAg od aktivnog kroničnog HBeAg-negativnog hepatitisa B u bolesnika s koncentracijom HBV DNK manjom od 2.000 IU/mL (3,4). U bolesnika s koncentracijom HBV DNK nižom od 2.000 IU/mL i koncentracijom HBsAg nižom od 1.000 IU/mL najvjerojatnije se radi o inaktivnom nositelju HBsAg te pri koncentraciji HBsAg višom od 1.000 IU/mL najvjerojatnije se radi o kroničnom HBeAg-negativnom hepatitisu B. Unatoč maloj koncentraciji HBV DNK u krvi bolesnika, što je viša koncentracija HBsAg, veća je vjerojatnost kroničnog HBeAg-negativnog hepatitisa B (3,4).

Druga indikacija za kvantitativno određivanje HBsAg je praćenje tijeka liječenja kroničnog hepatitisa B

(KHB) s pegiliranim interferonom-alfa (PEG IFN-alfa) (5,6). Tako se danas smatra da je najbolji pokazatelj pozitivne prediktivne vrijednosti za izlječenje (gubitak HBsAg) s PEG IFN-alfa u bolesnika s HBeAg-pozitivnim hepatitisom B koncentracija HBsAg niža od 1.500 IU/mL u 12. tjednu liječenja te u bolesnika s HBeAg-negativnim hepatitisom B pad koncentracije HBsAg za barem 0.5 log u 12. tjednu liječenja. Kao najbolji pokazatelj negativne prediktivne vrijednosti za izlječenje s PEG IFN-alfa u bolesnika s HBeAg-pozitivnim hepatitisom B smatra se koncentracija HBsAg viša od 20.000 IU/mL u 12. tjednu liječenja te u bolesnika s HBeAg-negativnim hepatitisom B pad koncentracije HBsAg manji od 0.5 log u prvih 12 tjedana liječenja (5,6).

## PREPORUKE

*Inicijalna dijagnostika za dokazivanje akutnog i kroničnog hepatitisa B započinje određivanjem HBsAg, anti-HBc i anti-HBs. Ostale serološke biljege hepatitisa B treba određivati tek u drugom koraku; ako su nalazi HBsAg i/ili anti-HBc pozitivni, dijagnostika se proširuje na određivanje anti-HBc IgM, HBeAg i anti-HBe te po potrebi i koncentracije HBV DNK.*

*Nakon reaktivnog rezultata HBsAg testa, njegovu prisutnost je uvijek potrebno potvrditi potvrdnim testom neutralizacije.*

*Pozitivan nalaz samo anti-HBc potrebno je obvezno nadopuniti određivanjem HBV DNK. Laboratoriji koji rade hitnu predtransplantacijsku dijagnostiku trebali bi imati mogućnost hitnog određivanja HBV DNK.*

*Za rizične populacije, u koje spadaju i zdravstveni radnici, nakon provedenog cijepljenja za HBV treba obvezno odrediti koncentraciju anti-HBs.*

*Kvantitativno određivanje HBsAg treba se koristiti komplementarno određivanjem HBV DNK za (i) razlikovanje statusa inaktivnog nositelja HBsAg od aktivnog kroničnog HBeAg-negativnog hepatitisa B u bolesnika s koncentracijom HBV DNK manjom od 2.000 IU/mL te za (ii) praćenje tijeka liječenja KHB s PEG IFN-alfa.*

### *Novosti u molekularnoj dijagnostici*

Smjernice za molekularnu dijagnostiku infekcije HBV-om iz 2009. godine opisuju izbor metoda za kvantifikaciju HBV DNK, genotipizaciju HBV-a i određivanje rezistencije HBV-a na antivirusne lijekove (2). U razdoblju od 2009. do 2013. godine nije bilo značajnijih promjena u molekularnoj dijagnostici HBV infekcije.

## PREPORUKE

*Metoda PCR-a u stvarnom vremenu ostaje i dalje metoda izbora za detekciju i kvantifikaciju HBV DNK.*

*Metode izbora za određivanje rezistencije HBV-a na lamivudin, telbivudin, entekavir, adefovir i tenofovir i dalje su: (1) metoda sekvenciranja nukleinskih kiselina i (2) standardizirani test koji se temelji na kombinaciji PCR-a i reverzne transkripcije (2,7). Pri određivanju rezistencije HBV-a na antivirusne lijekove preporučuje se analiza minimalne skupine mutacija: M204V/I, L180M, A181T/V, N236T, I169T, V173L, M250V, T184G i S202I/G (8).*

*S obzirom na visoku prevalenciju genotipa D u Hrvatskoj te na činjenicu da genotip HBV-a ne utječe na terapijski algoritam, genotipizacija HBV-a se za sada ne preporučuje kao obvezni dio preterapijske obrade bolesnika (8).*

## HEPATITIS C

*Novosti u serološkoj dijagnostici*

Smjernice za serološku dijagnostiku infekcije HCV-om iz 2005. godine opisuju izbor metoda za serološku dijagnostiku, postupnik i najčešće dileme i probleme u serološkoj dijagnostici HCV (1). U razdoblju od 2005. do 2013. godine nije bilo značajnijih promjena, ali zbog dugog razdoblja i značenja što ranijeg otkrivanja zaraženih osoba, u članku navodimo detaljne preporuke za serološku dijagnostiku HCV.

Jedini važniji pomak u posljednjih nekoliko godina je razvoj novih tehnologija koje omogućavaju brzu dijagnostiku HCV izvan standardnih zdravstvenih ustanova, tzv. testova *point-of-care* (POC) (9,10). Testovi su jednostavni za korištenje, rezultat je dostupan za dvadesetak minuta i izvoditi ih mogu i nezdravstveni djelatnici koji su prošli osnovnu edukaciju o izvođenju tih testova (11). Prednost im je brzo dobivanje rezultata koje je dostupno na mjestu izvođenja čime se smanjuje broj testiranih osoba koje ne dolaze po svoj nalaz. Brzi test za određivanje protutijela anti-HCV odobren od američke *Food and Drug Administration* (FDA) *OraQuick HCV Rapid Antibody Test* (*OraSure Technologies Inc, Bethlehem, PA, USA*) dostupan je i u Hrvatskoj. Izvoditi se može iz različitih uzoraka krvi (venska krv, kapljica krvi iz prsta, serum, plazma), ali i iz oralne tekućine koja se dobije uzimanjem obriska područja uz gingivu pripremljenim testnim jastučićem. Osjetljivost testa *OraQuick* je 98-99 %, a specifičnost 98-100 % (10). Ovi testovi, kao i standardni anti-HCV testovi

smatraju se probirnim i zahtijevaju dodatnu potvrdu ako se radi o reaktivnom rezultatu.

## PREPORUKE

*Testiranje za HCV trebalo bi preporučiti svim osobama s povećanim rizikom za HCV infekciju kao što su osobe rođene između 1945. i 1965. godine, intravenskim korisnicima droga, ali i onima koji su sporadično koristili drogu intravenski (makar samo jedanput), osobama koje su dobile koncentrate trombocita prije 1987. godine, primateljima transfuzije ili solidnih organa prije 1992., osobama koje su bilo kada bile na hemodijalizi, osobama s poznatom ekspozicijom za HCV kao što su zdravstveni radnici nakon ubodnog incidenta s HCV-pozitivnom krvi, primateljima organa za koje je kasnije utvrđeno da je darovatelj HCV-pozitivan, svim osobama zaraženim HIV-om i HBV-om, bolesnicima sa znacima oštećenja jetre te djeci HCV-pozitivnih majki.*

*Testiranje za HCV započinje određivanjem specifičnih protutijela probirnim enzimskim imunotestovima. Probirni serološki testovi najnovije generacije osim anti-HCV prepoznaju i antigen virusne kapside. Kao probirni testovi mogu se koristiti i brzi testovi za dijagnostiku HCV izvan zdravstvenih ustanova. Lažno negativan nalaz probirnog testa iznimno je moguć u imunokompromitiranih ispitanika te kod akutnog hepatitisa C, u kojih je ponekad potrebno odrediti i HCV RNK.*

*Pozitivan anti-HCV probirni test ukazuje da je osoba bila u kontaktu s HCV, ali samo na temelju anti-HCV protutijela ne može se razlučiti je li riječ o aktivnom ili preboljelom hepatitisu C. Stoga je potrebno u takvih bolesnika odmah učiniti testiranje na prisutnost HCV RNK, bez prethodnog potvrđnog testiranja na anti-HCV. Dokaz HCV RNK u serumu bolesnika odraz je aktivne replikacije virusa u jetri, dakle znak aktivne infekcije. Za dokaz preboljelog hepatitisa C, anti-HCV pozitivnog bolesnika potrebno je testirati na prisutnost HCV RNK najmanje dva puta tijekom 8-12 mjeseci. Ako je u oba određivanja HCV RNK negativna, podrazumijeva se da je HCV infekcija spontano eliminirana. U svim spomenutim kliničkim indikacijama moguće je umjesto HCV RNK upotrebljavati i određivanje antigena virusne kapside (engl. core antigen) ali je u slučaju negativnog rezultata, potrebno napraviti dodatno testiranje na HCV RNK (12).*

*Metode za dokazivanje HCV RNK (ili antigena virusne kapside) također se upotrebljavaju kao probirne metode pri testiranju davatelja krvi u nekim razvijenim zemljama, za dokazivanje HCV infekcije u bolesnika na hemodijalizi te u dojenčadi anti-HCV pozitivnih majki.*

*Potvrđne anti-HCV (RIBA, imunoblot) testove treba koristiti samo kao dodatne testove koji će potvrditi ili isključiti značenje reaktivnih rezultata probirnih enzimskih imunotestova u osoba koje su HCV RNK negativne.*

#### *Novosti u molekularnoj dijagnostici*

Nacionalne smjernice iz 2009. godine opisuju kliničku značajnost i metodologiju genotipizacije HCV-a, te detekcije i kvantifikacije HCV RNK (2). Odobrenje prvih DAA (engl. "direct acting antivirals"), tj. inhibitora NS3/4A proteaze HCV-a boceprevira i telaprevira za kliničku primjenu 2011. g. značajno je utjecalo na područje molekularne dijagnostike HCV infekcije, posebice u smislu potrebe preciznog definiranja granica detekcije i kvantifikacije molekularnih testova koji se koriste u praćenju virusne kinetike tijekom liječenja. Određivanje mutacija povezanih s rezistencijom HCV-a na boceprevir i telaprevir novo je područje molekularne analize HCV-a koje ima važnu ulogu u kliničkim i biomedicinskim istraživanjima.

Tijekom 2009. i 2010. g. objavljeni su i rezultati četiri GWAS istraživanja (*Genome-Wide Association Studies*, GWAS) koja su pokazala biološku i kliničku značajnost polimorfizama lokaliziranih u blizini gena koji kodira sintezu IL-28B. Rezultati navedenih istraživanja ukazali su na potrebu uvođenja prvog farmakogenomskog testa u preterapijsku obradu bolesnika s kroničnim hepatitisom C (KHC).

Zbog svega navedenog nedvojbeno postoji potreba osuvremenjivanja hrvatskih smjernica o molekularnoj dijagnostici HCV. Nove nacionalne smjernice sadrže preporuke o: (i) izboru metode za kvantifikaciju HCV RNK u bolesnika liječenih kombinacijom PEG IFN-alfa, ribavirina i inhibitora proteaze (boceprevir i telaprevir), (ii) određivanju rezistencije HCV-a na boceprevir i telaprevir, te (iii) farmakogenomskom testu određivanja polimorfizma promotora gena za IL-28B.

#### *A) Kvantifikacija HCV RNK u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze*

Prema svjetskim i hrvatskim smjernicama iz 2009. g., metoda izbora za detekciju i kvantifikaciju HCV RNK je PCR u stvarnom vremenu (engl. "real-time polymerase chain reaction") (2,13). S obzirom na iznimnu osjetljivost, PCR testovi u stvarnom vremenu mogu se primijeniti i kao kvalitativni (detekcija HCV RNK) i kao kvantitativni testovi (određivanje koncentracije HCV RNK u IU/mL biološkog uzorka). U kliničkoj se dijagnostici preporučuje isključivo primjena molekularnih testova koje su odobrile *European Medicinal Agency* (EMA) i američki FDA (2).

U bolesnika liječenih kombinacijom PEG IFN-alfa i ribavirina, trajni virusološki odgovor (SVR, "sustained viral response") definiran je kao nemjerljiva HCV RNK u serumu bolesnika 6 mjeseci nakon završetka liječenja uz primjenu molekularnog testa s donjom granicom detekcije  $\leq 50$  IU/mL (2,13).

Uvođenjem trojne terapije kombinacijom PEG IFN-alfa, ribavirina i inhibitora proteaze uspostavljeni su novi kriteriji osjetljivosti molekularnih testova koji se koriste za praćenje virusne kinetike i procjenu uspjeha liječenja.

Donja granica detekcije (LLOD, "lowest level of detection") molekularnih testova definirana je kao koncentracija HCV RNK pri kojoj manje od 5 % biološkog uzorka koji sadrži poznatu količinu HCV RNK stvara nemjerljivi signal odnosno kao najmanja koncentracija HCV RNK koja se može detektirati u uzorku s vjerojatnošću od 95 % (7). Donja granica kvantifikacije (LLOQ, "lowest level of quantification") testa je najniža koncentracija HCV RNK unutar validiranog kvantifikacijskog raspona testa (7).

LLOD i LLOQ dijela komercijalno-dostupnih molekularnih testova su identične (najčešće oko 12 IU HCV RNK/mL). Međutim, dostupni su i testovi kod kojih su LLOD i LLOQ različite. Ako se u praćenju virusne kinetike tijekom liječenja KHC koriste testovi s različitim LLOD i LLOQ, potrebno je precizno definirati i adekvatno interpretirati kliničku značajnost rezultata testova kod kojih je HCV RNK u serumu mjerljiva (tj. iznad ili na granici LLOD) ali se ne može pouzdano kvantificirati, jer je rezultat ispod granice LLOQ. Važnost pažljive interpretacije kliničke značajnosti rezultata molekularnih testova s različitim LLOD i LLOQ za HCV RNK dokazala je i analiza rezultata registracijskih studija za boceprevir i telaprevir koje je provela FDA (14-18). Naime, rezultati praćenja virusne kinetike tijekom individualnog pristupa liječenju (RGT, "response guided treatment") u 17 % bolesnika liječenih boceprevirom (nakon 8 tjedana liječenja, tj. 4 tjedna primjene boceprevira) te u 28 % bolesnika liječenih telaprevirom (nakon 4 tjedna liječenja) pokazali su da je "HCV RNK bila mjerljiva no ispod LLOQ" (18). Postotak bolesnika s "mjerljivom HCV RNK koja je bila ispod LLOQ" koji su u konačnici postigli SVR bio je statistički značajno niži (za 5-20 %) u odnosu na bolesnike koji su u navedenim razdobljima praćenja imali "nemjerljivu HCV RNK" u serumu. Stoga FDA preporučuje da se tijekom RGT-a kao kriterij uspjeha trojne terapije koristi isključivo dokaz nemjerljive viremijske (19,20).

S obzirom na jednostavniju interpretaciju rezultata, u praćenju virusne kinetike tijekom trojne terapije pre-

poručuje se korištenje molekularnih testova s identičnim LLOD i LLOQ za HCV RNK.

U bolesnika liječenih inhibitorima proteaze, detekcija/kvantifikacija HCV RNK primjenjuje se: (i) u praćenju virusne kinetike tijekom RGT-a, (ii) kao kriterij prekida liječenja inhibitorima proteaze (eng. "futility rules"), (iii) u svrhu procjene postizanja odgovora na kraju liječenja (ETR ili EOT ili ETVR - u literaturi se koriste sve tri kratice, "end of treatment response") i (iv) u svrhu procjene postizanja SVR-a (tablica 1).

Određivanje virusne kinetike u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze tijekom RGT-a temelji se isključivo na molekularnim testovima s LLOQ  $\leq 25$  IU/mL i LLOD u rasponu od 10-15 IU/mL. Algoritam praćenja viremije u određenim vremenskim točkama tijekom liječenja boceprevirom odnosno telaprevirom detaljno je prikazan u radu Vince i sur. (21).

Značajno je istaknuti da se tijekom praćenja virusne kinetike, tj. procjene potrebe prekida liječenja inhibitorima proteaze ("futility rules") po prvi puta pojavljuju nove ciljne vrijednosti viremije u serumu (100 odnosno 1.000 IU HCV RNK/mL za boceprevir odnosno telaprevir). Liječenje s PEG IFN-alfa, ribavirinom i boceprevirom prekida se u bolesnika u kojih je viremija  $>100$  IU/mL nakon 12 tjedana liječenja i mjerljiva nakon 24 tjedna liječenja uz primjenu molekularnog testa s LLOD od 10-15 IU/mL. Liječenje s PEG IFN-alfa, ribavirinom i telaprevirom prekida se ako je viremija  $>1.000$  IU/mL nakon 4 ili 12 tjedana i mjerljiva nakon 24 tjedna liječenja.

FDA različito definira granice osjetljivosti testova koji se koriste za procjenu ETR-a i SVR-a. Za procjenu ETR-a potrebno je koristiti molekularne testove s LLOD u rasponu 10-15 IU/mL. SVR u bolesnika liječe-

nih inhibitorima proteaze definiran je kao nemjerljiva HCV RNK 6 mjeseci nakon završetka liječenja primjenom molekularnog testa s LLOQ koji je  $<25$  IU/mL.

## PREPORUKE

*Određivanje virusne kinetike u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze kod kojih se primjenjuje individualni pristup liječenju temelji se na molekularnim testovima s LLOQ  $\leq 25$  IU/mL i LLOD u rasponu od 10-15 IU/mL. S obzirom na jednostavniju interpretaciju rezultata, u praćenju virusne kinetike tijekom trojne terapije preporučuje se korištenje molekularnih testova s identičnim LLOD i LLOQ.*

*B) Određivanje rezistencije HCV-a na boceprevir i telaprevir i značajnost subtipizacije virusa*

Molekularna heterogenost HCV-a, tj. postojanje različitih populacija virusnih kvazispjecijesa u zaraženih osoba jedno je od najvažnijih obilježja ove infekcije *in vivo* (22). Molekularnoj heterogenosti HCV-a pridonose intenzivna replikacija virusa (nastanak i do  $10^{12}$  viriona dnevno u zaražene osobe), kratko vrijeme poluživota viriona (2-3 h) i visoka stopa mutacija RNK-ovisne RNK polimeraze NS5B koja nema aktivnost 3' 5' egzonukleaze (eng. *proofreading activity*). Procjenjuje se da stopa mutacija genoma HCV-a iznosi  $10^{-3}$  supstitucija nukleotida po lokusu tijekom 1 godine. Čimbenici koji su važni za molekularnu heterogenost HCV-a imaju značajnu ulogu u razvoju rezistencije HCV-a na inhibitore proteaze (23).

Ciljna struktura djelovanja boceprevira i telaprevira je virusni enzim NS3/4A. Enzim NS3 (67 kD) jedan je od

Tablica 1.

*Algoritam primjene molekularnih testova za detekciju/kvantifikaciju HCV RNK tijekom liječenja s PEG IFN-alfa, ribavirinom i inhibitorima proteaze*

Detekcija/kvantifikacija HCV RNK	Boceprevir	Telaprevir
Individualni pristup liječenju (RGT, "response-guided therapy") primjena molekularnih testova s LLOQ $\leq 25$ IU/mL i LLOD 10-15 IU/mL	Nemjerljiva HCV RNK nakon 6 i 24 tjedna liječenja	Nemjerljiva HCV RNK nakon 4 i 12 tjedana liječenja
Kriterij prekida liječenja ("futility rules")	- HCV RNK $\geq 100$ IU/mL nakon 12 tjedana liječenja - mjerljiva HCV RNK nakon 24 tjedna liječenja	- HCV RNK $>1.000$ IU/mL nakon 4 i 12 tjedna liječenja - mjerljiva HCV RNK nakon 24 tjedna liječenja
Odgovor na kraju liječenja (ETR ili EOT ili ETVR "end of treatment response")	Nemjerljiva HCV RNK (molekularnim testom s LLOD 10-15 IU/mL)	
Trajni virusološki odgovor (SVR, "sustained virological response")	HCV RNK $< LLOQ$ molekularnog testa 24 tjedna nakon ETR (primjena testova s LLOQ $< 25$ IU/mL)	

\* modificirano prema Kwo P. Understanding optimal use and interpretation of assays in HCV (Clinical Care Options)

\*\* LLOD (lowest level of detection), LLOQ (lowest level of quantification)



nestrukturani proteina HCV-a koji u N-terminalnom dijelu molekule iskazuje aktivnost serinske proteaze dok na C-terminalnom dijelu molekule iskazuje aktivnosti NTPase i helikaze (24). NS3 proteaza nalazi se unutar endoplazmatskog retikuluma zaražene stanice i stvara heterodimerski kompleks s membranskim proteinom NS4A koji djeluje kao njezin kofaktor. NS3/4A proteaza, zajedno s drugim virusnim i staničnim proteazama, cijepa virusni poliprotein koji sadrži 3.000 aminokiselina na 10 manjih strukturalnih i nestrukturalnih virusnih proteina (23).

Mutacije povezane s rezistencijom HCV-a na inhibitore proteaze nalaze se u regiji gena koja kodira sintezu enzimski aktivnih dijelova NS3/4A proteaze. U virionima s mutiranom NS3/4A proteazom, boceprevir i telaprevir ne mogu spriječiti procesuiranje virusnih poliproteina te se, usprkos prisutnosti lijekova, nastavlja sinteza virusnih proteina te formiranje novih viriona (23).

S obzirom na to da tijekom životnog ciklusa HCV-a ne dolazi do integracije virusne nukleinske kiseline u stanični genom te da postoji mogućnost eradikacije virusa, biološka i klinička značajnost rezistencije HCV-a na inhibitore proteaze je ograničena (23,24).

Genetska barijera HCV-a za rezistenciju na inhibitore NS3/4A proteaze relativno je niska. Dosadašnja istraživanja pokazuju da je genetska barijera subtipa HCV-a 1a za rezistenciju na inhibitore proteaze značajno niža (zahtijeva supstituciju samo 1 nukleotida) od genetske barijere subtipa 1b za rezistenciju. Kliničku značajnost različitih genetskih barijera za rezistenciju subtipova 1a i 1b indirektno pokazuje i podatak da je postotak bolesnika zaraženih subtipom 1a koji su postigli SVR tijekom liječenih boceprevirom (53 % do 64 %) bio niži u odnosu na bolesnike zaražene subtipom 1b (66-73 %) (19).

*In vitro*, boceprevir i telaprevir iskazuju značajnu križnu rezistenciju, a biološka značajnost mutacija povezanih s rezistencijom također ovisi o subtipu virusa. Testovi na staničnim kulturama (HCV replikoni) pokazali su da mutacije koje najčešće nastaju u subtipu 1a uzrokuju značajno veću fenotipsku rezistenciju na inhibitore proteaze (primjerice smanjenje osjetljivosti na boceprevir 5-16 puta u odnosu na divlji tip virusa) u usporedbi s mutacijama koje su uobičajene u bolesnika zaraženih subtipom 1b (smanjenje osjetljivosti 2-4 puta) (23,25).

Iako je biološka značajnost subtipova HCV-a u nastanku rezistencije HCV-a na inhibitore proteaze nedvojbeno, za sada ne postoji potreba uvođenja subtipizacije HCV-a u obveznu preterapijsku obradu bolesnika s KHC.

Primarna rezistencija HCV-a na telaprevir prisutna je u 0,6-1,2 % bolesnika zaraženih subtipom 1a i najčešće se povezuje s mutacijama R155K i V36M (26). U neliječenih bolesnika zaraženih subtipom 1b, kvazispjecijesi s mutacijama T54A, V36A i A156T koje uzrokuju rezistenciju na telaprevir vrlo su rijetke (mutacije A156S i V36M otkrivene u 0,07 % bolesnika, mutacija T54S u 2,1 % bolesnika) (26). Primarna rezistencija HCV-a na boceprevir u bolesnika zaraženih genotipom 1a najčešće se povezuje s mutacijama V36M, T54S, R155K (27). U neliječenih bolesnika zaraženih subtipom HCV-a 1b najčešće se javljaju mutacije T45A, V55A, A156S i I/V170A koje uzrokuju rezistenciju na boceprevir no prevalencija primarne rezistencije je vrlo niska (27). Prema dosadašnjim rezultatima, postojanje primarne rezistencije nije značajnije utjecalo na ishod liječenja boceprevirom i telaprevirom.

Međutim, pojava sekundarne rezistencije HCV-a na boceprevir i telaprevir (rezistencija u liječenih osoba) povezana je s neuspjehom liječenja. Naime, rezistentni kvazispjecijesi dokazani su genotipizacijskim testom u 80-90 % bolesnika u kojih je došlo do virusnog proboja (engl. "*virological breakthrough*") i kod relapsa (28). U ovim je istraživanjima za detekciju rezistentnih kvazispjecijesa u kliničkim istraživanjima korišteno standardno "*population-based*" sekvenciranje s razinom detekcije rezistentnih kvazispjecijesa od oko 20 %.

Prevalencija sekundarne rezistencije analizirana je u kliničkim pokusima faze 3 primjene boceprevera i telaprevera (28). Sekundarna rezistencija dokazana je u 16 % bolesnika liječenih boceprevirom (14). U prethodno neliječenih bolesnika prevalencija sekundarne rezistencije na telaprevir iznosila je 12 %, dok je u bolesnika koji su prethodno bili liječeni iznosila 22 % (16,17).

Longitudinalno praćenje perzistencije mutacija povezanih s rezistencijom HCV-a na boceprevir u bolesnika iz faze 2 kliničkog istraživanja pokazuje da se rezistentni kvazispjecijesi mogu detektirati u 43 % bolesnika nakon razdoblja praćenja od 2 godine (28). U bolesnika uključenih u fazu 3 kliničkog pokusa liječenja telaprevirom, mutacije povezane s rezistencijom mogu se dokazati u 40 % bolesnika nakon medijana razdoblja praćenja od 45 tjedana (28,29).

Literaturni podatci pokazuju da dužina perzistencije mutacija povezanih s rezistencijom na boceprevir i telaprevir ovisi o virusnom fitnessu, vrsti mutacije i o subtipu HCV-a. Primjerice, u bolesnika liječenih telaprevirom koji su zaraženi subtipom 1a, medijan vremena do gubitka mutacije V36M iznosio je 6 mjeseci, dok je za gubitak mutacije R155K najčešće bilo potrebno 10 mjeseci (za obje mutacije oko 13 mjeseci). U bolesnika zaraženih subtipom 1b, medijan vremena poluživota rezistentnih kvazispjecijesa bio je kraći u us-

poredbi sa subtipom 1a (3 mjeseca za najčešće mutacije T54A, V36A i A1586T te 9 mjeseci za rjeđe mutacije A156S) (29). Dodatna longitudinalna analiza (medijan vremena praćenja 29 mjeseci, raspon 7-49 mjeseci) u bolesnika kod kojih liječenje telaprevirom nije bilo uspješno pokazala je da na kraju razdoblja 85 % bolesnika više nema rezistentne kvazispicijese (30). Brzina nestanka rezistentnih kvazispicijesa ovisi i o vrsti mutacije. Primjerice, na kraju razdoblja praćenja rezistentni kvazispicijesi s mutacijom T54A nisu se više mogli detektirati u 94 % bolesnika ali najčešća mutacija R155K bila je detektabilna u čak 32 % bolesnika. Longitudinalno praćenje brzine nestanka rezistentnih kvazispicijesa u bolesnika kod kojih liječenje boceprevirom nije bilo uspješno pokazuje da se mutacije povezane s rezistencijom mogu dokazati u samo 20 % bolesnika nakon razdoblja praćenja od 6 do 14 mjeseci (31).

Na temelju dosadašnjih spoznaja, određivanje rezistencije HCV-a na inhibitore proteaze ne može se preporučiti kao obvezni dio praćenja bolesnika liječenih s PEG IFN-alfa, ribavirinom i inhibitorima proteaze jer dokaz rezistentnih kvazispicijesa nema utjecaja na algoritam liječenja. Međutim, nedvojbena je potreba za novim istraživanjima bioloških mehanizama i kliničke značajnosti rezistencije HCV-a na boceprevir i telaprevir te mogućeg utjecaja na primjenu novih generacija inhibitora proteaze.

## PREPORUKE

*Određivanje rezistencije HCV-a na inhibitore proteaze nije dio obveznog dijagnostičkog praćenja bolesnika liječenih PEG IFN-alfa, ribavirinom i inhibitorima proteaza no iznimno je značajan dio kliničkih istraživanja u ovom području.*

*Ne postoje dostatni dokazi o potrebi uvođenja subtipizacije HCV-a u obveznu preterapijsku obradu bolesnika s kroničnim hepatitisom C.*

### *C) Farmakogenomski test određivanja polimorfizma promotora gena za IL-28B*

Interleukin-28B (IL-28) ili interferon-lambda 3 (IFN- $\lambda$ 3) je citokin koji se, zajedno s IL-29 (IFN- $\lambda$ 1) i IL-28A (IFN- $\lambda$ 2) ubraja u IFN tipa III tj. IFN- $\lambda$  (32,33). IFN- $\lambda$  ubrajaju se u porodicu IL-10 i njemu sličnih citokina, iako su biološki i funkcionalno (posebno u smislu antivirusnog učinka) značajnije povezani s IFN tipa I. Interferoni klase I i III sintetiziraju se nakon virusne infekcije i iskazuju snažan antivirusni učinak (Kotenko 2011). *In vitro* i *in vivo* istraživanja su pokazala određene razlike u antivirusnom učinku IFN klase I i III

koje se povezuju s razlikama u kinetici aktivacije interferonom-inducibilnih gena čiji proteinski produkti inhibiraju pojedine faze životnog ciklusa različitih virusa kao i s različitim obrascem distribucije receptora za ove dvije skupine citokina (34).

Geni koji kodiraju sintezu IFN- $\lambda$  nalaze se u klasteru na humanom kromosomu broj 19 i imaju 4 intro-*na* koji se nalaze na pozicijama (s obzirom na okvir čitanja proteina) koje su konzervirane u genima za sve molekule iz porodice IL-10-sličnih citokina (34).

Prva istraživanja o biomedicinskom značenju polimorfizma pojedinačnih nukleotida (SNPs, "single nucleotide polymorphisms") u HCV infekciji objavljena su 2009. i 2010. g. (35-38). Četiri neovisna GWAS istraživanja pokazala su značajnu povezanost između prisutnosti SNP-a rs12979860 i rs809917 koji se nalaze u blizini gena za IL-28B (IFN- $\lambda$ 3) i učestalosti spontane eliminacije virusa te ishoda liječenja KHC s PEG IFN-alfa i ribavirinom (35-38).

U osoba koje su spontano eliminirale HCV, učestalost CC genotipa SNP-a rs12979860 u blizini gena za IL-28B bila je dvostruko veća u usporedbi s osobama u kojih je uspostavljena kronična infekcija (35,39).

Ge i sur. su analizirali rezultate liječenja PEG IFN-alfa 2a ili PEG IFN-alfa 2b i ribavirinom više od 1.000 bolesnika s KHC zaraženih genotipom 1 HCV-a i pokazali da je u homozigota za SNP rs12979860 C/C učestalost postizanja SVR-a dvostruko veća u odnosu na T/T homozigote za isti SNP (35). Učestalost postizanja SVR-a u SNP-u rs12979860 C/T heterozigota bila je nešto veća u odnosu na T/T homozigote. U istom su istraživanju Ge i sur. pokazali da se značajno niži postotci bolesnika crne rase koji su postigli SVR u odnosu na bolesnike bijele rase (za oko 50%) mogu povezati sa značajno nižom učestalošću rs12979860 C/C homozigota u crnaca (35).

Thompson i sur. su također analizirali veću učestalost postizanja SVR-a u bolesnika s KHC zaraženih genotipom 1 liječenih PEG IFN-alfa i ribavirinom s obzirom na detekciju C ili T alela na poziciji SNP rs12979860 (40). Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je SVR dokazan u 69 % bolesnika koji su bili C/C homozigoti za SNP rs12979860. Postotak SVR-a u C/T heterozigota i T/T homozigota za SNP rs12979860 bili su značajno manji (33 % i 27 %) u usporedbi s C/C homozigotima (40).

U bolesnika bijele rase, SVR je postignut u 69 % C/C homozigota, 33 % C/T heterozigota i 27 % T/T homozigota za SNP rs12979860. U bolesnika crne rase, SVR je postignut u 48 % C/C homozigota, 15 % C/T heterozigota i 13 % T/T homozigota za SNP rs12979860 što je u skladu s rezultatima Ge i sur. (35).

Dosadašnja su istraživanja pokazala se je IL-28B bolji prediktor SVR-a u bolesnika liječenih PEG-IFN-alfa i ribavirinom u usporedbi s viremijom u serumu prije započinjanja liječenja, stupnjem fibroze, dobi i spolom bolesnika (28,40-42). Prediktivna vrijednost genotipa IL-28 veća je u bolesnika zaraženih genotipom 1 HCV-a u odnosu na bolesnike s genotipovima HCV-a 2 i 3 (40,41). Detekcija T ili G alela na poziciji rs8099917 SNP-a u blizini gena za IL-28B također je koristan prediktor SVR-a (T je genotip koji ukazuje na povoljan ishod liječenja) (36,37).

U bolesnika liječenih boceprevirom i telaprevirom, genotip IL-28 je također značajan prediktor postizanja SVR-a no potrebna su dodatna istraživanja kako bi se moglo pouzdanije procijeniti kliničku korisnost određivanja ovog polimorfizma (posebice u relapsa kod kojih je vjerojatniji T/T genotip) (28,42).

U bolesnika bijele rase koji su bili uključeni u kliničko istraživanje SPRINT 2 (liječenje boceprevirom tijekom 48 tjedana), SVR je postignut u 80 % C/C homozigota, 59 % T/T homozigota te u 71 % C/T heterozigota za rs12979860 (14). U bolesnika bijele rase koji su liječeni telaprevirom tijekom 12 tjedana (kliničko istraživanje ADVANCE), SVR je postignut u 90 % CC homozigota, 73 % T/T homozigota te u 71 % C/T heterozigota za rs12979860 (16).

Genotip IL-28B je također značajan prediktor virusne kinetike tijekom individualnog pristupa liječenju inhibitorima proteaze. U prethodno neliječenih bolesnika bijele rase u kliničkom istraživanju SPRINT 2, kriterij za RGT u osmom tjednu liječenja postignut je u 89 % C/C homozigota, no samo u 52 % bolesnika s T/T ili C/T genotipovima (14). U prethodno neliječenih bolesnika bijele rase uključenih u kliničko istraživanje ADVANCE, eRVR je postiglo 78 % C/C homozigota, 57 % heterozigota te 45 % T/T homozigota (16).

Biološka i klinička značajnost genotipa IL-28B dokazana je i u bolesnika s HIV/HCV koinfekcijom (43).

Genotip IL-28 je važan prediktor postizanja SVR-a tijekom dvojne i trojne terapije KHC te važan prediktor virusne kinetike u bolesnika liječenih RGT-om (individualni pristup liječenju) (28,42). Stoga se genotipizacija IL-28B preporučuje u predterapijskoj obradi bolesnika s KHC. Genotip IL-28B posebno je značajan dijagnostički parametar u terapijski-naivnih bolesnika s KHC prilikom dvojbe dvojnja vs. trojna terapija. U slučaju dokaza T/T genotipa te u bolesnika sa C/C genotipom i cirozom, visokom koncentracijom HCV RNK i drugim čimbenicima slabog odaziva na terapiju preporučuje se trojna terapija (44).

## PREPORUKE

*Genotip IL-28 je važan prediktor SVR-a u bolesnika liječenih kombinacijom IFN i ribavirina kao i u bolesnika zaraženih genotipom 1 liječenih trojnom terapijom. Stoga se genotipizacija IL-28B preporučuje u predterapijskoj obradi bolesnika s KHC. Genotip IL-28B posebno je značajan dijagnostički parametar u terapijski-naivnih bolesnika s KHC prilikom dvojbe dvojnja vs. trojna terapija.*

## LITERATURA

1. Burek V. Laboratory diagnosis of viral hepatitis B and C. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 405-12.
2. Židovec Lepej S, Dušek D, Budimir J, Vince A. [Molecular diagnosis of hepatitis C and hepatitis B infection]. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 361-9.
3. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Tiniakos DG i sur. Hepatitis B surface antigen: relation to hepatitis B replication parameters in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011; 55: 61-8.
4. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M i sur. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. *J Hepatol* 2011; 55: 1121-31.
5. Janssen HL, Sonneveld MJ, Brunetto MR. Quantification of serum hepatitis B surface antigen: is it useful for the management of chronic hepatitis B? *Gut* 2012; 61: 641-5.
6. Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Janssen HL. Hepatitis B surface antigen monitoring and management of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2011; 18: 449-57.
7. Chevaliez S, Rodriguez C, Pawlotsky J-M. New virological tools for management of chronic hepatitis B and C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1303-13.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
9. Lee SR, Yearwood GD, Guillon GB i sur. Evaluation of a rapid, point-of-care test device for the diagnosis of hepatitis C infection. *J Clin Virol* 2010; 48: 15-7.
10. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pant Pai N. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 558-66.
11. Đaković Rode O. Point-of-care (POC) testiranje u dijagnostici infektivnih bolesti. *Infektol Glasn* 2012; 32: 25-30.
12. Seme K, Poljak M, Babic DZ, Mocilnik T, Vince A. The role of core antigen detection in management of hepatitis C: a critical review. *J Clin Virol* 2005; 32: 92-101.
13. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of the Liver Disease. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.

14. Poordad F, McCone JJr, Bacon BR i sur. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-206.
15. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E i sur. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-17.
16. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G i sur. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.
17. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i sur. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-28.
18. Harrington PR, Zeng W, Naeger LK. Clinical relevance of detectable but not quantifiable hepatitis C virus RNA during boceprevir or telaprevir treatment. *Hepatology* 2012; 55: 1048-57.
19. Victrelis: EPAR - Product Information, European Medicines Agency. 2011; [49 stranice]. Dostupno na URL adresi: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf) Datum pristupa informaciji: 15. travanj 2013.
20. Incivo: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. 2011; [56 stranica], Dostupno na URL adresi: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf) Datum pristupa informaciji: 15. travanj 2013.
21. Vince A, Duvnjak M, Kurelac I. Smjernice za liječenje kroničnog hepatitisa C genotipa 1. *Acta Medica Croatica* 2013; 67: 329-38.
22. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus population dynamics during infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 299: 261-84.
23. Strahotin CS, Babich M. Hepatitis C variability, patterns of resistance, and impact on therapy. *Adv Virol* 2012; doi: 267483.
24. Moradpour D, Penin E, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 453-63.
25. Tong X, Chase R, Skelton A, Chen T, Wright-Minogue J, Malcom BA. Identification and analysis of fitness of resistance mutations against the HCV protease inhibitor SCH 503034. *Antiviral Res* 2006; 70: 28-38.
26. Bartels DJ, DeMeyer S, Sullivan J i sur. Summary of clinical virology findings from clinical trials of telaprevir. Proceedings of the 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, California, USA, 2011. Abstract, 1328.
27. Susser S, Welsch C, Wang Y i sur. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2009; 50: 1709-18.
28. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association of the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433-44.
29. Zeuzem S, Sulkowski M, Zoulim F i sur. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin: interim analysis of the Extend study (Abstract). *Hepatology* 2010; 52(Supl. 1): 436A.
30. Sherman KE, Sukowski MS, Zoulim F i sur. Follow-up of SR durability and viral resistance in patients with chronic hepatitis C treated with telaprevir-based regimens: interim analysis from the EXTEDN study. Proceedings of the 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Diseases, San Francisco, California, USA, 2011. Abstract, 248.
31. Barnard RJ, Zeuzem S, Vierling JM i sur. Analysis of resistance-associated amino acid variants (RAVs) in non-SVR patients enrolled in a retrospective long-term follow-up analysis of boceprevir phase III clinical studies. Proceedings of the 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, California, USA, 2011. Abstract, 164.
32. Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV i sur. IFN-lambda mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol* 2003; 4: 69-77.
33. Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W i sur. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol* 2003; 4: 63-8.
34. Kotenko SV. IFN- $\lambda$ s. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 583-90.
35. Ge D, Fellay J, Thompson AJ i sur. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401.
36. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G i sur. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009; 41: 1100-4.
37. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M i sur. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105-9.
38. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P i sur. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010; 138: 1338-45.
39. Thomas DL, Thio CL, Martin MP i sur. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461: 798-801.
40. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS i sur. Interleukin-29B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010; 139: 120-9.
41. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R i sur. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virological response. *Gastroenterology* 2010; 139: 821-7.
42. Lange CM, Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphism in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2011; 55: 692-701.
43. Rallón NI, Soriano V, Naggie S i sur. Impact of IL28B gene polymorphisms on interferon- $\lambda$ 3 plasma levels during pegylated interferon- $\alpha$ /ribavirin therapy for chronic hepatitis C in patients coinfecting with HIV. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1246-9.
44. Lai M, Afdhal NH. Clinical utility of interleukin-28B testing in patients with genotype 1. *Hepatology* 2012; 56: 367-72.

## S U M M A R Y

### RECENT DEVELOPMENTS IN SEROLOGIC AND MOLECULAR DIAGNOSIS OF HEPATITIS B AND C

M. POLJAK, S. ŽIDOVEC LEPEJ<sup>1</sup> and O. ĐAKOVIĆ RODE<sup>1</sup>

*School of Medicine, University of Ljubljana, Institute of Microbiology and Immunology, Ljubljana, Slovenia,  
and <sup>1</sup>Dr. Fran Mihaljević University Hospital, Zagreb, Croatia*

The 2013 Update of the Croatian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Viral Hepatitis summarizes recent developments in the diagnosis of hepatitis B and C. Determination of HBsAg, anti-HBc and anti-HBs is the initial step in the diagnostic workup of acute and chronic hepatitis B. Other hepatitis B serologic markers should be analyzed in the second stage of the diagnostic workup in HBsAg and/or anti-HBc positive patients. A positive anti-HBc finding should be followed by HBV DNA quantification. HBsAg quantification is complimentary to the HBV DNA quantification and is used: (i) to differentiate between inactive HBsAg carriers and active chronic HBeAg-negative hepatitis B in patients with HBV DNA <2000 IU/mL; and (ii) for treatment monitoring in patients with chronic hepatitis B receiving pegylated interferon-alpha. Real-time PCR remains the method of choice for detection and quantification of HBV DNA. The first step in HCV testing is determination of specific antibodies *via* screening assays, enzyme immunoassays or point-of-care assays. All persons with positive results of anti-HCV screening assays should be additionally tested for HCV RNA or presence of HCV viral capsid antigen. Confirmatory anti-HCV assays should be used as additional assays for confirmation of reactive results obtained by screening enzyme immunoassays in HCV RNA-negative persons only. Molecular assays with identical lower limit of detection (LLOD) and lower limit of quantification are recommended for monitoring of viral kinetics during chronic hepatitis C triple therapy. HCV resistance testing to protease inhibitors is not part of the recommended diagnostic monitoring of patients receiving triple therapy. HCV subtyping is currently not recommended as part of pretreatment diagnostic algorithm due to currently insufficient evidence on its clinical usefulness. IL-28 genotype is an important predictor of SVR in patients treated with a combination of interferon-alpha and ribavirin as well as in patients with HCV genotype 1 receiving triple therapy. IL-28B genotyping is recommended as part of pretreatment diagnostic workup in patients with chronic hepatitis C and is a particularly important parameter for recommending double *versus* triple therapy in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C.

*Key words:* hepatitis B, hepatitis C, diagnosis

## PROCJENA TEŽINE OŠTEĆENJA JETRE U BOLESNIKA S KRONIČNIM VIRUSNIM HEPATITISOM

IVICA GRGUREVIĆ, IRENA HRSTIĆ<sup>1</sup> i BORIS VUCELIĆ<sup>2</sup>

*Klinička bolnica Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb; <sup>1</sup>Opća bolnica Pula, Djelatnost za unutarnje bolesti, Odjel za gastroenterologiju, Pula i <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb, Hrvatska*

Najbolji pokazatelj težine oštećenja jetre i prognoze bolesti u kroničnom virusnom hepatitisu je uznapređovalost jetrene fibroze. Ona se može utvrditi biopsijom jetre ali i neinvazivnim fizikalnim ili biološkim metodama. Biopsiju jetre koristimo za etiološku dijagnozu bolesti jetre, utvrđivanje težine bolesti (stadija fibroze) i za definiranje prognoze. U kroničnom virusnom hepatitisu navedene informacije pomažu i u procjeni omjera koristi i rizika te modaliteta antivirusne terapije. Serološkim testovima i elastografijom moguće je razlikovati značajnu fibrozu ( $F \geq 2$ ) od početne fibroze (AUROC 0,77-0,83 za serologiju i 0,84 za elastografiju) i cirozu od necirotičnih stadija fibroze (AUROC 0,77-0,86 za serologiju i 0,9-0,94 prosječne vrijednosti AUROC u meta-analizama za elastografiju). U pojedinačnoj izvedbi metoda izbora za razlikovanje ciroze od necirotičnih stadija jetrene fibroze je elastografija. Kombinacijom seroloških testova i elastografije moguće je u slučaju podudarnih vrijednosti s točnosti od 93-95 % utvrditi postojanje ciroze i izbjeći biopsije u 77-80 % bolesnika. U slučaju da se vrijednosti testova ne podudaraju ili ukazuju na intermedijarne stadije fibroze treba učiniti biopsiju jetre, jer su u tom kontekstu neinvazivni testovi manje pouzdani. Istraživanja su pokazala kako nalaz tranzijentne elastografije ima visoku prediktivnu vrijednost za razvoj dekompenzacije ciroze i nastanak portohipertenzivnih komplikacija te diskriminira bolesnike u odnosu na prognozu 5-godišnjeg preživljenja.

**Ključne riječi:** kronični virusni hepatitis, fibroza, biopsija jetre, elastografija

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Ivica Grgurević, dr. med.  
Zavod za gastroenterologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinička bolnica Dubrava  
Av. Gojka Šuška 6  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 385 1 290 2554  
Faks: 385 1 290 2550  
E-pošta: ivica.grgurevic@zg.htnet.hr

### UVOD

Kronični virusni hepatitis (KVH) dovodi do oštećenja jetre koje je patohistološki obilježeno nekrozom i apoptozom hepatocita, infiltracijom upalnih stanica u jetri, te reparatornim odgovorom u obliku proliferacije vezivnog tkiva (1). Te se promjene razvijaju različitim dinamikom i pod utjecajem su niza čimbenika povezanih s virusom, domaćinom i djelovanjem okoliša (2). Napredovanjem bolesti mijenjaju se relativni odnosi broja hepatocita i drugih staničnih linija u jetri, omjer stanične populacije i količine veziva, te kvalitativni sastav vezivnog tkiva. Upravo napredovanje fibroze i remodeliranje mikroskopske arhitekture jetre ključno je patofiziološko zbivanje koje u konačnici može rezultirati nastankom ciroze (3,4). U tom smislu, ako se govori o težini oštećenja jetre u KVH, ono se najbolje može procijeniti određivanjem uznapređovalosti fibroze što se označava pojmom stadija fibroze (3,5).

Za razumijevanje i ispravnu interpretaciju testova koji se koriste za procjenu težine jetrene bolesti potrebno je preciznije definirati pojam uznapređovalosti fibroze. Stadij fibroze je kategorijska varijabla koja semikvantitativno opisuje količinu vezivnog tkiva u jetri i tkivni obrazac razvoja fibroze, što nisu istovjetni pojmovi. Histološki gledano, tkivni obrazac razvoja fibroze opisuje prostorni odnos vezivnog tkiva prema histološkim strukturama jetrenog parenhima. U KVH fibroza se počinje razvijati u portalnim prostorima od kuda

Tablica 1.

*Histološki sustavi za klasifikaciju fibroze u kroničnom virusnom hepatitisu (8)*

Opis	Metavir (F)	Knodell (F)	Ishak (F)	Batts-Ludwig (F)
Bez fibroze	0	0	0	0
Portalna fibroza	1	1	1-2	1-2
Portalna fibroza s nešto septuma	2	1	3	3
Septalna fibroza (premoštavajuća)	3	2	4	3
Ciroza	4	3	5-6	4

se širi u parenhim u obliku inkompletnih ili premoštavajućih (porto-portalnih i porto-centralnih) septuma, te konačno zaokružuje pojedine jetrene režnjice. Premošavajuća fibroza praćena je neoangiogeneom vezivnih septuma što se smatra histološkom točkom bez povratka, koja stvara podlogu za nastanak arterio-venskih shuntova što je još jedno značajno obilježje uznapredovale fibroze/ciroze (4). Ovako definirani dinamični tkivni obrazac razvoja fibroze praćen je povećanjem ukupne količine vezivnog tkiva što nisu posve paralelni procesi. Naime, ako se stadiji fibroze definiraju na ljestvici od 0 do 6 onda primjerice stadij 2 ne znači dvostruko više fibroze od stadija 1 niti dvostruko manje od stadija 4, a istodobno se naglašava postojanje raspona u količini vezivnog tkiva unutar jednog histološkog stadija, što predstavlja kontinuiranu varijablu (6). Akumulacijom veziva mijenjaju se određena fizikalna svojstva tkiva jetre kao što su njegova tvrdoća i elastičnost, što otvara mogućnost da se procjenom tih svojstava kvantificira na kontinuiranoj ljestvici količina fibroze u jetri, a na taj način neizravno i stadij kao kategorija.

## PREGLED

Za procjenu uznapredovalosti fibroze u jetri mogu se koristiti invazivne i neinvazivne metode (3,5,7-9). Predstavnik invazivnih metoda je biopsija jetre (BJ) kojom se dobiva uzorak tkiva za patohistološku analizu. Neinvazivne metode mogu se podijeliti na biološke i fizikalne. Biološke metode temelje se na kvantitativnom određivanju nekih bioloških sastojaka koji cirkuliraju u krvi, dok fizikalne metode predstavlja elastografija kojom se analizira promjena fizikalnih svojstava tkiva poput tvrdoće odnosno elastičnosti.

### 1. BIOPSIJA JETRE I PATOHISTOLOŠKA ANALIZA

Godinama je BJ bila zlatni standard za procjenu fibroze jer omogućava izravan uvid u zbivanja u tkivu jetre. Patohistološkom analizom tkiva moguće je procijeniti

stadij fibroze, stupanj nekroinflamacijske aktivnosti te niz drugih karakteristika poput prisutnosti masne infiltracije hepatocita, opterećenje željezom te isključenje druge etiologije bolesti (3,5). BJ ima smisla učiniti ako će njen rezultat utjecati na daljnji postupak s bolesnikom bilo da pomaže u procjeni omjera koristi i rizika, te modaliteta antivirusne terapije ili služi za definiranje prognoze.

Postoji nekoliko histoloških klasifikacija koje semikvantitativno određuju dvije dominantne tkivne kategorije: stadij fibroze i stupanj upalne aktivnosti (tablica 1). Dvije najčešće korištene klasifikacije jesu Ishak i METAVIR. Ishakova klasifikacija raspoznaje stadije fibroze od 0 do 6, dok stupanj upalne aktivnosti buduće različite tkivne ekspresije upalnog odgovora čijim se sumiranjem dolazi do zbroja bodova u rasponu od 0 do 18 (10). U klasifikaciji METAVIR fibroza se dijeli na stadije 0-4, a stupanj upalne aktivnosti ocjenjuje se na ljestvici 0-3 (11). Iako se BJ dobivaju vrijedni podatci koji olakšavaju dijagnostičko-terapijski i prognostički pristup, metoda ima određena ograničenja: 1. invazivnost metode – izvjesni, doduše mali rizici komplikacija (bol, krvarenje, u iznimnim slučajevima i smrt koja je zabilježena u 1/10 000 biopsija) i 2. reprezentativnost uzorka – distribucija fibroze nije jednaka u svim dijelovima jetre, a dobiveni cilindar tkiva predstavlja tek 1/50.000 volumena jetre pa je moguća greška u procjeni fibroze (12,13). Danas se smatra da je za ispravnu interpretaciju histološkog nalaza potreban cilindar dužine 20-25 mm s najmanje 11 kompletnih portalnih prostora (14). Međutim, prema meta-analizi studija s KVH prosječna duljina cilindra iznosi 17,7 mm i sadrži 7,5 portalnih prostora (14). Uzevši u obzir sva ograničenja matematički je izračunato da dijagnostička točnost BJ izražena površinom ispod krivulje (AU-ROC, engl. "Area under Receiver Operating Characteristic Curve") iznosi 0,9. Teorijski govoreći, ovaj podatak ne opravdava aktualnu činjenicu da je BJ zlatni standard već se ona može smatrati najboljom referentnom metodom među dostupnima ("the best, not the gold standard") (15,16). Iz navedenih razloga intenzivno se radi na iznalaženju neinvazivnih metoda koje bi mogle pouzdano procijeniti fibrozu jetre čime bi se izbjegla potreba za BJ.

## 2. NEINVAZIVNE METODE ZA PROCJENU UZNAPREDOVALOSTI FIBROZE

Neinvazivne metode mogu se podijeliti na biološke i fizikalne. Biološke metode se temelje na određivanju bioloških sastojaka u krvi, dok je fizikalna metoda elastografija kojom se analizira promjena fizikalnih svojstava tkiva poput tvrdoće odnosno elastičnosti (7-9).

### 2.1 Biološke metode za procjenu fibroze

Biološke se metode dijele na izravne i neizravne. Izravnim metodama mjeri se koncentracija pojedinačnih bioloških spojeva koji su dio izvanstaničnog matriksa, tj. dijelovi su akumulirajućeg vezivnog tkiva ili pak proili anti-fibrogenih enzima koji se aktiviraju u procesu fibrogeneze. U tu se skupinu ubrajaju komponente kolagena (prokolagen-III-N-peptid, tip IV kolagena), glikoproteini (laminin, hijaluronati i YKL-40) te tkivne metaloproteinaze i tkivni inhibitori metaloproteinaza (7-9,17). Neizravni testovi uglavnom uključuju nekoliko bioloških sastojaka krvi koji dovedeni u matematičke odnose daju vrijednost koja korelira sa stadijem fibroze (tablica 2) (18-31). Za neke od tih testova formula izračuna zaštićena je patentnom prijavom: *FibroTest*, *FibroSpect*, *ELF score*, *Hepascore*, *Fibrometer* (18,21-24).

Prednost bioloških testova ogleda se u činjenici da su primjenjivi u gotovo svih bolesnika (>95 %) te relativ-

no jeftini uz korektnu pouzdanost u procjeni težine jetrene fibroze (tablica 3) (32). Nedostatak im je što nisu tkivno specifični, jer se komponente matriksa uključene u formulu stvaraju i oslobađaju kod fibroreparatornih zbivanja u organizmu, neovisno o organu. Testovi koji uključuju vrijednosti aminotransferaza mogu dati lažno povišene rezultate u egzacerbacijama bolesti (33).

#### 2.1.1. Dijagnostička pouzdanost bioloških metoda za procjenu fibroze

Dijagnostička pouzdanost bioloških metoda za procjenu fibroze prikazana je u tablici 4. U nizu studija opeotovano se pokazalo da su serološki testovi pouzdaniji u utvrđivanju ciroze od diskriminacije među intermedijarnim stadijima fibroze. Među spomenutim biološkim testovima APRI i FibroTest ispitani su na najvećem broju bolesnika, te je njihova vrijednost najbolje znanstveno evaluirana. Prema rezultatima meta-analize iz 2011. godine, kojom je obuhvaćeno 40 studija sa 8.739 bolesnika, AUROC za APRI u detekciji značajne fibroze (METAVIR  $\geq$ F2) iznosi 0,77 a za cirozu (F=4) 0,83 u bolesnika s KHC (34). U meta-analizi iz 2007. godine kojom je obuhvaćeno 6.378 bolesnika (3.501 KHC i 1.457 KHB) vrijednost AUROC za dijagnozu značajne fibroze FibroTestom iznosila je 0,84 bez značajne razlike između KHB (0,80) i KHC (0,85) (35). Komparirajući prospektivno različite neinvazivne serološke metode (APRI, FibroTest, Fibrometre i He-

Tablica 2.

*Biološki testovi za neinvazivnu procjenu fibroze (prema ref. 7)*

Hepatitis C
<b>Fibrotest</b> (Biopredictive, Paris, France) patentirana formula: kombinacija $\alpha$ 2-makroglobulin, GGT, apolipoprotein A1, haptoglobin, bilirubin, dob i spol <b>Forns index</b> = $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{br. trombocita}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) + 3.467 \times \ln(\text{dob}) - 0.014 \times \text{kolesterol}$ <b>AST to platelet ratio (APRI)</b> = $\text{AST (ULN)} / \text{Br. trombocita} (10^9/L) \times 100$ <b>FibroSpectil</b> (Prometheus Laboratory Inc, San Diego, CA) patentirana formula: kombinacija $\alpha$ -2-makroglobulin, hyaluronate, TIMP-1 <b>MP3</b> = $0.5903 \times \log \text{PIIINP (ng/mL)} + 0.1749 \times \log \text{MMP-1 (ng/mL)}$ <b>Enhanced liver fibrosis score (ELF)</b> (iQur Ltd, Southampton, UK) patentirana formula: kombinacija dob, hyaluronate, MMP-3, TIMP-1 <b>Fibrosis probability index (FPI)</b> = $10.929 + (1.827 \times \ln \text{AST}) + (0.081 \times \text{dob}) + (0.768 \times \text{raniji utrošak alkohola (0-2)}) + (0.385 \times \text{HOMA-IR}) - (0.447 \times \text{kolesterol})$ <b>Hepascore</b> (PathWest, University of Western Australia, Perth, Australia) patentirana formula: kombinacija bilirubin, GGT, hyaluronate, $\alpha$ 2-makroglobulin, dob i spol <b>Fibrometers</b> (BioLiveScale, Angers, France) patentirana formula: kombinacija broja trombocita, protrombinski index, AST, $\alpha$ 2-makroglobulin, hyaluronate, urea, dob <b>Lok index</b> = $-5.56 - 0.0089 \times \text{trombociti} (10^3/\text{mm}^3) + 1.26 \times \text{AST/ALT omjer} + 5.27 \times \text{INR}$ <b>Goteborg University cirrhosis index (GUCl)</b> = $\text{AST} \times \text{protrombin-INR} \times 100 / \text{trombociti}$ <b>Virahep -C model</b> = $5.17 + 0.20 \times \text{race} + 0.07 \times \text{dob} + 1.19 \ln(\text{AST}) - 1.76 \ln(\text{trombociti} (10^9/\text{mL})) + 1.38 \ln(\text{alkalna fosfataza})$ <b>Fibroindex</b> = $1.738 - 0.064 \times (\text{trombociti} (10^4/\text{mm}^3)) + 0.005 \times \text{AST} + 0.463 \times \text{gama-globulin (g/dL)}$ <b>FIB-4</b> = $\text{dob} \times \text{AST} / \text{trombociti} (10^9/L) \times \text{ALT}^{1/2}$ <b>HALT-C model</b> = $-3.66 - 0.00995 \times \text{trombociti} (10^3/\text{mL}) + 0.008 \times \text{serum} \times \text{TIMP-1} + 1.42 \times \log(\text{hyaluronate})$
Hepatitis B
<b>Hui score</b> = $3.148 + 0.167 \times \text{BMI} + 0.088 \times \text{bilirubin} - 0.151 \times \text{albumin} - 0.019 \times \text{trombociti}$ <b>Zeng score</b> = $13.995 + 3.220 \log(\alpha 2\text{-makroglobulin}) + 3.096(\text{dob}) + 2.254 \log(\text{GGT}) + 2.437 \log(\text{hyaluronate})$



Tablica 3.

*Usporedba patohistologije i biomarkera u procjeni fibroze jetre (prema ref. 55)*

	Biopsija jetre	Biomarkeri
Prednost	Direktna metoda	Neinvazivna metoda
	Široko dostupna i brza metoda	Potencijalna interpolacija rezultata na sveukupni parenhim jetre
	Dobro definirani sustavi stupnjevanja	Mogućnost razlikovanja ekstremnih vrijednosti (niska i visoka fibroza)
		U kombinaciji sa slikovnim metodama povećava se točnost
Nedostatci	Invazivnost metode (bol)	Indirektna metoda
	Mogućnost komplikacija (mala ali postojeća)	Nemogućnost razlikovanja intermedijarnih stadija fibroze
	Mogućnost podcjenjivanja fibroze ("sample error")	Najbolja iskustva za hepatitis C, manje za hepatitis B
	Kontraindicirana u pojedinih bolesnika (koagulopatija, ascites, debljina)	Stupnjevi fibroze variraju između različitih kliničkih ispitivanja
Cijena	Značajna	Varijabilna (kombinacijom biomarkera povećava se)

Tablica 4.

*Dijagnostička točnost (performance) bioloških testova za značajnu fibrozu (F<sub>2</sub>) i cirozu (F<sub>4</sub>) u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom (prema ref. 7). CC=correctly classified. (prema ref. 7)*

Biomarker	Etiologija	n	F <sub>2</sub> (%)	F <sub>4</sub> (%)	Cutt off	AUROC	Se (%)	Sp (%)	CC (%)
Fibrotest	HCV	339	80		>0,48	0,87	75	85	46
Forns Index	HCV	476	26		<4,2; >6,9	0,81	30-94	51-95	45
APRI	HCV	270	50		≤0,5 >1,5	0,80	41-91	47-95	44
					<1,0 ≥2,0	0,89	57-89	75-93	72
FibroSpectII	HCV	696	52		>0,36	0,83	77	73	75
ELF	HCV+HBV	1021	40		0.102	0,78	87	51	NA
				12	NA	0,89	NA	NA	NA
Hepascore	HCV	57			≥0.5	0,82	63	89	92
				16	>0.84	0,89	71	89	NA
Fibrometer	HCV+HBV	598	56		NA	0,89	80	84	82
Lok index	HCV	1141	38		≤0,2 ≥0,5	0,81	40-98	53-99	52
GUCI	HCV	179	12		>0.1	0,85	80	70	NA
ViraHep-C	HCV	398	37		≤0,22 >0.55	0,83	51-90	54-90	52
FIB-4	HCV	847	17		<1,45 >3.25	0,85	38-74	81-98	68
HALT-C model	HCV	512	38		<0,2 ≥0,5	0,81	47-88	45-92	48
Hui Score	HBV	235	25		≤0,15 >0.5	0,79	37-88	50-88	49
Zeng score	HBV	372	58		<0,3 >8.7	0,77	40-98	28-90	35

pascore) s elastometrijskim određivanjem fibroze (FibroScan) u studiji FIBROSTIC analizirani su podatci 1.307 bolesnika (913 HCV i 284 HBV): u dijagnozi značajne fibroze (≥F<sub>2</sub>) Fibroscan je imao AUROC 0,76 a serološki testovi 0,72-0,79 (APRI 0,72, FibroTest 0,78, Hepascore 0,78, Fibrometer 0,79), bez statističke razlike između testova (36). U dijagnostici ciroze FibroScan je imao AUROC 0,90, a serološki testovi 0,77-0,86 (FibroTest 0,82, Fibrometer 0,86, APRI 0,77 i Hepascore 0,86), uz statistički značajnu razliku između Fibroscana i bioloških testova, s izuzetkom Fibrometera.

## 2.2. Fizikalne metode za procjenu fibroze

U skupinu neinvazivnih metoda koje se temelje na primjeni fizikalnih principa u određivanju težine jetrene fibroze ubrajaju se metode elastografije koje uključuju ultrazvučnu i MR elastografiju (37,38). Elastografija se temelji na principu da je brzina širenja mehaničkog ili ultrazvučnog vala kroz jetru izravno proporcionalna tvrdoći (engl. "stiffness") tkiva jetre, koje je to tvrde što ima više vezivnog tkiva. Treba uočiti da se elastografski nalaz referira na ukupnu količinu vezivnog tkiva u

analiziranom dijelu jetre, a ne na tkivni obrazac razvoja fibroze. Isti princip vrijedi i za serološke metode o kojima je bilo govora prije.

Prva ultrazvučna elastografska metoda bila je statična i kvalitativna (engl. "strain imaging") kojom nije bilo moguće izražavati apsolutne vrijednosti tvrdoće jetre zbog čega nije imala komparativne vrijednosti. Prva kvantitativna metoda bila je tranzijentna elastografija (TE), poznatija pod komercijalnim nazivom FibroScan, prema uređaju kojim se provode mjerenja (37). Radi se o uređaju koji ima mehanički vibrator koaksijalno spregnut s UZV transduserom i koji prislonjen u interkostalni prostor odašilje mehanički impuls u jetru, čiju brzinu širenja detektira ultrazvučna sonda na temelju doplerskog učinka i izračunava vrijednost izraženu kao u kPa prema jednadžbi za Youngov modul elastičnosti (LSM, engl. "liver stiffness measurement"). Radi se o tranzijentnoj i jednodimenzionalnoj metodi zbog čega nije moguće snimanje u stvarnom vremenu niti je moguća morfološka analiza jetre ni drugih struktura, a pregled se ne može izvesti u bolesnika s ascitesom, što je izvjesno ograničenje u odnosu na novije generacije UZV elastografije. Međutim, metoda je jednostavna, ne zahtijeva poznavanje ultrazvuka, te je do sada testirana na velikom broju bolesnika (39, 40).

Novija elastografska metoda poznata je pod akronimom ARFI (engl. "Acoustic Radiation Force Impulse Imaging"), što znači da se u UZV sondi stvara pojačani akustični impuls koji se kratkotrajno (tranzijentno) odašilje u jetru gdje stvara posmične valove (engl. "shear waves") čija brzina je proporcionalna količini fibroze (41). Ova metoda postaje sve popularnija jer je integrirana u standardni UZV uređaj, te je moguće pod kontrolom oka provesti mjerenja u regiji od interesa, uključujući i bolesnike s ascitesom. Zadnju generaciju predstavlja metoda "Shear wave elastography" (SWE) koja je također integrirana u standardni UZV uređaj uz posebnu izvedbu UZV sonde u kojoj se za razliku od dosadašnjih metoda pobuđujući akustični impuls kontinuirano stvara i odašilje u tkivo, čime se postiže stvaranje jače fronte posmičnih valova koji imaju značajno veći doseg u tkivu (42, 43). Istodobno posebna *ultrafast* izvedba sonde omogućava kontinuirano praćenje svih tih valova zbog čega se dobiva elastografska slika većih dimenzija, u stvarnom vremenu i apsolutno kvantificirana u svim dijelovima. Preliminarni rezultati kliničke primjene su izvrsni, ali kako se radi o novoj metodi ograničeni su na manji broj bolesnika.

Iako se zbog mogućnosti prikaza i analize cijele jetre te izvrsne pouzdanosti MR elastografija može činiti dobrim rješenjem za neinvazivnu dijagnostiku fibroze, ograničavajući čimbenici su skupoća i dužina trajanja pretrage, manja dostupnost, te ograničenost primjene kod bolesnika s opterećenjem željezom (38). To su ra-

zlozi zbog kojih MR elastografija nije zaživjela u praksi u ovoj indikaciji.

Ograničavajući čimbenik svih elastografskih metoda je da u određenoj mjeri ovise o habitusu bolesnika, tj. često su neizvedive kod pretilih bolesnika i onih s uskim međurebrenim prostorima (uspješno mjerenje postiže se u oko 80 % bolesnika) (44). Štoviše, porastom BMI povećava se i udio bolesnika kod kojih mjerenje nije uspjelo (do 41,7 % neuspjeha u bolesnika s BMI >40). Osim toga lažno viša procjena stadija fibroze dobiva se kod kongestije jetre, kolestaze i jake upalne aktivnosti u jetri, kada dolazi do edema i povišenja tkivnog tlaka.

### 2.2.1. Dijagnostička pouzdanost elastografskih metoda za procjenu fibroze

2.2.1.1. *Dijagnostička pouzdanost TE (FibroScan).* Metoda je testirana na vrlo velikom broju ispitanika s KVH, a rezultati su evaluirani u više meta-analiza (tablica 4). Pouzdanost metode bolja je za utvrđivanje ciroze u odnosu na utvrđivanje značajne fibroze. Prema meta-analizi 50 studija (8.433 bolesnika) s različitim bolestima jetre AUROC za cirozu iznosi 0,87-0,98, prosječno 0,94 (optimalna prijelomna vrijednost 13,01 kPa), a za značajnu fibrozu 0,75-0,93, prosječno 0,84 (optimalna prijelomna vrijednost 7,65 kPa) (39). Neki autori su predložili različite prijelomne elastografske vrijednosti za KHC i KHB, ali analizom studija došlo se do zaključka da su dobivene razlike posljedica različite proporcije bolesnika s cirozom čija se zastupljenost u studijama kretala od 8 % do 25 % (45). U meta-analizi iz 2011. g. prosječna prijelomna vrijednost za cirozu iznosila je 15 kPa (raspon 9-26,5 kPa; senz. 83 %, specif. 89 %), za F3 stadij 10,2 kPa (raspon 7,3-15,4 kPa; senz. 82 %, specif. 86 %), za F2 stadij 7,3 kPa (raspon 4-10,1 kPa; senz. 79 %, specif. 78 %) (40). Nije bilo značajne razlike u dijagnostičkoj pouzdanosti metode između bolesnika s KHC i KHB za svaki pojedini stadij fibroze. Pri tom su prijelomne vrijednosti tvrdoće za pojedine stadije bile nešto više i s većim rasponom kod KHC: F2 7,6 (raspon 5,1-10,1); F3 10,9 (8,0-15,4) i F4 15,3 (11,9-26,5) kPa u odnosu na bolesnike s KHB: F2 7,0 (6,9-7,2); F3 8,2 (7,3-9,0) i F4 11,3 (9,0-13,4) kPa. Vrijednosti aminotransferaza (ALT) imale su značajan utjecaj na dijagnostički *Odds ratio* (DOR) u stadiju F2 gdje je pronađena značajna razlika u DOR (1,87; 95 % CI 1,01-3,55) između bolesnika s ALT 1-3X iznad granice normale i onih s ALT >3x povišenim. Nije bilo značajne razlike u DOR u odnosu na vrijednosti ALT u bolesnika s cirozom. Linearnom regresijom između logaritma dijagnostičke pouzdanosti i vrijednosti ALT nije nađena značajna korelacija unutar svakog pojedinog stadija fibroze. Prema rezultatima ove meta-analize TE se može koristiti za dijagnozu ciroze pri čemu vjerojatnost da rezul-

tat testa iznad prijelomne vrijednosti stvarno odgovara cirozi iznosi 90 %. Rezultati su lošiji u stadijima fibroze 1-3 gdje se vjerojatnost ispravne kategorizacije fibroze kreće u rasponu 78-85 %. Istodobno 16 % bolesnika s negativnim rezultatom testa za F4 ima cirozu, a 20 % bolesnika s negativnim rezultatom testa na F2 ima bolest u tom stadiju. U svim analiziranim studijama prosječne vrijednosti ALT-a bile su iznad referentnih pa se može zaključiti da elastografski rezultati za pojedine stadije fibroze "sadrže" u sebi i učinak upalne aktivnosti. Kada bi se i izdvojeno analiziralo populaciju bolesnika s trajno normalnim vrijednostima ALT i tada bi elastografski nalaz bio pod određenim utjecajem upalne aktivnosti, jer je poznato da 40 % tih bolesnika ima portalnu upalu (46). Prema nekim studijama povišene vrijednosti ALT-a (1,5-3x iznad gornje granice normale) značajno utječu na rezultat elastografskog mjerenja što međutim nije potvrđeno u drugim studijama (47-51). Predložene su i različite prijelomne elastografske vrijednosti za isti stadij fibroze ovisno o vrijednostima ALT-a također bez potvrdnog rezultata u drugim studijama (52,53). Pristupom u kojem su uzimane dvije prijelomne vrijednosti za pojedini stadij fibroze u KHB ( $\leq 9,4$  kPa za isključenje ciroze, senzitivnost 98 %, i  $\geq 13,1$  kPa za dijagnozu ciroze, specif. 95 %) dobivena je ukupna dijagnostička pouzdanost od 94% bez razlike između bolesnika s normalnim i povišenim vrijednostima ALT (54). Zaključno, TE se može smatrati pouzdanom u slučaju prethodnog isključenja faktora koji imaju utjecaj na rezultat mjerenja poput kolestaze i kongestije jetre, pri čemu umjereno povišene vrijednosti ALT-a (prema citiranim studijama do 3-5x) ne utječu značajno na dijagnostičku pouzdanost TE, poglavito u višim stadijima fibroze. Usporedba BJ i neinvazivnih metoda prikazana je u tablici 3.

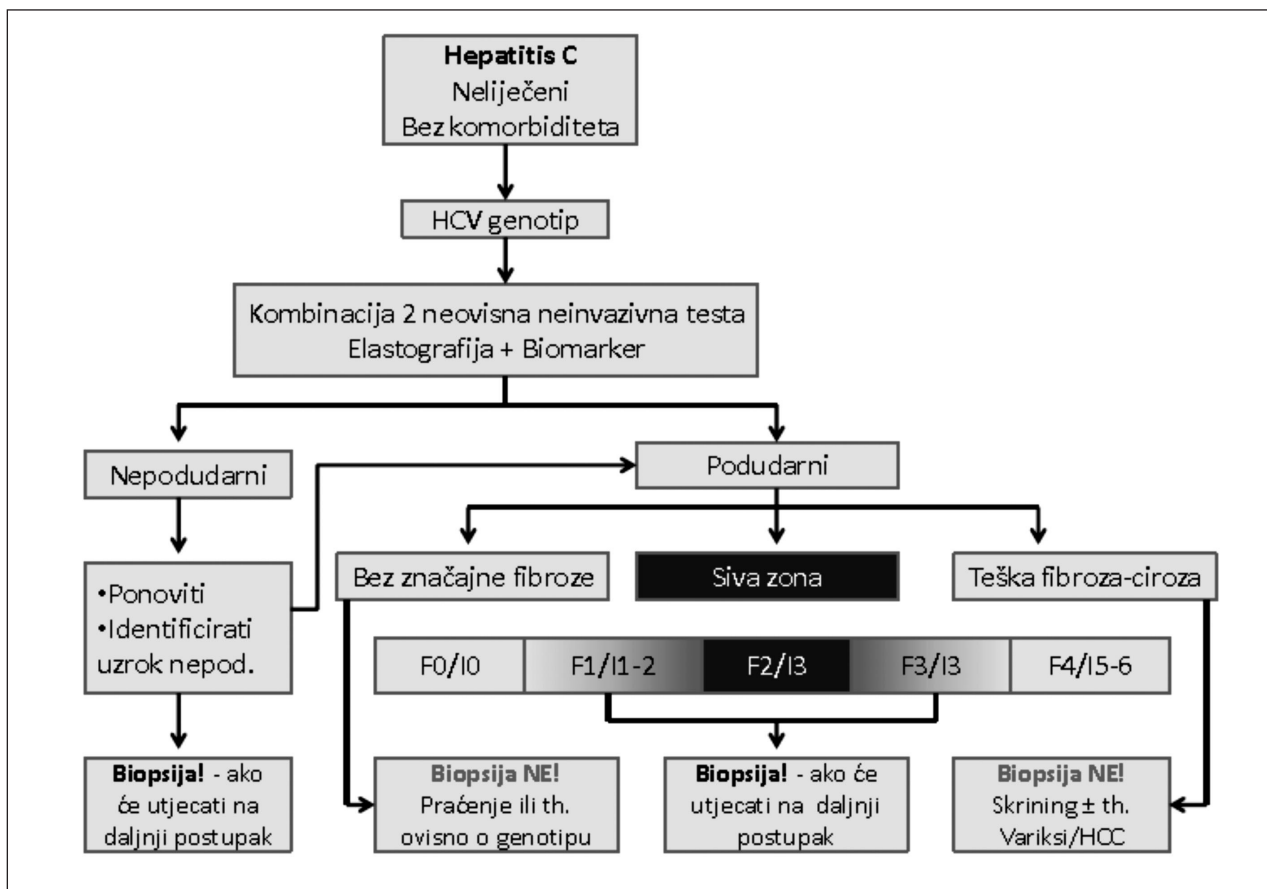
2.2.1.2. *Dijagnostička pouzdanost ARFI.* Vrijednost ove metode u procjeni fibroze intenzivno se istražuje. Prošle godine publicirana je studija s uključenih 914 bolesnika s KHC prema kojoj je uspješno mjerenje bilo moguće u 99,6 % bolesnika, uz AUROC 0,79 za  $F \geq 2$  i 0,84 za cirozu (41).

2.2.1.3. *Dijagnostička pouzdanost SWE.* Vrijednost ove tehnološki najnaprednije elastografske metode testirana je u dvije studije s uključenih 234 bolesnika s KHC. U prvoj studiji AUROC za  $F \geq 2$  iznosio 0,95, a za cirozu 0,97 (42). U studiji publiciranoj prošle godine elastografska mjerenja bila su uspješna u 97,5 % ispitanika, a dobivene vrijednosti AUROC za  $F \geq 2$  (0,92) bile su značajno bolje ( $p=0,002$ ) u odnosu na TE (0,84), dok su za F4 bile podjednake (0,98 za SWE i 0,96 za TE;  $p=0,48$ ) (43). Očekujući studije na većem broju bolesnika, za sada se čini da bi SWE mogla imati prednost u razgraničavanju između blage i umjerene fibroze uz podjednako visoku pouzdanost kao i TE za dijagnozu ciroze.

### 3. KLINIČKA PRIMJENA NEINVAZIVNIH TESTOVA

#### 3.1. Utvrđivanje stadija fibroze

Prema citiranim rezultatima serološki i fizikalni testovi su visoko pouzdani uz veću primjenjivost seroloških (95 % vs 80 %). Za dijagnozu ciroze fizikalni testovi su pouzdaniji, o čemu najviše iskustava ima s TE. Međutim, kako ni jedan test pojedinačno nije idealan i podložan je utjecaju različitih varijabli, u cilju postizanja što veće pouzdanosti postoje i prijedlozi o korištenju dvaju neinvazivnih testova (dva serološka ili jedan serološki i jedan fizikalni), što je istraživano u kontekstu KHC. Francuska skupina autora ispitala je kombiniranu primjenu Fibrotesta i FibroScana za dijagnostiku fibroze u stadijima  $\geq F2$ ,  $\geq F3$  i  $F=4$  [Bordeaux algoritam (BA)] u odnosu na pojedinačnu primjenu FS, FT, APRI, FS+APRI i sva 3 zajedno (50). Među pojedinačnim metodama TE se pokazala najpouzdanijom uz visoku NPV (95 %) za cirozu (prijelomna vrijednost 12,5 kPa, PPV 77%), te visoku PPV (95 %) za  $F \geq 2$  (prijelomna vrijednost 7,1 kPa; NPV 48 %). Najpouzdanijom se pokazala kombinacija FS+FT s AUROC 0,88 za  $F \geq 2$ ; 0,95 za  $F \geq 3$  i 0,95 za  $F=4$ . Tamo gdje su rezultati FS i FT bili podudarni (70-80 % ovisno o stadiju) patohistološki nalaz potvrdio je neinvazivnu dijagnozu u 84 % slučajeva za  $F \geq 2$ , u 95 % za  $F \geq 3$  i 94 % za  $F=4$ . Na temelju tih rezultata predložen je dijagnostički algoritam prema kojemu bi kod svakog bolesnika trebalo napraviti FT i FS. U slučaju podudaranja rezultat se prihvaća kao ispravan za stadij fibroze, a kod nepodudaranja trebalo bi napraviti biopsiju jetre. Ovim pristupom izbjegava se biopsija u 77 % bolesnika uz odličnu pouzdanost u dijagnozu ciroze i nešto slabiju za značajnu fibrozu. Osnovni prigovor tom modelu procjene fibroze je visoka cijena. U multicentričnom ispitivanju (studija *SAFE Biopsy*) u koje je bilo uključeno 2.035 bolesnika s KHC testirana je vrijednost sekvencijske i paralelne primjene APRI i Fibrotesta za značajnu fibrozu ( $F \geq 2$ ) i cirozu ( $F=4$ ). Ukupna pouzdanost algoritma za  $F \geq 2$  bila je 90,1 %, a za cirozu 92,5 % (56). Ovim pristupom bilo je moguće smanjiti broj biopsija za 50 % za dijagnozu značajne fibroze, za 80 % u algoritmu za dijagnozu ciroze i u 36 % slučajeva kada je korišten algoritam za istodobnu dijagnozu obih stadija fibroze. Prospektivnom usporedbom BA vs. *SAFE Biopsy* (302 bolesnika s KHC) pokazalo se da je za dijagnozu značajne fibroze pouzdaniji *SAFE* algoritam (97,0 % vs 87,7 %,  $p < 0,0001$ ) pri čemu je ipak značajno više biopsija izbjegnuto primjenom BA (71,9 % vs 48,3 %  $p < 0,0001$ ) (57). U dijagnozi ciroze pouzdanost BA bila je bolja (95,7 % vs 88,7 %;  $p < 0,0001$ ) u odnosu na *SAFE* algoritam, a nije bilo značajne razlike u broju izbjegnutih biopsija jetre (78,8 % vs 74,8 %). Novija studija s uključenih 1.785 KHC bolesnika izravno je komparirala dijagnostičku pouzdanost kombinaci-



Sl. 1. Dijagnostički algoritam za fibrozu kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C. F=METAVIR; I= Ishak (prema ref. 7 i 9)

je FibroScana i Fibrometer testa (FS+FM; 729 bolesnika) sa sukcesivnim SAFE i BA protokolom (58). Neinvazivno klasificirani stadij fibroze bio je podudaran s patohistološkim nalazom u 86,7 %, 87,3 % i 84,7 % bolesnika redom za FS+FM, sukcesivni SAFE i BA protokol (bez statističke značajnosti). Istodobno je BJ bila potrebna u 0,0 %, 70,8 % i 49,8 % bolesnika za navedeni redosljed protokola. Iako djeluju impresivno, prije definitivog zaključka rezultati ove studije trebali bi biti potvrđeni u neovisnom istraživanju. Prijedlog dijagnostičkog algoritma za bolesnike s KHC grafički je prikazan na sl. 1. U slučajevima u kojima postoje visokoučinkoviti terapijski protokoli (primjerice liječenje KHC genotipa 2 i 3 dvojnog terapijom ili genotipa 1 trojnom terapijom, a u budućnosti i ne-interferonskim protokolima izravno djelujućim antivirusnim lijekovima), preterapijsko određivanje stadija fibroze nije nužno za odluku o terapiji. Međutim, poznavanje stadija fibroze ima značajne prognostičke implikacije pa se radi o vrijednom podatku kojega bi trebalo znati. U tom slučaju prednost se može dati neinvazivnim metodama najbolje kombinirajući 2 metode. U slučajevima kada se radi o genotipu 1 ili 4, ako su rezultati neinvazivnih metoda nepodudarni ili ukazuju na intermedijarne stadije fibroze, trebalo bi razmotriti indi-

kaciju za BJ radi odluke o potrebi liječenja. BJ bi također bila korisna u razmatranju indikacije za reterapiju u cilju definiranja nepovoljnih prediktora terapijskog odgovora (primjerice pridruženi NASH ili hemokromatoza) u bolesnika u kojih prethodno nije učinjena.

### 3.2. Praćenje odgovora na terapiju

U nekoliko je studija dokazano da se tvrdoća jetre i vrijednosti seroloških biomarkera smanjuju s uspješno provedenom terapijom kod KHB i KHC. Pri tom, prema rezultatima studije u kojoj je opetovano mjerenje tvrdoća jetre u standardnim vremenskim točkama za procjenu virološkog odgovora, uočeno je da se kod svih bolesnika za vrijeme terapije smanjuje tvrdoća jetre, no poslije završetka terapije taj se trend nastavlja samo kod bolesnika s trajno postignutom eradikacijom virusa (59). Za ispravnu interpretaciju rezultata i korelaciju neinvazivnog sa tkivnim nalazom trebalo bi provesti studije s parnim biopsijama jetre nakon završenog liječenja, koji scenarij nije vjerojatan zbog etičke upitnosti takve studije. U tom smislu za sada nije moguće posve pouzdano sagledati utjecaj drugih varijabli (primjerice nekroinflamatorne aktivnosti) na dobivene rezultate.

Tablica 5.

Dijagnostička točnost (performance) tranzijentne elastografije (FibroScan) za značajnu fibrozu ( $F \geq 2$ ) i cirozu (F4) u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom (7). CC=correctly classified. (prema ref. 7)

Autor	Etiologija	n	F2 (%)	F4 (%)	Cutt off (kPa)	AUROC	Se (%)	Sp (%)	CC (%)
Castera	HCV	183	74		7,1	0,83	67	89	73
					12,5	0,95	87	91	90
Ziol	HCV	251	65		8,6	0,79	56	91	68
					14,6	0,87	86	96	94
Arena	HCV	150	56		7,8	0,91	83	82	83
					14,8	0,98	94	92	92
Lupsor	HCV	324	65		7,4	0,86	76	84	79
					11,9	0,94	87	91	90
Degos	HCV	913	62		5,2	0,75	90	32	75
					12,9	0,90	72	89	87
Coco	HBV (HCV)	228	62		8,3	0,93	85	91	87
					14,0	0,96	78	98	88
Oliveri	HBV	188	26		7,5	0,97	94	88	90
					11,8	0,97	86	96	94
Marcellin	HBV	173	50		7,2	0,81	70	83	76
					11,0	0,93	93	87	94
Degos	HBV	284	42		5,2	0,78	89	38	59
					12,9	0,85	52	93	89

### 3.3. Praćenje progresije i prognoza bolesti

Poznato je da patohistološki definiran stadij fibroze pokazuje izravnu korelaciju s 5-godišnjim preživljenjem i razvojem komplikacija bolesti jetre (60). I neinvazivni testovi mogli bi se koristiti u praćenju napredovanja fibroze, što je u prognostičkom smislu naročito značajno u kontekstu ciroze. Danas je, naime, poznato da u cirotičnoj jetri nastavlja rasti količina vezivnog tkiva i mijenja mu se sastav, što se na kliničkom planu očituje napredujućim stadijima ciroze kao kliničkog entiteta-sindroma, obilježenog razvojem portalne hipertenzije i njenih komplikacija te propadanjem jetrenih funkcija (61). Upravo neinvazivne metode daju nam mogućnost uvida u dinamiku navedenih zbivanja u jetri jer je primjerice elastometrijski rezultat u izravnoj korelaciji s količinom veziva i tvrdoćom jetre te kliničkim tijekom bolesti i razvojem komplikacija (62). Tvrdoća jetre procijenjena TE korelira s hepatovensko-portalnim gradijentom (do vrijednosti od 12 mm Hg), postojanjem varikoziteta jednjaka (uz specifičnost od 60 %) i HCC-a (63-65). Uočeno je da TE uz prijelomnu vrijednost od 21,1 kPa ima 100 % NPV za razvoj dekompenzacije i portohipertenzivnih komplikacija (66). U studiji na 1.457 bolesnika s KHC dokazana je vrijednost FT i FS u prognozi 5-godišnjeg preživljenja i njihova superiornost u odnosu na druge testove uključujući i BJ (67). Ovi rezultati mogu pomoći u jasnijem i ranijem klasificiranju težine bolesti, možda i u procjeni kirurškog rizika, te na taj način poduprijeti odluku o aktivnijim modalitetima liječenja (transplantacija, TIPSS). Međutim, sama TE za sada još nije dovoljno

pouzdana i ne može zamijeniti endoskopiju u detekciji varikoziteta jednjaka.

## ZAKLJUČAK

BJ ostaje značajna i pouzdana referentna metoda za procjenu jetrene fibroze, kao i za analizu drugih komponenti u tkivu koje utječu na kliničku ekspresiju i prognozu bolesti. Neinvazivne serološke i elastografske metode mogu se pouzdano koristiti u procjeni uznapredovalosti fibroze pri čemu su pouzdanije za utvrđivanje ciroze u odnosu na značajnu fibrozu ( $F \geq 2$ ). Među biološkim metodama pouzdanije su one kojima se određuje više specifičnih cirkulirajućih komponenata u krvi u odnosu one kojima se određuje samo jedna. Tranzijentna elastografija je pouzdana u dijagnostici ciroze uz prijelomne vrijednosti između 13 i 15 kPa te značajne fibroze s vrijednostima između 6-7 kPa. Vrijednosti ALT-a do 3x iznad granice normale mogu se uzeti kao prihvatljive za provođenje elastografske analize, dok više vrijednosti vjerojatno lažno povisuju stadij fibroze. Primjenom kombinacije dviju neinvazivnih metoda moguće je s većom pouzdanosti procijeniti stadij fibroze (posebno  $F \geq 2$ ) i time izbjeći BJ do u 77 % bolesnika s KHC. Tranzijentna elastografija ima prognostičku vrijednost. Bolesnici s KHC i LSM  $>9,5$  kPa imaju značajno veći rizik 5-godišnje smrtnosti u odnosu na bolesnike s LSM  $<9,5$  kPa. Vrijednosti LSM  $>21,1$  kPa povezane su sa značajno višim rizikom razvoja dekompenzacije i portohipertenzivnih komplikacija.

## PREPORUKE

1. Zbog značajne prognostičke vrijednosti u svih se bolesnika u preterapijskoj obradi preporuča određivanje stadija fibroze, za što se mogu koristiti biopsija jetre ili neinvazivne metode.
2. Biopsija jetre nije potrebna u bolesnika u kojih je izgledan visok postotak eradikacije virusa (HCV genotipovi 2 i 3, te genotip 1 u slučaju trojne terapije kod naivnih bolesnika)
3. U neinvazivnoj dijagnostici stadija fibroze preporuča se kombinacija elastografije i jedne od seroloških metoda. Od seroloških metoda najviše su evaluirane APRI i Fibrotest, a od fizikalnih metoda tranzijentna elastografija (TE). U slučaju nepodudarnih nalaza treba učiniti biopsiju jetre ako će rezultat utjecati na daljnji postupak s bolesnikom.
4. Nalaz TE može se smatrati pouzdanim u bolesnika s vrijednostima ALT povišenim do 3x iznad granice normale. Prijelomne elastografske vrijednosti u KHC za stadij  $F \geq 2$  su 7,6 kPa, za  $F \geq 3$  10,9 kPa i za  $F=4$  (ciroza) 15,3 kPa. U KHB odgovarajuće vrijednosti za iste stadije fibroze su redom 7 kPa, 8,2 kPa i 11,3 kPa. Ostale elastografske metode (ARFI i SWE) će vjerojatno imati sličnu pouzdanost kao i TE, ali je potrebno pričekati rezultate većih studija koje su u tijeku.

## LITERATURA

1. Friedman SL. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-69.
2. Poynard T, Mathurin P, Lai CL i sur. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003; 38: 257-65.
3. Hudacko R, Theise N. Liver Biopsies in Chronic Viral Hepatitis: Beyond Grading and Staging *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1320-28.
4. Lee JS, Semela D, Iredale J, Shah VH. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? *Hepatology* 2007; 45: 817-25.
5. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD i sur. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49: 1017-44.
6. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A i sur. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; 55: 569-78.
7. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1293-1302.
8. Sebastiani G, Alberti A. How far is noninvasive assessment of liver fibrosis from replacing liver biopsy in hepatitis C? *J Viral Hepat* 2012; 19 (Suppl. 1): 18-32.
9. Pinzani M, Vizzutti F, Arena U i sur. Technology insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 95-106.
10. Ishak K, Baptista A, Bianchi L i sur. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-99.
11. Bedossa P, Poynard T, for the METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289-93.
12. Strassburg CP, Manns MP. Approaches to Liver Biopsy Techniques-Revisited. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 318-27.
13. Regev A, Berho M, Jeffers LJ i sur. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614-8.
14. Cholongitas E, Senzolo M, Standish R i sur. A Systematic Review of the Quality of Liver Biopsy Specimens. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 710-21.
15. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol* 2009; 50: 36-41.
16. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: The best, not the gold standard. *J Hepatol* 2009; 50: 1-3.
17. Leroy V, Monier F, Bottari S i sur. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 271-9.
18. Imbert-Bismut F, Ratzliff V, Pieroni L i sur. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-75.
19. Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM i sur. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-92.
20. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ i sur. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-26.
21. Patel K, Gordon SC, Jacobson I i sur. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate to - advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 41: 935-42.
22. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R i sur. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-13.
23. Adams LA, Bulsara M, Rossi E i sur. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005; 51: 1867-73.
24. Cales P, Oberti F, Michalak S i sur. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005; 42: 1373-81.
25. Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD i sur. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005; 42: 282-92.
26. Islam S, Antonsson L, Westin J i sur. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 867-72.
27. Fontana RJ, Kleiner DE, Bilonick RI i sur. Modeling hepatic fibrosis in African American and Caucasian American patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 925-35.

28. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B i sur. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and Fibrotest. *Hepatology* 2007; 46: 32-36.
29. Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL i sur. Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008; 47: 789-98.
30. Hui AY, Chan HL, Wong VW i sur. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 616-23.
31. Zeng MD, Lu LG, Mao YM i sur. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model. *Hepatology* 2005; 42: 1437-45.
32. Cales P, Veillon P, Konate A i sur. Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem* 2008; 41: 10-8.
33. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F i sur. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004; 10: 10.
34. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ i sur. Performance of the Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index for the Staging of Hepatitis C-Related Fibrosis: An Updated Meta-Analysis *Hepatology* 2011; 53: 726-36.
35. Poynard T, Morra R, Halfon P i sur. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterology* 2007; 7: 40.
36. Degos F, Perez P, Roche B. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBRO-STIC study). *J Hepatol* 2010; 53: 1013-21.
37. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM i sur. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-13.
38. Godfrey EM, Mannelli L, Griffin N, Lomas DJ. Magnetic Resonance Elastography in the Diagnosis of Hepatic Fibrosis *Semin Ultrasound CT MRI* 2013; 34: 81-8.
39. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S i sur. Performance of Transient elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis *Gastroenterology* 2008; 134: 960-74.
40. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54: 650-9.
41. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M i sur. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: An international multicenter study. *Eur J Radiol* 2012; 81: 4112-8.
42. Bavu E, Gennisson JL, Couade M i sur. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using Supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 1361-73.
43. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B i sur. Accuracy of Real-Time Shear Wave Elastography for Assessing Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Pilot Study. *Hepatology* 2012; 56: 2125-33.
44. Castera L, Foucher J, Bernard PH i sur. Pitfalls of Liver Stiffness Measurement: A 5-Year Prospective Study of 13,369 Examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828-35.
45. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V i sur. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006; 44: 1511-7.
46. Shiffman ML, Stewart CA, Hofmann CM i sur. Chronic Infection with Hepatitis C Virus in Patients with Elevated or Persistently Normal Serum Alanine aminotransferase Levels: Comparison of Hepatic Histology and Response to Interferon Therapy. *J Infect Dis* 2000; 182: 1595-61.
47. Kim SU, Kim JK, Park YN, Han KH. Discordance between Liver Biopsy and FibroScanH in Assessing Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B: Risk Factors and Influence of Necroinflammation. *PLoS ONE* 2012; 7: 1-8.
48. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P i sur. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: A non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6154-62.
49. Tapper EB, Cohen EB, Patel K i sur. Levels of alanine aminotransferase confound use of transient elastography to diagnose fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 932-7.
50. Castera L, Vergniol J, Foucher J i sur. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-50.
51. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C i sur. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liv Int* 2012; 32: 612-21.
52. Chan HL. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009; 16: 36-44.
53. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007; 14: 360-9.
54. Vigano M, Paggi S, Lampertico P i sur. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 353-62.
55. Mukherjee S, Sorrell MF. Noninvasive tests for liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 337-47.
56. Sebastiani G, Halfon P, Castera L i sur. SAFE Biopsy: A validated method for Large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 49: 1821-7.
57. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, Ledinghen V, Couzigou P i Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010; 52: 191-8.
58. Boursier J, Ledinghen V, Zarski JP i sur. Comparison of Eight Diagnostic Algorithms for Liver Fibrosis in Hepatitis C: New Algorithms Are More Precise and Entirely Noninvasive. *Hepatology* 2012; 55: 58-67.
59. Hezode C, Castera L, Roudot-Thoraval F i sur. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 656-63.

60. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD i sur. Prognostic Value of Ishak Fibrosis Stage: Findings from the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial. *Hepatology* 2010; 51: 585-94.
61. Pinzani M, Vizzutti F. Fibrosis and cirrhosis reversibility: Clinical features and implications. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 901-13.
62. Robic MA, Procopet B, Metivier S i sur. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2011; 55: 1017-24.
63. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, i sur. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-97.
64. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Noninvasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012; 56: 696-703.
65. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H i sur. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009; 49: 1954-61.
66. Bosch J. Soft technique, hard end-points. *J Hepatol* 2011; 55: 955-6.
67. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E i sur. Noninvasive Tests for Fibrosis and Liver Stiffness Predict 5-Year Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 1970-9.

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF LIVER DISEASE SEVERITY IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS

I. GRGUREVIĆ, I. HRŠTIĆ<sup>1</sup> and B. VUCELIĆ<sup>2</sup>

*School of Medicine, University of Zagreb, Dubrava University Hospital, Clinical Department of Medicine, Department of Gastroenterology, Zagreb, <sup>1</sup>Pula General Hospital, Clinical Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Pula and <sup>2</sup>School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb University Hospital Center, Clinical Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Zagreb, Croatia*

The best indicator of the severity of liver damage and prognosis in chronic viral hepatitis is extension of liver fibrosis. Extension of liver fibrosis can be assessed by liver biopsy and non-invasive physical or biological methods. Biopsy is used to define etiology, severity (stage of fibrosis) and prognosis of liver disease. These informations are also useful when estimating the risk-benefit and deciding on the modalities of antiviral therapy. Serological tests and elastography may distinguish significant fibrosis ( $F \geq 2$ ) from baseline fibrosis (AUROC 0.77-0.83 for serology and 0.84 for elastography) and cirrhosis from noncirrhotic stages (AUROC 0.77-0.86 for serology and 0.9-0.94 for elastography). Individual method of choice with best performance to distinguish cirrhosis from noncirrhotic stages of liver is elastography. Combination of serological tests and transient elastography has 93-95% accuracy to predict liver cirrhosis, and in case of concordant values of both tests biopsy could be avoided in 77-80% of patients. In case of discordant values or those in favour of intermediate stages of fibrosis liver biopsy should be performed because in these situations non-invasive tests are less reliable. According to several studies liver stiffness as assessed by transient elastography has high predictive value for the development of decompensated cirrhosis and portal hypertensive complications and may also discriminate the patients with respect to the predicted 5-year survival.

**Key words:** chronic viral hepatitis, fibrosis, liver biopsy, elastography



## TERAPIJA VIRUSNOG HEPATITISA U DJECE

ALEMKA JAKLIN KEKEZ

*Klinika za dječje bolesti Zagreb, Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Zagreb, Hrvatska*

Tijek kroničnog hepatitisa B i C razlikuje se u djece u odnosu na odrasle. Isto tako razlikuju se i preporuke za terapiju. Za liječenje djece s kroničnim hepatitisom B za sada su odobreni konvencionalni interferon alfa i lamivudin, a za starije od 12 godina mogu se koristiti tenofovir i adefovir. Lijekovi se primjenjuju kao monoterapija. Liječenje se preporuča samo u određenim indikacijama, uz preduvjet pokazatelja koji obećavaju povoljan ishod. Cilj terapije je sprječavanje progresije bolesti kako bi se smanjio rizik komplikacija (ciroze i hepatocelularnog karcinoma) u budućnosti. Kronični hepatitis C u djece također nije nužno hitno liječiti, jer bolest u dječjoj dobi u pravilu sporo napreduje. Stoga je terapija indicirana ako se radi o brzjoj progresiji bolesti (sa značajnim stupnjem fibroze). Liječenje se preporuča kombinacijom pegiliranog interferona alfa2b i ribavirina. U djece s kroničnim virusnim hepatitisom potrebno je provoditi i godišnji probir na hepatocelularni karcinom, jer se pokazalo da je rizik veći nego li kod zdrave djece.

**Ključne riječi:** virusni hepatitis, terapija, djeca

**Adresa za dopisivanje:** Alemka Jaklin Kekez, dr. med.  
Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu  
Klinika za dječje bolesti Zagreb,  
Klaićeva 16  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: alemkajaklin@gmail.com

### UVOD

Terapija kroničnog virusnog hepatitisa B (HBV) i hepatitisa C (HCV) u djece razlikuje se od terapije virusnih hepatitisa u odraslih. Razlike se temelje na drugačijem prirodnom tijeku bolesti, učinkovitosti i sigurnosti terapije te specifičnostima povezanim s rastom i nezrelošću dječjeg organizma koji su važan čimbenik u donošenju odluke liječiti li, kada i kako liječiti kronični virusni hepatitis u djeteta (1). Stoga sve internacionalne, ali i regionalne preporuke, postupno izdvojeno od odraslih razmatraju terapiju virusnih hepatitisa u djece, što je slučaj i s hrvatskim smjernicama. Sada je ovo treće obnavljanje naših smjernica, nakon prvih 2005. te revidiranih 2009. godine. U poglavljima koja slijede dati će se kratki pregled posebnosti kroničnog virusnog hepatitisa B i C u djece, te najnoviji stavovi o liječenju.

### PREGLED

#### HEPATITIS B

*Tijek HBV infekcije u djece i praćenje u dječjoj dobi*

Najvažnije značajke virusnog hepatitisa B u dječjoj dobi su: 1. znatno veći rizik za razvoj kronične infekcije nego u odraslih; 2. duga faza imunitolerancije kod kronične infekcije koja nepovoljno utječe na sposobnost spontane serokonverzije i ishod terapije; 3. spora progresija bolesti, ali s tendencijom trajanja u odrasloj dobi (2).

Što se kroniciteta tiče, infekcija se smatra kroničnom nakon trajanja od 6 mjeseci, a dokazuje se perzistiranjem HBsAg. Najveći rizik za kroničnu infekciju nosi najranija dob te vertikalni put prijenosa infekcije. Prema statistikama za novorođenčad i mladu dojenčad vjerojatnost prijelaza akutne infekcije u kroničnu je

čak do 90 %, za djecu od 1 do 5 godina oko 30 %, a iznad 5. godine 5-10 % (3). Nadalje, gledajući prirodni tijek kronične infekcije, što je infekcija nastala ranije, dulja je i faza imunotolerancije. Osobito dugu imunotolerantnu fazu imaju djeca koja su infekciju akvirirala vertikalno. Tu fazu karakteriziraju pozitivan HBeAg, visoke vrijednosti HBV DNK, tj. velika replikativnost virusa i kontagioznost, ali s druge strane uredne ili gotovo uredne aminotransaminaze, tako da bolest praktički nije vidljiva. Iako se ranije mislilo da je upala u toj fazi minimalna, novije studije pokazuju da nije sasvim zanemariva, a isto tako niti razvoj fibroze. Prema tim podacima, većina djece ima blagi hepatitis, dok 6 % ima jaču upalu; 50-60 % ima blažu fibrozu, a 18-35 % umjerenu do jaku (4,5). Dodatna značajka imunotolerantne faze je mala vjerojatnost spontane serokonverzije i slaba učinkovitost antivirusne terapije. Imunoreaktivna faza koja slijedi fazu imune tolerancije u djece nastupa obično nakon niza godina. Nju obilježava pad viremije (niže vrijednosti HBV DNK), te napori imunološkog sustava da otkloni virus, što je karakterizirano skokovitim povišenjem aminotransferaza. Sposobnost serokonverzije (spontano ili uz terapiju) u toj je fazi bitno bolja.

Sveukupno gledajući, djeca koja infekciju dobiju vertikalno i koja su najdulje u imunotolerantnoj fazi imaju i najslabiju sposobnost serokonverzije. Tako je primjerice u dobi ispod 3 godine mogućnost serokonverzije u antiHBe pozitivne (mirne nositelje) manja od 2 % godišnje, a za adolescente 10-16 % godišnje. Tijekom 10-godišnjeg praćenja HBe seronegativnost postigne oko 30 %, a za 20-25 godina oko 70 %, što je malo manje nego u djece u koje je provedena terapija (2,3,6). U djece rjeđe (4,8 do 6 %) susrećemo reaktivaciju bolesti nakon antiHBe serokonverzije u obliku HBeAg negativnog hepatitisa, ali ona nije isključena (6,7). Za HBsAg se serokonverzija kreće od 0,5 % godišnje za perinatalno stečene infekcije, do 1,8 % za one stečene u adolescenciji (2,4).

Kronična HBV infekcija u djece stoga se često nastavlja i u odrasloj dobi. Pokazalo se da do 25 % osoba koje su kronični hepatitis B (KHB) stekle u dječjoj dobi u konačnici razviju cirozu i/ili hepatocelularni karcinom (HCC) u odrasloj dobi. Rizik razvoja HCC-a povećava se s duljinom trajanja infekcije, tj. nastankom ciroze, čak neovisno od trenutnog HBeAg statusa (8). Iako je to neočekivano i rijetko i u djece možemo imati progresiju bolesti do ciroze, a incidencija HCC je također veća nego u općoj dječjoj populaciji. Zbog toga se za kronično oboljelu djecu preporuča godišnji probir na HCC, ultrazvučno praćenje i provjera alfa fetoproteina (AFP) (3,9).

Kod prve evaluacije djeteta s kroničnom HBV infekcijom potrebno je: 1. procijeniti kliničke znakove po-

stojanja kronične bolesti jetre, 2. učiniti laboratorijske testove (bilirubin, aminotransferaze, gamaglutamiltransferazu, kompletnu krvnu sliku, protrombinsko vrijeme, učiniti ultrazvučni pregled, 5. provjeriti obiteljsku anamnezu za HCC. Poželjno je procijeniti i eventualno istodobno postojanje drugih komorbiditeta, ponajprije hepatitisa C (HCV), D (HDV), HIVa, ali i drugih kroničnih bolesti jetre. Dalje se nastavlja kliničko i praćenje jetrene funkcije svaka 3 mjeseca te viroloških biljega svakih 6-12 mjeseci kako bi se procijenilo hoće li će se započeti terapiju. Za donošenje definitivne odluke potrebno je učiniti i biopsiju jetre (ponajprije ako ima kliničkih znakova napredovanja bolesti jetre ili porasta aminotransferaza) (1,10). Poznato je da je bolji terapijski ishod povezan s višim vrijednostima aminotransferaza, nižim brojem kopija HBV DNK, te kasnijom životnom dobi u kojoj je infekcija nastala (2).

#### *Indikacije za liječenje KHB u djece*

Nije lako odlučiti kada je pravo vrijeme za početak liječenja i treba li uopće liječiti u dječjoj dobi, tim više što su djeca u rastu i razvoju, terapija se treba primjenjivati kroz duže vrijeme, nisu zanemarive niti nuspojave, a učinkovitost ovisi o nizu ranije navedenih faktora. Istodobno, bolest sporo napreduje i postoji mogućnost spontane serokonverzije. Rezimirajući sve zajedno terapija u djece svakako nije hitna, a glavni cilj joj je smanjiti progresiju jetrene bolesti tako da ne nastupi ciroza i umanji se rizik za HCC kasnije. Odluku za svako dijete treba donijeti individualno, uzevši u obzir dob, kliničke i histopatološke karakteristike, obiteljsku anamnezu za HCC, eventualne komorbiditete te birajući najpovoljnije laboratorijske i serološke parametre, kako bi ishod bio najpovoljniji.

Prema internacionalnim smjernicama liječenje se preporuča: u HBeAg i istodobno HBV DNK pozitivnih (preko 2.000 IU/mL) koji imaju povišene vrijednosti aminotransferaza ( $\geq 2x$ ) u trajanju dužem od 6 mjeseci, s histološkom slikom kroničnog hepatitisa s umjerenom i/ili jakom upalom i fibrozom (2,11). U situacijama kada su kriteriji granični, ponekad su druge okolnosti dodatni generator započinjanju terapije: pozitivna obiteljska anamneza za HCC, istodobna infekcija s hepatitisom C, D ili HIV-om, glomerulonefritis vezan za HBV i sl.

Terapija je indicirana i u djece s HBeAg negativnim hepatitisom kada broj HBV DNK kopija prelazi 2.000 IU/mL, a aminotransferaze su  $\geq 2x$  iznad normale tijekom 12 mjeseci (u barem tri kontrole zaredom), uz prisustvo značajne upale i fibroze (1).

U bolesnika koji imaju KHB (čak i mirnih nositelja), kojima se planira imunosupresivna terapija/kemote-

rapija preporuča se profilaksa/liječenje bez obzira na broj kopija HBV DNK i status aminotransferaza. Naime, vidjelo se da je mogućnost reaktivacije bolesti i umnažanja virusa tada iznimno velika (2).

#### *Terapija koja se preporuča kod KHB u djece*

Do sada najviše evaluirani i upotrebljavani lijekovi za KHB u djece su konvencionalni interferon-alfa (IFN-alfa) i lamivudin (LAM). Od kraja 2012. za djecu iznad 12 godine odobren je i tenofovir disoproksil fumarat (TDF) a u Americi, no još uvijek ne i u Europi i adefovir dipivoksil (ADV). Za starije od 16 godina može se koristiti telbivudin prema preporukama kao za odrasle, a FDA je odobrila i entekavir. Ni jedan lijek nije odobren za dob ispod jedne godine, niti je opravdano liječenje prije druge godine života. Nema konsenzusa koja dob je optimalna za početak terapije. Lijekovi se primjenjuju kao monoterapija (1,11-13).

*IFN-alfa* je lijek s antiviralnim, imunomodulatornim i antiproliferativnim učinkom koji se već dugo primjenjuje u djece. Preporučena terapija je 5-6MU/m<sup>2</sup>, 3x tjedno, potkožno tijekom 16-24 tjedna. Maksimalna doza je 10 MU (2,11). Učinkovitost IFN-alfa u eliminaciji HBeAg ako se primjenjuje u imunoreaktivnoj fazi, kreće se od 30-40 %, a prema nekim studijama i do 58 %. Ako se primjenjuje u imunotolerantnoj fazi učinkovitost je svega 10 %. Dugoročno gledajući (razdoblje od 20 godina) male su razlike u postotcima HBeAg/antiHBe i HBsAg/antiHBs serokonverzije između liječenih i neliječenih. Međutim, iako IFN-alfa zapravo samo ubrzava serokonverziju, smanjuje progresiju bolesti (2,6). Najčešća nuspojava kod primjene interferona je temperatura, te simptomi nalik gripi (obično na početku liječenja), a rjeđe su gubitak na težini, glavobolja, gastrointestinalne tegobe, kožne promjene, opadanje kose, psihičke smetnje, konvulzije, neutropenija i trombocitopenija. Ako se javi značajna citopenija, konvulzije ili jača depresija potrebno je prekinuti terapiju. IFN-alfa može pogoršati ili inducirati autoimune bolesti, dovesti do dekompenzacije uznapredovale jetrene bolesti te odbacivanja transplantata. Stoga je primjena IFN-alfa kontraindicirana u djece s dekompenziranom cirozom, hipersplenizmom i citopenijom, tijekom imunosupresivne terapije, u djece s oslabljenom bubrežnom i srčanom funkcijom i kod težih psihijatrijskih poremećaja. Relativna kontraindikacija su i autoimune bolesti, stoga je svakako potrebno prije i tijekom liječenja provjeravati status autoantijela (jetre i štitnjače) (2,11,14).

*Lamivudin* je analog nukleozida koji inhibira replikaciju virusa. Odobren je u djece starije od 3 godine. Terapijska doza za djecu je 3 mg/kg/dan, maksimalno 100 mg, a primjenjuje se peroralno. Redukcija doze

preporuča se kod renalne insuficijencije. U pravilu se dobro podnosi i ima manje nuspojave od IFN-alfa. Moguće nuspojave su glavobolja, umor, mučnina, bol u trbuhu, a može nastati i prolazno povišenje transaminaza, kreatin kinaze i laktacidoza. Virološki odgovor u smislu negativizacije HBeAg i nedetektibilnosti HBV DNK kreće se od 23 % do 35 %. Mlađa dob i visoke transaminaze kod započinjanja liječenja dobro koreliraju s učinkovitošću, a produljenje trajanja terapije i s održanjem serokonverzije. Eliminacija HBsAg postiže se u oko 3 % liječenih, što je manje nego za IFN-alfa. Nepovoljna strana je mogućnost nastanka rezistentnih sojeva, a rizik se povećava s trajanjem liječenja (za 3 godine čak do 64 %). Zbog svega navedenoga za sada je preporučeno liječenje tijekom jedne godine, a nakon postizanja serokonverzije još 6 mjeseci. Ako serokonverzija nije ostvarena terapija se može produžiti, ali uz redovno laboratorijsko i virološko monitoriranje (svaka 3 mjeseca), tj. oprez zbog rizika rezistentnih sojeva. U slučaju ponovnog porasta HBV DNK ili transaminaza potrebno je testiranje na rezistentne sojeve. Lamivudin je i lijek izbora za bolesnike koji imaju KHB i primaju imunosupresivnu terapiju. Preporuke o tome većinom se temelje na stavovima za odrasle. Optimalna primjena je od 7 dana prije početka, za vrijeme trajanja, pa sve do 6-12 mjeseci nakon završetka takve terapije (2,11,12,15).

*Tenofovir disoproksil fumarat* je analog nukleotida koji se već dulje koristi za liječenje HIV-a i KHB u odraslih te za liječenje HIV-a u djece. Nedavno je dovršena randomizirana multicentrična studija koja je pokazala da je isti lijek učinkovit i za KHB u djece u dobi iznad 12 godina. Stoga je odobrena njegova primjena za tu indikaciju uz uvjet da se radi o kompenziranoj bolesti jetre. Rezultati studije u koju su bili uključeni do tada neliječeni, ali i neuspješno (lamivudinom ili interferonom) liječeni bolesnici pokazali su značajno smanjenje broja kopija HBV DNK (ispod 400 IU/mL), te istodobnu normalizaciju transaminaza i HBeAg negativizaciju u 21 % liječenih (za 72-tjedno trajanje terapije), što nije postignuto ni u jednoga ispitanika iz neliječene kontrolne skupine. Jedan bolesnik je postao i HBsAg negativan. Nije zabilježen razvoj rezistentnih sojeva, a nuspojave su bile češće u kontrolnoj skupini. Nuspojave u liječenih tenofovirom su većinom blage (vrtočlavlja, glavobolja, gastrointestinalne smetnje i sl.). Od značajnijih nuspojave mogu se javiti skokoviti porast transaminaza, hipofosfatemija, laktacidoza, nefrotoksičnost, a dugoročno i osteomalacija. Preporučeno doziranje za starije od 12 godina i s tjelesnom masom iznad 35 kg je 245 mg 1x/dan peroralno, dok se o optimalnom trajanju terapije još raspravlja.

*Adefovir dipivoksil* je analog nukleotida za koji su studije provedene prethodnih godina pokazale da je siguran i učinkovit u djece starije od 12 godina. Naime,

HBeAg negativnost nakon 48 tjedana terapije postigne 16 % djece u dobi 12-18 godina, prema 5 % neliječenih kontrola, dok za mlađe od 12 godina nema statistički značajne razlike (16). Novija studija u kojoj se adefovir prolongirano primjenjivao (do 240 tjedana), pokazuje bolje rezultate (HBeAg eliminacija postignuta je u 54 % slučajeva). Mogućnost HBsAg negativizacije je niža nego za lamivudin. Istodobno je rizik razvoja rezistentnih sojeva manji nego za lamivudin, a obavezno je redovno laboratorijsko monitoriranje (17). Prednost lijeka je i što se pokazao učinkovitim kod nekih sojeva rezistentnih na lamivudin (1,2,17). Nuspojave su slične kao kod lamivudina, a najozbiljnija je nefrotoksičnost koja je rjeđa nego u odraslih. Adefovir se preporuča u dozi 10 mg/dan *per os* tijekom 1 godine, iako se primjena može i produljiti (kod nepotpunog virološkog odgovora nakon 24 tjedna preporuča se prekid terapije). Nakon postizanja serokonverzije HBeAg, terapija se nastavlja još 6 mjeseci. Modifikacija doze potrebna je kod oslabljene bubrežne funkcije (1,16,17).

Lijek izbora zbog najbolje učinkovitosti ipak je IFN-alfa. Liječenje lamivudinom treba ostaviti za one bolesnike u kojih je liječenje IFN-alfa kontraindicirano ili se zbog nuspojava moralo prekinuti, a za starije od 12 godina moguća opcija je tenofovir i adefovir s obzirom na manji rizik nastanka rezistentnih sojeva, a pogotovo u slučaju rezistencije na lamivudin (1).

Praćenje djece tijekom i nakon liječenja ne razlikuje se od praćenja odraslih (11).

Za sada nije odobreno liječenje djece ni pegiliranim interferonom niti kombiniranom terapijom, iako su dosadašnji rezultati povoljni, međutim još uvijek je nedovoljno kontroliranih studija (11).

#### *Prevenција hepatitisa B u djece*

Naposlijetku, bitno je reći da je najbolja i prva mjera za HBV infekciju prevencija cijepljenjem. U Hrvatskoj je od 2007. godine cijepljenje implementirano u novorođenačku dob, upravo iz razloga da se spriječi mogućnost infekcije u najranijoj dobi kada je najveća mogućnost da se infekcija pretvori u kroničnu. Bez obzira što je Hrvatska zemlja u kojoj je prevalencija hepatitisa B niska (manje od 2 %), to je mjera koja može dodatno smanjiti broj kronično oboljelih te mortalitet od ciroze i hepatocelularnog karcinoma u odraslih. Za sada će se nastaviti i cijepljenje u 6. razredu za one generacije koje su rođene prije uvođenja cijepiva u prvu godinu života.

Druga važna preventivna mjera je otkriti majke koje su nositelji HBsAg, budući da je rizik vertikalnog prijenosa 15-20 %, a ako su majke i HBeAg pozitivne čak

70-90 %, s velikom vjerojatnošću da infekcija postane kronična (3). Stoga je odmah nakon rođenja djeteta potrebno primijeniti hepatitis B imunoglobulin (HBIG) i započeti cijepljenje, što se pokazalo učinkovitim (u preko 95 %) u sprječavanju razvoja infekcije. Nažalost, lošiji rezultati su u djece čije majke su u vrijeme trudnoće imale vrlo velik broj kopija HBV DNA. Opravdano je provjeriti titar antiHBs protutijela između 9 i 15 mjeseci života (12).

## HEPATITIS C

### *Tijek hepatitisa C u djece i razlozi za liječenje*

Prevalencija hepatitisa C (HCV) u djece u Europi kreće se od 0,1 % do 0,4 % (19). Svaka infekcija koja traje duže od 6 mjeseci smatra se kroničnom. Potvrđuje se, kao i kod odraslih, pozitivnim antiHCV-om i HCV RNA.

Nakon uvođenja obveze testiranja krvnih pripravaka glavni put prijenosa u dječjoj dobi je vertikalni s majke na dijete, dok je horizontalni znatno rjeđi. Rizik vertikalnog prijenosa iznosi oko 5 %; povećan je u majki s visokom viremijom kao i s HIV koinfekcijom. Spontana eliminacija virusa najizvjesnija je u prvih nekoliko godina života, s vrhuncem tijekom prve godine, a bilježi se u 20-40 % inficirane djece. Genotip 3 daje najveće izgleda za spontanu eliminaciju virusa, dok su zaključci studija s obzirom na put prijenosa proturječni. Sveukupno rizik razvoja kroniciteta u djece je 60-80 % (20,21).

Serološka dijagnostika hepatitisa C (antiHCV Pt) u dobi do 18 mjeseci je nepouzdana zbog mogućih majčinih pasivno prenesenih protutijela. S druge strane, određivanje HCV RNA u prvih nekoliko mjeseci života je slabe osjetljivosti. Zbog svega navedenog i činjenice da je u dojenačkoj dobi najveća mogućnost spontane eliminacije virusa, testiranje djece majki s HCV infekcijom može se odgoditi do nakon prve godine života. Za one koji se odluče testirati prije potrebno je svakako učiniti HCV RNA, ako je moguće nakon 6. mjeseca života zbog bolje osjetljivosti. Ako se testira ranije, treba uzeti u obzir slabiju osjetljivost, te negativan nalaz još jednom kasnije provjeriti. Pozitivan nalaz također je potrebno provjeravati nakon godine dana s obzirom na mogućnost spontane eliminacije virusa (22-24).

Kronični hepatitis C u djece većinom je prikrivena bolest. Najveći broj djece je potpuno bez simptoma, dok se rijetko registrira hepatomegalija (u oko 10 %). Nalazi transaminaza obično su uredni, uz povremenu

fluktuaciju, a sintetska funkcija jetre očuvana. Bolest sporo napreduje, a biopsije učinjene i 20-tak godina nakon infekcije pokazuju postojanje histoloških promjena (upale i fibroze), ali većinom blagog do umjerenog stupnja. Progresija do ciroze u dječjoj dobi je neočekivana, a razvije se u oko 1-1,8 % djece. Ni na temelju analize 25 studija koje su pratile ukupno 733 djece s kroničnim hepatitisom C nije se moglo ustanoviti zašto se ciroza razvija u pojedinaca, tj. koji su to dodatni pokretači i predskazatelji nastanku ciroze. No, vidjelo se da veći stupanj histoloških promjena (ponajprije fibroze) povećava rizik komplikacija bolesti (25-27). Hepatocelularni karcinom u djece s kroničnim HCV je rijedak, no ipak češći nego li u zdravih (28).

Sveukupno gledajući, spori napredak bolesti i malo komplikacija u dječjoj dobi, te dugotrajnost i moguće nuspojave terapije u osjetljivoj fazi rasta razlozi su da se godinama dvoji treba li i kada liječiti djecu. Stav većine je da svakako treba liječiti onu djecu kod koje bolest brže napreduje (kako bi se izbjegao razvoj ciroze). Povoljno za ishod terapije je i to što je u djetinjstvu manje drugih negativnih utjecaja na jetru (alkohol, debljina i sl.) u odnosu na kasniju dob (21,26). Za svako dijete odluku treba donijeti individualno, ne žureći s početkom terapije. Prethodno se preporuča praćenje kliničkih, laboratorijskih i viroloških biljega na godišnjoj razini. Klinički se procjenjuje postojanje znakova kronične bolesti jetre, a laboratorijski - transaminaze, gamaglutamiltransferaza, bilirubin, kompletna krvna slika, protrombinsko vrijeme i albumini, te HCV RNA. U slučaju perzistentno povišenih transaminaza i/ili kliničkih znakova napredovanja bolesti jetre treba razmišljati o terapiji. Prije odluke važno je odrediti genotip virusa (uspješnost terapije ovisi o genotipu) te učiniti biopsiju jetre kako bi se što bolje procijenio stupanj oštećenja. Kod uznapredovale bolesti potrebno je godišnje do dvogodišnje pratiti aFP i ultrazvuk radi ranog probira na HCC-a (22,24,29).

#### *Indikacije za terapiju kroničnog hepatitisa C u djece*

Prema međunarodnim preporukama, terapiju treba započeti u djece s kroničnim hepatitisom C (s pozitivnom HCV RNA preko 6 mjeseci), kod koje je ustanovljena značajna fibroza, a starija su od 3 godine. U djece koja imaju blagu upalu i fibrozu, pogotovo s genotipom 1 ili 4 u koje se očekuje slabija uspješnost liječenja, terapiju se može odgoditi i dalje pratiti dijete. Iako se ranije smatralo da su perzistentno povišene transaminaze nužan preduvjet za počinjanje terapije, današnje preporuke odluku temelje ponajprije prema težini histoloških promjena, jer su transaminaze najčešće fluktuirajućeg tijeka i nisu dovoljno dobar pokazatelj bolesti (22,24).

#### *Terapija koja se preporuča kod kroničnog hepatitisa C u djece*

Danas se za liječenje kroničnog HCV u djece preporuča kombinirana terapija pegiliranim interferonom alfa2b (PEG IFN alfa2b) i ribavirinom koji su se pokazali sigurni i učinkoviti od dobi iznad 3 godine. U Americi, no još uvijek ne u Europi, odobren je i pegilirani interferon alfa2a (PEG IFN alfa2a). Kontrolirane studije koje su uključile preko 300 djece pokazale su terapijski uspjeh kombinirane terapije u 50-60 % djece s genotipom 1 i 4, a 80-90 % s genotipom 2 i 3, što je bolje nego za prethodne modalitete liječenja (26,29,30). Terapija se ne preporuča u mlađih od 3 godine ponajprije zbog utjecaja na rast, a također ju je bolje izbjeći u fazi zamaha rasta, tj. pubertetu. Nuspojave terapije su relativno česte, ali uglavnom se radi o prolaznim i blagim nuspojavama, dok su ozbiljnije zbog kojih se mora reducirati doza pojedinog lijeka ili prekinuti terapija znatno rjeđe (22,26).

Glavna prednost PEG IFN u odnosu na konvencionalni je jednostavnija primjena (jedan puta tjedno). Najčešće nuspojave su kao i kod konvencionalnog PEG-IN temperatura i simptomi nalik gripi, gastrointestinalni simptomi, glavobolja, mialgija, ali mogući su i supresivni učinci na koštano srž (neutropenija, trombocitopenija, anemija), psihijatrijski poremećaji... Interferon može inducirati poremećaj rada štitnjače, autoimune bolesti, te izazvati i komplikacije na očima (pr. retinopatiju). Tijekom terapije može doći do gubitka na tjelesnoj masi i supresije rasta, ali se nakon prestanka liječenja i jedno i drugo obično popravlja. Većinom, ali ne uvijek, dostiže se prethodno izgubljena centilna krivulja (22). Kontraindikacije za pegilirani interferon iste su kao i za konvencionalni.

*Ribavirin* je analog nukleozida, a njegova najozbiljnija nuspojava je hemoliza. Druge moguće nuspojave su kronični umor, osip, svrbež te hiperuricemija. Uz to ne treba zaboraviti da je lijek i teratogen. Kontraindikacije za primjenu ribavirina su značajna anemija i renalna insuficijencija.

Za kombiniranu terapiju treba uzeti u obzir kontraindikacije i nuspojave i za jedan i za drugi lijek. Vrlo je važno pratiti bolesnika tijekom liječenja, pogotovo rast i razvoj te ozbiljno razmotriti svaku promjenu koja se pojavi u kontekstu moguće nuspojave. Potrebno je monitorirati laboratorijske nalaze: osim krvne slike, jetrenih testova i pokazatelja bubrežne funkcije, pratiti autoantitijela i parametre rada štitnjače. Najčešći razlozi za modifikaciju doze ili prekidanje terapije su supresija koštane srži, značajan gubitak na tjelesnoj masi (preko 10 %), ozbiljniji psihijatrijski problemi i poremećaji štitnjače (22).

Preporučeno doziranje za PEG IFN alfa2b je 60 ug/m<sup>2</sup>/1x tjedno, supkutano, a za PEG IFN alfa2a, 180ug/1,73m<sup>2</sup>/1x tjedno. Ribavirin se daje 15 mg/kg/dan (maksimalno 1200 mg), u 2 doze, peroralno. Za genotip 2 i 3 predviđeno trajanje terapije je 24 tjedna, a za genotip 1 i 4, 48 tjedana. Produžavanje terapije nakon 24 tjedna, ako je HCV RNA detektibilna se ne preporuča, jer neće poboljšati ishod (22,24,26).

Preterapijska evaluacija, laboratorijsko i virološko praćenje tijekom terapije te nakon završetka terapije ne razlikuju se od praćenja za odrasle.

## ZAKLJUČCI

Za kronični hepatitis B u djece liječenje se preporuča: u HBeAg i istodobno HBV DNA pozitivnih (preko 2000 IU/mL) koji imaju povišene vrijednosti transaminaza (2 ili više puta) u trajanju dužem od 6 mjeseci, s histološkom slikom kroničnog hepatitisa s umjerenom i/ili jakom upalom i fibrozom. Terapija je indicirana i u djece s HBeAg negativnim hepatitisom kada broj HBV DNA kopija prelazi 2000 IU/mL, a transaminaze su 2 ili više puta povišene tijekom 12 mjeseci (u barem tri kontrole zaredom), uz prisustvo značajne upale i fibroze. Lijek izbora za djecu još je uvijek konvencionalni interferon alfa. Preporučeno doziranje je 5-6MU/m<sup>2</sup>, 3 x tjedno, supkutano tijekom 16-24 tjedna. Maksimalna doza je 10 MU. Lamivudin koji ima manje nuspojave, ali je slabije učinkovitosti i nosi rizik nastanka rezistentnih sojeva, preporuča se u slučaju kontraindikacija za interferon. Terapijska doza za djecu je 3 mg/kg/dan, maksimalno 100 mg, a primjenjuje se peroralno. Liječenje se provodi kroz godinu dana, ali se može produžiti u slučaju izostanka serokonverzije, uz oprez i laboratorijsko praćenje zbog mogućnosti razvoja rezistentnih sojeva. Nakon postizanja serokonverzije terapija se nastavlja još 6 mjeseci. Djeci starijoj od 12 godina može se primijeniti tenofovir ili adefovir. Za tenofovir preporuča se doza 245 mg/dan, *per os*, a adefovir 10 mg/dan *per os*. Svaki lijek se primjenjuje isključivo kao monoterapija.

Za kronični hepatitis C u djece (u koje je HCV RNA pozitivna preko 6 mjeseci) terapija je indicirana samo ako postoji značajna fibroza, uz uvjet da su starija od 3 godine. U djece koja imaju blagu upalu i fibrozu, pogotovo s genotipom 1 ili 4 u koje se očekuje slabija uspješnost liječenja, terapiju se može odgoditi i dalje pratiti dijete. Preporučeno liječenje je kombinacijom PEG IFN alfa 2b u dozi 60 ug/m<sup>2</sup>/1 x tjedno, supkutano, uz ribavirin 15 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze, peroralno. Za genotip 2 i 3 predviđeno trajanje terapije je 24 tjedna, a za genotip 1 i 4, 48 tjedana.

## LITERATURA

1. Jonas MM, Block JM, Haber BA i sur. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010; 52: 2192-205.
2. Giacchino R, Cappelli B. Treatment of viral hepatitis in children. *Exp Opin Pharmacother* 2010; 11: 889-903.
3. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 112-25.
4. Boxall EN, Sira J, Standish RA i sur. Natural history of hepatitis B in perinatally infected carriers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F456-60.
5. Godra A, Perez-Atayde AR, Jonas MM. Histopathologic features of chronic hepatitis B in children. *Hepatology* 2005; 42: 478-9A.
6. Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, D' Alessandro L, Vegnente V. Long-Term Outcome in Children with Chronic Hepatitis B: A 24-Year Observation Period. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 943-9.
7. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S i sur. Chronic hepatitis B in children after antigen e seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006; 43: 556-72.
8. Lai CL, Yuen MF. The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. *Ann Intern Med* 2007; 147: 58-61.
9. Rosenthal P. Hepatocarcinoma in viral and metabolic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 370-5.
10. Haber BA, Block JM, Jonas MM i sur. Recommendations for screening, monitoring, and referral of pediatric chronic hepatitis B. *Pediatrics* 2009; 124: 1007-13.
11. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update 2009. AASLD Practice Guidelines 2009; [36 ekrana/stranice]. Dostupno na URL adresi: [www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Chronic\\_Hep\\_B\\_Update\\_2009.pdf](http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Chronic_Hep_B_Update_2009.pdf). Datum pristupa informaciji 9.2.2013.
12. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
13. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J i sur. Randomized, placebo -controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in Adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012; 56: 2018-26.
14. Jara P, Bortolotti F. Interferon alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 163-70.
15. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, Members of the international pediatric lamivudine investigator group. Long term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008; 15: 20-7.
16. Jonas MM, Kelly D, Pollack H i sur. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to 18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47: 1863-71.

17. Jonas MM, Kelly D, Pollack H i sur. Efficacy and safety of long-term adefovir dipivoxil therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 578-82.
18. McMahon BJ, Bulkow LR, Singelton RJ, Williams J, Snowball M, Homan C. Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology* 2011; 54: 801-7.
19. Gerner P, Wirth S, Wintermeyer P, Walz A, Jenke A. Prevalence of hepatitis C virus infection in children admitted to an urban hospital. *J Infect* 2006; 52: 305-8.
20. Yeung LT, To T, King SM, Roberts EA. Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2007; 14: 797-805.
21. Abdel-Hady M, Bunn SK, Sira J i sur. Chronic hepatitis C in children – review of natural history at a National Centre. *J Viral Hepat* 2011; 18: E535-40.
22. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N i sur. NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 838-55.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.
24. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis Management and Treatment of Hepatitis C: Un update. *J Hepatol* 2009; 49: 1335-74.
25. Robinson JL, Doucette K. The natural history of hepatitis C virus infection acquired during childhood. *Liver Int* 2012; 32: 258-70.
26. Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 99-104.
27. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L i sur. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008; 47: 836-43.
28. Gonzalez-Peralta RP, Langham MR Jr, Andres JM i sur. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 630-5.
29. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF i sur. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 450-8.
30. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA i sur. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010; 52: 501-7.

## S U M M A R Y

### TREATMENT OF VIRAL HEPATITIS IN CHILDREN

A. JAKLIN KEKEZ

*Zagreb Children's Hospital, Referral Center for Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Zagreb, Croatia*

In children, the natural history of chronic hepatitis B and C is different from that in adults. There are also different guidelines on therapy. So far, only conventional interferon alfa and lamivudine have been approved for the treatment of children with chronic hepatitis B before the age of twelve. For the older ones, tenofovir and adefovir are also an option. All of them are used as monotherapy. Treatment should be carried out only in certain indications, provided by predictors that favor a positive outcome. Therapeutic goal is to stop the progression of the disease in order to reduce the risk of complications (cirrhosis and hepatocellular carcinoma) later in life. There is also no urgency to start treatment in children with chronic hepatitis C, as the disease in children generally has slow progression. Therefore, therapy is indicated in those with progressive liver disease (with a significant degree of fibrosis). The recommended treatment is a combination of pegylated interferon alfa 2b and ribavirin. For all children with chronic viral hepatitis, annual screening for hepatocellular carcinoma must also be conducted, as it has been shown that the risk is higher here than in healthy children.

**Key words:** viral hepatitis, treatment, children

## HEPATITIS B: KOGA LIJEČITI?

NIKOLA BRADARIĆ, NIKICA KUZMIČIĆ<sup>1</sup> i IVICA BRADARIĆ<sup>2</sup>

*Klinički bolnički centar Split, Klinika za infektologiju, Split, <sup>1</sup>Opća bolnica Pakrac, Pakrac i*

*<sup>2</sup>Klinički bolnički centar Split, Odjel za transfuziologiju, Split, Hrvatska*

U ovom trenutku dostupna terapija za liječenje hepatitisa B rijetko može eradicirati infekciju (normalizacija ALT, negativizacija HBV DNK, serokonverzija HBsAg u anti-HBs). U posljednje 4 godine postignuti su manji pomaci u pogledu uspješnosti liječenja. Promjene u odnosu na ranije hrvatske konsenzus konferencije iz 2005. i 2009. g. su temeljene na stajalištima osuvremenjene Konsenzus konferencije Američkog društva za istraživanje jetre iz 2009., Konsenzus konferencije Europske udruge za istraživanje jetre (EASL) iz 2012. g. te Smjernicama Azijsko-Pacifičke udruge za istraživanje jetre (APASL) iz 2012. g. U ovom radu ćemo navesti samo razlike u odnosu na ranije spomenute Hrvatske smjernice iz 2005. i 2009. godine. Novosti se odnose na primjenu neinvazivnih metoda za prosudbu fibroze, kvantifikaciju HBsAg u cilju predviđanja ishoda liječenja, registraciju novih lijekova i neke nove preporuke u cilju učinkovitijeg i racionalnijeg liječenja. Novosti su i preporuke za liječenje bolesnika u posebnim okolnostima što uključuje liječenje trudnica, bolesnika s rezistencijom na lijekove, bolesnika s koinfekcijama, jetrenom dekompenzacijom, bolesnika na imuno i kemoterapiji i bolesnika nakon transplantacije jetre te bolesnike s HCC.

**Ključne riječi:** hepatitis B, liječenje

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Nikola Bradarić, dr. med.  
Klinika za infektologiju  
Klinički bolnički centar Split  
Šoltanska 1  
21000 Split, Hrvatska  
E-pošta: nikola.bradaric@st.htnet.hr

### UVOD

Do sada su održane dvije hrvatske konsenzus konferencije o virusnim hepatitisima, a preporuke za liječenje bolesnika s B hepatitisom objavljene su u *Acta Medica Croatica* 2005. i 2009. godine (1-4). Od posljednje konsenzus konferencije osuvremenjene su smjernice Europske udruge za bolesti jetre (EASL) 2012., Američke udruge za bolesti jetre (AASLD) 2009 te Azijsko-pacifičke udruge za bolesti jetre (APASL) 2012. (5-7). Novosti se uglavnom odnose na proučavanje asimptomatskih nositelja virusa, pojavu prirodnih mutacija, primjenu neinvazivnih metoda za prosudbu fibroze, kvantifikaciju HBsAg kao prediktora odgovora na liječenje, nove lijekove i nove strategije prema učinkovitijem liječenju.

Promjene u odnosu na ranije hrvatske konsenzus konferencije temeljene su na stajalištima gore navedenih novih konsenzus konferencija od 2009. do danas (1-7) i odnose se na vrijeme početka i prekida liječenja,

izbor lijeka za početno liječenje, način praćenja bolesnika tijekom i nakon liječenja. Nadalje, novosti su i preporuke za liječenje bolesnika u posebnim okolnostima: liječenje trudnica, bolesnika s rezistencijom na lijekove, bolesnika s koinfekcijama, jetrenom dekompenzacijom, bolesnika na imuno i kemoterapiji i bolesnika nakon transplantacije jetre te bolesnike s HCC (5-7).

Glede učinkovitosti liječenja kroničnog hepatitis B (KHB) i ciljeva koji se žele postići liječenjem nisu se dogodile bitne promjene (1,2,8-11). Kvaliteta preporuka temeljenih na dokazima za liječenje i praćenje liječenih bolesnika s HBV infekcijom u EASL konsenzusu označavaju se slovima A-C (najveća kvaliteta = A), a snaga preporuka brojevima 1 i 2 (snaga 1 je veća od 2) (7). U AASLD konsenzusu kvaliteta se označava rimskim brojevima I-IV (najveća kvaliteta preporuke I), dok se snaga označava brojevima 1-3 (najveća snaga 1) (5). I na kraju, u APASL konsenzusu kvaliteta preporu-



ke se označava rimskim brojevima I-IV, a snaga slova A i B (A znači jaču preporuku od B) (6).

## PREGLED

Razvrstavanje bolesnika s obzirom na potrebu liječenja, kriteriji za uključivanje terapije i ciljevi liječenja nisu se bitnije mijenjali (1-8, 10-17).

Bolesnike s ikteričnim "flare up-om" (reaktivacija) treba liječiti odmah (5). Serokonverzija HBsAg/anti-HBs se može postići i s analogima nukleozida/nukleotida (NA) s dobrim potencijalom supresije virusne replikacije i visokom barijerom za razvoj rezistencije (tenofovir i entekavir) (7). U prvoj liniji terapije ostaju interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) standardni ili pegilirani (za bolesnike bez dekompenzirane ciroze), tenofovir (TDF) i entekavir (ETV), dok su ostali NA, tj. lamivudin (LMV), telbivudin (LdT), adefovir (ADV), emtricitabin (FTC) druga linija liječenja HBV infekcije (5-7,10,17).

*Akutni hepatitis B.* U indikacijama za liječenje nema novosti. Preporučuje se liječenje samo fulminantnog oblika u bolesnika koji čekaju transplantaciju jetre te protražiranog akutnog B hepatitisa (III) (5-7,18). TDF i ADV valja izbjegavati zbog potencijalne nefrotoksičnosti, za kratku terapiju se preporučuje LMV i LdT, a za dugu terapiju ETV (II-3). Novost je i preporuka u duljini liječenja (sada 12 ranije 6 mjeseci) nakon što se postigne HBeAg/anti-HBe serokonverzija. U imunosuprimiranih liječenje je neograničeno, odnosno dok se ne postigne HBsAg/anti-HBs serokonverzija (II-1) (5,7). Sve ostalo je kao u hrvatskom konsenzusu iz 2009. (4,8,10,11).

*Kronični hepatitis B.* Za HBeAg (+) ostaje sve isto kao u preporukama Hrvatskog konsenzusa iz 2009. godine (4,8,10,13,19,20). Novosti su da bolesnike s ikteričnim "flare up-om" treba liječiti odmah NA (III) (5,18). Potrebno je liječiti i bolesnike starije od 40 godina koji su HBeAg pozitivni i imaju visoku viremiju te bolesnike s aktivnim histološkim nalazom (umjerena ili jaka upala, fibroza ili ciroza) bez obzira na razinu ALT no odgovor na terapiju je najčešće slab, ako je ALT nizak (5,18). Za HBeAg (-) također ostaje isto kao u preporuci Hrvatskog konsenzusa iz 2009. godine (4,8,10,19,20). Gubitak HBsAg postiže se u terapiji s interferonom 12 mjeseci nakon završene terapije u 3 %, nakon 3 godine u 9 % i nakon 5 godine u 12 % liječenih. U bolesnika liječenih s NA, gubitak HBsAg se rijetko događa uz dugogodišnje liječenje (najmanje 4-5 godina) (5,7). Preporuke su pegilirani interferon alfa, TDF ili ETV (I), za standardni interferon, ADV LdT i LMV (II1) (5,18). Terapiju treba početi odmah jer je spontana remisija bez terapije rijetka (18).

*Kompenzirana B ciroza.* Preporuke su iste kao u preporuci Hrvatskog konsenzusa iz 2009. godine (4,8,10,20). Bolesnici mogu primati NA s malim potencijalom razvoja rezistencije (TDF, ETV) ili IFN- $\alpha$ , ne LMV (18). Potrebno je pratiti razinu HBV DNK svakih 3 mjeseca tijekom prve godine liječenja, ili dok HBV DNK ne postane nemjerljiva. Ako se javi egzacerbacija, potrebno je žurno liječenje. Bolesnicima s cirozom treba dugotrajno liječenje uz praćenje razvoja rezistencije i pojavu "flare up-a" (II-3). Kliničke studije su potvrdile da produžena adekvatna supresija replikacije virusa može stabilizirati bolesnika i prevenirati dekompenzaciju, smanjiti fibrozu i čak izliječiti cirozu (A1) (5,7,21). Usprkos virološkom uspjehu liječenja bolesnika s NA potrebno ih je dugotrajno nadzirati, budući da i dalje postoji rizik za nastanak hepatocelularnog karcinoma (HCC) (B1) (7,22,23). Terapija se daje neograničeno, odnosno najmanje 6-12 mjeseci nakon što se u HBeAg (+) bolesnika potvrdi anti-HBe serokonverzija ili, što bi bilo idealno, nakon nestanka HBsAg odnosno nakon anti-HBs serokonverzije, a za HBeAg (-) ako postignu nestanak HBsAg i anti-HBs serokonverziju (B1, II-3) (5,7).

*Dekompenzirana B ciroza.* Ove bolesnike potrebno je liječiti u specijaliziranim ustanovama za liječenje bolesti jetre zbog kompleksnosti antivirusne terapije i zbog toga što mogu biti kandidati za transplantaciju jetre. Antivirusna terapija je potrebna bez obzira na visinu viremije u cilju prevencije reaktivacije bolesti. Interferon alfa je kontraindiciran (II-3) te treba koristiti NA (TDF ili ETV) (A1). Doza ETV je 1 mg/dan umjesto 0,5 mg za bolesnike s kompenziranom cirozom i KHB (A1). Novije studije pokazuju njihovu učinkovitost i dobru podnošljivost u tih bolesnika (5,7,18,24-26). U bolesnika s uznapredovalom cirozom uz liječenje s ETV može se očekivati laktična acidoza (IIIA) (5-7,18). Doze NA treba prilagoditi ako je klirens kreatinina <50 mL/min (A1) (5,7). Nakon 3-6 mjeseci liječenja s NA može se uočiti kliničko poboljšanje, a u nekih se može izbjeći transplantacija no potrebno je doživotno liječenje. Praćenje bolesnika u cilju pravodobnog otkrivanja HCC isto je kao za bolesnika s kompenziranom cirozom. Ako tijekom antivirusne terapije ne uslijedi poboljšanje, potrebna je transplantacija no smanjivanje viremija na nemjerljivu razinu prije transplantacije prevenira recidiv bolesti nakon transplantacije (5-7,10,19).

*Prevencija reinfekcije HBV-om nakon transplantacije jetre.* Cilj je postići što manju viremiju prije transplantacije (A1) (27). Preporučuju se NA s visokom barijerom za razvoj rezistencije za sve HBsAg (+) bolesnike koji će se podvrći transplantaciji jetre i za one koji će dobiti transplantat od anti-HBc pozitivne osobe, doživotno (II-3). (5-7). Ranije studije s LMV i/ili ADV uz hiperimuni B imunoglobulin (HBIg) nakon trans-

plantacije su pokazale smanjenje rizika za reinfekciju na manje od 10 % (7,27). Novije studije su ispitivale i pokazale učinkovitost kraće primjene i manjih doza HBIg, zatim monoterapiju s TDF, FTC i ETV sa HBIg ili bez HBIg uz manju cijenu za više od 10 puta (C1) (6,7,28,29). Ostale preporuke su iste kao preporuke za bolesnike s transplantiranom jetrom (4,8,10,19,30).

*Reinfekcija nakon transplantacije.* U EASL smjernicama iz 2012. godine nema preporuke za liječenje rekurentne infekcije nakon transplantacije. Ostaje sve isto kao u preporuci Hrvatske konsenzus konferencije iz 2009. godine (4,10,11,30). Smjernice APASL preporučuju NA za bolesnike na listi za transplantaciju ako imaju mjerljivu HBV DNK (IIA). Za transplantaciju jetre LMV i intramuskularni HBIg 400-800 i.j. dnevno prvi tjedan i nakon toga 400-800 jed. mjesečno odnosno kada razina anti-HBs padne ispod 100 i.j. tijekom dugog razdoblja (IIA), alternativa su LMV+ADV ili ETV (IIA). Nakon najmanje 12 mjeseci nakon transplantacije HBIg zamijeniti s ADV (IIA), a u niskorizičnih bolesnika monoterapija s LMV (IA). Osobi koja prima jetru od anti-HBc pozitivnog donora potrebna je dugotrajna profilaksa s LMV ili HBIg (IIIA) (6).

*Zdravstveni radnici s blagim KHB, HBeAg (+) ili HBeAg (-).* Indikacije za liječenje u cilju prevencije prijenosa infekcija od zdravstvenog radnika na bolesnika u invazivnim terapijskim i dijagnostičkim postupcima ne zadovoljavaju kriterije uključivanja terapije za bolesnike. U mnogim zemljama zdravstveni radnici uključujući kirurge, ginekologe i stomatologe ako su HBsAg (+) i imaju HBV DNK >2.000 IU/mL trebaju uzimati potentne antivirusne lijekove s visokom barijerom za razvoj rezistencije (TDF i ETV) da bi smanjili razinu HBV DNK ispod mjerljive razine ili barem ispod 2.000 IU/mL. Potrebno je praćenje suradljivosti i učinkovitosti. Ostale preporuke su iste kao u Hrvatskoj konsenzus konferenciji iz 2009 (4,6,8,10,13).

*Osobe s blagim KHB u zatvorenim ustanovama (za mentalno zaostale osobe).* Bez novih preporuke (2,4).

*Osobe s ekstrahepatičnim HBV manifestacijama.* U novim EASL smjernicama iz 2012 kao indikacije se spominju kožne manifestacije, poliarteritis nodoza i glomerulonefritis. HBsAg pozitivni bolesnici s tim manifestacijama mogu odgovoriti na antivirusnu terapiju (7). Pegilirani interferon može pogoršati imunološki posredovane ekstrahepatičke manifestacije. Ima malo prospektivnih studija. Očekuje se bolja učinkovitost TDF i ETV od LMV. U posebnim okolnostima uz NA mogu se primijeniti plazmafereza i kortikosteroidi (C2) (7,8,10,19).

*HIV koinfekcija.* Prema novim smjernicama preferira se simultano liječenje obih infekcija kombinacijom

TDF s FTC ili LMV i još jednim lijekom koji djeluje na HIV (A1), bez obzira na imunološki, virološki i histološki status (B1). U bolesnika koji imaju CD4 >500/μL HBV se liječi prije. U tom se slučaju preporučuje pegilirani interferon, ADV i LdT koji ne djeluju na HIV (II-3, IIA) te primjena TDF/FTC (3TC). Ako se za 12 mjeseci terapije ne postigne cilj (nedokaziva HBV DNK), dodaje se lijek za HIV. U ovoj populaciji bolesnika ETV, TDF i LMV se ne preporučuju kao monoterapija zbog mogućeg razvoja rezistencije HIV-a (A1). Zbog toga sve HBsAg pozitivne osobe treba probirati na HIV infekciju. Sve ostale preporuke s Hrvatske konsenzus konferencije iz 2009. godine se ne mijenjaju (4,5-7,8,10,12,13,15,19).

*HCV koinfekcija.* Uz već ranije napisano, za ovu populaciju bolesnika novo je da je moguća replikacija HBV-a i HCV-a u istom hepatocitu bez interferencije (7,31). Zbog ranije napisanog za tu indikaciju potrebno je pratiti razinu HBV DNK (fluktuacija serumske razine u nekih bolesnika, reaktivacija HBV-a za vrijeme terapije ili nakon eliminacije HCV-a) za vrijeme terapije HCV infekcije, kako bi se u slučaju reaktivacije HBV infekcije provela terapija s NA (B1,IA) (4,5-7,8,10,19,32,33).

*HDV koinfekcija.* Teški i fulminantni hepatitis je češći uz HBV-HDV koinfekciju u komparaciji s HBV monoinfekcijom (7,34). Kronični delta hepatitis se razvija u 70-90 % bolesnika s HDV superinfekcijom. Koinfekcija s HDV-om u HBsAg pozitivnih osoba dokazuje se određivanjem HDV RNK imunohistokemijskim dokazivanjem antigena HDV ili IgM anti HDV, ali problem je što ti testovi još nisu standardizirani (7,35). Trajna replikacija HDV-a dovodi do ciroze i HCC u 4 % odnosno 2,8 % bolesnika godišnje i najvažniji su čimbenici koji nalažu antivirusnu terapiju (7, 36). Jedina učinkovita terapija je pegilirani interferon (A1), duljina liječenja nije definirana (C2), oko 25-40 % liječenih ima nedokazivu HDV RNK na kraju liječenja, a neki izgube i HBsAg. Uspješnost liječenja se procjenjuje mjerenjem HDV RNK 3-6 mjeseci nakon početka liječenja (a ne nakon 24 tjedna kako je ranije bilo navedeno). Nije utvrđeno koliko dugo bolesnik mora biti HDV RNK negativan da bi imao SVR (5-7,36,37). NA se mogu dati bolesnicima koji imaju trajnu HBV replikaciju s trajnom ili povremenom razinom HBV DNK u serumu >2000 IU/mL (7). Ostale preporuke ostaju nepromijenjene (8,10,12,19).

*Bolesnici na hemodijalizi i bolesnici s transplantiranim bubregom.* Sve osobe s kroničnom renalnom insuficijencijom treba testirati na HBV infekciju. HBsAg i anti-HBs negativne osobe treba cijepiti s dvostrukim dozama cjepiva (loš serološki odgovor na cijepjenje). U liječenju se mogu koristiti pegilirani interferon i NA, a svim lijekovima (poglavito NA) treba prilagođavati dozu prema klirensu kreatinina (A1) (7). Potrebno je

pažljivo praćenje funkcije bubrega, hipertenzije i dijabetesa melitusa radi daljnje korekcije doza ili promjene lijekova. (7). Interferon se ne smije davati bolesnicima s transplantiranim bubregom zbog mogućeg odbacivanja transplantata (7). Ostalo ostaje isto kao u ranijoj preporuci iz 2009. godine (4,8,10,19).

*Bolesnici na imunosupresivnoj terapiji i kemoterapiji.* U ovom odjeljku su preporučene velike promjene u odnosu na ranije napisano (4,8,10,11,19). Osobe u kojih se planira imunoterapija (poglavito rituksimab plus kortikosteroid) i kemoterapija treba testirati na HBsAg i anti-HBc zbog velikog rizika reaktivacije HBV infekcije (A1, II-3) (5-7). Seronegativne (HBsAg neg i anti-HBs neg) osobe treba cijepiti većim dozama cjepiva zbog slabijeg odgovora u imunokompromitiranih (A1). HBsAg (+) osobama kojima se planira kemoterapija i imunoterapija treba učiniti HBV DNK i dati NA bez obzira na razinu viremije i još 12 mjeseci nakon prekida terapije (ranije je bila preporuka 6-12 mjeseci (III)) (4,5-7). Najviše iskustva ima s LMV-om, može ostati kao terapijska opcija ako se planira kratkotrajna imunoterapija ili kemoterapija u bolesnika s niskom viremijom (<2.000 IU/mL), reducira rizik reaktivacije i u vezi s tim povezani morbiditet i mortalitet (B1, I). Ako se planira dugotrajna ili ponavljana imunoterapija ili kemoterapija u bolesnika s visokom viremijom preporučuje se primjena TDF i ETV (zbog ranije navedenih razloga u ovom članku) (C1,IIIA) (6,7). HBsAg(-) anti-HBc (+) osobe s dokazivom HBV DNK (okultna HBV infekcija) treba liječiti isto kao HBsAg (+) osobe (C1,IVA) (6,7). Ako je HBV DNK negativna bez obzira na razinu anti-HBs, bolesnike treba pažljivo pratiti (HBV DNK, ALT svakih 1-3 mjeseca) za vrijeme kemoterapije i imunoterapije te dati NA, ako se dokaže reaktivacija prije porasta ALT (C1) (7). Neki eksperti preporučuju NA svima koji su HBsAg (-) anti HBc(+) koji primaju rituksimab i/ili kombiniranu terapiju za hematološke malignome, ako nije osigurano pomno praćenje HBV DNK (C2). Profilaksa se preporučuje i anti-HBc(+) osobama koje se podvrgnu transplantaciji koštane srži ili transplantaciji matičnih stanica (C2), ali nije određeno optimalno trajanje profilakse. Osobama koje su HBsAg (-) a koje prime transplantat jetre od anti-HBc (+) osobe, potrebna je profilaksa s lamivudinom neograničeno (B1) (7,38). Interferon treba izbjegavati zbog supresije koštane srži (II-3) (5).

*Djeca s KHB.* Od 2008. objavljena je samo jedna studija o rezultatima liječenja djece s B hepatitisom (39). Dalje se preferira konzervativan pristup (A1). Do sada su evaluirani rezultati samo uz standardni interferon, LMV i ADV. Potrebne su nove studije kako bi se definiralo bolju strategiju za liječenje djece. Terapija u djece ako je ALT >2x od normale u trajanju od 6 mjeseci, a preferira se LMV i interferon alfa (5-7,8,10,11,19). Lijekovi odobreni za liječenje KBH u djece su interferon

nakon 12 mjeseci, LMV nakon 3 godine, ADV nakon 12 godina, ETV nakon dobi od 16 godina. Pegilirani interferon i TDF nisu istraženi no za pretpostaviti je da im je učinkovitost slična kao u odraslih (6).

*Trudnice s KHB.* I u ovom su odjeljku preporučene velike promjene u odnosu na ranije konsenzuse i ranije studije (4,8,10,11,19). Za vrijeme trudnoće kontraindiciran je standardni i pegilirani interferon alfa (A1, IA) (6,7). Za vrijeme trudnoće obavezan je razgovor s trudnicom o sigurnosti terapije (A1). Nema podataka o sigurnosti ETV u trudnoći. Prema iskustvima s liječenjem HIV pozitivnih trudnica zbog najboljeg profila u odnosu na rezistenciju i bolje podnošljivosti preferira se TDF u odnosu na LMV i FTC u liječenju HBV pozitivnih trudnica (B1,IIA) (6,7). Žene koje planiraju trudnoću odmah, a nemaju uznapredovalu cirozu, trebaju odgoditi terapiju dok ne rode (C1) (7). U žena s uznapredovalom fibrozom ili cirozom koje planiraju trudnoću u budućnosti može se pokušati terapija s pegiliranim interferonom, uz učinkovitu kontracepciju (C1) (7). Ako terapija s pegiliranim interferonom nije moguća ili je bila neuspješna, treba započeti terapiju s NA (TDF) i nastaviti je za vrijeme trudnoće (B1) (7). Ako žena neočekivano zatrudni za vrijeme terapije treba ponovno razmotriti indikacije za liječenje (C1). Iste indikacije valja primijeniti i u žena kojima se prvi puta otkrije KHB u trudnoći. Trudnicama s uznapredovalom fibrozom i cirozom treba nastaviti terapiju, ali prekinuti interferon i dati NA, uz zamjenu kategorije C za kategoriju B prema FDA (C1) (7). U svrhu prevencije perinatalnog prijenosa primjenjuje se cijepljenje prije planirane trudnoće i primjena pasivne te aktivne zaštite djece koju rode HBsAg (+) majke, neposredno nakon poroda. Uz takav postupak rizik prijenosa infekcije s trudnice koje imaju >10<sup>6-7</sup> IU HBV DNK/mL seruma je >10%, posebno u HBeAg (+) majki. Ako se trudnicama u posljednjem trimestru trudnoće daje LMV ili LdT (IIA) smanjuje se rizik intrauterine i perinatalne transmisije HBV infekcije na dijete i povećava učinkovitost postnatalnog cijepljenja i primjene HBiG (B1) (6,7, 40,41). Za TDF u cilju perinatalne prevencije HBV infekcije nema kontrolirane kliničke studije no može biti alternativa LMV (IIIA) (6). Ako se NA daje samo u cilju perinatalne prevencije infekcije može se prekinuti 3 mjeseca nakon poroda (C1). Zbog rizika "flare up-a" potrebno je pažljivije praćenje žena koje za vrijeme trudnoće nisu liječene kao i u žena kod kojih je terapija prekinuta iz bilo kojih razloga za vrijeme trudnoće ili rano nakon poroda (B1) (7). Nema dovoljno podataka o podnošljivosti NA za vrijeme laktacije, ali HBsAg je dokazan u majčinom mlijeku, a peroralna je bioraspodjeljivost NA ograničena tako da bi dijete bilo izloženo malim koncentracijama lijekova (6,7,42).

*Liječenje bolesnika s HCC.* Novije studije su pokazale da se provođenje antivirusne terapije u bolesnika

koji su podvrgnuti liječenju HCC (kirurški ili perkutanom radioablacijom) povezuje s manjim brojem recidiva HCC, manjom smrtnosti povezanom s jetrom i dužim preživljenjem te manjom incidencijom reaktivacije HBV-a (6). Treba provesti liječenje s NA u svih bolesnika s HCC koji imaju HBV DNK >2.000 IU/mL prije i nakon liječenja HCC kao i u bolesnika bez HCC (IIIB) (6). Istu terapiju treba primijeniti u bolesnika s HCC-om koji su podvrgnuti transarterijskoj embolizaciji (IIA) (6).

*Liječenje bolesnika s rezistencijom na lijekove.* Najprije treba provjeriti suradljivost (III), zatim učiniti test rezistencije koji dokazuje virusne mutante (III), svim bolesnicima s dokazanom rezistencijom ili virusnim probojem dati terapiju spasa (II-2), onima koji nemaju jasne indikacije za liječenje, prekinuti liječenje i pratiti ih pa ako razviju "flare up" ponovno uvesti terapiju (III) (5). Ako se razvije rezistencija na LMV zamijeniti ga s TDF (IIA) ili ETV 1 mg/dan (IB) (ako nema TDF dodati ADV) (B1, IA) (6,7).

Ako se u bolesnika razvije rezistencija na ADV, a prije primjene ADV nisu dobivali drugi NA, treba ga zamijeniti za TDF (B1,IIIA) (5,7). U bolesnika s visokom viremijom opcija je ETV (C2), a u bolesnika s ranijom rezistencijom na LMV, zamijeniti ga s TDF ili dodati nukleozidni analog (C1) (7).

U slučaju rezistencija na LdT, treba ga zamijeniti s TDF ili dodati ADV ako TDF nije raspoloživ (C1) (7).

U slučaju rezistencije na ETV treba ga zamijeniti s TDF-om ili dodati TDF ili dodati ADV ako TDF nije raspoloživ (C1, IIIA) (6,7).

Rezistencija na TDF do sada još nije poznata pa su i iskustva oskudna no u slučaju njezinog dokaza čini se razumnim dodati drugi NA (ETV, LdT ili LAM). Najučinkovitijom se smatra zamjena s ETV, posebno u bolesnika koji nisu nikada primali LAM, dok u bolesnika s poznatom ranijom rezistencijom na LAM potrebno je dodati ETV (C2) (6,7,18).

Antivirusnu aktivnost na sve rezistentne mutante (M204V, M204I, L180M + M204V, A181T/V, L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V, L189M + M204V/I ± T184G ± S202I/G) pokazuje samo TDF (jedini pokazuje umjerenu antivirusnu aktivnost na mutantu N236T), drugo mjesto dijele ETV i ADV a najslabiji su LMV pa LdT koji pokazuju križnu rezistenciju na neke mutante (M204I, L180M + M204V i dvije gore navedene posljednje kombinacije mutanti) (5-7,43).

Bolesnike koji nisu odgovorili na terapiju s interferonom alfa treba ponovno liječiti s NA ako zadovoljavaju kriterije za liječenje (I). Bolesnicima kod kojih nakon

6 mjeseci liječenja s NA nije došlo do pada viremije za < 2 logaritma treba dati alternativnu terapiju ili dodati još jedan NA (III) (5).

#### *Praćenje*

Bolesnicima koji se liječe pegiliranim interferonom treba mjesečno pratiti ALT, leukocite, DKS, hemoglobin i trombocite, svaka 3 mjeseca TSH, te praćenje podnošljivosti tijekom 12 mjeseci liječenja. U HBeAg (+) bolesnika treba pratiti HBeAg, anti-HBe i HBV DNK u 6. i 12. mjesecu liječenja te 6 i 12 mjeseci nakon završenog liječenja. Optimalan ishod je negativna HBV DNK (pruža šansu za HBsAg/anti-HBs serokonverziju, B1) (7). Poželjan ishod je normalna ALT, anti-HBe serokonverzija i HBV DNK <2.000 IU/mL (A1). HBeAg (+) bolesnicima koji su razvili anti-HBe serokonverziju potrebno je dugotrajno praćenje zbog moguće ponovne pojave HBeAg i progresije u HBeAg (-) KHB (A1) (7). HBsAg treba pratiti svakih 12 mjeseci nakon anti-HBe serokonverzije. Bolesnici koji za vrijeme terapije s PEG IFN imaju značajan pad viremije i pad razine HBsAg nakon 3-6 mjeseci liječenja imaju veću šansu za odgovor na terapiju, dok oni koji ne postignu pad viremije ispod 20.000 IU/mL i pad razine HBsAg nakon tri mjeseca liječenja imaju malu šansu antivirusnog odgovora, pa treba razmotriti mogućnost prekida liječenja (C2) (6,7).

U HBeAg (-) bolesnika, HBV DNK treba mjeriti u 6. i 12. mjesecu liječenja i 6 i 12 mjeseci nakon prestanka liječenja. Idealna je nemjerljiva HBV DNK (pruža šansu za HBsAg/anti HBs serokonverziju u budućnosti), ali prihvatljiva je HBV DNK <2.000 IU/mL. HBsAg treba određivati svakih 12 mjeseci, ako je HBV DNK dalje nedokaziva (A1) (7). Bolesnicima koji izgube HBsAg treba učiniti anti-HBs, a one koji su postigli trajni odgovor 12 mjeseci nakon završenog liječenja treba dugotrajno pratiti zbog mogućnosti reaktivacije koja slabi s vremenom (A1) (7).

Ako HBeAg (-) bolesnik ne postigne pad viremije za  $\geq 2$  logaritma IU/mL nakon tri mjeseca terapije s interferonom, treba razmotriti prekid terapije s pegiliranim interferonom (B2) (7).

Kratkotrajno liječenje s NA u HBeAg (+) bolesnika treba određivati HBeAg i anti-HBe svakih 6 mjeseci, a HBV DNK svakih 3-6 mjeseci, a prekinuti liječenje 12 mjeseci nakon što se postigne HBeAg/anti HBe serokonverzija (B1) (7). U bolesnika s uznapredovalom fibrozom ili cirozom liječenje s NA treba nastaviti dok ne nestane HBsAg. HBsAg treba određivati svakih 12 mjeseci nakon što nastane HBeAg/anti HBe serokonverzija. Nestanak HBsAg je zabilježen samo uz terapiju s tenofovirom i entekavirom (3 % odnosno 2 %) (7).

Ako se provodi dugotrajno liječenje s NA cilj je postići nedokazivu HBV DNK kako bi se izbjegao razvoj rezistencije (A1). HBV DNK treba određivati u 3. mjesecu nakon početka terapije i nakon toga svakih 3-6 mjeseci, no ako je postignut dobar virološki odgovor i osigurana dobra suradljivost liječenja, intervali mogu biti duži (C1). Potrebna je prilagodba doze ako je klirens kreatinina <50 mL/min, a svima prije početka terapije treba odrediti kreatinin i kreatinin klirens (A1). U posebnom su riziku za oštećenje bubrežne funkcije bolesnici s komorbiditetom (dekompensirana ciroza, klirens kreatinina <60 mL/min, nekontrolirana hipertenzija, proteinurija, nekontrolirani dijabetes, aktivni glomerulonefritis, primjena nefrotoksičnih lijekova, transplantacija solidnih organa). Jedino terapija s LtD poboljšava bubrežnu funkciju (C1) (7,44). Nefrotoksični potencijal je veći uz NA poglavito ADV (B1). Za vrijeme terapije je potrebno pratiti kreatinin, klirens kreatinina i koncentraciju fosfora u serumu u svih bolesnika s KBH (poglavito onih s visokim rizikom za oštećenje bubrežne funkcije) koji su na terapiji s NA svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja i svakih 6 mjeseci nakon toga, ako nema pogoršanja bubrežne funkcije i u onih s malim rizikom za pogoršanje bubrežne funkcije. U onih s velikim rizikom za pogoršanje bubrežne funkcije i u onih u kojih je pogoršanje registrirano svaki mjesec prvih 3 mjeseca liječenja, svakih 3 mjeseca nakon toga u prvoj godini terapije i svakih 6 mjeseci nakon toga. Pažljivije je praćenje potrebno za one čiji je kreatinin klirens <60 mL/min i one čiji je fosfor <2 mmol/L (C1, C2) (7). Nestanak HBsAg u bolesnika liječenih potentnim NA nije vjerojatan za vrijeme života ako se ne dogodi unutar nekoliko mjeseci nakon što se postigne kontrola replikacije HBV-a. Ipak, praćenje razine HBsAg može pomoći da se odrede rijetki bolesnici koji mogu eliminirati HBsAg nakon dugotrajnog liječenja, ali nije određeno koliko dugo ih treba liječiti nakon nestanka HBsAg (7,45).

#### Neriješena pitanja

- Poboljšanje znanja o prognozi i prirodnom tijeku te indikacijama za liječenje HBeAg (+) imunotolerantnih osoba i HBeAg (-) sa HBV DNK <20.000 IU/mL
  - Pronalaženje genskih biljega domaćina i virusnih biljega koji će pomoći u prosudbi prognoze i pronalaženju optimalne terapije
  - Pronalaženje neinvazivnih biljega za prosudbu težine bolesti i praćenje liječenih i neliječenih bolesnika
  - Daljnje razjašnjenje uloge razine serumskog HBsAg u evaluaciji prirodnog tijeka bolesti, predviđanju terapijskog odgovora i individualizaciji liječenja
  - Ispitivanje utjecaja rane dijagnoze i rane terapije na ishod bolesti
- Otkrivanje biljega koji predviđaju uspješnost prekida liječenja s NA
  - Ispitivanje podnošljivosti i razvoja rezistencije nakon dugotrajnog liječenja s NA (ETV i TDF)
  - Ispitivanje uspješnosti kombinirane terapije pegiliranim interferonom s potentnim NA (ETV, TDF) u cilju poboljšanja HBeAg/anti HBe serokonverzije
  - Razvoj novih potentnijih lijekova i novih terapijskih pristupa poglavito imunomodulirajućih koji će povećati postotak bolesnika koji postižu nestanak HBsAg i HBeAg i kasniju serokonverziju
  - Utjecaj dugotrajne terapije na prevenciju ciroze i HCC
  - Identifikacija podskupina za učinkovitiju profilaksu reinfekcije nakon transplantacije jetre zbog bolesti u vezi s HBV infekcijom bez primjene HBIG
  - Razvoj optimalne terapije za HBV koinfekcije (6,7)

#### ZAKLJUČAK

Glede indikacija za liječenje nema bitnih razlika u odnosu na reference (4,8,11,13,46,47) osim u dijelu koji se odnosi na bolesnike koje ne treba liječiti. Promjene su se dogodile za posebne indikacije tako da bi zapravo trebalo liječiti sve HBsAg(+) bolesnike ako su podvrgnuti kemoterapiji i imunoterapiji, transplantaciji jetre i ako se liječe od HCC.

RTC (engl. *Randomised Controlled Trial*) provedene od 2008. do 2012. godine s interferonom  $\alpha$ 2b, PEG IFN- $\alpha$ 2a, LMV, ADV, ETV, LdT i TDF definirale su neka do tada nejasna pitanja, ali ostala su još brojna nerazjašnjena koja zahtijevaju nove studije koje će nadamo se poboljšati učinkovitost liječenja koje ni danas usprkos napretku u posljednje 4 godine nije u potpunosti zadovoljavajuće. Vrlo je vjerojatno da je budućnost u kombiniranom liječenju, kao i kod HIV infekcije s doživotnom supresijom replikacije virusa (6,7,8,18,22,24-29,37-39,41,48,49-54), što bi moglo imati značajan utjecaj na morbiditet, mortalitet i smanjenje učestalosti razvoja rezistencije u bolesnika s KHB (51,52).

#### L I T E R A T U R A

1. Vucelić B, Hrčić I, Bradarić N i sur. Virusni hepatitis: Hrvatska konsenzus konferencija. Acta Med Croat 2005; 59: 359-75.
2. Pavić I. Hepatitis B: Koga liječiti? Acta Med Croat 2005; 59: 419-21.
3. Ostojić R, Vince A, Hrčić I i sur. Virusni hepatitis: Hrvatska konsenzus konferencija 2009. Acta Med Croat 2009; 63: 349-57.

4. Bradarić N, Pavić I, Kuzmičić N, Bradarić I. Hepatitis B: Koga liječiti? *Acta Med Croat* 2009; 63: 385-389.
5. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice guideline update: Chronic Hepatitis B Update 2009. [www.asald.org](http://www.asald.org) dostupno 20.05.2013.
6. Laiw YF, Kao JH, Piratvisuth T i sur. Asian-Pacific consensus statement on management of chronic hepatitis B: a 2012 update. <http://www.gxztc.com/upload/2012/0928/3.pdf>. dostupno 20.05.2012
7. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
8. EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-42.
9. Bell SJ, Lau A, Tompson A i sur. Chronic hepatitis B: recommendations for therapy based on the natural history of disease in Australia patients. *J Clin Virology* 2005; 32: 122-27.
10. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
11. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J i sur. Nacional institutes of health consensus development conference statement: Management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009; 150: 104-10.
12. Alberti A, Clumeck N, Collins S i sur. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatology* 2005; 42: 615-24.
13. Sherman N, Shafran S, Burak K i sur. Management of chronic hepatitis B: Consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007; 21 (suppl): 5C-24C.
14. Vucelić B, Hrستیć I. Virusni hepatitis: Klinička i histološka ocjena. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 397-404.
15. Corneberg M, Protzer U, Dollinger MM i sur. The German guidelines of the management of hepatitis B virus: short version. *J Virol Hepat* 2008; 15(suppl.1): 1-21.
16. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequence. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-29.
17. Liaw YF. Towards a rational treatment strategy for chronic hepatitis B. *Hepatol Intl* 2007; 1: 285-6.
18. Lok ASF. Overview of the management of hepatitis B and case examples. [WWW.uptodate.com](http://WWW.uptodate.com). 2013. Dostupno 12.5.2013.
19. The EASL jury. EASL Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus statement. *J Hepatology* 2003; 39 (suppl) 1: S3-S25.
20. Keefe EB, Dieterich DT, Han SB i sur. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 936-62.
21. Chang TT, Liaw YF, Wu SS i sur. Long term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 886-93.
22. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)id therapy: a systemic review. *J Hepatol* 2010; 53: 348-56.
23. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G i sur. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HbeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. *Gut* 2011; 60: 1109-16.
24. Shim JH, Lee HC, Kim KM i sur. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52: 176-82.
25. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM i sur. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 62-72.
26. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H i sur. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomised, open-label study. *Hepatology* 2011; 54: 91-100.
27. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, Burroughs AK. Current management of hepatitis B virus infection before, and after liver transplantation. *Liver Int* 2009; 29: 1294-305.
28. Fing J, Cheung C, Chan SC i sur. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011; 141: 1212-19.
29. Teperman L, Spivey J, Poordad F i sur. Emtricitabine/tenofovir DF +/-HBIG post-orthotopic liver transplantation to prevent hepatitis B recurrence in patients with normal to moderate renal impairment: interim results. *J Hepatol* 2010; 52: S12-S13.
30. Bradarić N. Profilaksa i liječenje hepatitisa B nakon transplantacije jetre. *Acta Med Croat* 2005; 59: 433-41.
31. Bellecave P, Goutenoire J, Gajer N i sur. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology* 2009; 50: 46-55.
32. Hung CH, Lee CM, Lu SN i sur. Combination therapy with interferon alfa and ribavirin in patients with dual hepatitis B and hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 727-32.
33. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY i sur. Ribavirin and interferon is effective in for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003; 37: 568-76.
34. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010; 17: 749-56.
35. Hughes SA, Wedemayer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378: 73-85.
36. Niro GA, Smedile A, Ippolito AM i sur. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2010; 53: 834-40.
37. Wedemayer H, Yurdaydin C, Dalekos GN i sur. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011; 364: 322-31.
38. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 52: 172-9.

39. Jonas MM, Mlock JM, Haber BA i sur. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010; 52: 2192-205.
40. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4321-33.
41. Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudin in late pregnancy to interrupt in utero transmission hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 147-59.
42. Benabaud S, Pruvost A, Coffie PA i sur. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TemAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1315-17.
43. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009; 137: 1593-608.
44. Gane EJ, Deary G, Piratvisuth T i sur. Renal function is improved for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with telbivudine. *Hepatology* 2011; 54: 1044A.
45. Chevaliez S, Hezode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: Finite treatment duration unlikely. *J Hepatol* 2013; 58: 676-83.
46. Carreno V, Bartolome J, Castillo I, Quiroga JA. Occult hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Rev Med Virol* 2008; 18: 139-57.
47. Raimondo G, Pollicino T, Carcciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J. Hepatology* 2007; 46: 160-70.
48. Sahamliyan TA, MacDonald R, Shaikat A i sur. Antiviral therapy for adult with chronic hepatitis B: Systematic review for National Institute of Health consensus development conference. *Ann Intern Med* 2009; 150: 111-24.
49. Bradarić N, Vucelić B. Hepatitis B. *Medix* 2006; 15: 121-30.
50. Lai CL, Yuen MF. Chronic hepatitis B. New goals, new treatment. *N Engl J Med* 2008; 359: 2488-90.
51. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Clinical Update. Treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepatol* 2005; 12: 333-45.
52. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virology* 2005; 34 (suppl. 1): S139-42.
53. Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012; 56: 112-22.
54. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline update: Chronic hepatitis B Update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-2.

## SUMMARY

### HEPATITIS B: WHO SHOULD BE TREATED?

N. BRADARIĆ, N. KUZMIČIĆ<sup>1</sup> and I. BRADARIĆ<sup>2</sup>

*Split University Hospital Center, Clinical Department of Infectious Diseases, Split, <sup>1</sup>Pakrac General Hospital, Pakrac and <sup>2</sup>Split University Hospital Center, Department of Transfusiology, Split, Croatia*

Currently, therapy for hepatitis B has a limited effect and can rarely eradicate infection (ALT normalization, undetectable HBV DNA, HBsAg/anti-HBs seroconversion). Minimal progress in terms of treatment success has been achieved in the past four years. Changes from the previous Croatian Consensus Conferences in 2005 and 2009 are based on standings of the Consensus Conference of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) 2009, Consensus Conference of the European Association for the Study of Liver (EASL) 2012, and Asia-Pacific Association Guidelines for the Study of Liver (APASL) 2012. In this paper, we will mention only differences in relation to the before mentioned Croatian guidelines from 2005 and 2009. New developments relating to the application of noninvasive methods for assessing fibrosis, quantification of HBsAg to predict treatment outcome, registration of new drugs, and some new recommendations for more efficient and rational treatment will be reviewed. New findings as well as recommendations for the treatment of patients in special circumstances including treatment of pregnant women, patients with drug resistance, patients with co-infection, hepatic decompensation, patients on immune and chemotherapy, patients after liver transplantation, and patients with HCC will also be included.

**Key words:** hepatitis B, treatment

## LIJEČENJE KRONIČNOG HEPATITISA B

MIRO MOROVIĆ i IRENA HRSTIĆ<sup>1</sup>

*Opća bolnica Zadar, Odjel za infektologiju, Zadar i <sup>1</sup>Opća bolnica Pula, Djelatnost za unutarnje bolesti, Odjel za gastroenterologiju, Pula, Hrvatska*

Smjernice za terapiju kroničnog hepatitisa B evoluiraju iz godine u godinu, ali cilj je ostao isti – dugotrajna supresija virusne replikacije kako bi se spriječila progresija u cirozu jetre i hepatocelularni karcinom. Od 7 lijekova koji se koriste u tom liječenju kao terapija izbora selekcionirali su se entekavir i tenofovir iz skupine nukleoz(t)idnih analoga i pegilirani interferon alfa-2a za određene bolesnike. Obje vrste terapije pokazale su u velikom broju kliničkih ispitivanja dobre rezultate i treba ih koristiti prema konsenzusnim kriterijima. U liječenju posebnih populacija bolesnika s kroničnom HBV infekcijom (koinfekcija s HCV/HDV/HIV, imunokompromitirani bolesnici, bolesnici s transplantiranim organima, solidnim tumorima, cirozom jetre, bolesnici na hemodijalizi, trudnice i djeca) znatno je češće potrebna terapija i nerijetko je od životne važnosti.

**Ključne riječi:** hepatitis B, nukleoz(t)idni analozi, pegilirani intreferon, liječenje

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Miro Morović, dr. med.  
Opća bolnica Zadar  
Odjel za infektologiju  
Bože Peričića 5  
23000 Zadar, Hrvatska  
E-pošta: miro.morovic@zd.t-com.hr

### UVOD

U posljednjih 20-tak godina odobreno je 7 lijekova za liječenje kroničnog hepatitisa B (KHB): interferon alfa-2b, pegilirani interferon alfa-2a, lamivudin, adefovir dipivoksil, entekavir, telbivudin i tenofovir disoproksil fumarat. Istodobno su prihvaćene i u više navrata dopunjene terapijske smjernice na konsenzusnim sastancima nekoliko međunarodnih udruga prema kojima je glavni terapijski cilj kontrola i održavanje niske serumске razine HBV DNK, ključnog čimbenika progresije bolesti i nastanka hepatocelularnog karcinoma (1-5).

#### *Pegilirani interferon alfa-2a*

Prema kriterijima EASL-a terapija KHB evaluira se na osnovi 3 kriterija: razine serumskih aminotransferaza, serumске razine HBV DNK i stupnju odnosno stadiju histoloških promjena (5). Bolesnike za interferonsku terapiju treba odabrati prema vjerojatnosti terapijskog odgovora.

U HBeAg pozitivnih bolesnika značajno se veća vjerojatnost terapijskog odgovora (u oko 1/3 bolesnika)

može očekivati ako je razina ALT-a visoka, razina HBV DNK niska i kod genotipova A i B. U HBeAg negativnih bolesnika terapijski odgovor je češći u slučaju niske razine HBV DNK, visoke razine ALT-a, u žena i kod genotipova B i C (bolesnici s genotipom D imaju slabi terapijski odgovor) (6, 7). Dodavanje lamivudina nije pokazalo veći učinak ni u HBeAg pozitivnih niti HBeAg negativnih bolesnika (8, 9).

U praćenju terapijskog odgovora na pegilirani interferon od prognostičke je koristi određivanje razine HBsAg titra (nakon 12 i 24 tjedana terapije), koji je u korelaciji s razinama HBV DNK i HBeAg odnosno kovalentno vezanom cirkularnom DNA (cccDNA) (10-12).

Prednost terapije pegiliranim interferonom alfa-2a je svakako u ograničenom vremenu terapije (48 tjedana), odsustvu rezistencije i mogućnosti klirensa HBeAg, ali i HBsAg u određenih bolesnika, a nedovoljna njegova uporaba pripisuje se poznatim nuspojavama koje može izazvati (13). Pegilirani interferon alfa-2a spada u terapiju prvog izbora u liječenju kroničnog hepatitisa B.



### *Lamivudin*

Lamivudin nije više terapija izbora zbog potencijala visoke rezistencije, do 70 % nakon 5-godišnje terapije, mada se HBeAg serokonverzija javlja čak u oko 50 % bolesnika nakon 5 godina (14). Terapija lamivudinom pokazala je međutim da se učestalost fibroze i nastanak hepatocelularnog karcinoma može značajno smanjiti (15). U slučaju nastanka rezistencije alternativna terapija izbora je tenofovir (5, 16).

### *Adefovir dipivoksil*

Prvi od nukleotidnih analoga odobren za terapiju KHB danas je stavljen u drugi terapijski red, jer poput lamivudina uzrokuje visoku učestalost rezistencije (do 30 % nakon 5 godina terapije) (17). U slučaju nastanka rezistencije alternativna terapija izbora je entekavir ili tenofovir ako bolesnik nije ranije primao nukleoz(t)idne analoge (2, 5).

### *Entekavir*

Ranije je opisana učinkovitost i prednost nukleozidnog analoga entekavira u odnosu na lamivudin (18), a pokazalo se i da je znatno učinkovitiji od adefovira u postizanju brze virusne supresije i klirensu HBV nakon 48 tjedana terapije (19). Entekavir posjeduje visoku genetsku barijeru i vrlo rijetko nastaje rezistencija - nakon 6 godina terapije u 1,2 % bolesnika (20). U slučaju nastanka rezistencije alternativna terapija izbora je tenofovir (2, 5). Entekavir spada u terapiju prvog izbora u liječenju KHB.

### *Telbivudin*

Posljednji iz serije nukleozidnih analoga odobren za terapiju KHB pokazao je značajnu supresiju HBV DNK nakon 2 godine terapije i u HBeAg pozitivnih (60 %) i HBeAg negativnih bolesnika (88 %) (21). U tom smislu telbivudin se pokazao učinkovitijim i od lamivudina i adefovira (21, 22). Međutim, učestalost rezistencije nakon 2 godine terapije je oko 22 % u HBeAg pozitivnih i oko 9 % u HBeAg negativnih bolesnika (23). U slučaju nastanka rezistencije alternativna terapija izbora je tenofovir (2,5).

### *Tenofovir disoproksil fumarat*

Nukleotidni analog koji je pokazao najbolju trajnost virusološkog odgovora sa supresijom HBV DNK u gotovo 100 % i HBeAg pozitivnih i HBeAg negativnih bolesnika nakon 4 godina terapije (24-26). Do danas

nije dokazana rezistencija na tenofovir. Tenofovir disoproksil fumarat spada u terapiju prvog izbora u liječenju kroničnog hepatitisa B.

### *Posebne populacije*

**Trudnice:** u trudnica se postavlja pitanje učinka HBV infekcije i antivirusne terapije na majku i dijete, kao i pitanje cijepjenja novorođenčeta i moguće pojave hepatitisa. Kronična HBV infekcija može biti povezana s gestacijskim dijabetesom, krvarenjem prije poroda, prijevremenim porodom i niskim Apgar skorom, dok se teški hepatitis i insuficijencija jetre rijetko javljaju (27, 28). Cilj terapije KHB u trudnoći je održavanje jetrene funkcije i sprječavanje prijenosa HBV infekcije na dijete. U pravilu se antivirusna terapija preporuča u slučaju visoke razne HBV DNK (> 6-7 log<sub>10</sub> kopija/mL) u odsustvu ciroze, osobito u zadnjem trimestru trudnoće, a u slučaju ciroze odmah, s nastavljanjem iste terapije i redovitih kontrola i nakon poroda (29). U slučaju neplanirane trudnoće tijekom terapije KHB terapija se može prekinuti i pratiti razine HBV DNK i ALT ili se može prijeći na lijekove dozvoljene u trudnoći (29). S obzirom da nema dovoljno pokazatelja o prijenosu nukleoz(t)idnih analoga mlijekom, dojenje ostaje upitno (30). Lijekovi dozvoljeni u trudnoći pripadaju kategoriji B: lamivudin, telbivudin i tenofovir (5). Napomena: cijepljenje protiv hepatitisa B u trudnoći je potpuno sigurno, a cijepljenu djecu HBsAg pozitivnih majki može se dobiti.

**Djeca:** Općenito je prihvaćeno da se liječe samo djeca s aktivnom, progresivnom ili težom bolesti, s cirozom, u slučaju koinfekcije s HDV ili u slučaju imunokompromitiranosti; drugu djecu s kroničnom HBV infekcijom se redovito kontrolira (31,32). U djece mlađe od 18 godina odobreni su: lamivudin (u starijih od 1 godine) i entekavir (u starijih od 16 godina), adefovir dipivoksil i tenofovir disoproksil fumarat (u starijih od 12 godina) te interferon alfa-2b (u starijih od 1 godine) (32).

**Koinfekcija:** HCV koinfekcija javlja se u 7-15 % bolesnika s kroničnim hepatitisom B, a obilježena je obično težim tijekom bolesti i većom učestalošću ciroze i hepatocelularnog karcinoma u odnosu na monoinfekcije. U interferenciji dvaju virusa HCV je najčešće dominantan, dok je replikacija HBV inhibirana, mada dinamika interferencije virusa može biti vrlo različita (33). Terapija HBV/HCV koinfekcije treba biti individualizirana. Primjerice, u slučaju dominantne HCV infekcije prva linija terapije je pegilirani interferon i ribavirin, ali uz redovito praćenje HBV replikacije za vrijeme i nakon završetka terapije (poznata je HBV reaktivacija nakon eradikacije HCV) (34). U slučaju indikacije terapija pegiliranim interferonom i ribavirinom može se započeti istodobno s nukleoz(t)idnim analogima, što je i u slu-

čaju bolesnika s cirozom pokazalo dobre rezultate (35). U slučaju *koinfekcije s HDV-om* terapija izbora je pegilirani interferon tijekom 48 do 72 tjedana, a u slučaju visoke koncentracije HBV DNK u terapiju se može uključiti potentni nukleotidni analog poput tenofovira (36). Koinfekcija s HIV-om je, kao i s HCV-om, najčešća u intravenskih ovisnika, a nerijetko se bilježi i trojna infekcija. Računa se da je oko 25 % HIV bolesnika koinficirano s HCV-om i 5-10 % s HBV-om (37). U slučaju koinfekcije i s HDV dolazi do supresije replikacije HBV i HCV i brze progresije fibroze jetre (38). Terapijske indikacije u slučaju HIV/HBV koinfekcije su iste kao u HBV monoinfekciji. Učinkovitost protiv oba virusa pokazali su lamivudin, tenofovir i emtricitabin - nukleozidni analog koji se koristi u obliku lijeka zajedno s tenofovirom - koji je ujedno i terapija izbora u HIV/HBV koinfekciji.

*Bolesnici na imunosupresivnoj ili citostatskoj terapiji: reaktivacija HBV infekcije u kroničnih nosilaca virusa* javlja se u 20-50 % bolesnika na imunosupresivnoj ili citostatskoj terapiji. U povećanom riziku su hematološki bolesnici (akutne i kronične leukemije, limfomi, multipli mijelom i drugi), reumatološki bolesnici, bolesnici s kroničnim crijevnim upalama (osobito ako su na biološkoj terapiji) i bolesnici s tumorima solidnih organa na kemoterapiji. U svih tih bolesnika prije početka specifične terapije treba kontrolirati HBV status, i ako su svi biljezi negativni u bolesnika se može provesti protokol cjepljenja protiv B hepatitisa. U HBsAg pozitivnih bolesnika može se odmah započeti antivirusnom profilaksom, bez obzira na razinu HBV DNK, a terapija se u pravilu započinje 1-2 tjedna prije i završava 6-12 mjeseci nakon završetka kemoterapije. U slučaju niske HBV viremije koristi se lamivudin, a u slučaju visoke razine HBV DNK treba koristiti učinkovitije lijekove s manjim rizikom nastanka rezistencije kao što su entekavir i tenofovir (39, 40).

Interferon kao imunomodulacijski agens nije indiciran u slučaju HBV reaktivacije i može uzrokovati teži hepatitis.

*Bolesnici na hemodijalizi i bolesnici s transplantiranim organima:* za liječenje KHB načešće se koristi lamivudin s visokom razinom klirensa HBV, dok je terapija pegiliranim interferonom slabo podnošljiva (41). U bolesnika s transplantiranim bubregom terapija adefovirom može dovesti do pogoršanja funkcije transplantata, te je terapija izbora u tim slučajevima entekavir ili tenofovir (42, 43). U slučaju presađivanja jetre današnji standard u sprječavanju infekcije transplantata je davanje hepatitis B imunoglobulina (HBIG) uz nukleoz(t)idne analoge, a doza HBIG i terapijski protokol i učinak ovise o pretransplantacijskoj razini HBV DNK i postojanju ili odsustvu rezistencije na nukleoz(t)idne analoge (44).

Bolesnici sa cirozom jetre: terapija izbora u tih bolesnika su visoko potentni nukleoz(t)idni analozi s visokom genetskom barijerom za nastanak HBV rezistencije: entekavir i tenofovir. Cilj terapije je postizanje što niže ili nemjerljive razine HBV DNK nakon 24 odnosno 48 tjedana terapije; ako nije postignuta nemjerljiva razina viremije nakon 48 tjedana bolesnika se kategorizira u skupinu s parcijalnim virusološkim odgovorom i u tom smislu se dodaje još jedan analog, bez križne rezistencije s prvim (2, 5, 45).

#### Nuspojave

Dok su nuspojave interferonske terapije dobro poznate, sigurnosni profil i podnošljivost nukleoz(t)idnih analoga je općenito dobra. Ipak, postoje neke potencijalne barijere pri dugotrajnoj uporabi, u prvom redu se radi o njihovoj mitohondrijskoj toksičnosti. Rijetke kliničke manifestacije te toksičnosti mogu biti razni hematološki poremećaji, periferna neuropatija, miopatije i laktična acidoza kao zajednička za cijelu skupinu. U slučaju adefovira evidentirana je nefrotoksičnost u 3-6 % bolesnika s cirozom jetre; s obzirom da se svi nukleoz(t)idni analozi izlučuju putem bubrega potrebno je prilagođavati njihovu dozu prema klirensu kreatinina (7,46).

Tablica 1.

*Lijekovi za terapiju kroničnog hepatitisa B – Prijedlog za listu lijekova HZZO*

Lijek	Praćenje terapije	Trajanje terapije	
		HBeAg pozitivni	HBeAg negativni
Tenofovir disoproxil fumarat*	- jetreni enzimi svakih 12 tjedana; kreatinin kod adefovira ili tenofovira svakih 12 tjedana; - HBsAg i HBV DNK svakih 6-12 tjedana	- do 6 mjeseci nakon HBeAg serokonverzije i pojave anti-HBe - nemjerljive razine HBV DNK	- do nestanka HBsAg
Entekavir*			
Telbivudin			
Adefovir dipivoxil			
Lamivudin			
Pegilirani interferon alfa 2a*	- jetreni enzimi i KKS svaka 4 tjedna - HBV DNK i TSH svakih 12 tjedana - HBsAg svaka 24 tjedna	48 tjedana	

\*Lijekovi izbora prvoga reda; KKS – kompletna krvna slika

## ZAKLJUČAK

Cilj terapije KHB je postići trajnu supresiju virusne replikacije i tako spriječiti progresiju bolesti prema cirozi i hepatocelularnom karcinomu. Terapija izbora su danas lijekovi s visokom genetskom barijerom za nastanak rezistencije, entekavir i tenofovir ili pegilirani interferon alfa-2a za određene bolesnike. S obzirom na nemogućnost potpune eradikacije HBV i na njegov visoki onkogeni potencijal, koji se zadržava u određenoj mjeri i u slučaju nestanka HBsAg, sve bolesnike treba trajno kontrolirati i nakon završene terapije (47). Izbor lijekova i protokol praćenja terapijskog učinka prikazani su u tablici 1.

## LITERATURA

1. Keeffe EB, Dietrich DT, Han SH i sur. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1315-42.
2. Marcelin P, Dusheiko G, Zoulim F i sur. EASL Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-42.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-2.
4. Liaw YF, Leung N, Kao JH i sur. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263-83.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
6. Buster EH, Hansen BE, Lau GK i sur. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon alfa. *Gastroenterology* 2009; 137: 202-9.
7. Ayoub WS, Keeffe EB. Current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1145-58.
8. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX i sur. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95.
9. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H i sur. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-9.
10. Chan HL, Wong VW, Wong GL i sur. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 1232-41.
11. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O i sur. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009; 49: 1151-7.
12. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F i sur. Hepatitis B surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 1141-50.
13. Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int* 2013; Suppl1: 137-50.
14. Lok AS, Lai CL, Leung N i sur. Longterm safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714-22.
15. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC i sur. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31.
16. van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H i sur. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B-virus monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010; 51: 75-80.
17. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ i sur. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743-51.
18. Morović M, Trošelj-Vukić B, Klarin I i sur. Chronic hepatitis B therapy. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 391-5.
19. Leung N, Peng CY, Hann HW i sur. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: a randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology* 2009; 49: 72-9.
20. Tenney DJ, Pokornowsky KA, Rose RE i sur. Entecavir maintains a high genetic barrier to HBV resistance through 6 years in naive patients. *J Hepatol* 2009; 50(Suppl 1): S10.
21. Liaw YF, Gane E, Leung N i sur. 2-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136: 486-95.
22. Chan HL, Heathcote EJ, Marcelin P i sur. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir; a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 745-54.
23. Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Janssen HL. Hepatitis B surface antigen monitoring and management of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2011; 18: 449-57.
24. Heathcote EJ, Gane EJ, De Man R i sur. Long term (4 years) efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-positive patients (HBeAg+) with chronic hepatitis B (Study 103): preliminary analysis. *Hepatology* 2010; 52(4Suppl): 556A.
25. Gane E, Lee SL, Heathcote EJ i sur. Four years efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in Asians with HBeAg positive and HBeAg negative chronic hepatitis B (CHB), preliminary analysis. *Hepatology* 2010; 52(4Suppl): 559A.
26. Marcelin P, Buti M, Gane EJ i sur. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54(Suppl1): 1375.
27. Li XM, Ma L, Yang YB i sur. Analyses of prognostic indices of chronic liver failure caused by hepatitis virus. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2841-3.

28. Sinha S, Kumar M. Pregnancy and chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2010; 40: 31-48.
29. Han GR, Xu CL, Zhao W i sur. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterology* 2012; 18: 4517-21.
30. Petersen J. HBV treatment and pregnancy. *J Hepatol* 2011; 55: 1171-3.
31. Shah U, Kelly D, Chang MH i sur. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 399-404.
32. Jonas MM, Block JM, Haber BA i sur. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010; 52: 2192-205.
33. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection : epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 512-20.
34. Potthof A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 919-28.
35. Coppola N, Stanzione M, Messina V i sur. Tolerability and efficacy of anti-HBV nucleos(t)ide analogues in HBV-DNA-positive cirrhotic patients with HBV/HCV dual infection. *J Viral Hepatol* 2012; 19: 890-6.
36. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378: 73-85.
37. Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012; 61(Suppl1): i47-i58.
38. Boyd A, Lacombe K, Miallhes P i sur. Longitudinal evaluation of viral interaction in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. *J Viral Hepatol* 2010; 17: 65-76.
39. Manzano-Alonso ML, Castellano-Tortajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1531-37.
40. Mandala M, Fagioli S, Francisci D i sur. Hepatitis B in immunosuppressed cancer patients: Pathogenesis, incidence and prophylaxis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 87: 12-27.
41. Fabrizi F, Messa P, Dixit V i sur. Therapy with nucleos(t)ide analogues: current role in dialysis patients. *Int J Artif Organs* 2010; 33: 329-38.
42. Kamar N, Milioto O, Alric L i sur. Entecavir therapy for adefovir-resistant hepatitis B virus infection in kidney and liver allograft recipients. *Transplantation* 2008; 86: 611-4.
43. Daude M, Rostaing L, Saune K i sur. Tenofovir therapy in hepatitis B virus-positive solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2011; 91: 916-20.
44. Beckebaum S, Kabar I, Cicinnati VR. Hepatitis B and C in liver transplantation: new strategies to combat the enemies. *Rev Med Virol* 2013; 23: 172-93.
45. van Bommel F, Berg T. Treatment of HBV related cirrhosis. *Liver Int* 2013; 33(Suppl1): 176-81.
46. Petersen J, Buti M. Consideration for the long-term treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 683-94.
47. Tong MJ, Hsu L, Chang PW i sur. Evaluation of current treatment recommendations for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 829-35

## SUMMARY

### CHRONIC HEPATITIS B TREATMENT

M. MOROVIĆ and I. HRŠIĆ<sup>1</sup>

*Zadar General Hospital, Department of Infectology, Zadar and <sup>1</sup>Pula General Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Pula, Croatia*

Clinical practice guidelines for the management of chronic hepatitis B infection continue to evolve from year to year but the goal remains the same, i.e. long-term continued suppression of viral replication to prevent disease progression and development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Out of seven drugs approved for the treatment of chronic hepatitis B, current guidelines recommend entecavir and tenofovir from the nucleos(t)ide analogues and pegylated interferon alfa-2a for the selected group of patients as first-line monotherapies. Both groups showed good results in a number of clinical trials and are used according to the consensus criteria. The treatment of special populations with chronic HBV infection, i.e. those with HCV/HDV/HIV co-infections, immunocompromised patients, patients who have undergone transplantation, patients with solid tumor and cirrhosis, patients with chronic renal failure on dialysis, pregnant women and children, is more often required and more demanding than for usual chronic hepatitis B.

**Key words:** hepatitis B, nucleos(t)ide analogues, pegylated interferon, therapy

## HEPATITIS C: KOGA LIJEČITI?

DAVOR ŠTIMAC, NIKOLA BRADARIĆ<sup>1</sup> i SANDRA MILIĆ

*Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za internu medicinu, Zavod za gastroenterologiju, Rijeka i*

*<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Split, Klinika za infektologiju, Split, Hrvatska*

Liječenje je nužno u bolesnika s akutnom infekcijom, bolesnika s povišenim vrijednostima ALT-a, bolesnika s normalnim vrijednostima ALT-a i prisutnom fibrozom od najmanje F2 po METAVIR sustavu ili fibrozom dokazanom nekom neinvazivnom metodom utvrđivanja fibroze, nonrespondera i relapsa genotipa 1 na ranije primijenjenu antivirusnu terapiju (trojna terapija - pegilirani interferon, ribavirin, bocaprevir ili telaprevir), bolesnika s kompenziranom cirozom jetre te bolesnika na hemodijalizi. Liječenje dolazi u obzir u bolesnika s kod koinfekcijom HBV i HIV-om, u bolesnika s teškim ekstrahepatičnim manifestacijama HCV infekcije, u bolesnika ovisnih o teškim drogama i alkoholu nakon najmanje 6 mjeseci apstinencije, moguće i uz suportivnu terapiju metadonom i buprenorfinom, te bolesnika s transplantiranom jetrom. Terapija se ne preporučuje bolesnicima s fulminantnim hepatitisom, bolesnicima s normalnim ALT-om bez prisutne fibroze te bolesnicima s transplantiranim bubregom i trudnicama.

**Ključne riječi:** hepatitis C, liječenje, odabir bolesnika

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.  
Zavod za gastroenterologiju  
Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka  
Krešimirova 42  
51 000 Rijeka, Hrvatska  
Tel: 051 65 81 22; faks: 051 65 88 26  
E-pošta: davor.stimac@medri.uniri.hr

### UVOD

Temeljem kliničkih smjernica EASL-a (*European Association for the Study of the Liver*) iz 2011. godine i preporuka Hrvatske konsenzus konferencije o virusnom hepatitisu iz 2009. godine svi bolesnici s kroničnim hepatitisom C su potencijalni kandidati za antivirusnu terapiju (1-4). Terapija infekcije virusom hepatitisa C (HCV) pegiliranim interferonom u kombinaciji s ribavirinom posljednjih je godina u nas standard u liječenju. Odluka o tome koga liječiti ovisi o stadiju bolesti prema patohistološkim kriterijima, dobi bolesnika, komorbiditetu, kao i kontraindikacijama i potencijalnim rizicima terapije te motiviranosti bolesnika za provođenje terapije (4).

#### 1. Koga liječiti?

Liječenje je potrebno u bolesnika s akutnom infekcijom čim se postavi dijagnoza ili nakon opservacije od

12 tjedana te započinjanje terapije u onih u kojih perzistira povišena alanin-aminotransferaza (ALT) i HCV RNK-a u serumu. Liječenje je također nužno u bolesnika s kroničnim hepatitisom i povišenim vrijednostima ALT-a, u bolesnika s normalnim vrijednostima ALT-a i prisutnom fibrozom od najmanje F2 po METAVIR sustavu ili ustanovljenom fibrozom nekom od neinvazivnih metoda, u nonrespondera i relapsa na prethodnu terapiju, u bolesnika s kompenziranom cirozom jetre te bolesnika na hemodijalizi (1-5).

Liječenje dolazi u obzir u bolesnika koji su koinficirani virusom hepatitisa B (HBV) ili virusom humane imunodeficijencije (HIV), u bolesnika s teškim ekstrahepatičkim manifestacijama HCV infekcije, u bolesnika ovisnih o alkoholu i teškim drogama, nakon minimalno 6 mjeseci apstinencije, moguće i uz suportivnu terapiju metadonom i buprenorfinom te u bolesnika s transplantiranom jetrom (1-6).

Terapija se ne preporučuje bolesnicima s fulminantnim hepatitisom, bolesnicima s normalnim ALT-om bez prisutne fibroze te bolesnicima s transplantiranim bubregom i trudnicama (1-6).

Analiza skupina bolesnika s HCV infekcijom koje treba liječiti antivirusnim lijekovima navedena je u našim člancima s prethodnih Hrvatskih konsenzus konferencija iz 2005. i 2009. godine (2,3). Do promjene nekih ciljnih skupina bolesnika i novog načina liječenja dolazi zbog registriranja antivirusnih lijekova s izravnim djelovanjem (engl. *direct antiviral agents*, DAAs), inhibitora HCV proteaze - boceprevira i telaprevira. U ovom će članku biti prikazane upravo te ciljne skupine.

S obzirom da ne postoji idealna, odnosno dovoljno učinkovita terapija, za neke skupine bolesnika s kroničnim hepatitisom C, postavlja se pitanje treba li u njih bolest liječiti sada ili pričekati nove terapijske protokole u skoroj budućnosti (5,6).

Kandidati za antivirusnu terapiju su svi bolesnici s kroničnim hepatitisom C, ali ona se ponajprije preporučuje ako postoji povećani rizik za razvoj ciroze. Osobe s pozitivnim anti HCV-om, prisutnošću HCV RNK-a i kompenziranom jetrenom bolešću moraju biti testirani i na HCV genotip, a histološka verifikacija težine jetrenog oštećenja određuje stadij fibroze i poremećaj jetrene građe (engl. *staging*), kao i stupanj nekroinflammatorne aktivnosti (engl. *grading*). U histološkoj verifikaciji upotrebljavaju se sustavi METAVIR i Ishak. U literaturi i smjericama ponajviše prevladava sustav METAVIR. Mogu se upotrijebiti i neinvazivne metode kao što su tranzijentna elastografija (*Fibroscan*®) ili druge elastografske metode te panel serumskih biomarkera. U većine bolesnika s kroničnim hepatitisom C perzistiraju povišene vrijednosti ALT-a, no to ne bi nužno trebao biti jedini preduvjet za započinjanje terapije (1-7).

Kinetika HCV RNK-a tijekom terapije glavni je prediktor trajnog virološkog odgovora (engl. *Sustained Viral Response*, SVR) na standardnu terapiju s pegiliranim interferonom i ribavirinom.

Zadnjih su godina studije identificirale niz genetskih polimorfizama (npr. rs12979860, rs8099917) koji se nalaze na kromosomu 19 do regije kodiranja IL28B (ili IFN λ3) koja je odgovorna za metabolizam interferona-alfa (8). Na taj način je polimorfizam IL28B povezan s SVR-om pri liječenju pegiliranim interferonom i ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C ponajprije genotipa 1, ali u manjoj mjeri i za kronični hepatitis genotipa 2 i 3. Podaci o polimorfizmu IL28B mogu objasniti različite odgovore na standardnu terapiju različitih etničkih skupina. Negativna prediktivna vrijednost za polimorfizam IL28B nije dovoljno zna-

čajna te ne postoji preporuka EASL smjernica za opću molekularnu-genetičku analizu, ali u svakom slučaju to se ne treba zanemariti. Molekularno-genetička analiza za postojanje polimorfizma za IL28B može biti korisna zbog određivanja vjerojatnosti postizanja brzog virološkog odgovora (engl. *Rapid Viral Response*, RVR) prije eventualnog početka trojne terapije (8).

### 1.1 Kronični hepatitis C genotip 1

Uvođenjem trojne terapije, uz pegilirani interferon i ribavirin, jednog od inhibitora HCV proteaze, boceprevira ili telaprevira, trajni virološki odgovor (SVR) u neliječenih bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 je oko 75 % što dokazuju najznačajnije studije s telaprevirom, ADVANCE i ILLUMINATE, odnosno boceprevirom (SPRINT-2). Ograničavajući čimbenici ove terapije su značajne nuspojave kao što su anemija, osip te gastrointestinalni simptomi, koji se pojavljuju u 35-40 % bolesnika (9,10).

### 1.2. Relapsi i nonresponderi

Glavni problem u liječenju kroničnog hepatitisa C su oni bolesnici koji nisu postigli trajni virološki odgovor na antivirusnu terapiju. U tih je bolesnika neminovan razvoj ciroze te njenih komplikacija, kao i hepatocelularnog karcinoma. Ponovna terapija relapsa i nonrespondera pegiliranim interferonom alfa-2a i ribavirinom pokazala je eradikaciju virusa u 18 % bolesnika (7,11,12). U nonrespondera genotipa 1, koji imaju cirozu, trajni virološki odgovor javlja se u samo 10 % bolesnika (7,11,12). Stoga je trojna terapija, pegilirani interferon, ribavirin i inhibitor HCV proteaze, boceprevir ili telaprevir, za sada, terapija izbora u relapsa i nonrespondera. Studije REALIZE I RESPOND-2 pokazale su SVR u 29-88 % tih bolesnika (7,11,12). Oba inhibitora HCV proteaze zahtijevaju kombinaciju s pegiliranim interferonom i ribavirinom, jer bi monoterapija inhibitorom proteaze bila neučinkovita ili bi rezultirala brzim nastankom rezistencije na njih.

Za genotipove 2 i 3 nisu učinjene randomizirane prospektivne studije s inhibitorima HCV proteaze te u obzir eventualno dolazi reterapija standardnim lijekovima (pegilirani interferon- alfa i ribavirin) (13).

### 2. Princip "liječiti sada ili čekati nove terapijske protokole?"

Razvoj lijekova za liječenje virusnog hepatitisa C napreduje vrlo brzo pa su neki u završnim fazama kliničkih istraživanja i pokazuju obećavajuće rezultate u odnosu na prethodne protokole. Nužno je da nova terapija bude

učinkovitija, kraćeg trajanja i bolje podnošljiva, osobito u protokolima bez interferonske terapije. Za razliku od prve generacije inhibitora proteaza, mnogi novi antivirusni lijekovi s izravnim djelovanjem ili njihove kombinacije imaju djelovanje šireg spektra, odnosno djeluju na sve genotipove virusa hepatitisa C. Na osnovi obećavajućih rezultata novih terapijskih protokola postavlja se pitanje treba li bolesnike liječiti sada odobrenom terapijom ili čekati nove terapijske protokole. Postoji nekoliko čimbenika koje treba uzeti u obzir pri donošenju odluke liječiti ili čekati, ali u konačnici to je individualna odluka koju moraju donijeti liječnik i bolesnik, ovisno o specifičnim okolnostima. Svakako su relevantna pitanja o stadiju fibroze, vjerojatnost za trajni virološki odgovor s postojećim terapijskim protokolima uz podnošljivost liječenja uz interferon te lokalne okolnosti za odobrenje lijekova te njihovo financiranje. Dodatni čimbenici koji se moraju uzeti u obzir su dob bolesnika i ekstrahepatičke komplikacije kroničnog hepatitisa C. U bolesnika s uznapredovalom fibrozom koji nisu liječeni indicirano je liječenje sadašnjim protokolima zbog mogućnosti dekompenzacije jetrene bolesti i razvoja hepatocelularnog karcinoma (5-8). Nasuprot tome, nulresponderi na pegilirani interferon i ribavirin imaju nisku vjerojatnost odgovora na sadašnje terapijske protokole i mogu se liječiti, ali i čekati nove i bolje terapije (11,12). U bolesnika s genotipom 2 ili 3, trajni virološki odgovor standardnom terapijom je visok, mada su peroralni, dobro podnošljivi i obećavajući antivirusni lijekovi, u trećoj fazi kliničkih ispitivanja (13).

## ZAKLJUČCI

1. Terapija je nužna u:
  - a. bolesnika s akutnom infekcijom,
  - b. bolesnika s povišenim vrijednostima ALT-a,
  - c. bolesnika s normalnim vrijednostima ALT-a i prisutnom fibrozom od najmanje F2 po sustavu METAVIR ili primjenom neke neinvazivne metode ustanovljavanja fibroze,
  - d. nonrespondera i relapsa genotipa 1 i to trojna terapija (pegilirani interferon, ribavirin, inhibitori HCV proteaze - boceprevir ili telaprevir),
  - e. bolesnika s kompenziranom cirozom jetre,
  - f. bolesnika na programu hemodijalize.
2. Terapija dolazi u obzir (individualni pristup) u:
  - a. bolesnika s teškim ekstrahepatičnim manifestacijama HCV infekcije,
  - b. koinfekcija s HBV-om,
  - c. koinfekcija s HIV-om,
  - d. u bolesnika ovisnih o alkoholu nakon minimalno 6 mjeseci apstinencije,
  - e. u bolesnika ovisnih o teškim drogama nakon minimalno 6 mjeseci, apstinencije, moguće i uz suportivnu terapiju metadonom i buprenorfinom te multidisciplinarni pristup,
  - f. bolesnika s transplantiranom jetrom.
3. terapija se ne preporuča u:
  - a. bolesnika s fulminantnim hepatitisom,
  - b. bolesnika s normalnim ALT-om bez prisutne fibroze,
  - c. bolesnika s transplantiranim bubregom,
  - d. trudnica.

## LITERATURA

1. Ostojić R, Vince A, Hrštić I i sur. Viral hepatitis. Croatian consensus conference—2009. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 349-57.
2. Štimac D, Milić S. Hepatitis C: who should be treated? *Acta Med Croatica* 2005; 59: 423-9.
3. Štimac D, Bradarić N, Milić S. Hepatitis C--who should be treated? *Acta Med Croatica* 2009; 63: 403-8.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.
5. Ghany MC i sur. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
6. Myers RP i sur. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol* 2012; 6: 359-75.
7. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433-44.
8. Schreiber J, Moreno C, Garcia BG i sur. Meta-analysis: the impact of IL28B polymorphisms on rapid and sustained virological response in HCV-2 and -3 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 353-62.
9. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR i sur. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206.
10. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G i sur. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.
11. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E i sur. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-17.
12. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i sur. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-28.
13. Foster GR, Hézode C, Bronowicki JP i sur. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011; 141: 881-9.

S U M M A R Y

**HEPATITIS C: WHO SHOULD BE TREATED?**

**D. ŠTIMAC, N. BRADARIĆ<sup>1</sup> and S. MILIĆ**

*Rijeka University Hospital Center, Clinical Department of Medicine, Department of Gastroenterology, Rijeka and <sup>1</sup>Split University Hospital Center, Clinical Department of Infectious Diseases, Split, Croatia*

Therapy is strongly recommended in patients with acute infection, patients with elevated ALT levels, patients with normal ALT level and F  $\geq$  2 METAVIR score, in genotype 1 nonresponders and relapsers to antiviral therapy with triple therapy (pegylated interferon, ribavirin, bocaprevir or telaprevir), in patients with compensated cirrhosis and patients on hemodialysis. It is possible to treat patients with HBV and HIV co-infection, patients with severe HCV extrahepatic manifestations and patients with transplanted liver. Drug users and alcoholics can be treated after 6-month abstinence, but also with supportive therapy. This therapy is not recommended in patients with fulminant hepatitis, patients with persistent normal ALT levels and without fibrosis, in kidney transplant recipients and in pregnant women.

*Key words:* hepatitis C, treatment, patient selection



# PREPORUKE ZA LIJEČENJE BOLESNIKA S KRONIČNIM HEPATITISOM C GENOTIPA 1

ADRIANA VINCE, MARKO DUVNJAK<sup>1</sup> i IVAN KURELAC

*Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zavod za virusni hepatitis, Zagreb i <sup>1</sup>Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb, Hrvatska*

Standard liječenja kroničnog hepatitisa C genotipa 1 do 2011. godine bila je kombinacija pegiliranog interferona-alfa 2a ili 2b (PEG IFN- $\alpha$ 2) i ribavirina. Slijedom odobrenja novih, učinkovitijih lijekova tzv. prve generacije inhibitora virusnih proteaza boceprevira i telaprevira za kliničku primjenu u Europi i SAD-u 2011. g., postoji potreba osuvremenjivanja nacionalnih smjernica za liječenje kroničnog hepatitisa C genotipa 1 u Hrvatskoj. Pri donošenju novih preporuka za liječenje kroničnog hepatitisa C genotipa 1 u Hrvatskoj uzeli smo u obzir rezultate registracijskih studija za boceprevir i telaprevir, postojeće nacionalne smjernice u EU (Velika Britanija, Švedska, Njemačka, Francuska i Italija), preporuke EASL i AASLD te vlastita iskustva u dosadašnjem liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 dvojnog terapijom. U tekstu su navedene preporuke za prethodno neliječene kao i liječene bolesnike prema vrsti prethodnog virološkog odgovora. Kod neliječenih bolesnika s niskim stadijem fibroze, te povoljnim prediktorima virološkog odgovora preporuča se nadalje liječenje dvojnog terapijom. Liječenje trojnom terapijom preporuča se za neliječene bolesnike s visokim stadijem fibroze (F3 i F4), kao i one s umjerenim stadijem fibroze (F2) i kombinacijom nepovoljnih prediktora za izlječenje dvojnog terapijom (stariji >40 godina, non-CC IL28B genotip, non-RVR). U skupini prethodno liječenih bolesnika trojna terapija se preporuča za relapsere bez obzira na stadij fibroze, parcijalne respondere s visokim stadijem fibroze (F3 i F4), te individualni pristup u primjeni trojne terapije za nul-respondere.

**Ključne riječi:** kronični hepatitis C, genotip 1, liječenje, boceprevir, telaprevir

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Adriana Vince, dr. med.  
Zavod za virusni hepatitis  
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: avince@bfm.hr

## UVOD

Nacionalne smjernice za liječenje kroničnog hepatitisa C (KHC) objavljene su 2009. g. na Hrvatskoj konsenzus konferenciji o virusnim hepatitisima (1). U smjernicama iz 2009. g., preporučena je individualni pristup liječenju bolesnika s KHC, sukladno preporukama međunarodnih stručnih društava (EASL, *European Association for the Study of the Liver*). Standard liječenja KHC genotipa 1 (G1) do 2011. g. bila je kombinacija pegiliranog interferona-alfa2a ili -2b (PEG IFN- $\alpha$ 2) i ribavirina.

Literaturni podatci iz svjetskih kliničkih i opservacijskih studija kao i rezultati liječenja bolesnika iz Hrvatske pokazuju da je primjenom dvojne terapije (PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirin) moguće izlječiti oko 50 % bolesnika s G1 (2-6). Najvažniji prediktori dobrog odgovora na dvojni terapiju su niži stadij fibroze, mlađa životna dob (<40 godina) i postizanje brzog virološkog odgo-

vora (RVR, engl. "*Rapid Virological Response*"), tj. negativizacija HCV RNK već četvrtog tjedna liječenja.

Uspješnost liječenja KHC procjenjuje se postizanjem održanog virološkog odgovora (engl. SVR, "*Sustained Virological Response*"), tj. trajnim nestankom HCV RNK iz seruma 24 tjedna nakon završetka liječenja. Osobe koje postignu SVR tijekom liječenja KHC smatraju se izlječenima. Longitudinalne studije praćenja osoba koje su postigle SVR pokazuju da dolazi i do regresije fibroze (čak i ciroze) te poboljšanja kvalitete života. Bolesnike s uznapredovalim stadijem fibroze koji su postigli SVR i dalje treba kontrolirati svakih 6 mjeseci zbog mogućnosti već započetog procesa karcinogeneze (6).

Godišnje se u Hrvatskoj liječi oko 350 bolesnika s KHC, a rezultati liječenja u skladu su s rezultatima svjetskih kliničkih i opservacijskih istraživanja (6).

Primjerice, analiza rezultata liječenja 351 bolesnika s KHC (medijan dobi 43 godine, medijan stadija fibroze F3-Ishak) primjenom dvojne terapije u Klinici za infektivne bolesti (2004.-2010. g.) pokazuje da je trajnu eliminaciju virusa, tj. SVR postiglo ukupno 57 % bolesnika (51,5 % bolesnika s G1 i G4 te 74 % bolesnika s G3a) (6). U bolesnika s G1 postotak SVR-a razlikovao se s obzirom na viremiju prije liječenja (SVR u 50,5 % bolesnika s niskom viremijom i 48,7 % bolesnika s visokom viremijom). Rezultati univarijatne analize pokazali su da su pozitivni prediktori odgovora na liječenje bili: kraće trajanje infekcije, G3, mlađa životna dob (<40 godina), stadij fibroze manji od 5, dok je multivarijatna analiza pokazala da su značajni pozitivni prediktori dobrog odgovora G3 i mlađa životna dob (6).

Dvojna terapija KHC G1 iskazuje značajna ograničenja, posebice zbog neuspjeha liječenja u oko 48 % bolesnika, ali i zbog pojave nuspojava liječenja interferonom. Gotovo svi bolesnici s KHC suočavaju se s nuspojavama poput općeg algickog sindroma, gubitka tjelesne mase, promjenama raspoloženja i nesanicom. Procjenjuje se da oko 6 % bolesnika ne uspijeva završiti liječenje zbog težih nuspojava (poremećaji funkcije štitnjače, teška depresija, autoimuni sindromi, teške alergijske reakcije i teška trombocitopenija) (Vince i Kurelac, 2011).

Nove spoznaje o životnom ciklusu HCV-a te biokemijska istraživanja strukturnih virusnih proteina omogućile su razvoj direktno djelujućih antivirusnih lijekova (DAA, engl. "Direct Acting Antivirals") koji inhibiraju pojedine faze virusne replikacije. Slijedom odobrenja prvih DAA za kliničku primjenu u Europi i SAD-u 2011. g., nedvojbeno je potreba osuvremenjivanja nacionalnih smjernica za liječenje KHC G1 u Hrvatskoj.

## NOVI LIJEKOVI

EMA i FDA su 2011. g. odobrile primjenu inhibitora proteaze HCV-a, *boceprevira* i *telaprevira*, za liječenje KHC G1. Oba su lijeka odobrena u kombinaciji s dosadašnjom dvojnog terapijom tj. s PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirinom.

Ciljna struktura djelovanja *boceprevira* i *telaprevira* je enzim proteaza NS3/4A koja je odgovorna za sazrijevanje virusnih strukturnih i nestrukturnih proteina u procesu enzimskog cijepanja virusnog poliproteina koji nastaje translacijom s otvorenog okvira čitanja genoma HCV-a (7). Proteaza NS3/4A je heterodimerski kompleks katalitičke podjedinice koja u N-terminalnom dijelu molekule djeluje kao serinska proteaza i aktivacijske podjedinice, tj. NS4A kofaktora. *Boceprevir* i *telaprevir* su kovalentni linearni inhibitori NS3/4A

proteaze koji ostvaruju svoj biološki učinak stvaranjem reverzibilne kovalentne veze sa serinom na poziciji 139 u aktivnom mjestu enzima (8,9). Inhibicija biološkog učinka NS3/4A proteaze HCV-a onemogućuje formiranje zrelih virusnih proteina i formiranje novih virusnih čestica.

*Telaprevir* i *boceprevir* su dizajnirani kao inhibitori proteaze HCV-a G1 no iskazuju i određenu antivirusnu aktivnost na proteaze HCV-a drugih genotipova.

Istraživanja u staničnim kulturama *in vitro* dokazala su antivirusni učinak *boceprevira* i *telaprevira* na G2a, G5a i G6a, ali ne i na G3a (10). Međutim, Silva i sur. su pokazali da *boceprevir* iskazuje antivirusni učinak na genotipove 2 i 3 *in vivo* (11). Foster i sur. su u kliničkom istraživanju faze 2 pokazali da *telaprevir* iskazuje *in vivo* antivirusni učinak na G2 ali ne i na G3 (12). *Boceprevir* i *telaprevir* nisu registrirani za liječenje KHC ne-1 G.

## REGISTRACIJSKE STUDIJE

Odobrenje *boceprevira* i *telaprevira* za kliničku primjenu temelji se na rezultatima kliničkih istraživanja PROVE, ADVANCE, REALIZE, ILLUMINATE, EXTEND, SPRINT i RESPOND (13-17).

### *Boceprevir i telaprevir u naivnih bolesnika*

Učinkovitost primjene kombinacije PEG IFN- $\alpha$ 2, ribavirina i *boceprevira* (800 mg, oralna primjena 3x dnevno uz hranu) u liječenju terapijski naivnih bolesnika s KHC G1 analizirana je u kliničkom istraživanju SPRINT-2 (13).

Liječenje je započeto "lead-in" fazom, tj. primjenom kombinacije PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina tijekom 4 tjedna nakon čega su bolesnici podijeljeni u tri skupine. U prvoj skupini bolesnika (BOC/pegIFN/RBV RGT) primijenjen je individualni pristup liječenju (RGT, engl. "Response-Guided Treatment"). Trojna terapija kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2, ribavirina i *boceprevira* tijekom 24 tjedna primijenjena je u bolesnika iz BOC/pegIFN/RBV RGT skupine kod kojih je viremija bila nemjerljiva (< 10-15 IU HCV RNK/mL) od 8 do 24 tjedna liječenja. U bolesnika iz BOC/pegIFN/RBV RGT skupine kod kojih je viremija u razdoblju od 8. do 24. tjedna liječenja bila mjerljiva, prekinuta je primjena *boceprevira* a liječenje je nastavljeno dvojnog terapijom još 20 tjedana. Druga skupina bolesnika (BOC/PegIFN/RBV Fixed duration) liječena je trojnog terapijom tijekom 44 tjedna dok su bolesnici iz kontrolne skupine (SOC) liječeni dvojnog terapijom ukupno 48 tjedana.

Rezultati istraživanja SPRINT-2 pokazali su da se uz primjenu boceprevira značajno povećava postotak bolesnika koji postižu SVR u odnosu na dvojni terapiju (13). Postotci bolesnika koji su postigli SVR u obje skupine liječene boceprevirom (63 % za skupinu RGT i 66 % za skupinu "fixed duration") bili su značajno veći u odnosu na skupinu SOC (38 %).

Rasa bolesnika bila je značajan prediktor uspjeha liječenja (13). Postotak bolesnika bijele rase koji su postigli SVR u BOC/pegIFN/RBV RGT skupini iznosio je 67 %, dok je 69 % bolesnika iz BOC/PegIFN/RBV "fixed duration" skupine postiglo SVR (samo 40 % bolesnika iz skupine SOC postiglo je SVR). Postotci bolesnika crne rase koji su postigli SVR u sve tri skupine bolesnika bili su niži u usporedbi s bolesnicima bijele rase (42 % u skupini RGT, 53 % u skupini "Fixed duration" i 23 % u skupini SOC). Klinička značajnost i drugih, ranije prepoznatih, prediktora SVR-a (visok stupanj fibroze i visoka viremija prije liječenja) potvrđena je i u istraživanju SPRINT-2 (13).

Rezultati ovog istraživanja još jednom su pokazali da je postizanje RVR-a iznimno značajan prediktor odgovora na terapiju. Nemjerljiva viremija (<10-15 IU HCV RNK/mL) nakon 8 tjedana liječenja (zbog 4 tjedna "lead-in" faze), tj. RVR dokazan je u oko 57 % bolesnika u obje skupine liječene boceprevirom te u 17 % bolesnika iz skupine SOC. Usporedba postotka SVR-a u bolesnika s RVR-om i non-RVR bolesnika iz sve tri skupine (88 % vs. 36 % za skupinu RGT, 90 % vs. 40 % za skupinu "fixed duration" i 85 % vs. 30 % za skupinu SOC) nedvojbeno pokazuje kliničku značajnost RVR-a kao prediktora odgovora na terapiju (13,14).

Učinkovitost liječenja KHC G1 kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ , ribavirina i telaprevira u terapijski naivnih bolesnika analizirana je u dva klinička istraživanja faze 3 (ADVANCE i ILLUMINATE) (14-15).

U kliničkom istraživanju ADVANCE, bolesnici su randomizirani u dvije skupine i liječeni kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2, ribavirina i telaprevira (750 mg, oralna primjena uz hranu bogatu mastima) tijekom 8 tjedana (skupina T8PR) ili 12 tjedana (skupina T12PR), a nakon toga je nastavljena primjena dvojne terapije, tj. kombinacije PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina uz RGT (14). U bolesnika u kojih je dokazan produženi RVR (eRVR, engl. "extended RVR") definiran kao nemjerljiva viremija u serumu nakon 4 i 12 tjedana, liječenje je završeno nakon 24 tjedna. Bolesnici koji nisu postigli eRVR, liječeni su kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina ukupno 48 tjedana. Bolesnici iz kontrolne skupine liječeni su kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina tijekom 48 tjedana.

Istraživanje ADVANCE pokazalo je da primjena telaprevira omogućuje postizanje SVR-a u značajno većem postotku bolesnika (69 % u skupini T8PR i 75 % u skupini T12PR) u odnosu na kontrolnu skupinu (44 %). Produženi RVR postignut je u 58 % bolesnika iz skupine T12PR i u 57 % bolesnika iz skupine T8PR. SVR je dokazan u čak 89 % bolesnika iz skupine T12PR i u 83 % bolesnika iz skupine T8PR koji su postigli eRVR. Rezultati istraživanja ADVANCE nedvojbeno su dokazali kliničku značajnost eRVR-a kao prediktora SVR-a na trojnu terapiju.

Primjena telaprevira značajno je povećala uspješnost postizanja SVR-a u bolesnika s nepovoljnim prediktorima za odgovor na liječenje (crna rasa, visok stupanj fibroze) (14).

U kliničkom istraživanju ILLUMINATE analizirana je korisnost RGT-a u bolesnika s eRVR-om (15). Bolesnici su liječeni 12 tjedana kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2, ribavirina i telaprevira, a zatim je liječenje nastavljeno kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina. Bolesnici koji su postigli eRVR, randomizirani su u 20. tjednu liječenja u dvije skupine, a liječenje je nastavljeno još 4 ili 28 tjedana dvojne terapije. Bolesnici koji nisu postigli eRVR liječeni su još 28 tjedana kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina.

Produženi RVR postiglo je ukupno 65 % bolesnika uključenih u istraživanje. Postotak SVR-a bolesnika s eRVR-om koji su liječeni s dodatna 4 tjedna dvojne terapije iznosio je 92 %, dok je SVR postiglo 88 % bolesnika kojih je dvojna terapija nastavljena 28 tjedana. U skupini bolesnika koji nisu postigli eRVR, postotak SVR-a iznosio je samo 64 %. Rezultati ovog istraživanja dokazali su da RGT temeljena na procjeni eRVR-a omogućuje skraćivanje liječenja koje ne utječe na njegovu učinkovitost (15).

#### *Boceprevir i telaprevir u prethodno liječenih bolesnika*

Učinkovitost trojne terapije koja uključuje boceprevir ili telaprevir analizirana je u tri skupine bolesnika s obzirom na virološki odgovor tijekom prethodne dvojne terapije: relapsa, parcijalnih respondera i nul-respondera.

U kliničkom istraživanju RESPOND-2 bolesnici su liječeni "lead-in" fazom (PEG IFN- $\alpha$  i ribavirin) tijekom 4 tjedna, a zatim su podijeljeni u tri skupine: skupina BOC RGT (32 tjedna trojne terapije; bolesnici s mjerljivom HCV RNK nakon 8 tjedana liječenja liječeni su još 12 tjedana dvojnog terapijom), skupina bolesnika liječena trojnom terapijom tijekom 44 tjedna (ukupno 48 tjedna liječenja, BOC/PR48) i skupina SOC (16).

Postotci SVR-a u bolesnika liječenih boceprevirom (66 % u skupini BOC/PR48 i 59 % u skupini BOC RGT) bili su značajno veći u usporedbi s kontrolnom skupinom (21 %). Primjena trojne terapije u relapsa bila je učinkovitija u usporedbi s parcijalnim responderima (nul-responderi su isključeni iz istraživanja). Postotci relapsa koji su postigli SVR u obje skupine bolesnika liječenih boceprevirom kao i u kontrolnoj skupini (75 % u skupini BOC/PR48, 69 % u skupini BOC RGT i 29 % u skupini SOC) bili su veći u usporedbi s postotkom parcijalnih respondera koji su postigli SVR u tri opisane skupine ispitanika (52 %, 40 % i 7 % bolesnika) (16).

U kliničkom istraživanju RESPOND-2 analiziran je i RGT, tj. skraćenje terapije sa 48 na 36 tjedana u bolesnika koji su liječeni kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2, ribavirinom i boceprevirom a postigli su eRVR (nemjerljiva HCV RNK od 8-20 tjedana liječenja). Razlika u postotku bolesnika koji su postigli SVR-a u skupini BOC RGT (59 %) i skupini BOC/PR48 (66 %) nije bila statistički značajna. Međutim, važno je istaknuti da je u bolesnika sa cirozom, postotak SVR-a (35 %) u skupini RGT bio statistički značajno niži u usporedbi s bolesnicima iz skupine BOC/PR48 (77 %) (16).

Učestalost pojave rezistencije HCV-a na boceprevir bila je veća u bolesnika u kojih je smanjenje viremije tijekom "lead-in" faze bilo  $<1 \log_{10}$  HCV RNK/ mL a koji su liječeni RGT-om u usporedbi s bolesnicima koji su imali identičnu virusnu kinetiku tijekom "lead-in" faze, a liječeni su ukupno 48 tjedana (32 % odnosno 8 % bolesnika s rezistencijom).

U kliničkom istraživanju REALIZE, bolesnici liječeni telaprevirom randomizirani su u dvije skupine, dok su bolesnici iz kontrolne grupe liječeni dvojn timerapijom (17).

Prva skupina bolesnika (T12PR48) liječena je kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ , ribavirina i telaprevira tijekom 12 tjedana uz nastavak SOC-om tijekom 36 tjedana, dok je u drugoj skupini bolesnika (Li-T12PR48) liječenje započeto "lead-in" fazom dvojn timerapijom tijekom 4 tjedna, nastavljeno trojn timerapijom 12 tjedana te završeno SOC-om još 32 tjedna. Kontrolna skupina bolesnika SOC liječena je dvojn timerapijom tijekom 48 tjedana (17).

Istraživanje REALIZE također je pokazalo da ishod liječenja telaprevirom ovisi o vrsti odgovora na prethodno liječenje kombinacijom PEG IFN- $\alpha$  i ribavirina (17). Naime, postotci relapsa koji su postigli SVR tijekom primjene telaprevira iznosili su 83 % za skupinu T12PR48, 88 % za skupinu Li-T12PR48 i 24 % za skupinu SOC. Postotci parcijalnih respondera koji su postigli SVR bili su manji u usporedbi s relapsima (59 % za skupinu T12PR48, 54 % za skupinu Li-T12PR48

i 15 % za skupinu SOC). Postotci nul-respondera koji su postigli SVR bili su niski i iznosili su 29 % za skupinu T12PR48, 33 % za skupinu Li-T12PR48 i 5 % za skupinu SOC.

#### Uloga "lead-in" terapije

Registracijske studije s boceprevirom, te jedna studija s telaprevirom dizajnirane su tako da se liječenje započelo uvodnom fazom od 4 tjedna dvojn timerapije s PEG IFN- $\alpha$ 2a/2b, te se nakon toga dodao i inhibitor proteaza (18).

Smisao tako koncipirane uvodne faze je u sljedećim čimbenicima:

1. Snižavanje viremije, čime se omogućuje učinkovitije djelovanje inhibitora proteaza, odnosno smanjenje rizika nastanka rezistencije;
2. Uočavanje, praćenje i korekcija nuspojava (ponajviše anemije) prije dodavanja novog mijelosupresivnog lijeka;
3. Određivanje virološkog odgovora nakon 4. tjedna liječenja prediktor je odgovora na interferonsku terapiju (iako nepotpun), no nije apsolutni kriterij za prekid terapije, osim u nul-respondera.

Dakle, odluka o primjeni uvodne faze liječenja je individualna i treba procijeniti njenu moguću korist za svakog bolesnika posebno uzimajući u obzir sve prediktore liječenja (18).

#### Kriteriji za prekid terapije (futility rules)

Subanalize viroloških odgovora u registracijskim studijama za boceprevir i telaprevir ukazale su na vremenske točke u liječenju kada daljnja terapija zbog visoke negativne prediktivne vrijednosti nije opravdana, te liječenje treba prekinuti:

##### BOCEPREVIR:

- Ako je HCV RNK  $>100$  IU/mL nakon 12 tjedana terapije, liječenje se prekida
- Ako je HCV RNK detektabilna (u bilo kojoj količini iznad donje granice osjetljivog PCR testa) nakon 24 tjedna

##### TELAPREVIR:

- Ako je HCV RNK  $>1.000$  IU/mL seruma nakon 4 ili 12 tjedana liječenja, liječenje se prekida
- Ako je HCV RNK detektabilna nakon 24 tjedana liječenja (u bilo kojoj količini iznad donje granice osjetljivog PCR testa),

Dakle, provjera HCV RNA radi se nakon 4. 12. i 24. tjedna liječenja (18).

### *Nuspojave liječenja boceprevirom i telaprevirom u registracijskim studijama*

Registracijske studije su pokazale da je učestalost nuspojava veća u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni dvojnog terapijom. Najčešće opažene nuspojave tijekom liječenja boceprevirom su anemija, disgeuzija, vrtoglavica, glavobolja i neutropenija, a tijekom liječenja telaprevirom osip, anemija, vrtoglavica, anorektalni simptomi i dijareja (14).

### *Svjetske preporuke za liječenje kroničnog hepatitisa C genotipa 1*

Tijekom 2011. i 2012. g. brojna nacionalna i svjetska stručna društva donijela su preporuke o liječenju KHC G1 s algoritmima liječenja naivnih i ranije liječenih bolesnika koji se u određenoj mjeri razlikuju. Ukratko će biti prikazane najvažnije razlike u terapijskim algoritmima koje preporuča *American Association for the Study of the Liver* (AASLD) te stručna društva koja se bave liječenjem KHC iz nekoliko europskih zemalja (Španjolska, Francuska, Italija, Velika Britanija, Švedska).

#### *Naivni bolesnici*

*Francuske i talijanske smjernice* preporučuju da se u preterapijsku obradu terapijski-naivnih bolesnika s KHC G1 i stupnjem fibroze <F3, obvezno uvrsti određivanje genotipa IL-28B (19,20). U bolesnika s prediktorima dobrog odgovora na terapiju (stupanj fibroze F<3 i CC genotip IL-28), preporučuje se dvojnog terapija PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirinom. U ovog skupini bolesnika očekivani uspjeh dvojnog terapije veći je od 80 % (i do 90 % ako postignu RVR) i ne očekuje se da bi liječenje trojnom terapijom značajnije povećalo postotak SVR-a. U bolesnika s povoljnim prediktorima koji tijekom dvojnog terapije ne postignu RVR, može se predvidjeti i mogućnost trojnog terapije (19,20). U terapijski-naivnih bolesnika s G1 i prediktorima lošeg odgovora na terapiju (stupanj fibroze F3 i 4 ili CT odnosno TT genotip IL-28), trojnog terapija je prvi izbor (19,20).

*Španjolske smjernice* navode da se liječenje KHC G1 u bolesnika sa stupnjem fibroze <F2 ne preporučuje te da se pri odluci o primjeni dvojnog odnosno trojnog terapije u bolesnika sa stupnjem fibroze F2 kao najvažniji prediktor odgovora analizira genotip IL-28B (21). U bolesnika sa stupnjem fibroze F2 (*Fibroscan* 7,5-9,5 kPa) i CC genotipom za IL-28B preporučuje se dvojnog terapija. U bolesnika s niskom viremijom prije liječenja (<400.000 IU/mL) koji postignu RVR tijekom primjene PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina, preporučuje se lije-

čenje tijekom 24 tjedna, dok se u bolesnika s visokom viremijom prije liječenja preporučuje provesti dvojnog terapiju tijekom 48 tjedana. U bolesnika sa stupnjem fibroze F2 i nepovoljnim IL-28B genotipom (CT ili CC), preporučuje se trojnog terapija (21). U bolesnika sa stupnjem fibroze F3 i 4 (*Fibroscan* >9,5 kPa), preporučuje se primjena trojnog terapije (21).

Prema *švedskim i britanskim smjernicama*, trojnog terapija koja uključuje inhibitor proteaze standard je liječenja terapijski-naivnih bolesnika s KHC G1 (22,23). Međutim, u bolesnika s povoljnim prediktorima odgovora na terapiju može se započeti liječenje "lead-in" fazom, tj. kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina a odluka o nastavku dvojnog ili primjeni trojnog terapije temelji se na analizi RVR-a. U bolesnika koji su postigli RVR tijekom "lead-in" faze moguće je nastaviti liječenje i dvojnog terapijom (24 tjedna) (22,23). *Britanske smjernice* ističu važnost komunikacije liječnika i bolesnika pri odluci o nastavku dvojnog odnosno primjeni trojnog terapije, posebice u smislu očekivanog SVR-a i mogućih nuspojava primjene inhibitora proteaze (23).

*Švedske smjernice* navode da se u povoljne prediktore odgovora na terapiju ubrajaju se CC genotip IL-28B, niski stupanj fibroze, niska viremija prije liječenja (<600.000 IU/mL), normalni indeks tjelesne mase, mlađa životna dob (<40 godina), izostanak metaboličkog sindroma i koncentracija citokina IP-10 <150 pg/mL (22). U *Britanskim smjernicama* mogućnost dvojnog terapije preporučuje se za terapijski-naivnog bolesnika bez ciroze s niskom viremijom prije liječenja (<800 000 IU/mL) i bez dodatnih čimbenika koji upućuju na neuspjeh liječenja (23).

AASLD navodi da je optimalna terapija KHC G1 primjena kombinacije PEG IFN- $\alpha$ 2, ribavirina i inhibitora proteaze (18). *Američke smjernice* također navode mogućnost primjene dvojnog terapije u bolesnika bez ciroze koji nakon "lead-in" faze postignu RVR.

#### *Prethodno liječeni bolesnici*

U bolesnika s KHC G1 u kojih prethodna dvojnog terapija PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirinom nije bila uspješna, primjena inhibitora proteaze je standard liječenja prema svim nacionalnim smjernicama i ovisi o vrsti odgovora na prethodnu terapiju.

*Španjolske smjernice* navode da je u relapsa potrebno primijeniti trojnog terapiju dok je pri odluci o liječenju parcijalnih respondera potrebno uzeti u obzir stupanj fibroze (21). U parcijalnih respondera sa stupnjem fibroze F0 i 1 preporučuje se pričekati nove terapijske mogućnosti, dok se u parcijalnih respondera sa stupnjem fibroze  $\geq$ F2 preporučuje primjena trojnog terapije

(21). U nul-respondera i u bolesnika kod kojih podatci o odgovoru na raniju dvojnju terapiju nisu poznati i koji imaju niski stupanj fibroze (F0 i F1) preporučuje se pričekati nove terapijske opcije. U nul-respondera i bolesnika s nepoznatim odgovorom te stupnjem fibroze  $\geq$ F2, preporučuje se "lead-in" faza primjenom PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina tijekom 4 tjedna i procjena amplitude smanjenja viremije. Ako je smanjenje viremije tijekom "lead-in" faze  $>1 \log_{10}$  HCV RNK/mL, preporučuje se nastavak trojne terapije, ali ako je smanjenje viremije  $<1 \log_{10}$  HCV RNK/mL, terapija se prekida (21).

Prema talijanskim smjernicama, relapsere sa stupnjem fibroze F3 i F4 potrebno je odmah liječiti trojnom terapijom (19). Primjena trojne terapije indicirana je i u relapsere sa stupnjem fibroze F2, dok se odluka o liječenju relapsere sa stupnjem fibroze F0-F1 treba temeljiti na individualnom pristupu bolesniku (19).

Francuske smjernice navode da je trojnom terapijom potrebno liječiti parcijalne respondere sa stupnjem fibroze F3 i 4 dok se odluka o terapiji parcijalnih respondera sa stupnjem fibroze  $<$ F2 treba temeljiti na individualnom pristupu bolesniku (20). S obzirom na to da se postizanje SVR-a tijekom trojne terapije nul-respondera može očekivati samo u 15 % bolesnika sa F4 odnosno u oko 40 % bolesnika sa F3, potrebno je pažljivo procijeniti moguće koristi, ali i rizike od trojne terapije te pri odluci o liječenju uzeti u obzir virusnu kinetiku tijekom "lead-in" faze liječenja. U nul-respondera sa stupnjem fibroze F0-F2, odluka o liječenju temelji se na individualnom pristupu bolesniku (19). Francuske smjernice navode da se liječenje nul respondera s visokim stupnjem fibroze može preporučiti samo ako ne postoje druge terapijske opcije poput kliničkih pokusa s novim inhibitorima proteaze ili novim generacijama DAA (20).

Britanske smjernice navode da se primjena trojne terapije preporučuje u relapsere, parcijalnih respondera i

nul respondera no da je prije odluke o liječenju potrebno pažljivo analizirati prediktore odgovora na liječenje. U nul-respondera s cirozom i drugim prediktorima lošeg odgovora na terapiju preporučuje se pričekati nove terapijske mogućnosti no moguće je započeti liječenjem "lead-in" fazom (PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirin, 4 tjedna), analizirati virusnu kinetiku te u bolesnika u kojih se nakon 4 tjedna liječenja viremija smanjila za  $>1 \log_{10}$  HCV RNK/mL primijeniti trojnu terapiju (23).

U švedskim smjernicama preporuča se trojna terapija za liječenje relapsere, parcijalnih respondera te nul-respondera sa stadijem fibroze  $>$ F3 ili cirozom, gdje se navodi prednost telaprevira zbog kraćeg vremena izlaganja bolesnika inhibitoru proteaze u ukupnoj terapiji (22). Švedske smjernice također ističu da je vjerojatnost postizanja SVR-a u nul-respondera mala te da je pojava rezistencije HCV-a na inhibitore proteaze u ovoj skupini bolesnika vrlo česta. Također se ističe da za sada nije poznato na koji će način rezistencija HCV-a na boceprevir ili telaprevir utjecati na uspješnost liječenja novim generacijama inhibitora proteaze (22).

Smjernice AASLD-a navode da se primjena trojne terapije boceprevirom ili telaprevirom preporučuje u liječenju relapsere i parcijalnih respondera te da se može razmotriti i za liječenje nul-respondera (18). RGT se može primijeniti u relapsere i parcijalnih respondera no ne preporučuje se u nul-respondera (18).

## PREPORUKE ZA ZA LIJEČENJE BOLESNIKA S KHC G1 U HRVATSKOJ

*Neliječeni (naivni) bolesnici (tablica 1, sl. 1)*

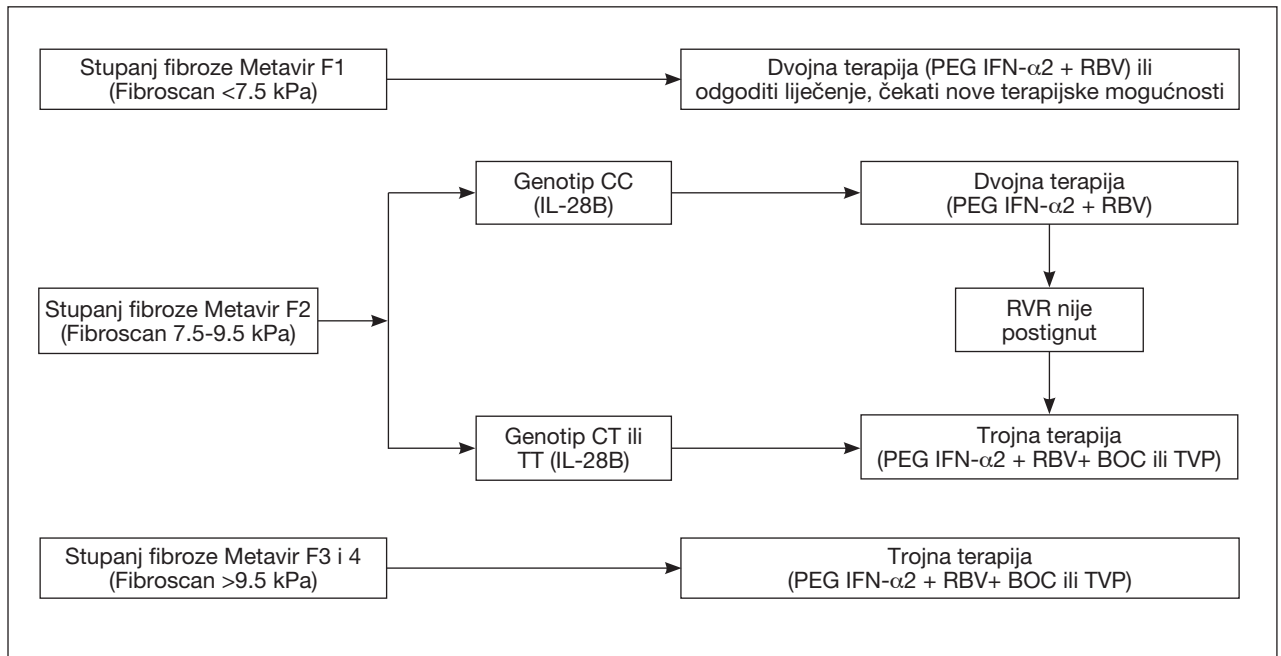
Liječenje naivnih bolesnika s KHC G1 obvezno se temelji na analizi stadija fibroze (biopsija ili elastografija), genotipu IL-28 (polimorfizam rs12979860), RVR i dobi bolesnika.

Tablica 1.

*Terapijski protokol za trojnu terapiju s boceprevirom i telaprevirom u neliječenih bolesnika s genotipom 1*

Bolesnici	Inhibitor proteaza	Terapijski protokol
Neliječeni (naivni)	Boceprevir	Liječenje se započinje dvojnjom terapijom pegiliranim interferonom alfa-2a ili 2b uz ribavirin prema TT tijekom 4 tjedna. Nakon 4 tjedna liječenja dodaje se boceprevir u dozi 3x800 mg. Bolesnici koji imaju nedetektabilnu HCV RNK nakon 8 tjedana od početka liječenja liječe se trojnom terapijom ukupno 24 tjedna (4+24). Bolesnici koji imaju detektabilnu HCV RNK nakon 8 tjedana liječe se trojnom terapijom ukupno 32 tjedna, te u nastavku još 12 tjedna dvojnjom terapijom (4+32+12). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK $>100$ IU/mL, liječenje se prekida.
	Telaprevir	Liječenje se započinje telaprevirom u dozi 3x750 mg uz pegilirani interferon alfa2a/2b i ribavirin prema TT, uz provjeru HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja. Ako je HCV RNK nedetektabilna nakon 4 tjedna, liječenje se nastavlja trojnom terapijom daljnjih 8 tjedana, te nastavlja dvojnjom terapijom sljedećih 12 tjedana u ukupnom trajanju 24 tjedna (12+12). Ako je HCV RNK detektabilna nakon 4 tjedna, a niža od od 1000 IU/mL seruma, liječenje se nastavlja trojnom terapijom 8 tjedana, te nastavlja dvojnjom terapijom daljnjih 36 tjedana (12+36). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK $>1000$ IU/mL liječenje se prekida.

\*Bolesnici s cirozom liječe se uvijek 48 tjedana (boceprevir 4+44), telaprevir (12+36)



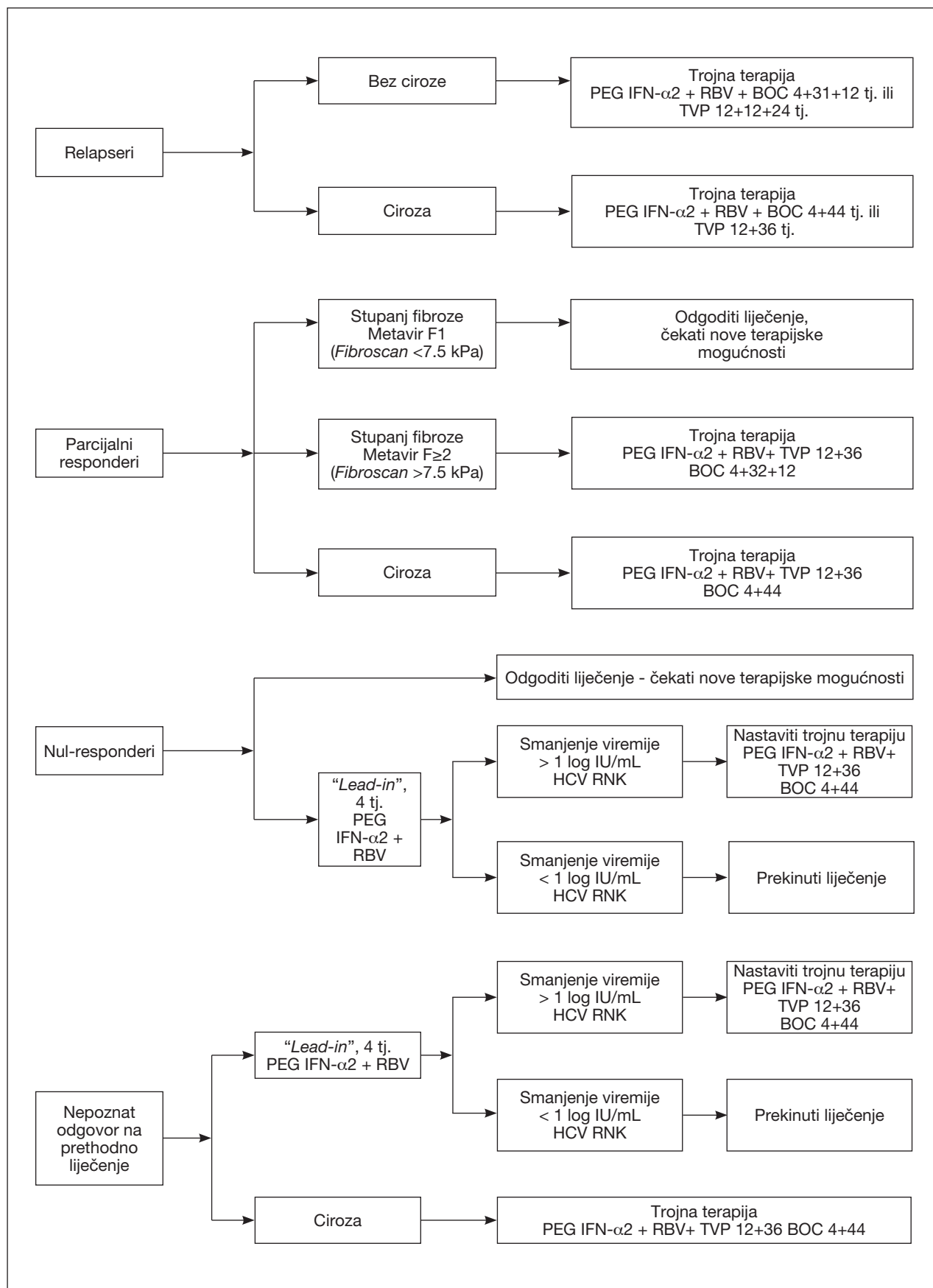
Sl. 1. Algoritam liječenja kroničnog hepatitisa C u neliječenih (naivnih) bolesnika

Tablica 2.

Terapijski protokol za trojnu terapiju s boceprevirom i telaprevirom u prethodno liječenih bolesnika s genotipom 1.

Bolesnici	Inhibitor proteaza	Terapijski protokol
Relapseri	Boceprevir	Liječenje se započinje dvojn timerapijom pegiliranim interferonom alfa-2a/ 2b uz ribavirin prema TT tijekom 4 tjedna. Nakon 4 tjedna liječenja dodaje se boceprevir u dozi 3x800 mg, te se nastavlja liječenje trojnom terapijom sljedeća 32 tjedna i nastavlja dvojn timerapijom još 12 tjedana (4+32+12). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK >100 IU/mL liječenje se prekida.
	Telaprevir	Liječenje se započinje telaprevirom u dozi 3x750 mg uz pegilirani interferon alfa2a/2b i ribavirin prema TT, uz provjeru HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja. Ako je HCV RNK nedetektabilna nakon 4 tjedna, liječenje se nastavlja trojnom terapijom daljnjih 8 tjedana, te nastavlja dvojn timerapijom sljedećih 12 tjedana u ukupnom trajanju 24 tjedna (12+12). Ako je HCV RNK detektabilna nakon 4 tjedna, a niža od od 1000 IU/mL seruma, liječenje se nastavlja trojnom terapijom 8 tjedana, te nastavlja dvojn timerapijom daljnjih 36 tjedana (12+36). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK>1000 IU/mL, liječenje se prekida.
Parcijalni responderi	Boceprevir	Liječenje se započinje dvojn timerapijom pegiliranim interferonom alfa-2a/ 2b uz ribavirin prema TT kroz 4 tjedna. Nakon 4 tjedna liječenja dodaje se boceprevir u dozi 3x800 mg, te se nastavlja liječenje trojnom terapijom sljedeća 32 tjedna i nastavlja dvojn timerapijom još 12 tjedana (4+32+12). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK >100 IU/ml liječenje se prekida.
	Telaprevir	Liječenje se započinje telaprevirom u dozi 3x750 mg uz pegilirani interferon alfa2a/2b i ribavirin prema TT, uz provjeru HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja. Ako je HCV RNK detektabilna nakon 4 tjedna, a niža od od 1000 IU /mL seruma, liječenje se nastavlja trojnom terapijom 8 tjedana, te nastavlja dvojn timerapijom daljnjih 36 tjedana (12+36). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK>1000 IU/mL liječenje se prekida.
Nul-responderi	Boceprevir	Liječenje se preporuča započeti tzv. "Lead-in" fazom s dvojn timerapijom tijekom 4 tjedna, a ako ne dođe do sniženja HCV RNK>10x(1log10) liječenje se prekida. Ako dođe do sniženja HCV RNK>10x(1log10), liječenje se nastavlja trojnom terapijom sljedećih 44 tjedana (4+44). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK >100 IU/mL, liječenje se prekida.
	Telaprevir	Liječenje se preporuča započeti tzv. "Lead-in" fazom s dvojn timerapijom tijekom 4 tjedna, a ako ne dođe do sniženja HCV RNK>10x(1log10), liječenje se prekida. Ako dođe do sniženja HCV RNK>10x(1log10), dodaje se telaprevir u dozi 3x750 mg, te se liječenje nastavlja trojnom prema protokolu za parcijalne respondere (12+36). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK>1000 IU/mL, liječenje se prekida.

\*Bolesnici s cirozom liječe se uvijek 48 tjedana (boceprevir 4+44), telaprevir (12+36)



Sl. 2. Algoritam liječenja kroničnog hepatitisa C u prethodno liječenih bolesnika



1. U bolesnika sa stadijem fibroze Metavir F1 (*Fibroscan* <7,5 kPa) preporučuje se dvojna terapija s PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirinom ili pričekati učinkovitije lijekove.
2. U bolesnika sa stadijem fibroze F2 (*Fibroscan* 7,5-9,5 kPa) preporuča se liječenje dvojnou terapijom tj. kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina. Međutim, u bolesnika s kombinacijom nepovoljnih prediktora za ishod liječenja (osobe starije od 40 godina, non-CC genotip za IL-28B i nepostizanje RVR-a), preporuča se nastavak liječenja trojnom terapijom, tj. kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2, ribavirina i inhibitora proteaze (boceprevir ili telaprevir).
3. U bolesnika s visokim stadijem fibroze F3 i F4 (*Fibroscan* >9,5 kPa) preporuča se trojna terapija s PEG IFN- $\alpha$ 2, ribavirinom i inhibitorom proteaze.

Pri odabiru terapije prethodno liječenih bolesnika s KHC G 1 potrebno je uzeti u obzir vrstu virološkog odgovora na prethodno liječenje i stadij fibroze.

1. U bolesnika s *relapsom* preporuča se primjena trojne terapije:
  - U relapsa bez ciroze (METAVIR F1-F3) preporuča se primjena PEG IFN- $\alpha$ 2, ribavirina i inhibitora proteaze (boceprevir 4+32+12 tjedana ili telaprevir 12+12\*+24 tjedna). Terapija relapsa koji postignu eRVR u terapiji s telaprevirom traje ukupno 24 tjedna, dakle, u tih se bolesnika može primijeniti skraćeni protokol
  - U relapsa s cirozom, također se preporuča trojna terapija, tj. primjena boceprevira prema shemi 4+44 tjedna odnosno telaprevira 12+36 tjedana.
2. U bolesnika s *parcijalnim odgovorom*, odluka o liječenju ovisi o stadiju fibroze:
  - U bolesnika s niskim stadijem fibroze METAVIR F1 (*Fibroscan* <7,5 kPa), preporuča se čekati učinkovitije lijekove
  - U bolesnika sa stadijem fibroze METAVIR F2 i F3 (*Fibroscan* >7,5 kPa), preporuča se primjena trojne terapije, tj. primjena boceprevira (4+32+12 tjedana) ili telaprevira (12+36 tjedana)
  - U bolesnika s kompenziranom cirozom preporučuje primjena trojne terapije, tj. boceprevira (4+44 tjedna) ili telaprevira (12+36 tjedana)
3. U *nul-respondera*, s obzirom na skromne terapijske rezultate (15-30 % SVR) preporuča se čekati učinkovitije lijekove. Međutim, u bolesnika s visokim stadijem fibroze F3 i F4 (*Fibroscan* >9,5 kPa) može se razmotriti započinjanje liječenja s "lead-in" fazom, tj. kombinacijom PEG IFN- $\alpha$ 2 i ribavirina tijekom 4 tjedna te odrediti početni pad viremije. U bolesnika sa smanjenjem viremije >1 log<sub>10</sub> IU HCV RNK po mL tijekom "lead-in" faze, preporuča se nastaviti

trojnu terapiju, tj. primijeniti boceprevir (4+44 tjedna) ili telaprevir (12+36 tjedana). Ako je sniženje viremije tijekom "lead-in" faze bilo <1 log<sub>10</sub> IU HCV RNK, preporuča se prekid terapije.

4. U bolesnika s *nepoznatim odgovorom* na prethodno liječenje može se razmotriti započinjanje liječenja s "lead-in" fazom (kao u nul-respondera). U bolesnika s nepoznatim odgovorom i cirozom preporuča se primjena trojne terapije, tj. boceprevira (4+44 tjedna) ili telaprevira (12+36 tjedana).

## LITERATURA

1. Vince A, Duvnjak M. Liječenje naivnih bolesnika s hepatitisom C. Hrvatska konsenzus konferencija o virusim hepatitisima 2009. Acta Med Croatica 2009; 63: 409-15.
2. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER i sur. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1998; 339: 1485-92.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR i sur. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975-82.
4. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC i sur. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 958-65.
5. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR i sur. Peginterferon-alpha 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.
6. Vince A, Kurelac I. Hepatitis C - suvremene mogućnosti liječenja uz osvrt na liječenje u Hrvatskoj. Medix 2011; 17: 178-82.
7. Strahotin CS, Babich M. Hepatitis C variability, patterns of resistance, and impact on therapy. Adv Virol 2012; 2012: 267-483.
8. Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA i sur. Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 899-909.
9. Malcolm BA, Liu R, Lahser F i sur. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1013-20.
10. Gottwein JM, Scheel TK, Jensen TB, Ghanem L, Bukh J. Differential efficacy of protease inhibitors against HCV genotypes 2a, 3a, 5a, and 6a NS3/4A protease recombinant viruses. Gastroenterology 2011; 141: 1067-79.
11. Silva MO, Treitel M, Graham DJ i sur. Antiviral Activity of Boceprevir Monotherapy in Treatment-Naive Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2/3. J Hepatol 2013, u tisku.

12. Foster GR, Hézode C, Bronowicki JP i sur. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011; 141: 881-9.

13. Poordad F, McCone JJr, Bacon BR *et al.* for SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.

14. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G for ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.

15. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH i sur. Telaprevir in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin for 24 and 48 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid virological response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study (Abstract LB-2). *Hepatology* 2010;52:401A.

16. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E *et al.* for HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-71.

17. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i sur. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 346: 2417-28.

18. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54:

1433-1444. doi: 10.1002/hep.24641 *Use and Interpretation of HCV RNA Results During Triple Therapy* was added to the online version at [www.aasld.org](http://www.aasld.org) on page 10 on January 11, 2013.

19. Parere dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) sull'uso della triplice-terapia (Peg-IFN + Ribavirina + inibitore delle proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1, Associazione Italian per lo Studio del Fegato, AISF, 2012.

20. Prise de position de l'Association Francaise pour L'Etude du Fole (AFEF) sour les tritherapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protease) dans la prise en charge des malades atteints d'hepatite chronique C, Association Francaise Pour L'Etude Du Foie, 2012.

21. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis cronica C (VHC) En pacientes mono infectados, Ministerio De Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia espanola de medicamentos y productos sanitarios, 2012.

22. Lagging M, Duberg A-S, Wejstal R i sur. Treatment of hepatitis C virus infection in adults and children: Updated Swedish consensus recommendations. *Scan J Infect Dis* 2012; 44: 502-21.

23. Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K i sur. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 647-62.

## S U M M A R Y

### TREATMENT GUIDELINES FOR PATIENTS WITH GENOTYPE 1 CHRONIC HEPATIS C INFECTION

A. VINCE, M. DUVNJAK<sup>1</sup> and I. KURELAC

*Dr. Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases and <sup>1</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Center, Clinical Department of Medicine, Department of Gastroenterology, Zagreb, Croatia*

Dual therapy based on the combination of pegylated interferon-alpha 2a or 2b (PEG IFN- $\alpha$ 2) and ribavirin has been considered standard-of-care treatment for chronic hepatitis C genotype 1 up to 2011. The first generation of protease inhibitors, boceprevir and telaprevir, have been approved for clinical use in Europe and USA since 2011. Therefore, national guidelines for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 have been updated to include new and more efficient therapeutic options. Croatian guidelines are based on the results of registration clinical trials for boceprevir and telaprevir, national guidelines of several EU countries (United Kingdom, Sweden, Germany, France and Italy), EASL and AASLD recommendations, as well as on the results of chronic hepatitis C genotype 1 treatment with dual therapy at the national level. The Croatian guidelines include recommendations for treatment-naïve and treatment-experienced patients (based on the type of virologic response to the first-line treatment). In treatment-naïve patients with mild fibrosis and favorable predictors of treatment outcome, dual therapy is the recommended treatment option. In treatment-naïve patients with advanced fibrosis (F3 and F4) as well as in patients with moderate fibrosis (F2) and unfavorable predictors of treatment outcome (age >40 years, non-CC IL-28B genotype, non-RVR), triple therapy is recommended. Triple therapy is also recommended for relapsers (irrespective of fibrosis stage) and partial responders with advanced fibrosis (F3 and F4). Lead-in treatment strategy during triple therapy is recommended for null-responders.

**Key words:** chronic hepatitis C, genotype 1, treatment, boceprevir, telaprevir

## LIJEČENJE BOLESNIKA S KRONIČNIM HEPATITISOM C GENOTIPA 2, 3, 4, 5 i 6

IRENA HRSTIĆ i RAJKO OSTOJIĆ<sup>1</sup>

*Opća bolnica Pula, Djelatnost za unutarnje bolesti, Odjel gastroenterologije, Pula i  
<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti,  
Zavod za gastroenterologiju, Zagreb, Hrvatska*

U Republici Hrvatskoj infekcija ne-1 genotipom registrirana je u 41,2 % bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Od posljednjih smjernica za liječenje ove skupine bolesnika iz 2009. godine malo je novosti. Aktualnom terapijom trajni virološki odgovor postiže se u 43-85 % ne-1 KHC bolesnika. Najniži postotak postiže se u bolesnika s infekcijom genotipovima 3 i 4. Posljedično tome preporuča se prilagođavanje dužine liječenja, ali i doze RBV odnosno individualizacija terapije ovisno o pojedinim parametrima. Najvjerodostojniji prediktivni faktori trajnog virološkog odgovora jesu: brzi virološki odgovor, bazalna viremija, indeks tjelesne mase, inzulinska rezistencija, metabolički sindrom, stadij fibroze/ciroza i životna dob. Nedavno objavljeni rezultati studije PROPHECY potvrđuju da određivanje brzog virološkog odgovora ima pozitivnu prediktivnu vrijednost za procjenu učinka liječenja i u ne-1 KHC bolesnika. Potencijalnu korist od skraćivanja liječenja (<24 tjedna), ali uz uvjet doziranja ribavirina prema tjelesnoj težini mogu imati samo bolesnici s genotip 2 i 3 infekcijom koji su postigli brzi virološki odgovor i imaju prisutne povoljne bazalne parametre. Dokazi o produženom liječenju (>24 tjedna) nisu jednoznačni i eventualno se može razmišljati u bolesnika s nepovoljnim bazalnim parametrima koji su postigli odgođeni virološki odgovor i koji su CC homozigoti za IL28B. S obzirom na nezadovoljavajući učinak aktualnog protokola liječenja za bolesnike s ne-1 genotip kroničnim hepatitisom C očekujemo na tom području intenzivnija istraživanja.

**Ključne riječi:** hepatitis C, genotip, rani virološki odgovor, IL28B

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Irena Hrstić, dr. med.  
Odjel gastroenterologije  
Djelatnost za unutarnje bolesti  
Aldo Negri 6  
52100 Pula, Hrvatska  
E-pošta: irena.hrstic@gmail.com

### UVOD

Od ukupnog broja bolesnika inficiranih hepatitis C virusom (HCV) u svijetu, oko 35 % ih ima infekciju ne-1 genotipom (G) odnosno G2, G3, G4, G5 ili G6 (1). Prema 10-godišnjoj retrospektivnoj analizi četiri regije u Republici Hrvatskoj infekcija ne-1 G registrirana je u 41,2 % bolesnika s kroničnim hepatitisom C (KHC): G2 u 2,2 %; G3 u 35,6 %, G4 u 3,4 % bolesnika, dok G5 i G6 nisu zabilježeni u ispitivanoj populaciji (2).

Od posljednjih objavljenih smjernica za liječenje bolesnika s KHC, u Hrvatskoj (2009. godine), ali i u svijetu (EASL 2011, AASLD 2009), malo je novosti za skupinu bolesnika ne-1 G.

U novootkrivenih bolesnika inficiranih jednim od navedenih ne-1 G standard liječenja i danas ostaje kombinacija pegiliranog interferona alfa (PEG IFN- $\alpha$ ) i ribavirina (RBV) (3-5). Uspoređujući postignuti trajan virološki odgovor (SVR) ovim protokolom između svih G znatno bolji, ali ne i apsolutno bolji rezultati postižu se u skupini bolesnika s ne-1 G KHC. Kombinirana terapija dovodi do SVR u 75-85 % bolesnika s G2 i G3, u 43-70% s G4 te u 60-85 % s G5 i G6 (6-8). Stoga se KHC bolesnici s ne-1 G infekcijom, posebno s G2 i G3, svrstavaju u skupinu "laganih za liječenje", što možda i nije potpuno ispravno. Dakle, obrativši pozornost na SVR posebno za KHC G3 bolesnike (43-70 %) može se zaključiti da je učinak liječenja nezadovoljavajući. Posljedično tome, mnogi autori ali i recentne EASL smjernice preporučuju prilagođavanje dužine li-

ječenja, ali i doze RBV ovisno o pojedinim parametrima (4). Novija saznanja ukazuju da su najvjerodostojniji prediktivni (pozitivni ili negativni) faktori SVR-a: vrsta brzog virološkog odgovora (RVR, "rapid viral response"), bazalna viremija, indeks tjelesne mase (ITM) >25, prisustvo inzulinske rezistencije ili metaboličkog sindroma, izraženija fibroza ili ciroza te starija životna dob (>40 g.). Nadalje, u kontekstu nepostojanja učinkovitijih protokola liječenja za KHC bolesnike s ne-1 G infekcijom sve se češće preporuča individualni pristup liječenju ovisno o kinetici viremije tijekom terapije, takozvana "response guided therapy" (RGT).

### PREGLED

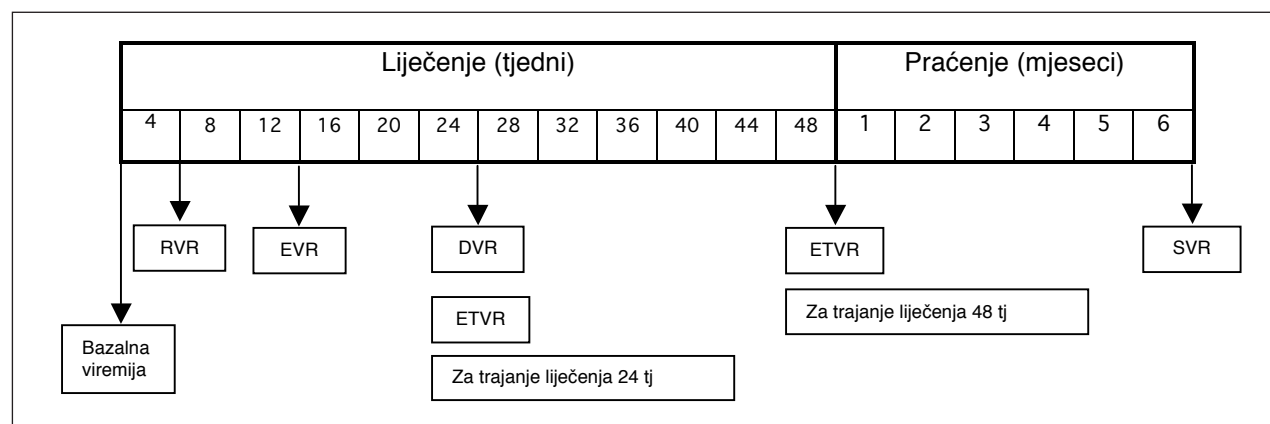
Prva linija liječenja KHC bolesnika s ne-1 G podrazumijeva primjenu jednog od dva pripravka PEG-IFN alfa u obliku potkožne injekcije jedanput tjedno i peroralni RBV svakodnevno, podijeljen u dvije dnevne doze. Doza PEG-IFN-alfa 2a je fiksna i iznosi 180 mcg, dok doza PEG-IFN-alfa 2b ovisi o tjelesnoj težini (TT), 1,5 mcg/kg. Doza RBV ovisi o G. U bolesnika s G4, G5 i G6 daje se ovisno o tjelesnoj težini (15/mg/kg TT), dok je u bolesnika s G2 i G3 fiksna, 800 mg/dan. Standardna dužina liječenja također ovisi o G: 24 tjedna za G2 i G3 te 48 tjedana za G4, G5 i G6.

Sl. 1. pokazuje korištene termine virološkog odgovora ovisno o trenutku mjerenja (v. sl. 1).

### Prilagođavanje dužine liječenja ovisno o kinetici viremije tijekom liječenja i prisutnim prediktivnim parametrima

Najveća iskustva u prilagođavanju dužine liječenja ovisno o virološkom odgovoru tijekom terapije proizlaze iz liječenja G1 KHC, ali brojne tvrdnje primjenjive su i za ne-1 KHC bolesnike. Ferenci i sur. prvi su ukazali da brzina opadanja HCV RNK u serumu tijekom liječenja značajno povećava SVR što se posebno odnosi na vrijednost HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja, tzv. RVR (9). Ovu činjenicu potvrdili su i rezultati studije Virahep u kojoj se naglašava da se sa svakim 1-log<sub>10</sub> sniženjem RVR-a povećava vjerojatnost SVR-a (tablica 1) (10,11). Nedavno su objavljeni rezultati velike studije, PROPHECY (7.163 KHC bolesnika) o svrsihodnosti određivanja RVR kojom je dokazano da RVR ima dobru pozitivnu prediktivnu vrijednost za postizanje SVR (12).

Velika klinička ispitivanja pri izražavanju SVR-a uglavnom smještavaju u skupine ne-1G, posebno G2 i G3 KHC bolesnike, čime se bolesnici s G3 infekcijom nepravedno stavljaju u podređeni položaj s obzirom na dužine liječenja aktualnim protokolom. Meta analiza 8 studija (2275 bolesnika) jasno ukazuje da G2 infekcija u odnosu na G3 ima bolji SVR (74 % vs 69 %) što je još izraženije ukoliko se radi o bolesnicima s bazalnom visokom viremijom, >600.000 IU/mL (75 % G2 vs 58 % G3). Dodatno, bolesnici s G3 i visokom bazalnom viremijom i u slučaju postignutog RVR imaju manji SVR u



Sl. 1. Termini virološkog odgovora ovisno o vremenu određivanja

Tablica 1.

Odnos postignutog SVR-a prema stupnju sniženja viremije nakon 4 tjedna liječenja u bolesnika s G1 KHC (11, prilagođeno)

RVR (log <sub>10</sub> IU/ml)	<1	1 - ≤2	2 - ≤3	3 - ≤4	≥4	nemjerljiv
SVR (%)	13	32	53	74	85	77

usporedbi s G2 bolesnicima (81 % G3 vs 94 % G2). Razlika SVR nakon 24 tjedna liječenja još je veća u bolesnika koji nisu postigli RVR i ide u prilog KHC G2 (62 % G2 vs 46 % G3) (13).

Vrijednost postignutog RVR-a, ali i bazalno prisutnih ko-faktora ne ukazuje samo na bolesnike kojima je potrebno produžiti liječenje već i na one u kojih se isti SVR može postići i skraćivanjem dužine liječenja.

Potencijalna svrsishodnost, ali i sigurnost skraćivanja dužine liječenja za G2 i G3 KHC bolesnike, može se iščitati iz više objavljenih radova: multivarijatna analiza rezultata studije ACCELERATE i NORDynamiC (fiksna doza RBV od 800 mg/dan), Mangiajevog i Dalgardovog randomiziranog istraživanja (RBV ovisno o TT) te Slavenburgove meta analize (14-20). Sumarno se može reći da potencijalnu korist od skraćivanja liječenja (<24 tjedna), ali uz uvjet doziranja RBV prema TT može imati većina G2 te pojedini G3 KHC bolesnici koji su postigli RVR (nemjerljiva HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja) i sa bazalno prisutnim povoljnim prediktivnim faktorima: niska viremija (800.000 IU/mL) samo za G3, dob <40-45 godina, TT <80 kg, ALT >3x iznad normale te odsustvo visoke fibroze (F<3) odnosno odsustvo ciroze. Potrebno je naglasiti da se skraćivanjem dužine liječenja (<24 tjedna) povećava vjerojatnost relapsa nakon prekida liječenja što posebno vrijedi za G3 KHC bolesnike visoke viremije (21). Nije nevažno napomenuti da do sada još uvijek nije dovoljno definirana granica niske/visoke viremije te se u literaturnim podacima spominju vrijednosti od 400.000 do 800.000 IU/mL.

Dosadašnja se iskustva o potrebi produljenja dužine liječenja (na 36 ili 48 tjedana) u G2 i G3 KHC bolesnika temelje na naknadnim re-analizama ranijih istraživanja te iz meta analiza do sada objavljenih rezultata. Nema prospektivnih randomiziranih kliničkih ispitivanja koja ispituju potencijalnu korist za postizanje SVR-a ovisno o RVR, o bazalnim parametrima odnosno prisutnim ko-faktorima. Općenito je stav da se terapija može produžiti na 48 tjedana u G2 i G3 KHC bolesnika koji nisu postigli RVR, ali su postigli DVR te bazalno imaju prisutne negativne prediktivne parametre za postizanje SVR: veća fibroza, viši ITM, prisustvo inzulinske rezistencije, pridruženi metabolički sindrom te steatoza jetre neovisna o G HCV (4,22,23). Iako su aktualna istraživanja o prognostičkoj ulozi IL28B polimorfizma za postizanje SVR-a uglavnom rezervirana za G1 KHC bolesnike, postoje naznake da postoji svrha tog testiranja i u bolesnika s G2 i G3 infekcijom, posebno kao prediktor RVR-a, te se produženje liječenja preporuča samo za IL28B CC homozigote (24-26).

Podaci o individualizaciji liječenja ovisno o RVR u bolesnika s G4 KHC su nedostadni, ali međunarodna skupina stručnjaka preporuča da se tim bolesnicima pristupa kao kod G1 KHC bolesnika (27,28). Za G5 i G6 KHC bolesnike nema zadovoljavajućih podataka u literaturi.

#### *Budućnost terapije ne-1 KHC bolesnika*

Aktualnim protokolom liječenja neizliječeno će ostati 30-60 % ne-1G KHC bolesnika. Re-terapija produženim protokolom za sada je jedina opcija, iako i ona ne daje impresivne rezultate s obzirom da se SVR postiže u samo 19-34 % nonrespondera odnosno u 46 % relapsa (1). U očekivanju smo novijih protokola liječenja s nadom da će postignuti SVR biti minimalno dobar kao i aktualni za G1 KHC bolesnike liječene trojnom terapijom.

Podaci za telaprevir i boceprevir u liječenju ne-1G KHC bolesnika za sada nisu zadovoljavajući i temelje se uglavnom na ispitivanjima *in vitro* ili na maloj skupini bolesnika (29-31). U tijeku su ispitivanja učinku druge linije proteaznih inhibitora (simeprevir, danoprevir, asunaprevir); NS5A inhibitora (daklatasvir); ciklofilinskih inhibitora (alisporivir); NS5B nukleoz(t)idnih inhibitora (mericitabin, PSI-7977, GS-7977) ili njihovih kombinacija (1).

## ZAKLJUČCI

Aktualni protokol liječenja ne-1 G KHC bolesnika prihvaćen posljednjom Hrvatskom konsenzus konferencijom o virusnom hepatitisu i dalje je najučinkovitiji oblik liječenja (3). Predlažu se tek manje modifikacije načina procjene dužine liječenja.

PEG-IFN alfa aplicira se jednom tjedno kao potkožna injekcija: PEG-IFN alfa-2a 180 mcg a PEG-IFN alfa-2b 1.5 mcg/kg TT. Doza RBV ovisi o TT (15 mg/kg) i uzima se peroralno svaki dan podijeljeno u dvije dnevne doze.

*Prijedlog protokola liječenja NAIVNIH KHC bolesnika ovisno o genotipu infekcije, IL28B genotipu, bazalnoj viremiji, stadiju fibroze i kinetici viremije tijekom liječenja*

HCV G2 i G3 (Ishak F <4; METAVIR <3; BEZ negativnih ko-faktora) ovisno o bazalnoj viremiji:

- niska viremija (<600.000 IU/mL) = PEG-IFN i RBV tijekom 16 tjedana ako je postignut RVR (HCV

RNK negativna nakon 4. tjedna liječenja) uz svjesnost činjenice da je mogućnost relapsa veća nego da se liječenje provodi tijekom 24 tjedna. Ako je HCV RNK u 4. tjednu liječenja još uvijek prisutna liječenje se provodi kroz 24 tjedna

- *visoka viremija* (>600.000 IU/ml) = PEG-IFN i RBV tijekom 24 tjedna ako je postignut RVR ili minimalno kompletan rani virološki odgovor (cEVR, HCV RNK negativna nakon 12 tjedana liječenja). Ako nije postignut RVR, a rani virološki odgovor je parcijalan (pEVR, HCV RNK mjerljiva, ali za >2 log manja u odnosu na bazalnu), liječenje produžiti na 48 tjedana, ako je postignut odgođeni virološki odgovor (DVR, HCV RNK negativna nakon 24 tjedna liječenja). To se posebno odnosi na CC homozigote za IL28B. Ako nije postignut ni RVR, ni cEVR ni pEVR niti DVR, liječenje se prekida nakon 24 tjedna liječenja.

*HCV G2 i G3 (Ishak F 1-4 ili METAVIR <3; SA prisutnim jednim ili više negativnih ko-faktora) neovisno o bazalnoj viremiji* = PEG-IFN i RBV tijekom 24 tjedna ako je postignut RVR ili minimalno kompletan rani virološki odgovor (cEVR, HCV RNK negativna nakon 12 tjedana liječenja). Ako nije postignut RVR, ali je postignut pEVR, liječenje produžiti na 48 tjedana uz uvjet da postoji i DVR i CC homozigotnost na IL28B. Ako nije postignut ni RVR, ni cEVR ni pEVR niti DVR, liječenje se prekida nakon 24 tjedna liječenja.

*HCV G2 ili G3 (Ishak F 5-6 ili METAVIR >3) neovisno o bazalnoj viremiji* = PEG-IFN i RBV tijekom 48 tjedana uz postignut cEVR ili pEVR (uz DVR). Ako nema DVR, liječenje se prekida nakon 24 tjedna.

*HCV GENOTIP 4, 5 i 6, neovisno o stadiju fibroze ili bazalnoj viremiji* = PEG-IFN i RBV tijekom 48 tjedana ako je postignut cEVR. Ako je postignut pEVR mora biti postignut DVR, inače se liječenje prekida nakon 24 tjedna.

## L I T E R A T U R A

1. Wartelle-Bladou C, Le Folgoc G, Bourlière M i Lecomte L. Hepatitis C therapy in non-genotype 1 patients: the near future. *J Viral Hepat* 2012; 19: 525-36.
2. Vince A, Išćić-Beš J, Židovec Lepeš S i sur. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Croatia - a 10 year retrospective study of four geographic regions. *Coll Antropol* 2006; 30: 139-43.
3. Ostojić R, Vince A, Hrستیć I i sur. Viral hepatitis. Croatian consensus conference - 2009. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 349-57.

4. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.

5. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL i Seeff LB. AASLD PRACTICE GUIDELINES: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.

6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC i sur. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.

7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR i sur. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.

8. Antaki N, Craxi A, Kamal S i sur. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int* 2010; 30: 342-55.

9. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML i sur. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kDa)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425-33.

10. Hoofnagle JH, Wahed AS, Brown RS, Howell CD, Belle SH. Virahep-C study group. Early changes in hepatitis C virus (HCV) levels in response to peginterferon and ribavirin treatment in patients with chronic HCV genotype 1 infection. *J Infect Dis* 2009; 199: 1112-20.

11. Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Feld JJ. "Easy to treat" genotypes were not created equal: can rapid virological response (RVR) level the playing field? *J Hepatol* 2011; 55: 466-73.

12. Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M i sur. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* 2012; 56: 2039-50.

13. Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S. Metaanalysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 397-404.

14. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR i sur. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124-34.

15. Lagging M, Langeland N, Pedersen C i sur. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology* 2008; 47: 1837-45.

16. Mangia A, Santoro R, Minerva N i sur. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609-17.

17. Dalgard O, Bjřro K, Ring-Larsen H i sur. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008; 47: 35-42.

18. Slavenburg S, Weggelaar I, van Oijen MG, Drenth JP. Optimal length of antiviral therapy in patients with hepatitis C virus genotypes 2 and 3: a meta-analysis. *Antivir Ther* 2009; 14: 1139-48.

19. Mangia A, Minerva N, Bacca D i sur. Determinants of relapse after a short (12 weeks) course of antiviral therapy and re-treatment efficacy of a prolonged course in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2009; 49: 358-63.

20. Mangia A, Bandiera F, Montalto G i sur. Individualized treatment with combination of peg-interferon alpha 2b and ribavirin in patients infected with HCV genotype 3. *J Hepatol* 2010; 53: 1000-5.
21. Di Martino V, Richou C, Cervoni JP i sur. Response-guided peg-interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: meta-analyses of randomized, controlled trials and implications for the future. *Hepatology* 2011; 54: 789-800.
22. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR *et al.*; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
23. Vince A, Duvnjak M. Treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 409-15.
24. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R i sur. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010; 139: 821-7.
25. Sarrazin C, Susser S, Doehring A i sur. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* 2011; 54: 415-21.
26. Moghaddam A, Melum E, Reinton N i sur. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology* 2011; 53: 746-54.
27. Khattab MA, Ferenci P, Hadziyannis SJ i sur. Management of hepatitis C virus genotype 4: recommendations of an international expert panel. *J Hepatol* 2011; 54: 1250-62.
28. Dogan UB, Akin MS i Yalaki S. Sustained virological response based on the week 4 response in hepatitis C virus genotype 1 patients treated with peginterferons  $\alpha$ -2a and  $\alpha$ -2b, plus ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013 May 15.
29. Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP i sur. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011; 141: 881-9.
30. Silva MO, Treitel M, Graham DJ i sur. Antiviral activity of boceprevir monotherapy in treatment-naive subjects with chronic hepatitis C genotype 2/3. *J Hepatol* 2013 Feb 27. doi:pii: S0168-8278(13)00140-2. 10.1016/j.jhep.2013.02.018.
31. Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V i sur. Activity of telaprevir or in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naive genotype 4 hepatitis C patients. Final results of study C210. *Hepatology* 2010; 52(Suppl.): 719A-720A.

## S U M M A R Y

### TREATMENT OF NON-1 GENOTYPE CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS

I. HRSTIĆ and R. OSTOJIĆ<sup>1</sup>

*Pula General Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Pula and  
<sup>1</sup>Zagreb University Hospital Center, School of Medicine, University of Zagreb,  
Clinical Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Zagreb, Croatia*

Infection with non-1 genotype in Croatia is detected in 41.2% of patients with chronic hepatitis C. Since the last treatment guidelines for hepatitis C patients, little has been changed. With today's standard of care, sustained viral response can be achieved in 43% to 85% of non-1 CHC patients, which is not satisfactory at all. The lowest cure rate is usually found among patients with genotype 3 and 4 infection. The grouping of genotype 2 and genotype 3 patients to "easy to treat" genotypes was an unfortunate consequence of their underrepresentation in previous large registration clinical trials. Careful re-examination of the data obtained shows clearly enough that patients with genotype 3 infection respond less to treatment than genotype 2 patients. They sometimes behave more like patients with genotype 1 infection. Small progress is found in treatment approach and viral kinetics might be a useful tool for tailoring therapy to improve efficacy. Rapid virologic response is the best parameter to predict success of therapy. For patients who achieve a rapid viral response, consideration of shortened therapy (<24 weeks) may be reasonable although sustained viral response is still slightly higher with 24 weeks of therapy. Nevertheless, the presence of poor prognostic factors (high viral load, advanced fibrosis, obesity, increased age, insulin resistance and liver non-viral steatosis) may discourage a shortened course of therapy. Extending therapy (>24 weeks) in patients who do not achieve a rapid viral response would be beneficial, particularly in patients with genotype 3 infection and poor prognostic factors, but formal recommendation should be confirmed in prospective trials. New data suggest a prognostic role for IL28B polymorphisms mostly in genotype 3 patients not achieving a rapid viral response and these could also be considered for improved tailoring of therapy. In conclusion, new treatments are urgently needed for non-1 genotype chronic hepatitis C patients. So far, telaprevir and boceprevir have failed to show a satisfactory activity in these genotypes. Evaluation of many promising molecules such as second generation of protease inhibitors or NS5B nucleos(t)ide inhibitors, NS5A inhibitors, cyclophilin inhibitors or their combinations with or without pegylated interferon or ribavirin is still in progress.

**Key words:** hepatitis C, genotype, rapid viral response, IL28B

## PRAĆENJE LIJEČENIH I NELIJEČENIH BOLESNIKA S VIRUSNIM HEPATITISOM

VESNA ČOLIĆ-CVRLJE i RAJKO OSTOJIĆ<sup>1</sup>

*Klinička bolnica Merkur, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti i  
<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti,  
Zavod za gastroenterologiju, Zagreb, Hrvatska*

Unatoč razvoju učinkovitih lijekova koji umanjuju nepovoljni ishod akutnih i kroničnih bolesti izazvanih infekcijom virusima hepatitisa B i C te su bolesti i nadalje globalni zdravstveni i socijalno društveni medicinski problem. Danas su na raspolaganju osjetljivi i specifični testovi za HCV i HBV kojima se ne testira opća populacija nego samo rizične skupine. Kod sumnje na infekciju C hepatitisom određuju se antiHCV antitijela, potom HCV RNK kvantitativno i uvodi terapija prema nalazu genotipa, viremiji i prihvaćenim kriterijima. Težina oštećenja jetre i fibroza određuju se biopsijom jetre ili danas češće sveopće prihvaćenim neinvazivnim metodama: uglavnom elastografijom ili serološkim biljezima za fibrozu. Neliječeni HCV bolesnici također se prate do mogućnosti liječenja. Bolesnici s HCV cirozom jetre prate se u smislu detekcije hepatocelularnog karcinoma (HCC), odnosno najčešća su indikacija za ortotopnu transplantaciju jetre. Sva se novorođenčad cijepi protiv virusa hepatitisa B, a rizične se skupine testiraju na HBsAg, antiHBc i antiHBs protutijela. Bolesnicima s pozitivnim HBsAg, HBeAg ili antiHBe, te HBV DNK kvantitativno se određuje HBsAg i HBV DNK, jer su vrijednosti prediktori uspješnog liječenja. Utvrđuje se težina jetrene bolesti i uvodi liječenje interferonom ili analogima nukleoz(t)ida. Terapija peroralnim antivirusnim lijekovima je pretežno doživotna. Bolesnici s HBV cirozom i inaktivni HBsAg nosioci doživotno se prate zbog rane detekcije HCC-a odnosno liječe se prema indikaciji transplantacijom jetre.

**Ključne riječi:** hepatitis C, hepatitis B, pretraživanje, praćenje

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Vesna Čolić-Cvrlje, dr. med.  
Klinika za unutarnje bolesti  
KB "Merkur"  
Zajčeva 19  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: vesnacoliccvrlje@yahoo.com

### HEPATITIS C

Kronična infekcija virusom hepatitisa C (HCV) vodeća je indikacija za transplantaciju jetre u Europi, a povezana je s povećanim rizikom za razvoj hepatocelularnog karcinoma (HCC). Obrada i liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C (KHC), praćenje inficiranih bolesnika kao i ishod bolesti značajno su napredovali unatrag dvadeset godina zahvaljujući novim saznanjima o prirodi bolesti, novim dijagnostičkim postupcima, novo uvedenim terapijama te samoj prevenciji infekcije. U svijetu je s HCV inficirano oko 210 milijuna ljudi odnosno 3 % svjetske populacije (1,2), u zapadnoj Europi 0,4-3 % stanovnika, a češće u zemljama istočne Europe i Srednjeg Istoka (3).

Do devedesetih godina prošlog stoljeća infekcija se uglavnom prenosila transfuzijama derivata krvi, neadekvatnim davanjem intravenske terapije odnosno

uživanjem intravenskih opojnih droga. Uvođenjem visoko osjetljivih metoda dijagnostike prijenos HCV infekcije transfuzijama krvnih derivata praktički je eradiciran. Danas se infekcija rijetko prenosi medicinskim procedurama, uglavnom intravenskom primjenom droga ili lijekova od strane bolesnika, manje akupunkturom ili tetovažom. Također je malen rizik perinatalnog prijenosa kao i seksualnim odnosom (4). Veoma je važno postaviti dijagnozu KHC, jer ta bolest može proći nezapaženo nekoliko desetaka godina pa čak do razvoja ciroze i HCC-a. Bržem razvoju bolesti pogoduje konzumacija alkohola, prisustvo šećerne bolesti, infekcija drugim virusima (npr. HBV, HIV). Takvi bolesnici brže razvijaju cirozu jetre, a u njih se povećava incidencija HCC-a (5,6).

Dijagnoza KHC postavlja se primarno serološkim testiranjem i ne provodi se kao rutinski probir u općoj cijeloj populaciji nego samo u rizičnim skupinama.



U rizičnu skupinu ubrajaju se primaoci derivata krvi i faktora zgrušavanja do 1992. g, zdravstveni radnici, članovi obitelji inficiranih HCV-om, bolesnici na hemodijalizi te uživatelji intravenskih droga. Nakon ubodnog incidenta od anti-HCV pozitivnog bolesnika HCV RNK testira se nakon 4, 12 i 24 tjedana.

Bolesnici s KHC imaju pozitivna anti-HCV protutijela, ali i pozitivnu HCV RNK. U imunosuprimiranih bolesnika anti-HCV protutijela mogu biti negativna uz pozitivnu HCV RNK. U bolesnika sa sumnjom na kronični hepatitis potrebno je ispitati aminotransferaze (AST, ALT) te gama glutamil transpeptidazu (GGT), alkalnu fosfatazu, PV-INR, krvnu sliku, albumine i globuline, UZV jetre. Oko 25-45 % bolesnika s KHC ima uredne aminotransferaze.

Bolesnicima s KHC ne preporuča se zajednički koristiti četkicu za zube, škarice, brijlač, injekcijske igle i slično s drugim osobama. Kod HCV pozitivnih majki preporuča se izbjegavati porođaj carskim rezom, a novorođenčad se testira na HCV RNK 1 i 6 mjeseci postpartalno, a kasnije na HCV antitijela. Majke mogu slobodno dojiti.

U svih oboljelih neophodno je utvrditi i eventualne druge rizične čimbenike: uživanje alkohola, autoimuno oboljenje, bolest štitnjače, steatohepatitis, hemokromatozu.

Kronični hepatitis verificira se i biopsijom jetre kojom se sa sigurnošću određuje upalna aktivnost i fibroza i to sa najčešćim histopatološkim bodovnim sistemima (Scheuer, Ishak, METAVIR)(7). Danas su poznate i neinvazivne metode osobito elastografija kojom se u bolesnika s KHC može ustanoviti fibroza osobito ciroza jetre, a slabije blaži stupnjevi fibroze, te kod ciroze jetre nije potrebno činiti biopsiju (8,9).

Postoje i biokemijski biljezi fibroze koji su u svakodnevnoj upotrebi (APRI test, odnos AST, ALT), alfa-2 makroglobulini i drugi. Kod svih se bolesnika određuje genotip virusa (1 do 6) koji je prediktor za uspješnost terapije.

Danas se veliko značenje pridaje i određivanju polimorfizma gena IL 28 osobito u bolesnika s genotipom 1 koji je povezan s predikcijom za uspješno antivirusno liječenje (10).

U bolesnika s blagim kroničnim hepatitisom a dugotrajnom HCV infekcijom potrebno je pažljivo pratiti sve navedene parametre kako bi se u njih na vrijeme uvela terapija s obzirom na dob bolesnika. Preporuča se obrada neinvazivnim metodama svake 1-2 godine, eventualna prisutnost komorbiditeta te individualno odlučiti o početku terapije. Sve ostale bolesnike s umjerenim i uznapredovalim fibrozom treba odmah liječiti.

Bolesnike s HCV cirozom jetre mora se nadzirati zbog rizika dekompenzacije ili razvoja HCC-a. Alfa fetoprotein je nepouzdan pokazatelj pa potrebno da svakih 3-4 mjeseca bolesnike UZV jetre kontrolira ekspertni dijagnostičar u visokodiferentnom centru zbog izbjegavanja invazivne dijagnostike u slučaju suspektnog nalaza (regeneratorni noduli do 1 cm, ciste, hemangiomi itd.). Tada se reevaluiraju MSCT-om, MR-om. U bolesnika sa cirozom jetre i HCC-om unutar Milanskih kriterija indicirana je transplantacija jetre. U bolesnika sa cirozom Child-A i onih s HCC-om može se pretransplantacijski uvesti dvojnica antivirusna terapija (PEG IFN+RBV). Liječenje antivirusnom terapijom kontraindicirano je kod uznapredovalih bolesti srca, nekontroliranog povišenog tlaka, kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB), nereguliranog dijabetesa, nekontrolirane bolesti štitnjače, dekompenzirane autoimune bolesti jetre, nekontroliranog neuropsihijatrijskog oboljenja, epilepsije, trudnoće.

Sve bolesnike inficirane HCV-om treba cijepiti protiv A i B hepatitis virusa.

#### *Nadziranje liječenih bolesnika*

Cilj terapije je eradicacija HCV infekcije a time i preveniranje progresije bolesti do ciroze i HCC-a. Uspješnost terapije određuje se prisustvom HCV RNK 48 tjedana nakon terapije kod genotipova 1,4,5,6, odnosno 24 tjedna kod genotipova 2 i 3 odnosno postignutim SVR ("sustained viral response", negativna HCV RNK 24 tjedna nakon završetka terapije).

Bolesnicima u kojih je postignut SVR, testira se HCV RNK i aminotransferaze nakon 48 tjedana i potom još nakon godine dana. Ako su nalazi negativni, bolesnike se može smatrati izliječenima. Godinu dana nakon završetka terapije kontroliraju se i hormoni štitnjače. Bolesnici sa cirozom jetre u kojih je postignut SVR moraju se i dalje kontrolirati u smislu razvoja HCC-a ultrazvukom uz alfa-fetoprotein svakih 6 mjeseci (ili čak češće, svaka 4 mjeseca) uz gastrokopsku kontrolu varikoziteta jednjaka svake 1-2 godine.

U bolesnika koji nisu postigli SVR (nonresponderi) može se predvidjeti re-terapija ovisno o genotipu i uzroku neuspješne terapije (prekid zbog komplikacija, prekid nakon negativizacije HCV RNK tokom terapije zbog nekog komorbiditeta, reaktivacija HCV RNK kod genotipa 3 nakon postignutog SVR-a). Takve bolesnike danas treba pratiti zbog moguće trojne terapije koja je danas na dispoziciji. To su inhibitori proteaze telaprevir i boceprevir koji se daju kod genotipa 1, a pokazali su se učinkovitima, kako kod naivnih tako i kod nonrespondera čak i sa cirozom jetre. Uvođenjem novih lijekova definiraju se i novi postulati nadziranja

u okviru nacionalnih ili međunarodnih stručnih konsensusa (11,12).

## HEPATITIS B

Broj inficiranih HBV-om (nosilaca HBsAg-a) unatoč uvođenju obaveznog cijepljenja novorođenčadi u relativno brojnoj populaciji u svijetu iznosi do 400,000.000. Posljedice su različiti oblici kronične bolesti jetre do HCC-a od kojih godišnje umire i do 1,000.000 ljudi (13-16).

Unatoč napretku u liječenju kroničnog hepatitisa B (KHB) oko 10 % bolesnika u Europi mora se podvrgnuti transplantaciji jetre (17). U neliječenih bolesnika s cirozom jetre petogodišnje preživljavanje je tek 15-35 %, a u 5 % bolesnika sa cirozom razvija se HCC (18).

Testiranje na HBV provodi se u osoba rođenih u endemičnim regijama, bolesnika na hemodijalizi, trudnica, obitelji i ukućana inficiranog HBV-om, u slučaju homoseksualnog ili heteroseksualnog odnosa s inficiranim, uživateljima intravenskih droga kao i inficiranim HIV-om. Testiranje se provodi na HBsAg, anti HBe i anti HBs. Infekcija HBV-om ima 5 dinamičkih faza prema kojima se bolesnici prate: u bolesnika koji su inficirani prenatalno ili u ranoj dobi prisutna je "imunotolerantna faza" kad je HBsAg pozitivan s visokom HBV DNK replikacijom i s blažim histološkim promjenama u jetri (19). U drugoj imunoreaktivnoj fazi niže su vrijednosti HBV DNK, većinom je HBeAg pozitivan, povišene su vrijednosti aminotransferaza i uznapredovale histološke promjene jetre s fibrozom. Javlja se nekoliko godina nakon imunotolerantne faze i može završiti serokonverzijom HBeAg-a u antiHBe. Česta je inaktivna faza infekcije HBV-om koja je karakterizirana HBsAg-om i pozitivnim anti HBe, ali niskom ili nedektabilnim vrijednostima HBV DNK. Potrebno je pratiti aminotransferaze svaka 3-4 mjeseca, a HBV DNK u toj fazi mora biti ispod <2.000 IU/mL. Kod porasta aminotransferaza biopsijom jetre utvrđuje se aktivnost bolesti. Spontana serokonverzija javlja se u 3 % slučajeva (20). Takve inaktivne HBsAg nosioce potrebno je doživotno kontrolirati: aminotransferaze svakih 6 mjeseci, HBV DNK jednom godišnje, jer se ipak može razviti kronična bolest jetre ali i HCC (21,22).

Posebna je skupina bolesnika u kojih je došlo do HBeAg konverzije u antiHBe, odnosno skupina u kojoj su zbog "precore" mutacije uvijek anti HBe pozitivni i u kojih je teško razlikovati inaktivne nosioce od onih s progresivnim KHB. Potrebno ih je pratiti godinu dana, aminotransferaze svakih 3-4 mjeseca uz HBV DNK koji često fluktuiraju.

U bolesnika nakon negativizacije HBsAg najčešće su pozitivna anti HBe i anti HBs protutijela a moguća je niska replikacija HBV DNK (23). Ako se do gubitka HBsAg razvila bolest jetre prognoza je uglavnom dobra, a bolesnike s već prisutnom cirozom kontrolira se u smislu razvoja HCC-a. U inficiranih se prate biokemijski testovi aminotransferaze (AST, ALT, GGT), alkalna fosfataza, bilirubin, albumini i globulini, krvna slika, PV-INR, UZV jetre. Osnovna dijagnostika je određivanje HBV DNK, ali je potrebno odrediti i prisustvo HCV, HIV, HDV, HAV. Kod antiHAV negativnih provodi se cijepljenje.

Probir se radi i na ostale eventualne bolesti jetre: autoimuni hepatitis, metaboličke bolesti, steatohepatitis, uživanje alkohola i intravenskih droga.

Kod bolesnika mlađih od 30 godina u imunotolerantnoj fazi s HBeAg-om i normalnim aminotransferazama, pozitivnom HBV DNK s urednim nalazom jetre prate se parametri svakih 3-6 mjeseci. Terapija se uvodi u starijih od 30 godina, ako je prisutna obiteljska anamneza za cirozu ili HCC. U anti HBe pozitivnih bolesnika s normalnom ALT i HBV DNK <2.000 IU/mL prati se ALT svaka 3 mjeseca, a HBV DNK svakih 6-12 mjeseci tijekom 3 godine, odnosno doživotno uz kontrolu biopsije ili nekom neinvazivnom metodom za otkrivanje fibroze jetre.

U bolesnika HBeAg pozitivnih i HBeAg negativnih s ALT 2x viših od normale i pozitivnom HBV DNK >2.000 IU/mL počinje se terapija. Terapija se uvodi i u bolesnika sa cirozom jetre, s HCC-om i dekompenziranom cirozom kod kojih se predviđa transplantacija jetre (24,25).

Nadziranje bolesnika nakon terapije ovisi o terapiji interferonom ili analogima nukleoz(t)ida. Optimalno trajanje terapije KHB peroralnim antivirusnim lijekovima nije ustanovljeno i može trajati nekoliko godina ili doživotno. U bolesnika liječenih pegiliranim interferonom tijekom 48 tjedana očekuje se SVR negativizacijom HBV DNK i mogućnost negativizacije HBsAg. U drugih bolesnika uvode se analogi nukleoz(t)ida od kojih su danas najpotentniji entekavir i tenofovir. Oni se daju i bolesnicima rezistentnim na ostale analoge nukleoz(t)ida.

U bolesnika liječenih analogima nukleoz(t)ida očekuje se konverzija HBeAg u antiHBe uz negativizaciju HBV DNK. Ako se ne postigne taj učinak, terapija se produkuje često i doživotno pogotovo kod bolesnika sa cirozom jetre vodeći računa o spomenutom razvoju rezistencije ili proboja virusa kada može doći do akutne jetrene insuficijencije odnosno dekompenzacije jetre.

Nakon terapije pegiliranim interferonom u bolesnika se prate aminotransferaze i HBV DNK 6 i 12 mjeseci nakon terapije, ali i kontinuirano pogotovo kod serokonverzije HBeAg. HBsAg se kontrolira 12 mjeseci nakon anti HBe serokonverzije iz HBV DNK. Ako su bolesnici postali HBsAg negativni testiraju se na anti HBs protutijela.

Određivanje genotipa HBV (od A do H) postaje sve značajnije jer genotipovi A i D bolje reagiraju na interferon. Genotip A češći je u Europi i Sjevernoj Americi. Veoma je važno odrediti koncentraciju HBsAg kvantifikacijski prije liječenja, jer se pokazalo da je smanjenje koncentracije HBsAg tijekom terapije veoma važni prediktor uspješnog liječenja pegiliranim interferonom.

U bolesnika liječenih analogima nukleoz(t)ida u kojih je došlo do antiHBe serokonverzije i HBV DNK <2.000 IU/mL uz normalan ALT nakon 12 mjeseci terapije kontroliraju se HBsAg i antiHBe svakih 6 mjeseci. Međutim, liječenje se nastavlja u bolesnika s jačom fibrozom ili cirozom neovisno o HBsAg serokonverziji koja se ionako rijetko postiže terapijom analogima nukleoz(t)ida te u bolesnika u kojih se predviđa transplantacija jetre.

Posebna su skupina bolesnici - zdravstveni radnici u kojih se može provesti antivirusna terapija iako ne ispunjavaju sve uvjete zbog izbjegavanja eventualnog prijenosa HBV-a. U većini se zemalja zdravstveni radnici kojima je HBV DNK >2.000 IU/mL liječe entekavirom ili tenofovirom do nedektabilnosti odnosno smanjenja viremije <2.000IU/mL.

U trudnica se terapija potentnim analogima nukleoz(t)ida uvodi u trećem trimestru trudnoće, ako nisu do tada bile liječene. Ako se terapija prekida mora se pratiti zbog mogućeg proboja virusa i aktivacije bolesti.

HBsAg se nalazi u majčinom mlijeku, ali nije apsolutna kontraindikacija za dojenje (26,27).

Testiranje na HBV čini se obavezno u bolesnika prije liječenja kemoterapijom, monoklonalnim antitijelima (infliksimab, rituksimab i sl.), prije transplantacije solidnih organa, transplantacije srži, dugotrajnijom parenteralnom terapijom bilo koje indikacije. Ako su bolesnici HBsAg pozitivni mora se uvesti terapija analogima nukleoz(t)ida i nastavljati 3-6 mjeseci nakon prestanka specifične terapije. Ako su bolesnici HBsAg negativni ali anti HBe pozitivni, testiraju se i na HBV DNA i preporuča se uvesti profilaktičku terapiju zbog mogućnosti reaktivacije HBV-a ili pratiti HBV biljege svaka 3 mjeseca. Sve takve bolesnike negativne na HBV biljege treba prije liječenja cijepiti protiv HBV. Bolesni-

ke koji su primili solidne organe od anti HBe pozitivnih donora a koji nisu bili cijepljeni moraju se pratiti i primjenjivati im profilaksu HBIG-om i analogima nukleoz(t)ida prema usvojenim algoritmima (28-30).

## LITERATURA

1. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Liver Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
2. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29: 74-81.
3. Esteban JL, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48: 148-62.
4. Van der Laar TJW, Matthews GV i sur. Acute hepatitis C in HIV infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010; 24: 1799-1812.
5. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3-8.
6. Thompson CJ, Rogers G, Hewson P i sur. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Asses* 2007; 11: 1-206.
7. Bedossa P. Liver biopsy. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 4-7.
8. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960-74.
9. Castera I, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 49: 1821-27.
10. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P i sur. Genetic variation in IL 28 is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010; 13: 1338-45.
11. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i sur. Realize trial final results: telaprevir-based regimen for genotype 1 hepatitis C virus infection in patients with prior null response, partial responder relaps to peginterferon/ribavirin. 2011 Abstracts of the Interventional Liver Congress EASL.
12. Wedemeyer H, Jensen DM, Godofky E, Mani N, Pawlowsky JM. Recommendations for Standardized Nomenclature and Definitions of Viral Response in Trials of Hepatitis C Virus Investigational Agents. *Hepatology* 2012; 56: 2398-403.
13. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B antigen negative chronic hepatitis B - natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 130-41.
14. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, LOK AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-75.
15. Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 40-7.
16. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.

17. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-29.
18. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-50.
19. Mc Mahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B infection. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 17-21.
20. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M i sur. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002; 36: 543-48.
21. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw Y-F, Lok A. Follow up and indication for liver biopsy in HBeAg -negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 203-12.
22. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E i sur. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg negative chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2008; 15: 434-41.
23. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR i sur. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008; 49: 652-7.
24. Shim JH, Lee HC, Kim KM i sur. Efficacy of entecavir in treatment naive patients with hepatitis B virus related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52: 176-82.
25. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H i sur. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011; 54: 91-100.
26. Rawal BK, Parida S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet* 1991; 337: 364.
27. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008; 15: 37-41.
28. Angelico M, Nardi A, Marianelli T i sur. Hepatitis B core antibody positive donors in liver transplantation and their impact on graft survival: Evidence from the Liver Match cohort study. *J Hepatol* 2013; 58: 715-23.
29. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.
30. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.

## SUMMARY

### MONITORING OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS DURING AND AFTER THERAPY

V. ČOLIĆ-CVRLJE and R. OSTOJIĆ<sup>1</sup>

*Merkur University Hospital, School of Medicine, University of Zagreb, Clinical Department of Internal Medicine and <sup>1</sup>School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb University Hospital Center, Clinical Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Zagreb, Croatia*

Different effective treatments, which are today available for chronic virus hepatitis C and B, reduce the rate of adverse outcomes but HCV and HBV infections are still one of the major health and public medical problems. Screening for HCV and HBV is performed only in high-risk groups with diagnostic tests with high sensitivity and specificity. In HCV antibody positive patients, serum HCV RNA has to be determined by quantitative assay and virus genotype identified. Liver fibrosis is determined by liver biopsy or widely accepted elastography and different serum fibrosis markers. In patients with HCV cirrhosis, HCC has to be detected by expert ultrasound performer or MSCT, MR, and liver transplantation performed according to indications. The current hepatitis B vaccination policy is universal neonatal vaccination. The risk population undergo screening for HBsAg, antiHBc and antiHBs antibodies. The HBsAg, HBeAg and antiHBe positive individuals undergo quantitative testing for HBsAg and HBV DNA. According to the stage of their liver disease, patients are treated with interferon or nucleos(t)ide analogues. The optimal treatment with oral antivirals are entecavir and tenofovir, but the duration of treatment with nucleos(t)ide analogues is generally life-long. In HBV cirrhosis and HBsAg inactive carriers, detection of HCC is essential, and liver transplantation is successfully performed in these patients.

**Key words:** hepatitis C, hepatitis B, screening, monitoring

# LIJEČENJE KRONIČNOG HEPATITISA C U OSOBA ZARAŽENIH VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE

JOSIP BEGOVAC

*Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, Hrvatska*

Liječenje HCV-infekcije u osoba zaraženih HIV-om pruža mogućnost eradikacije virusa tako da je svaka osoba s mjerljivom viremijom kandidat za liječenje. Liječe se koinficirane osobe koje imaju: 1) opetovano povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 2) stupanj fibroze F2 i veći bez obzira na vrijednosti aminotransferaza, i 3) više od 200 limfocita CD4+ u  $\mu$ L krvi. Ne liječe se osobe koje aktivno konzumiraju ilegalne droge, veće količine alkohola i boluju ili su bolovale od teže neuropsihijatrijske bolesti. Preporuča se liječenje kombinacijom pegiliranog interferona i ribavirina prilagođenog tjelesnoj težini (1000 mg/dan za <75 kg te 1200 mg/dan za >75 kg). Primjenjuje se pegilirani interferon (doza za alfa-2a oblik: 180  $\mu$ g supkutano jednom tjedno; doza za alfa2-b oblik: 1,5  $\mu$ g/kg/tjedan). HCV RNK potrebno je odrediti nakon 4 tjedna liječenja, a potom prema potrebi nakon 12, 24, 48 i 72 tjedna. Da bi se evaluirao održani virološki odgovor potrebno je odrediti HCV-RNK 24 tjedna nakon završetka liječenja. Bolesnici koji imaju brzi virusološki odgovor (nedetektabilna razina HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja) liječe se u trajanju od 24 (genotipovi 2 i 3) ili 48 tjedana (genotipovi 1 i 4). Bolesnici koji nemaju brzi odgovor, ali imaju povoljan odgovor nakon 12. i 24. tjedna liječenja, liječe se 48 tjedana. Bolesnicima koji imaju smanjenje viremije <2 logaritma nakon 12 tjedana liječenja ili detektabilnu viremiju u 24. tjednu liječenja preporuča se prekid liječenja. U slučaju infekcije genotipom 1 i stupnjem fibroze 3 i 4 preporuča se liječenje s boceprevirom ili telaprevirom u kombinaciji s ribavirinom i pegiliranim interferonom. U slučaju perzistencije replikacije HCV-a tijekom liječenja potrebno je poštivati odgovarajuće preporuke o prekidu liječenja.

**Ključne riječi:** hepatitis C, virus hepatitisa C, HCV, HIV, koinfekcija, liječenje

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Josip Begovac, dr. med.  
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
Mirogojska 8  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: jbegovac@bfm.hr

## UVOD

Infekcija virusom hepatitisa C (HCV) u osoba zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV) nalazi se u prosjeku u oko 24 % osoba zaraženih HIV-om u Europi (1), a u nas se koinfekcija našla u 15 % bolesnika (2). U koinficiranih bolesnika progresija HCV infekcije prema završnoj fazi jetrene bolesti je brža nego u HCV-monoinficiranih osoba (3, 4). Dekompenzirana ciroza jetre je sve češći uzrok smrti i bolničkog liječenja u osoba koinficiranih virusima HCV i HIV (5-7). Protokih godina objavljeno je više smjernica i preporuka za liječenje koinfekcije virusima HIV i HCV (8-11). No, kako novije informacije brzo pristižu odlučili smo obnoviti naše preporuke (12). Preporučene smjernice u ovom tekstu temelje se na neznatno modificiranom sustavu skorova prema Američkoj udruzi za zarazne bolesti (engl. *Infectious Diseases Society of America*) (tablica 1) (13).

## INDIKACIJA ZA LIJEČENJE

Svim osobama koje su zaražene HIV-om treba učiniti probir na protutijelo na HCV. Osobama koje su pozitivne treba odrediti HCV RNK. Kako postoje osobe zaražene HCV-om koje su negativne na HCV-protutijela, potrebno je odrediti HCV RNK osobama koje imaju opetovano povišene vrijednosti alanin aminotransferaza. Sve osobe koje imaju detektabilnu HCV RNK su kandidati za liječenje infekcije HCV-om. Prije liječenja

Tablica 1.

*Ljestvica dokaza za pojedine preporuke*

Jačina dokaza		Kvaliteta dokaza	
A	Dobra	I	Najmanje jedan randomizirani kontrolirani klinički pokus
B	Osrednja	II	Ostala istraživanja
C	Nedostatna	III	Mišljenje eksperata

potrebno je odrediti količinu HCV RNK i genotip virusa. Koinficirane osobe koje imaju manje od 350 limfocita CD4+ u  $\mu\text{L}$  krvi trebaju prvo liječiti zarazu HIV-om (14,15), a potom HCV-infekciju.

Učinkovitost liječenja infekcije HCV-om može ovisiti o broju limfocita CD4+ (16–18), te bi ga u idealnim uvjetima trebalo započeti kada su oni iznad 350 u  $\mu\text{L}$  krvi. U osoba koje se već dulje vrijeme liječe antiretrovirusnim lijekovima, a imaju limfocite CD4+ između 200 i 350 u  $\mu\text{L}$  krvi, u donošenju odluke o liječenju treba uzeti u obzir duljinu trajanja HCV-infekcije, težinu jetrene bolesti, duljinu supresije HIV-a i klasične prediktore uspješnosti HCV-liječenja poput genotipa i količine viremije. Bolesnike s manje od 200 limfocita CD4+ u  $\mu\text{L}$  krvi ili s manje od 15 % limfocita CD4+ obično ne treba liječiti jer zasad nema puno iskustava i postoji mogućnost da bi virusološki odgovor bio slabiji (18). U toj je situaciji potrebno prvo optimizirati anti-retrovirusno liječenje, a potom liječiti HCV-infekciju.

Zbog nuspojava liječenja interferonom bolesnici koji su ranije imali znake jetrenog zatajenja (ascites, gastrointestinalno krvarenje, encefalopatiju itd.) ne bi se trebali liječiti. Bolesnike s kompenziranom cirozom jetre (Child-Pugh klasa A) treba liječiti. Osobe s težim neuropsihijatrijskim poremećajima u anamnezi se ne liječe kao ni aktivni korisnici droga i alkohola. Bolesnici koji primaju supstitucijsku terapiju metadonom su kandidati za liječenje HCV-infekcije, no treba voditi računa o potrebi modificiranja doze metadona. U idealnim uvjetima liječenje treba biti timsko uključujući psihijatra i stručnjaka za liječenje ovisnosti (19).

U osoba koje ranije nisu liječene antiretrovirusnim lijekovima prvo se liječi kronični hepatitis C ako su limfociti CD4+ veći od 350 u  $\mu\text{L}$  krvi. No ako je viremija istodobno izraženija (npr. više od 50 000 kopija HIV RNK u plazmi), nije jasno treba li prvo antiretrovirusnim liječenjem potisnuti viremiju pa potom liječiti HCV-infekciju.

*Preporuka:* Liječe se osobe koje imaju: 1) opetovano povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 2) stupanj fibroze F2 i veći bez obzira na vrijednosti aminotransferaza, i 3) više od 200 limfocita CD4+ u  $\mu\text{L}$  krvi uz optimalno antiretrovirusno liječenje. Ne liječe se osobe koje aktivno konzumiraju ilegalne droge, veće količine alkohola i boluju ili su bolovale od teže neuropsihijatrijske bolesti.

## DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK PRIJE LIJEČENJA

Histološki pregled jetre omogućava precizniji uvid u oštećenje jetre i omogućava donošenje kratkoročne

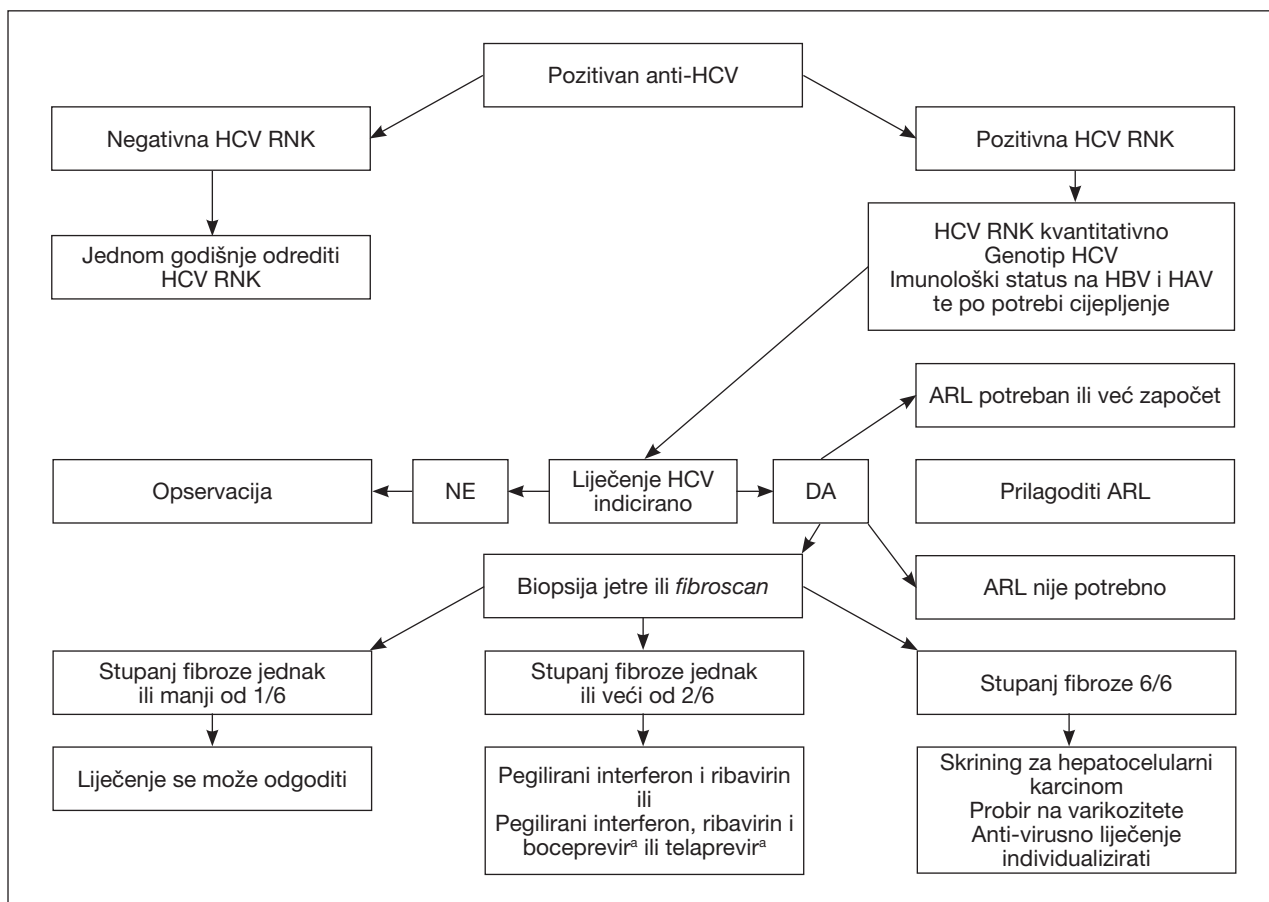
prognoze ciroze. Također isključuje druge mogućnosti oštećenja jetre poput hemokromatoze, alkoholom uzrokovane steatoze, Wilsonove bolesti, autoimunog hepatitisa itd. U osoba koje su istodobno zaražene HIV-om i HCV-om učestalost fibroze je relativno velika (20,21), a glavni njezin prediktor je duljina trajanja infekcije HCV-om (21). U prosjeku će oko 50 % koinficiranih osoba imati cirozu 25 godina nakon izloženosti HCV-u. Biopsija jetre može odgoditi liječenje ako je stupanj fibroze F0 ili F1 u zaraženih genotipovima 1 i 4 (sl. 1). Međutim, tada treba savjetovati ponovljanje biopsije jetre nakon 2 godine na što bolesnik ne mora pristati.

*Preporuka:* Biopsija jetre se načelno preporuča. No, imajući na umu moguću bržu progresiju HCV infekcije u fibrozu u osoba zaraženih HIV-om (22, 23), ako bolesnik ne pristaje na biopsiju jetre, to ga ne bi smjelo isključiti kao kandidata za liječenje (CIII).

Kao alternativu biopsiji jetre treba razmotriti i neinvazivne metode za procjenu jetrene fibroze poput elastometrije (*Fibroscan*) (24–27) i serumskih biokemijskih biljega (20,28–31). Prediktivne vrijednosti tih metoda su osobito dobre u određivanju izostanka fibroze i uznapredovalih oblika fibroze, ali su manje precizne u određivanju intermedijarnih oblika fibroze. Jedna meta analiza nalazi da vrijednost fibroskana manja 7,65 kPa dobro korelira sa skorom fibroze manjim od F2 (METAVIR), a vrijednost veća od 13 kPa dobro korelira sa skorom fibroze F4 ili više (32). U tim bi se situacijama biopsiju jetre moglo izbjeći.

## LIJEČENJE

Liječenje hepatitisa C nudi mogućnost eradikacije HCV-a unutar definiranog vremena liječenja. Budući da je to potencijalna prednost za daljnje zbrinjavanje bolesnika zaraženih HIV-om, liječenje treba uzeti u obzir kod svakog bolesnika, kada je korist veća od rizika. Liječenje treba sagledati u kontekstu brže progresije jetrene fibroze kod HIV/HCV-koinfekcije te boljeg ishoda liječenja HCV-a poboljšanim zbrinjavanjem tih bolesnika. Trenutačna terapija se posebice preporuča bolesnicima s velikom vjerojatnošću postizanja održanog virološkog odgovora (SVR): genotipovi 2 ili 3 te bolesnicima zaraženim genotipom 1, ako je virusno opterećenje nisko (<600 000 jedinica/mL) i/ili ako je prisutan genotip IL28B-CC (33,34). Na temelju 4 osnovne varijable (serumska HCV RNK, genotip HCV, određivanje stadija jetrene fibroze uporabom elastometrije te određivanje genotipa IL28B) nedavno je razvijen Prometejev indeks koji se može koristiti kao kalkulator za predviđanje vjerojatnosti održanog virološkog odgovora tijekom liječenja pegiliranim



Sl. 1. Dijagnostički i terapijski algoritam za osobe zaražene HIV-om i HCV-om ARL, antiretrovirusno liječenje; <sup>a</sup>samo za genotip 1

interferonom i ribavirinom u bolesnika s HIV-HCV koinfekcijom (35). Dostupan je na mrežnom mjestu: (<http://ideasydesarrollo.com/fundacion/prometheu-sindex.php>).

## LIJEČENJE INTERFERONOM I RIBAVIRINOM

Rezultati liječenja u koinficiranih bolesnika lošiji su od liječenja u bolesnika zaraženih samo HCV-om, što su potvrdili rezultati četiri veća (uključeno više od 100 bolesnika) randomizirana klinička pokusa i jedno veće opservacijsko istraživanje (tablica 2) (36–41).

U istraživanju ACTG 5071 su 133 bolesnika randomizirana u dvije skupine: 1) pegilirani interferon alfa-2a 180 µg supkutano jednom tjedno plus ribavirin 600 mg-1g/dan *per os* (N=66); 2) interferon alfa-2a prvo 3x tjedno 6 milijuna iJ supkutano, potom 3x tjedno 3 milijuna iJ plus ribavirin 600 mg-1 g/dan *per os* (N=67) (40). Istraživanje APRICOT (39) je imalo 868 bolesnika randomizirana u 3 skupine: 1) interferon alfa-2a prvo 3x tjedno 3 milijuna iJ supkutano plus ribavirin 800 mg *per os* (N=285); 2) pegilirani interferon

alfa-2a 180 µg supkutano jednom tjedno plus placebo *per os* (N=286) i 3) pegilirani interferon alfa-2a 180 µg supkutano jednom tjedno plus ribavirin 800 mg *per os* (N=289). Istraživanje RIBAVIC (38) je uključilo ukupno 412 bolesnika u Francuskoj i usporedilo liječenje pegiliranim interferonom plus ribavirin i običnim interferonom plus ribavirin. U navedenim istraživanjima je liječenje pegiliranim interferonom bilo obično uspješnije od liječenja klasičnim interferonom (tablica 2). Uspješnost liječenja pegiliranim interferonom i ribavirinom za genotip 1 bila je između 14 i 29 %. Razlika u uspješnosti navedenih istraživanja može se djelom tumačiti i razlikom u odustajanju od liječenja. Tako je u istraživanju RIBAVIC (38) 43 % bolesnika u skupini koja se liječila interferonom odustalo od liječenja, a 41 % bolesnika koji su primali pegilirani interferon su prekinuli liječenje. U istraživanju APRICOT (39) je svega 25 % bolesnika koji su primali pegilirani interferon i ribavirin odustalo od liječenja, a 39 % onih koji su primali klasični interferon i ribavirin. U otvorenom komparativnom opservacijskom istraživanju PRESCO (37) usporedila se duljina liječenja u trajanju od 48 tjedana nasuprot liječenju od 72 tjedna za genotipove 1 i 4 te 24 tjedna nasuprot liječenju od 48 tjedana za genotipove 2 i 3. Ukupna uspješnost liječe-

Tablica 2.

Uspješnost liječenja (postotak bolesnika s manje od 50 IU/ml HCV RNK) HCV/HIV koinficiranih bolesnika 24 tjedna od završetka liječenja. Osim ako nije drugačije navedeno, bolesnici su liječeni 48 tjedana. Prikazani su rezultati namjeravane analize (engl. intention to treat).

Istraživanje (referenca)	Liječenje	N	uspjeh liječenje (%) 24 tjedna od završetka liječenja		
			svi genotipovi	genotip 1	genotipovi koji nisu 1
Chung i sur. (40)	peg-IFN-2a + RBV	66	27	14	73
	IFN + RBV	67	12	6	33
Torriani i sur. (39)	peg-IFN-2a + RBV	289	40	29	62 <sup>a</sup>
	IFN + RBV	285	12	7	20 <sup>a</sup>
	peg-IFN-2a	286	37	14	36 <sup>a</sup>
Carret i sur. (38)	peg-IFN-2b + RBV	205	27	17 <sup>b</sup>	44 <sup>a</sup>
	IFN + RBV	207	19	6 <sup>b</sup>	43 <sup>a</sup>
Cargnel i sur. (41)	peg-IFN-2b + RBV	69	22	11 <sup>b</sup>	34 <sup>a</sup>
	peg-IFN-2b	66	9	9 <sup>b</sup>	9 <sup>a</sup>
Crespo i sur. (36)	peg-IFN-2b + RBV <sup>c</sup>	60	55	45	71 <sup>a</sup>
	IFN + RBV <sup>c</sup>	61	26	14	43 <sup>a</sup>
Nunez i sur. (37)	peg-IFN-2a + RBV <sup>d</sup>	258	NP	31 <sup>b</sup>	67 <sup>a</sup>
	peg-IFN-2a + RBV <sup>e</sup>	101	NP	53 <sup>b</sup>	82 <sup>a</sup>

peg-IFN=pegilirani interferon, IFN=interferon; RBV=ribavirin; NP=nije prikazano

<sup>a</sup>genotipovi 2 i 3

<sup>b</sup>genotipovi 1 i 4

<sup>c</sup> genotipovi 1 i 4 su se liječili 48 tjedana, a genotipovi 2 i 3 ukupno 24 tjedna.

<sup>d</sup> kraće liječenje: genotip 1 ili 4, 48 tjedana (n=192); genotip 2 ili 3, 24 tjedna (n=96).

<sup>e</sup> dulje liječenje: genotip 1 ili 4, 72 tjedana (n=45); genotip 2 ili 3, 48 tjedana (n=56).

nja se pokazala najvećom do sada (50%). Bolesnici su primali pegilirani interferon alfa-2a i ribavirin prilagođen tjelesnoj težini (1000 mg/dan za <75 kg te 1200 mg/dan za >75 kg).

Jedno istraživanje je usporedilo pegilirani interferon alfa-2a i pegilirani interferon alfa-2b u liječenju HIV/HCV koinficiranih bolesnika uz ribavirin prilagođen tjelesnoj težini (42). Iako su pojedini postoci uspješnosti liječenja bili veći kod pegiliranog interferona alfa-2a nije bilo statistički značajne razlike u uspješnosti (42).

**Preporuka:** Preporuča se liječenje kombinacijom pegiliranog interferona i ribavirina prilagođenog tjelesnoj težini (1000 mg/dan za <75 kg te 1200 mg/dan za >75 kg) (AI). Primjenjuje se pegilirani interferon (doza za alfa-2a oblik: 180 µg supkutano jednom tjedno; doza za alfa2-b oblik: 1.5 µg/kg/tjedan).

#### LIJEČENJE INTERFERONOM, RIBAVIRINOM I IZRAVNIM ANTIVIRUSNIM LIJEKOVIMA

Tijekom 2011. g. odobrena su za primjenu dva inhibitora proteaze HCV-a za primjenu u liječenju bolesnika s hepatitisom C zaraženih HCV genotipom 1. Prema rezultatima randomiziranih kliničkih pokusa u bolesnika samo zaraženih HCV-om očekujemo SVR u 75

% bolesnika koji prethodno nisu liječeni (43,44) i SVR iznad 60% u onih koji su prethodno liječeni (45,46).

Nekoliko je preliminarnih istraživanja ukazalo na uspješnost liječenja pegiliranim interferonom, ribavirinom, boceprevirom i telaprevirom u osoba koje su koinficirane virusima hepatitisa C i HIV-om (47-50). Indikacija za primjenu antivirusnih lijekova u liječenju hepatitisa C prikazana je na tablici 3.

Za bolesnike s infekcijom HCV-a genotipa 1, telaprevir se može dodati standardnom liječenju pegiliranom interferonu/ribavirinu tijekom prvih 12 tjedana liječenja (750 mg *per os* svakih 8 sati) (sl. 2). U slučaju uspješnog odgovora na liječenje u 4. tjednu (HCV RNK <1000 IU/mL), telaprevir treba nastaviti do 12. tjedna. Ako je razina HCV RNK u 12. tjednu još uvijek <1000 IU/mL, dvojnu terapiju s pegiliranim interferonom/ribavirinom treba nastaviti sve do 24. tjedna. Ako je razina HCV RNK nedetektabilna u 24. tjednu, dvojnu terapiju pegiliranim interferonom/ribavirinom treba nastaviti i još 24 tjedna čime se trajanje duljine liječenja produžuje na ukupno 48 tjedana (sl. 2). Zbog međusobnih interakcija lijekova, telaprevir se prema sadašnjim spoznajama može koristiti u kombinaciji s raltegravirom, rilpivirinom, etravirinom i efavirenzom (s efavirenzom doza telaprevira treba biti 1125 mg svakih 8 sati) i atazanavirom (potpomognut niskim dozama ritonavira) s tenofovirom ili abakavirom ili emtricitabinom ili



Tablica 3.

Preporuke za liječenje hepatitisa C uzrokovanog genotipom 1 u osoba zaraženih HIV-om u odnosu na stupanj fibroze i prethodni odgovor liječenja. Trojna terapija podrazumijeva primjenu pegiliranog interferona, ribavirina te ili boceprevira ili telaprevira.

Stupanj fibroze	Prethodni odgovor na liječenje		
	Ranije nije liječen	Relaps bolesti <sup>a</sup>	Nije bilo odgovora na liječenje <sup>b</sup>
F0/F1	Odgoditi	Odgoditi	Odgoditi
F2	Individualni pristup	Individualni pristup	Individualni pristup
F3/F4	Liječenje s tri lijeka	Liječenje s tri lijeka	Liječenje s tri lijeka <sup>c</sup>

Stupanj fibroze se procjenjuje prema algoritmu METAVIR.

<sup>a</sup>Nemjerljiva količina HCV-RNK neposredno nakon liječenja, ponovna pojava HCV-RNK 24 tjedna nakon završetka liječenja

<sup>b</sup>Smanjenje viremije za manje od 2log10 nakon 12 tjedana liječenja; Smanjenje viremije za više od 2log10 nakon 12 tjedana liječenja, ali detektabilna viremija nakon 12 i 14 tjedna liječenja

<sup>c</sup>Individualna procjena kod fibroze stupnja 4 ako je bolest kompenzirana. Provoditi liječenje u specijaliziranim centrima

lamivudinom. Interakcije se mogu provjeriti na mrežnoj stranici [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org).

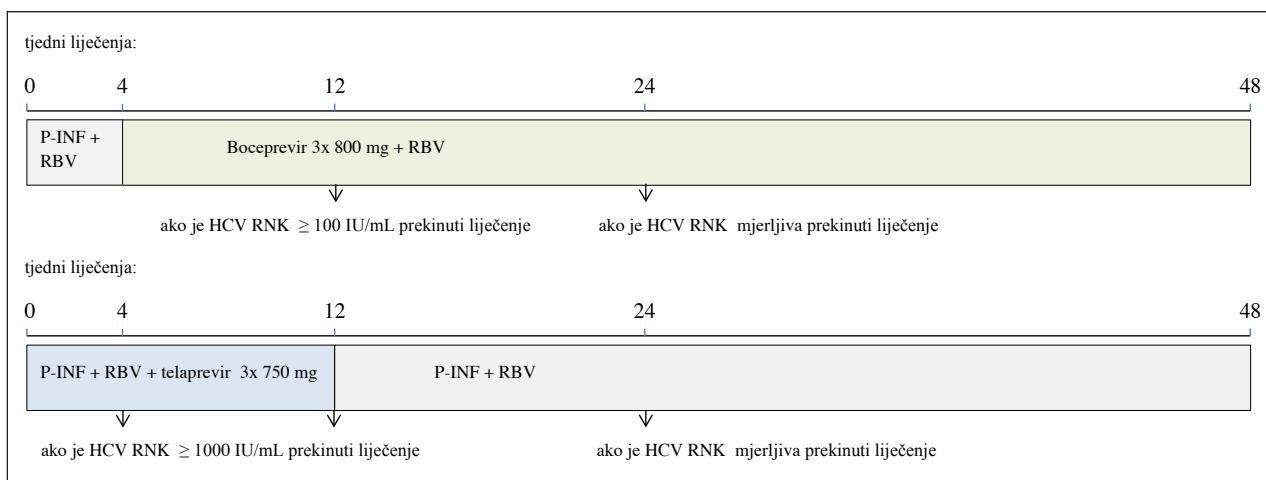
Boceprevir se može dodati pegiliranom interferonu i ribavirinu nakon 4 tjedna liječenja pegiliranim interferonom i ribavirinom (sl. 2). Liječenje se smatra nesvrshodnim ako je HCV RNK > 100 IU/mL u 12. tjednu liječenja ili ako postoji detektabilna HCV-RNK u 24. tjednu liječenja. U tom slučaju treba prekinuti kompletnu HCV-terapiju; radi se o nedostatnom virusološkom odgovoru s velikim rizikom razvoja rezistencije prema bocepreviru. Ukupno liječenje boceprevirom treba trajati 44 tjedana. Zbog mogućih interakcija s antiretrovirusnim lijekovima trenutno smatramo da se boceprevir može primijeniti zajedno s raltegravinom ili etravirinom u kombinaciji s tenofovirom ili abakavirom i lamivudinom ili emtricitabinom (vidi [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)).

**Preporuka:** Za osobe zaražene HIV-om i genotipom 1 virusa hepatitisa C preporuča se liječenje kombinaci-

jom pegiliranog interferona, ribavirina (1000 mg/dan za <75 kg te 1200 mg/dan za >75 kg) i telaprevira ili boceprevira (BII). Primjenjuje se pegilirani interferon (doza za alfa-2a oblik: 180 µg supkutano jednom tjedno; doza za alfa-2-b oblik: 1,5 µg/kg/tjedan) tijekom 48 tjedana. Telaprevir se primjenjuje u dozi 3 x 750 mg tijekom prvih 12 tjedana liječenja. Boceprevir se primjenjuje nakon 4 tjedna liječenja pegiliranim interferonom i ribavirinom u dozi 3x 800 mg *per os*, ukupno 44 tjedna. Indikacija za liječenje i kriteriji prestanka liječenja su prikazani u tablici 3 i sl. 2.

### PRAĆENJE I DULJINA LIJEČENJA INFEKCIJE HCV-OM

Gotovo svi bolesnici koji eradiciraju HCV imaju dobar virusološki odgovor nakon 12 tjedana liječenja (34–36). Istraživanja ukazuju da određivanje HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja također ima progno-



Sl. 2. Preporučena primjena telaprevira i boceprevira (samo za genotip 1).

Liječenje treba prekinuti ako u bilo kojem trenutku imamo povećanje HCV RNK za 10x nakon prethodnog smanjenja viremije.

P-INF, pegilirani interferon; RBV, ribavirin.

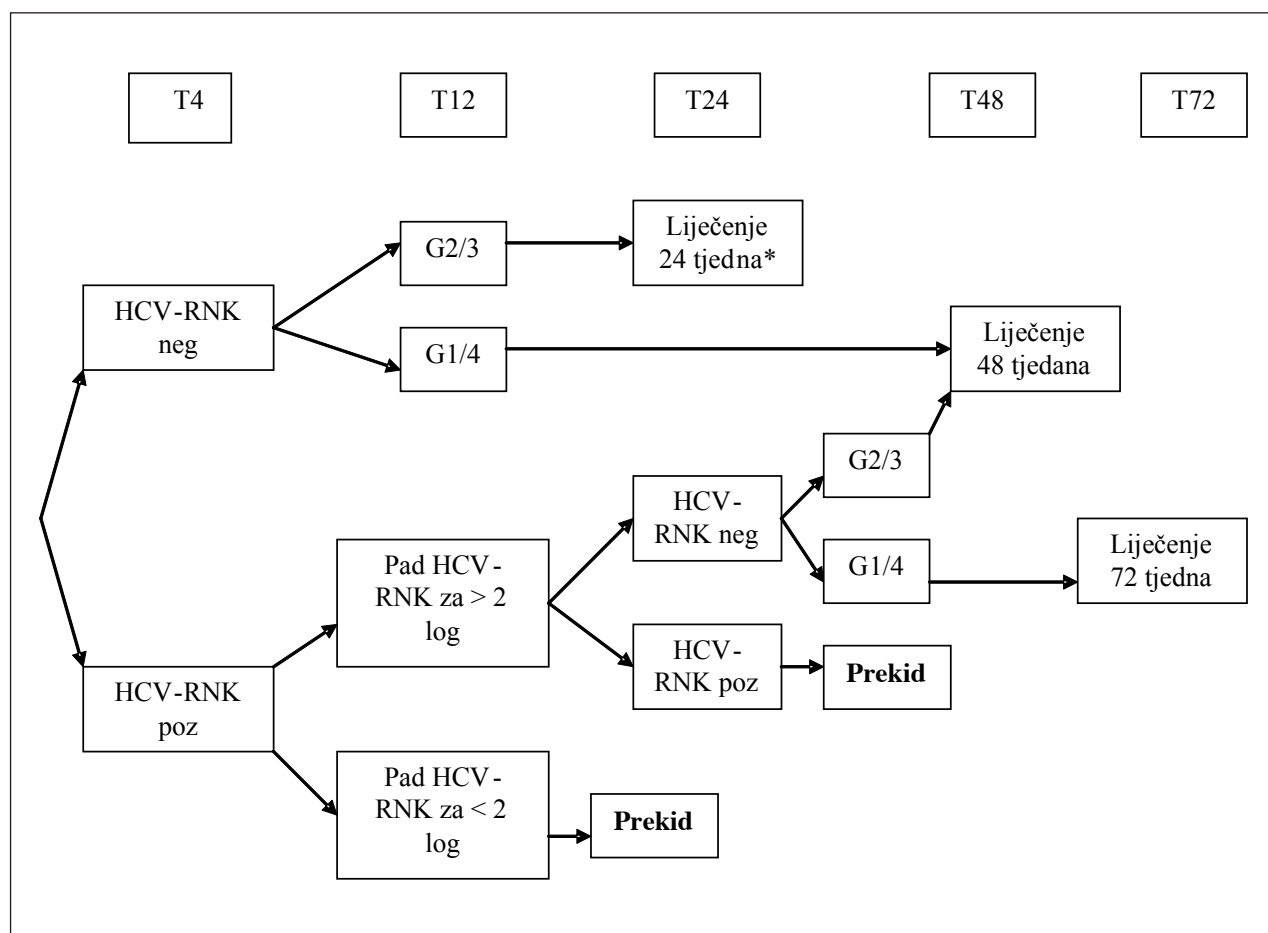
stičko značenje (51, 52). Prema tome rano određivanje HCV-RNK u serumu (nakon 4 tjedna) omogućava identifikaciju bolesnika kojima će produljeno liječenje koristiti. Istraživanja pokazuju da osobe koje imaju smanjenje viremije za 100x ili nemjerljivu količinu HCV RNK nakon 12 tjedana liječenja imaju šansu za dugotrajni održani odgovor (engl. *sustained response*) (38-40). HCV-RNK treba odrediti nakon 4 tjedna liječenja, potom prema potrebi nakon 12, 24, 48 i 72 tjedana. Da bi se evaluiralo održani odgovor potrebno je odrediti HCV RNK 24 tjedna po završetku liječenja. Kod primjene boceprevira i telaprevira treba poštivati preporuke o prekidu liječenja (sl. 2).

*Preporuka:* Algoritam dijagnostičkog i terapijskog pristupa sažet je na slikama 1, 2 i 3. Bolesnici koji imaju brzi virusološki odgovor (nedetektabilna razina HCV RNK nakon 4 tjedana liječenja) liječe se u trajanju od 24 (genotipovi 2 i 3) ili 48 tjedana (genotipovi 1 i 4). Bolesnici koji nemaju brzi odgovor, ali imaju povoljan odgovor nakon 12 i 24 tjedna liječenja, liječe se 48 tjedana, ali u slučaju genotipova 1 ili 4 dolazi u obzir i liječenje u trajanju 72 tjedana (sl. 3.). Bolesnicima koji

imaju smanjenje viremije  $<2$  logaritma nakon 12 tjedana liječenja ili detektabilnu viremiju u 24. tjednu liječenja preporuča se prekid liječenja.

### TOKSIČNOST ZBOG MEĐUDJELOVANJA ANTIRETROVIRUSNIH I ANTI-HCV LIJEKOVA

Anemija je česta nuspojava ribavirina tako da je potreban oprez u bolesnika koji istodobno primaju zidovudin. Bolesnici koji su anemični zbog primjene zidovudina ne bi smjeli primati ribavirin. Kako su opisani slučajevi teške laktične acidoze i pankreatitisa pri primjeni ribavirina i didanozina, ne preporuča se primjena didanozina. Opisani su, ali znatno rjeđe, slučajevi laktične acidoze pri istodobnoj primjeni ribavirina i stavudina. Ako je neizbježno da bolesnici primaju didanozin ili stavudin s ribavirinom, tada je potrebno monitorirati kliničke simptome laktacidemije (bolovi u trbuhu, vrućica, mučnina, povraćanje) i pankreatitisa i redovito određivati amilaze i laktate u krvi. Opisani su slučajevi zatajenja jetre u bolesnika s cirozom jetre



Sl. 3. Preporučeno praćenje i duljina liječenja hepatitisa C (HCV) u HCV/HIV koinficiranih bolesnika.

T, tjedan; neg, negativan; poz, pozitivan; G, genotip.

\*U bolesnika s niskom početnom viremijom i minimalnom jetrenom fibrozom.

koji su primali didanozin i ribavirin. Nadalje, pojedine opservacije ukazuju da ribavirin može uzrokovati lipoatrofiju, prema tome treba izbjegavati antiretrovirusne lijekove koji češće uzrokuju lipoatrofiju. Efavirenz uzrokuje disforiju tako da je potreban oprez kod istodobne primjene interferona zbog preklapajućih neuropsihijatrijskih nuspojava. Kada se daje abakavir važno je da se primijeni doza ribavirina koja je prilagođena tjelesnoj težini, naime kod nižih doza ribavirina uspjeh liječenja HCV-infekcije je bio značajno lošiji (53, 54).

Nuspojave tijekom primjene boceprevira i telaprevira su relativno česte i ograničavajući čimbenik liječenja. Tijekom liječenja koinficiranih bolesnika do prekida najmanje jednog lijeka došlo je u do 20 % bolesnika. Glavne nuspojave telaprevira su anemija, osip i osjećaj opće slabosti, a boceprevira anemija, opća slabost i promjena okusa (disgeuzija).

## NOVIJE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

Trenutno se intenzivno istražuju različite nove mogućnosti liječenja hepatitisa C i za očekivati je niz novih opcija u bliskoj budućnosti. Terapija bez primjene interferona također postaje realnost. Noviji izravni antivirusni lijekovi mogu biti: 1) inhibitori proteaze NS3/4A (boceprevir, telaprevir, simeprevir, danoprevir, vaniprevir, faldaprevir, ABT-450); 2) analozi nukleozida inhibitori polimeraze NS5B (mericitabin, sofosbuvir); 3) nenukleozida (inhibitori polimeraze NS5B); 4) inhibitori proteina NS5A (daclatasvir) i 5) lijekovi koji djeluju na ciljna mjesta domaćina neophodnih za replikaciju HCV-a (miravirsen). U HCV/HIV koinficiranih osoba preliminarni rezultati istraživanja faldaprevira odnosno simeprevira s pegiliranim interferonom i ribavirinom pokazuju izvrsne rezultate (55, 56).

## LITERATURA

1. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J i sur. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis* 2008; 198: 1337-44.
2. Seme K, Poljak M, Begovac J i sur. Low prevalence of hepatitis C virus infection among human immunodeficiency virus type 1-infected individuals from Slovenia and Croatia. *Acta Virol* 2002; 46: 91-4.
3. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008; 22: 1979-91.
4. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS i sur. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 2007; 21: 2209-16.
5. Martin-Carbonero L, Soriano V, Valencia E, Garcia-Samaniego J, Lopez M, Gonzalez-Lahoz J. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 17: 1467-71.
6. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C i sur. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003; 17: 1803-9.
7. Gebo KA, Diener-West M, Moore RD. Hospitalization rates differ by hepatitis C status in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 165-73.
8. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults. Dostupno na URL adresi: <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>. Datum pristupa informaciji: 14. travnja 2013.
9. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M i sur. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21: 1073-89.
10. Brook G, Main J, Nelson M i sur. British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010. *HIV Medicine* 2010; 11: 1-30.
11. Ingiliz P, Rockstroh JK. HIV-HCV co-infection facing HCV protease inhibitor licensing: implications for clinicians. *Liver Int* 2012; 32: 1194-9.
12. Begovac J, Romih V. Liječenje kroničnog hepatitisa C u osoba zaraženih virusom humane imunodeficijencije. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 423-9.
13. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 851-4.
14. Salmon-Ceron D, Lassalle R, Pruvost A i sur. Interferon-ribavirin in association with stavudine has no impact on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 level in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: a CORIST-ANRS HC1 trial. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1295-304.
15. Begovac J. Smjernice za antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika u Hrvatskoj u 2009. godini. *Infektol Glasn* 2008; 28(Suppl 1): 3-20.
16. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R i sur. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. Hepatitis-HIV Spanish Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 585-91.
17. Mauss S, Klinker H, Ulmer A i sur. Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4+ cell count. *Infection* 1998; 26: 16-9.
18. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA i sur. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 36-49.
19. Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology* 2001; 34: 188-93.

20. Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM i sur. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-92.
21. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M i sur. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004; 18: 1-12.
22. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V i sur. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
23. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F i sur. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 491-8.
24. Saito H, Tada S, Nakamoto N i sur. Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2004; 29: 97-103.
25. Ziolk M, Handra-Luca A, Kettaneh A i sur. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54.
26. Castera L, Vergniol J, Foucher J i sur. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-50.
27. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A i sur. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 175-9.
28. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F i sur. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 721-5.
29. Patel K, Gordon SC, Jacobson I i sur. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 41: 935-42.
30. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R i sur. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005; 43: 78-84.
31. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N i sur. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-25.
32. Friedrich-Rust M, Ong M. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960-74.
33. Pineda JA, Caruz A, Rivero A i sur. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 788-95.
34. Abu Dayyeh BK, Gupta N, Sherman KE i sur. IL28B Alleles Exert an Additive Dose Effect When Applied to HCV-HIV Coinfected Persons Undergoing Peginterferon and Ribavirin Therapy. *PLoS ONE* 2011; 6: e25753.
35. Medrano J, Neukam K, Rallón N i sur. Modeling the probability of sustained virological response to therapy with pegylated interferon plus ribavirin in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1209-16.
36. Crespo M, Sauleda S, Esteban JI i sur. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting patients. *J Viral Hepat* 2007; 14: 228-38.
37. Nunez M, Miralles C, Berdun MA i sur. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 972-82.
38. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S i sur. Pegylated interferon alpha-2b vs standard interferon alpha-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839-48.
39. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK i sur. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50.
40. Chung RT, Andersen J, Volberding P i sur. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-9.
41. Cargnel A, Angeli E, Mainini A i sur. Open, randomized, multicentre italian trial on PEG-IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting patients on HAART. *Antivir Ther* 2005; 10: 309-17.
42. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J i sur. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 2009; 49: 22-31.
43. Poordad F, McCone J, Jr, Bacon BR i sur. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-206.
44. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G i sur. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.
45. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E i sur. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-17.
46. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i sur. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-28.
47. Mallolas J, Pol S, Rivero A i sur. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: end of treatment (week 48) interim results. Program and abstracts of the 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 18-22, 2012; Barcelona, Spain. Abstract 50.
48. Sulkowski MS, Sherman KE, Soriano V i sur. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in HCV/HIV co-infected patients: SVR24 final study results. Program and abstracts of the 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 9-13, 2012; Boston, Massachusetts. Abstract 54.
49. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C i sur. High Early Virological Response with Telaprevir-Pegylated-Interferon-Ribavirin in Treatment-experienced Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients: ANRS HC26 Telaprevir Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 36.

50. Poizot-Martin I, Bellissant E, Piroth L i sur. ANRS-HC27 BocepreVIH Interim Analysis: High Early Virologic Response with Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribavirin in Hepatitis C Virus/HIV Co-infected Patients with Previous Failure to Pegylated Interferon + Ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 37.
51. Martin-Carbonero L, Nunez M, Marino A i sur. Undetectable hepatitis C virus RNA at week 4 as predictor of sustained virologic response in HIV patients with chronic hepatitis C. AIDS 2008; 22: 15-21.
52. Crespo M, Esteban JI, Ribera E i sur. Utility of week-4 viral response to tailor treatment duration in hepatitis C virus genotype 3/HIV co-infected patients. AIDS 2007; 21: 477-81.
53. Mira JA, Lopez-Cortes LF, Barreiro P i sur. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 1365-73.
54. Laufer N, Laguno M, Perez I i sur. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. Antivir Ther 2008; 13: 953-7.
55. Dieterich D, Rockstroh J, Orkin C i sur. Simeprevir with pegylated interferon/ribavirin in patients co-infected with chronic hepatitis C and HIV-1: week-24 interim analysis of the TMC435-C212 study. Program and abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2013; Atlanta, Georgia. Abstract 154LB.
56. Dieterich D, Soriano V, Nelson M i sur. STARTVerso 4: high rates of early virologic response in hepatitis C virus genotype 1/HIV co-infected patients treated with faldaprevir + pegylated interferon and ribavirin. Program and abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2013; Atlanta, Georgia. Abstract 40LB.

## S U M M A R Y

### TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTED PATIENTS

J. BEGOVAC

*Dr. Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb, Croatia*

Treatment of HCV infection offers the possibility of viral eradication, thus every person with a detectable HCV viral load is a candidate for treatment. Treatment is recommended to all HCV/HIV co-infected patients with: 1) repeatedly elevated aminotransferase levels; 2) F2 stage of liver fibrosis or higher, regardless of alanine aminotransferase values; and 3) more than 200 CD4+ lymphocytes *per*  $\mu$ L of blood. Treatment with a combination of pegylated interferon and weight-based ribavirin (1000 mg/day if <75 kg and 1200 mg/day if >75 kg) is recommended. Pegylated interferon is used as 180  $\mu$ g for the alfa-2a form and 1.5 mg/kg for the alfa-2b form once weekly subcutaneously. HCV RNA should be measured after 4 weeks of treatment, and later as needed, in weeks 12, 24, 48 or 72. For evaluation of a sustained virologic response, HCV RNA should be measured 24 weeks after the end of treatment. Treatment duration for patients who have a rapid viral response (undetectable levels of HCV RNA after 4 weeks of treatment) is 24 weeks (genotypes 2 and 3) or 48 weeks (genotypes 1 and 4). For patients without a rapid virologic response, but with an adequate response after 12 and 24 weeks, we generally recommend treatment for 48 weeks. Treatment discontinuation is recommended for patients with <2 log viral load decline after 12 weeks or with a detectable viral load after 24 weeks of treatment. In HCV genotype 1 infection and F3 or F4 liver fibrosis, treatment with boceprevir or telaprevir in addition to pegylated interferon and ribavirin is recommended. In case of persistent HCV replication during therapy stopping rules should be applied.

**Key words:** hepatitis C, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, coinfection, treatment

# HEPATITIS C VIRUS I KRONIČNA PROGRESIVNA BOLEST BUBREGA SMJERNICE ZA OTKRIVANJE, PROSUDBU, LIJEČENJE, SPRJEČAVANJE ŠIRENJA INFEKCIJE U JEDINICAMA ZA HEMODIJALIZU, POSTUPAK SA ZARAŽENIM BOLESNICIMA - KANDIDATIMA ZA TRANSPLANTACIJU BUBREGA I POSTUPAK S BOLESNICIMA U KOJIM SE SUMNJA NA BOLEST BUBREGA POVEZANU S HCV INFEKCIJOM

PETAR KES i JASNA SLAVIČEK<sup>1</sup>

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju i <sup>1</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Odjel za dječju nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, Hrvatska*

Infekcije s virusom hepatitisa C (HCV) pripadaju u relativno česte komplikacije kod bolesnika koji se dugotrajno liječe dijalizom. U postupniku su prikazane smjernice za serološku i molekularnu dijagnostiku hepatitisa C u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega, preporuke za liječenje HCV infekcije u tih bolesnika i prevenciju prijenosa HCV u jedinicama za hemodijalizu. U posebnom su poglavlju navedene upute za postupak s bolesnicima koji su inficirani s HCV prije i nakon transplantacije bubrega. U posebnom poglavlju dane su smjernice za liječenje bolesti bubrega koje su posljedica HCV infekcije.

*Ključne riječi:* virus hepatitisa C, kronična progresivna bolest bubrega, postupnik

*Adresa za dopisivanje:* Prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.  
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Kišpatićeva 12  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: kespetar@net.hr

## UVOD

Ubrzo nakon što je utvrđeno da je virus hepatitisa C (HCV) glavni uzročnik non-A i non-B hepatitisa, HCV je prepoznat i kao uzročnik nekih vrsta glomerulonefritisa (GN), a posebno membranoproliferativnog glomerulonefritisa (MPGN). Istraživanja koja su uslijedila pokazala su da je HCV važan uzrok i posljedica kroničnog zatajivanja bubrega (KBB). U bolesnika s KBB, a posebno onih u završnom stadiju bolesti (stadij 5) koji su liječeni hemodijalizom ili pacijenata s presatkom bubrega, HCV infekcije su bitno češće nego u općoj populaciji. Glavni uzroci nepovoljnog epidemiološkog stanja bile su transfuzije krvi (prije nego što je uspostavljen učinkovit probir donora na HCV), nozokomijalni prijenos u jedinicama za hemodijalizu i prijenos infekcije tijekom presađivanja bubrega. Oz-

biljnost problema uočena je i u našoj zemlji zbog čega je 2005. godine održana *Hrvatska konsenzus konferencija o hepatitisu C* na kojoj su donesene preporuke i postupnici za dijagnostiku, liječenje i prevenciju HCV infekcija u općoj populaciji, kao i u posebnim zajednicama (1).

Kao i u općoj populaciji, pojavnost HCV-a u bolesnika s KBB u stadiju 5 koji se liječe hemodijalizom, vrlo je različita i javlja se u rasponu od 1 % do >70 %. Trenutna prevalencija HCV-a je manja od 5 % u većem dijelu sjeverne Europe, oko 10 % u većem dijelu južne Europe i SAD, a između 10 % i 50 % ili čak 70 % u mnogim zemljama u razvoju, uključujući zemlje Azije, Latinske Amerike i Sjeverne Afrike. Važno je istaknuti da je prevalencija HCV vrlo različita u jedinicama za dijalizu u istoj zemlji bez obzira radi li se o razvijenim državama

ili zemljama u razvoju. Prije 5 godina u Hrvatskoj je prevalencija infekcija s HCV u jedinicama za hemodijalizu bila između 1 % i 40 %, a posljednja izvješća upućuju da je u nekim jedinicama za hemodijalizu u SAD-u prevalencija HCV iznad 20 % (2). Najvažniji doprinosni čimbenici u širenju HCV infekcije među dijaliziranim i transplantiranim bolesnicima bili su transfuzije krvi (prije učinkovitog testiranja na HCV) i ukupno vrijeme provedeno na hemodijalizi, dodatni čimbenici rizika uključuju anamnezu transplantacije bubrega, intravensku primjenu lijekova i hemodijalizu u području visoke prevalencije HCV infekcije. Ključne mjere za sprječavanje širenja infekcije u bolesnika s KBB, a posebno onih koji su liječeni hemodijalizom ili transplantacijom bubrega, uključuju testiranje krvi donora na HCV, liječenje bubrežne anemije pomoću lijekova koji stimuliraju eritrocitopoezu (LSE) i strogo provođenje postupaka za sprječavanje nozokomijalnih infekcija (3). U posljednjih 15 godina zahvaljujući prepoznavanju problema i poduzetim mjerama za sprječavanje širenja HCV infekcije u zajednici bolesnika s KBB (poglavito onih koji su liječeni hemodijalizom) i pacijenata s presatkom bubrega, došlo je do bitnog smanjenja incidencije HCV infekcije ne samo u razvijenim zemljama nego i u tranzicijskim zemljama (uključujući Hrvatsku) (4-6). Uglavnom ne postoje podatci o prevalenciji HCV u bolesnika s KBB koji su u stadijima 1 do 3.

Vrlo malo se zna o HCV infekciji u novorođenčadi ili djeci s KBB. Postoji malo stručnih članaka u kojima su opisane temeljne epidemiološke značajke HCV infekcije u djece s KBB (stadij 5) i u bolesnika s transplantatom (7,8). Zbog nedostatka podataka nije moguće napraviti precizne smjernice za HCV i kronične progresivne bolesti bubrega u djece. Pedijatri nefrolozi i drugi liječnici zaduženi za brigu o djeci s KBB trebaju pažljivo procijeniti do koje se mjere trenutne smjernice mogu primijeniti na djecu.

Opservacijska istraživanja pokazala su, nakon prilagodavanja na nuzbolesti, nezavisnu i bitnu povezanost HCV infekcije s lošijim rezultatima preživljenja u skupini zaraženih KBB bolesnika u odnosu na one koji nisu bili zaraženi. Pri tome su od bitnog značenja komplikacije kronične bolesti jetre uzrokovane HCV-om (ciroza i/ili hepatocelularni karcinom), što podjednako vrijedi za KBB bolesnike u stadiju 5, koji su liječeni hemodijalizom, kao i za pacijente s presatkom bubrega. U HCV-RNK pozitivnih pacijenata s presatkom bubrega viša je i incidencija šećerne bolesti nakon transplantacije. Istodobno, vrlo malo se zna o prirodi kronične HCV infekcije i njezinog prognostičkog učinka u ranijim stadijima KBB (stadiji 1-4).

Jedan od bitnih dijagnostičkih postupaka koji ujedno ima i prognostičko značenje u HCV bolesnika je biop-

sija jetre. Taj je postupak i danas, bez obzira na napredak u tehnici izvođenja zahvata, rizičan i moguće su komplikacije, a posebno krvarenje. U bolesnika s KBB sklonost krvarenju zbog oštećene funkcije trombocita, lijekovi s anti-trombocitnim učinkom koji se rabe tijekom hemodijalize i oštećena funkcija hepatocita bitno povećavaju rizik od krvarenja, a kroz to i dvojbu treba li bolesnika s jasnim biljezima HCV infekcije izložiti dodatnom riziku.

Liječenje kronične HCV infekcije u KBB bolesnika nosi niz izazova. Kako se smanjuje glomerularna filtracija (GFR) vrijeme poluživota interferona (IFN) i ribavirina se povećava, što ima za posljedicu manju podnošljivost i potrebu za prilagodbom doze. U bolesnika s transplantatom upotreba IFN-a i imunostimulirajućih lijekova može povećati rizik odbacivanja presatka bubrega.

Osoblje koje u centrima za dijalizu i transplantaciju bubrega radi s HCV bolesnicima izloženo je infekciji, ali je uz pridržavanje preporučenih mjera sigurnosti i sprječavanja nosokomijalnih infekcija mala mogućnost profesionalne infekcije. Prosječna učestalost anti-HCV serokonverzije nakon slučajne perkutane izloženosti HCV-u je 1,5 % (raspon je od 0 % do 7 %) (9). Do prijenosa infekcije rijetko dolazi nakon izlaganja sluznice, neoštećene ili čak oštećene kože HCV inficiranoj krvi. Profilaksa (imunoglobulini ili antivirusni lijekovi poput IFN ili ribavirina) nakon izlaganja se za razliku od HIV-a ne preporuča (10). U nedostatku profilakse nakon izlaganja HCV-u preporuke su usmjerene na rano prepoznavanje HCV infekcije, jer je liječenje antivirusnim lijekovima u ranom stadiju hepatitisa C povezano s vrlo visokim postotkom izlječenja (preko 90 %) (11). Zdravstvene djelatnike koji su bili izloženi HCV infekciji treba pratiti i testirati (minimum su testovi za ALT i EIA i/ili NAT mjesečno tijekom 4 mjeseca nakon izlaganja infekciji) HCV RNK, ALT i anti HCV nakon uboda, te nakon 2 i 8 tjedana (12) kako bi se utvrdilo razvoj hepatitisa C. U slučaju akutne HCV infekcije, zdravstvenog djelatnika treba hitno uputiti specijalistu radi prikladnog zbrinjavanja, a pri tome treba imati u vidu da se akutni hepatitis C može spontano riješiti unutar 3 mjeseca što uključuje pažljivo praćenje (13-16).

### *Smjernica 1: Otkrivanje i procjena HCV u KBB*

#### *Smjernica 1.1 Koje bolesnike s KBB treba testirati na HCV:*

1.1.1 Bolesnike s KBB treba testirati na HCV. (C)

1.1.2 Testiranje na HCV treba provesti u bolesnika koji se liječe kroničnom hemodijalizom (KBB, stadij 5) i u

bolesnika koji su kandidati za transplantaciju bubrega. (A)

### *Smjernica 1.2 Testiranje na HCV za bolesnike na kroničnom programu hemodijalize:*

1.2.1 Bolesnike treba testirati kada započnu liječenje kroničnom hemodijalizom ili kada dođu iz druge ustanove u kojoj su prethodno liječeni hemodijalizom. (A)

- U jedinicama za hemodijalizu s niskom prevalencijom HCV-a treba početno testirati bolesnike s enzimskim imunoesejom (EI) [ako je test pozitivan treba napraviti test nukleinske kiseline (TNK)]. (B)
- U jedinicama za hemodijalizu s visokom prevalencijom HCV-a treba početno testirati bolesnike pomoću TNK. (B)

1.2.2 Bolesnike na hemodijalizi koji su bili negativni na HCV, treba ponovno testirati svakih 6 do 12 mjeseci s EI, a one s visokom prevalencijom svaka 3 mjeseca (B)

1.2.3 Testiranje na HCV s TNK treba učiniti u bolesnika na hemodijalizi s neobjašnjivo povišenom razinom aminotrasferaza. (A)

1.2.4 U slučaju sumnje na nozokomijalni prijenos HCV infekcije u jedinici za hemodijalizu potrebno je pomoću TNK testirati sve bolesnike za koje postoji sumnja da su bili izloženi zarazi. (A)

- Testiranje s HCV RNK treba ponoviti unutar 2 do 12 tjedana u početno HCV RNK negativnih bolesnika. (C)

### *Smjernica 2: Liječenje HCV infekcije u bolesnika s KBB*

#### *Smjernica 2.1 Koje HCV pozitivne bolesnike treba liječiti s antivirusnim lijekovima*

2.1.1 Bolesnike s KBB i HCV infekcijom treba uzeti u obzir za antivirusno liječenje, ali nakon temeljite prosudbe. (C)

2.1.2 Odluka o liječenju treba se temeljiti na mogućoj dobrobiti i riziku terapije, a pri tome treba uzeti u obzir očekivano trajanje života, popratne bolesti i mogućnost transplantacije bubrega. (C)

2.1.3 Kod bolesnika s KBB (s izuzetkom bolesnika koji imaju transplantirani bubreg) koji imaju akutnu infekciju s HCV potrebno je čekati 12 tjedana da dođe do spontanog izlječenja (praćenje pomoću HCV RNK), a ako ne dođe treba početi s antivirusnim liječenjem. (C)

2.1.4 Potrebno je liječiti kandidate za transplantaciju bubrega koji su zaraženi s HCV (vidi smjernicu 4). (C)

2.1.5 Liječenje HCV pozitivnih bolesnika s transplantiranim bubregom uz pomoć INF treba provesti samo ako je dobrobit terapije bitno veća od rizika odbacivanja presatka (npr. u bolesnika s fibrozirajućim kolestatskim hepatitisom) (C).

2.1.6 Treba razmotriti mogućnost antivirusnog liječenja i bolesnika s GN koji je posljedica HCV infekcije (vidi smjernicu 5). (C)

#### *Smjernica 2.2 Stadij KBB i liječenje HCV infekcije*

2.2.1 Bolesnike s KBB u stadijima 1 i 2 koji su zaraženi s HCV treba liječiti kombinacijom pegiliranog IFN (PEG IFN), ribavirinom i boceprevirom ili telaprevirom odnosno kao bolesnike u općoj populaciji. (C). Dozu ribavirina treba dozirati prema toleranciji bolesnika. (C)

2.2.2 Bolesnike s KBB u stadijima 3, 4 i 5 koji još nisu na hemodijalizi, a zaraženi su s HCV *treba liječiti s PEG IFN (monoterapija)*, a dozu lijeka treba prilagoditi preostaloj funkciji bubrega. (C)

2.2.3 Bolesnike s KBB u stadiju 5 koji se liječe kroničnom hemodijalizom, a zaraženi su s HCV, može se provesti liječenje s PEG IFN s dozom koja je preporučena za tu kategoriju bolesnika (monoterapija). (C)

2.2.4 Liječenje HCV pozitivnih bolesnika s transplantiranim bubregom uz *pomoć PEG IFN (monoterapija)* treba provesti samo ako je dobrobit od terapije bitno veća od rizika odbacivanja presatka (vidi smjernicu 2.1.5). (C)

#### *Smjernica 2.3 Praćenje odgovora na liječenje HCV u bolesnika s KBB*

2.3.1 Odgovor na antivirusno liječenje procjenjuje se na temelju održanog virusnog odgovora (SVR), koji se definira kao nestanak HCV RNK 6 mjeseci nakon antivirusne terapije. (C)

2.3.2 Kada je postignut SVR, bolesnika treba testirati na TNK jednom godišnje, kako bi se utvrdilo je li bolesnik ostao nevrećčan. (C). U bolesnika koji se liječe kroničnom hemodijalizom testiranje na TNK treba ponavljati svakih 6 mjeseci. (C)

2.3.3 Sve bolesnike koji su zaraženi HCV-om bez obzira na liječenje ili odgovor na terapiju treba pozorno



pratiti zbog bolesti koje mogu nastati u vezi s HCV infekcijom. (A)

- Bolesnici u kojih je klinički ili histološki utvrđena ciroza treba pažljivo pratiti i svakih 6 mjeseci napraviti potrebne pretrage. (A)
- Bolesnike koji ne boluju od ciroze treba također pratiti i na temelju prosudbe liječnika napraviti potrebne pretrage svakih 12 mjeseci. (C)

### Smjernica 3: Prevencija prijenosa HCV-a u jedinicama za hemodijalizu

Smjernica 3.1 U jedinicama za hemodijalizu moraju se dosljedno provoditi postupci za sprječavanje nozokomijalnih infekcija. (C)

- Izolacija HCV bolesnika nije obavezna mjera (u jedinicama za hemodijalizu s niskom prevalencijom), a posebno ne može biti zamjena za dosljedno provođenje mjera za sprječavanje nozokomijalnih (bolničkih) infekcija. (C)

Smjernica 3.2 Postupci za sprječavanje širenja zaraze trebaju uključivati higijenske mjere predostrožnosti (opće i posebne mjere koje se odnose na postupak s aparatima za hemodijalizu) kojima je zadaća da onemoguće prijenos krvi i tekućine onečišćene zaraženom krvi među bolesnicima i osobljem, izravno ili putem onečišćene opreme ili površina. (A)

- Mjere za sprječavanje nozokomijalnih infekcija trebaju biti sastavni dio postupnika za rad s bolesnicima i opremom u jedinicama za hemodijalizu. (C)

### Smjernica 4: Postupak s bolesnicima koji su inficirani s HCV prije i nakon transplantacije bubrega

#### Smjernica 4.1 Procjena i zbrinjavanje kandidata za transplantaciju bubrega s obzirom na HCV infekciju

4.1.1 Treba učiniti procjenu svih kandidata za transplantaciju bubrega s obzirom na HCV infekciju (vidi algoritam 2). (A)

- U okruženju s niskom prevalencijom, bolesnike treba testirati uz pomoć EI, a one koji su pozitivni treba pratiti uz pomoć TNK. (B)
- U okruženju s visokom prevalencijom početno testiranje treba napraviti s TNK. (B)

4.1.2 HCV infekcija nije kontraindikacija za transplantaciju bubrega. (B)

4.1.3 HCV zaraženim kandidatima za transplantaciju bubrega može se učiniti biopsija jetre prije transplantacije, što nije uvjet za liječenje HCV infekcije niti za kasniju transplantaciju bubrega (ako ne postoji druga kontraindikacija). Umjesto biopsije jetre može se učiniti ultrazvučnu elastografiju (Fibro Scan) (C)

4.1.4 U HCV zaraženih bolesnika s cirozom jetre koja je potvrđena biopsijom i u bolesnika s klinički kompenziranom bolesti jetre treba razmotriti kombiniranu transplantaciju jetre i bubrega. (C)

4.1.5 HCV zaražene kandidate za presađivanje bubrega treba prije transplantacije liječiti s PEG INF (vidi algoritam 2). (C)

4.1.6 Bolesnike na listi čekanja za transplantaciju bubrega treba pažljivo pratiti i testirati na HCV infekciju (vidi algoritam 3). (C)

- Bolesnike koji nikada ranije nisu bili testirani na HCV, treba testirati s EI u okruženju male prevalencije (pozitivne bolesnike treba pratiti testiranjem na TNK) ili s TNK u okruženju visoke prevalencije (pogledajte smjernicu 1.1.1). (C)
- Bolesnike koji su zaraženi s HCV, a ne postoje podatci o ranijoj viremiji, treba na listi za transplantaciju bubrega staviti u status čekanja, do potpune procjene težine njihove jetrene bolesti. (C)
- Bolesnike u kojih je provedeno antivirusno liječenje i postignut SVR (vidi smjernicu 2.3.2) potrebno je jednom godišnje testirati s TNK (C); ako NAT postane pozitivan bolesnika treba na listi za transplantaciju bubrega staviti u status čekanja i cjelovito procijeniti bolest jetre. (C)
- U bolesnika koji su zaraženi s HCV-om i u kojih je ranije napravljena biopsija jetre, a u međuvremenu su odbili antivirusno liječenje ili je ono bilo neuspješno, treba ponoviti biopsiju svakih 3 do 5 godina (ovisno o histološkom nalazu) ili FibroScan dok su na listi čekanja za transplantaciju bubrega. (C)

#### Smjernica 4.2 Upotreba bubrega HCV zaraženih darovatelja

4.2.1 Sve darovatelje bubrega treba testirati na HCV infekciju. (A)

- Predlaže se testiranje s EI i TNK (ako je TNK dostupan). (C)

4.2.2 Transplantaciju bubrega darovatelja koji su zaraženi s HCV treba ograničiti na primatelje s pozitivnim TNK. (C)

#### Smjernica 4.3 Uporaba lijekova za imunosupresiju

4.3.1 U HCV inficiranih primatelja bubrega mogu se u inicijalnom liječenju primijeniti svi uobičajeni imunosupresijski protokoli izuzev OKT3, ATG, ALG.

- U razdoblju održavanja potrebno je smanjivanje imunosupresije kako bi se izbjegle teške i potencijalno sudbonosne infekcije centralnog živčanog sustava, pluća i sepsu. (C)

#### Smjernica 4.4 Zbrinjavanje komplikacija vezanih uz HCV infekciju u primatelja presatka bubrega

4.4.1 Nakon transplantacije bubrega u HCV zaraženih bolesnika potrebno je napraviti procjenu bolesti jetre jednom u 6 do 12 mjeseci. (C)

4.4.2 U HCV zaraženih bolesnika s transplantiranim bubregom u kojih je dobrobit antivirusne terapije jasno veća od rizika (vidi smjernice 2.1.5 i 2.2.4) predlaže se *monoterapija s PEG IFN*. (C)

4.4.3 Nakon transplantacije bubrega treba napraviti probir HCV zaraženih bolesnika na hiperglikemiju. (C)

4.4.4 Nakon transplantacije bubrega HCV zaražene primatelje svakih 3 do 6 mjeseci treba testirati na proteinuriju. (C)

- Bolesnicima s novo stečenom proteinurijom (omjer proteini/kreatinin u urinu >1 ili proteini u 24-satnom urinu veći od 1 g u dva ili više navrata) trebalo bi napraviti biopsiju presatka bubrega i analizirati biopat pomoću svjetlosnog i elektronskog mikroskopa, kao i uz pomoć imunofluorescencije. (C)

4.4.5 Zbog rizika od odbacivanja presatka bubrega, bolesnike s HCV infekcijom i GN koji je povezan s njome, ne bi trebalo liječiti s antivirusnom terapijom koja se temelji na INF, osim ako se ne utvrdi da je dobrobit terapije veća od terapijskog rizika. (C)

#### Smjernica 5: Dijagnoza i liječenje bolesti bubrega koje su vezane uz HCV infekciju

Smjernica 5.1 Bolesnike koji su zaraženi s HCV-om treba barem jednom godišnje ispitati na proteinuriju, hematuriju i procijeniti GF radi dijagnosticiranja bolesti bubrega vezane uz HCV infekciju. (C)

Smjernica 5.2 U HCV inficiranih bolesnika s kliničkim znakovima GN treba napraviti biopsiju bubrega. (C)

Smjernica 5.3 Treba razmotriti antivirusno liječenje u bolesnika s GN (posebno ako se radi o mezangioproliferativnom GN) koji je povezan s HCV prema smjernici 2.2. (C)

- U bolesnika s bolesti bubrega koja je posljedica krioglobulinemije treba razmotriti mogućnost liječenja s imunosupresivnim lijekovima. (C)

#### LITERATURA

1. Vucelić B, Hrštić I, Begovac J i sur. Virusni hepatitis: Hrvatska konsenzus konferencija. Acta Med Croatica 2005; 59: 359-75.
2. Sivapalasingam S, Malak SF, Sullivan JF i sur. High prevalence of hepatitis C infection among patients receiving hemodialysis at an urban dialysis center. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 319-24.
3. Kes P, Slaviček J. Smjernice u sprječavanju i liječenju hepatitisa C. Acta Med Croatica 2005; 59: 483-90.
4. Finelli L, Miller JT, Tokars JI i sur. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. Semin Dial 2005; 18: 52-61.
5. Espinosa M, Martn-Malo A, Ojeda R i sur. Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. Am J Kidney Dis 2004; 43: 685-9.
6. Jadoul M, Poinet JL, Geddes C i sur. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 904-9.
7. Jonas MM, Zilleruelo GE, La Rue SI i sur. Hepatitis C infection in a pediatric dialysis population. Pediatrics 1992; 89: 707-9.
8. Molle ZL, Baqi N, Gretch D i sur. Hepatitis C infection in children and adolescents with end-stage renal disease. Pediatr Nephrol 2002; 17: 444-9.
9. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Post-exposure Prophylaxis. U: MMWR Recommendations and Reports (vol 50), Alberta, GA, CDC, 2001, str. 1-42.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney International 2008; 73(Suppl 109): S1-99.
11. Jaeckel E, Cornberg M, Wedermeyer H i sur. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. N Engl J Med 2001; 345: 1452-7.
12. Puro V, De Carli G, Cicalini S i sur. European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. Euro Surveill 2005; 10: 260-4.

13. Santantonio T, Medda E, Ferrari C i sur. Risk factors and outcome among a large patient cohort with community-acquired acute hepatitis C in Italy. Clin Infect Dis 2006; 43: 154-9.

14. Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu MC i sur. Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients; is it feasible? J Clin Virol 2013; 56: 146-9.

15. Treitel M, Marbury T, Preston RA i sur. Single-dose pharmacokinetics of boceprevir in subjects with impaired hepatic or renal function. Clin Pharmacokinet 2012; 51: 619-28.

16. Bašić-Jukić N, Gulin M, Slaviček J i sur. Pegylated interferon for treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients in Croatia. Kidney Blood Press Res 2011; 34: 53-7.

## S U M M A R Y

### **HEPATITIS C VIRUS AND CHRONIC PROGRESSIVE KIDNEY DISEASE GUIDELINES FOR DETECTION, EVALUATION, TREATMENT AND PREVENTION OF INFECTION TRANSMISSION IN HEMODIALYSIS UNITS; PROCEDURE FOR INFECTED PATIENTS-CANDIDATES FOR KIDNEY TRANSPLANTATION AND PROCEDURE FOR PATIENTS SUSPECTED OF HCV INFECTION-RELATED KIDNEY DISEASE**

**P. KES and J. SLAVIČEK<sup>1</sup>**

*Zagreb University Hospital Center, Clinical Department of Internal Medicine, Department of Nephrology,  
Arterial Hypertension and Transplantation and <sup>1</sup>Clinical Department of Pediatrics,  
Department of Children Nephrology, Dialysis and Transplantation, Zagreb, Croatia*

Hepatitis C virus (HCV) infection is a relatively frequent complication among long-term dialysis patients. The paper presents guidelines for serologic and molecular diagnosis of hepatitis C in patients with chronic kidney disease, recommendations for the treatment of HCV infection in these patients and the prevention of transmission of HCV in hemodialysis units. A separate chapter provides guidance on the management of patients who are infected with HCV before and after kidney transplantation, and guidelines for the treatment of renal disease resulting from HCV infection.

**Key words:** hepatitis C virus, chronic progressive kidney disease, guideline

## TERAPIJA HEPATITISA B NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

TAJANA FILIPEC KANIŽAJ, VESNA ČOLIĆ-CVRLJE, ANNA MRZLJAK i RAJKO OSTOJIĆ<sup>1</sup>

*Klinička bolnica Merkur, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i <sup>1</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb, Hrvatska*

Infekcija hepatitis B virusom (HBV) izaziva cirozu jetre i hepatocelularni karcinom koji su indikacija za ortotopnu transplantaciju jetre (OTJ). Ishod OTJ ovisi o prevenciji HBV reinfekcije i recidiva bolesti. U KB Merkur od 692 bolesnika s transplantatom u 30 je izvršena OTJ zbog HBV infekcije. Bolesnici su primali post OTJ imunoprofilaksu HBIGom i liječeni su prije i nakon OTJ lamivudinom, entekavikom, adefovikom, tenofovirom. Svi su bolesnici postignuli HBsAg i HBV DNK negativizaciju, a četvero je bolesnika nakon godinu dana dobilo HBsAg recidiv. Bolesnici nakon OTJ žive od 2 mjeseca do 7 godina. Uvođenjem dugotrajne imunoprofilakse hepatitis B imunoglobulinima i liječenjem učinkovitijim novim antivirusnim lijekovima rizik povratka bolesti smanjen je na <10 %, a dugotrajno preživljavanje istovjetno je kao u bolesnika transplantiranih zbog drugih indikacija. Zbog dugotrajnosti liječenja imunoprofilaksom i visokih troškova postavljaju se novi kriteriji za kraće liječenje HBIG-om, uvođenjem potentnih analoga nukleos(t)ida prije i nakon transplantacije jetre a prema nalazu viremije tijekom liječenja prije i nakon ortotopne transplantacije jetre.

**Ključne riječi:** transplantacija jetre, imunoprofilaksa, hepatitis B imunoglobulini, analozi nukleoz(t)ida

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Tajana Filipec Kanižaj, dr. med.  
KB Merkur  
Klinika za unutarnje bolesti  
Zajčeva 19  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: tajana\_filipec@yahoo.com

### UVOD

Infekcija virusom hepatitisa B (HBV) je globalni problem. U svijetu ima 360,000.000 ljudi zaraženih ovim virusom. Virus hepatitisa B uzrokuje akutno i kronično zatajenje jetre, cirozu jetre i hepatocelularni karcinom (HCC), te je uzročnik 500.000 smrtnih slučajeva godišnje (1). Za navedene je oblike bolesti jetre izbor liječenja ortotopna transplantacija jetre (OTJ). U Europi je hepatitis B infekcija indikacija za OTJ u 10 % slučajeva. Do devedesetih godina transplantaciju jetre kod HBV infekcije nije se činilo zbog velike postoperativne smrtnosti. Naime, nakon transplantacije jetre dolazi do univerzalne reinfekcije virusom i razvoja specifičnog fulminantnog kolestatskog fibrozirajućeg hepatitisa i zatajenja presatka sa smrtnim ishodom. Uvođenjem imunoprofilakse HBIG-om (specifičnim antiHBsIgG imunoglobulinom) pristup odnosno postoperativni tok tih bolesnika u potpunosti je izmijenjen.

HBIG je poliklonalno antitijelo protiv HBSAg-a dobiveno iz ljudske plazme. HBIG prevenira infekciju hepatocita vežući i neutralizirajući cirkulirajuće virione i najvjerojatnije utječe na lizu inficirane stanice, te unu-

tar jetre prevenira infekciju stanica i smanjuje sekreciju HbsAg-a i viriona djelujući na endocitozu u hepatocitu (2). U transplantiranom presatku može odmah doći do reinfekcije cirkulirajućim virusom ili virusom iz ekstrahepatalnog sijela. Prva studija imunoprofilaksom HBIG-om kod ortotopne transplantacije jetre u bolesnika s kroničnim B hepatitisom (HBV) objavljena je 1993. g. kada je HBV recidivirao u 36 % bolesnika za razliku od prijašnjih >75 %, a produljen je i život presatka (3). Od tada se HBIG rutinski upotrebljava u svih bolesnika s HBV infekcijom i indikacijom za transplantaciju jetre. Bolesnicima se anhepatalno aplicira intravenski 10.000 i.j. HBIG-a, te potom 7 dana svaki dan po 10.000 i.j. i.v. održavajući titar antiHBs antitijela do 500 IU/L u prvih 3 do 5 mjeseci odnosno do 100 IU/L kontinuirano. Međutim, doza imunoprofilakse pokazala se ovisnom o replikaciji odnosno jačini viremije HBV DNK prije transplantacije jetre kao i o pred-transplantacijskom liječenju različitim analogima nukleoz(t)ida koji izazivaju rezistenciju. Kako se radi o multiplim čimbenicima koji utječu na ishod transplantacije jetre u bolesnika s kroničnim HBV hepatitisom za sada nema opće prihvaćenog algoritma za profilaksu i imunoprofilaksu i liječenje se mora prilagoditi individualno svakom bolesniku.

## BOLESNICI I METODE

U KB Merkur u Zagrebu od 1999. g. do travnja 2013. godine učinjeno je 692 OTJ različitih indikacija. Trideset bolesnika transplantirano je zbog bolesti jetre izazvane HBV-om u razdoblju od svibnja 2007. do veljače 2013. godine (6 žena i 24 muškarca). U svih je bolesnika prije OTJ učinjeno serološko testiranje na HAV, HBV i HCV (CMIA- Abbott) te molekularno testiranje na HBV i HCV (PCR u stvarnom vremenu, Roche Diagnostics, SAD). Status na listi čekanja za OTJ određen je prema MELD-u (engl. *Model for End stage Liver Disease*), dok su bolesnici s HCC-om prema sustavu Eurotransplanta pripadali skupini tzv. standardne iznimke (SE, engl. *Standard Exception*) i imali 22 dodatna boda.

Svi KHB bolesnici su u anhepatalnoj fazi transplantacije jetre dobili 10.000 i.j. HBIG svaki dan intravenski. Bolesnici koji su prije OTJ bili HBV DNK pozitivni dobivali su idućih 7 dana 10.000 i.j. HBIG-a intravenski, a oni HBV DNK negativni su prije OTJ dobivali 2.000-5.000 i.j. intravenski. Posttransplantacijski je u svih bolesnika kontroliran broj kopija HBV DNK, titar anti-HBs svakih 7 dana, a potom svakih mjesec dana. Reinfekcija odnosno recidiv HBV infekcije utvrđeni su pozitivnim nalazom HBsAg-a u serumu i histološkom verifikacijom parenhimne bolesti jetre (Ishak). Bolesnici primaju dvojni imunosupresivnu terapiju inhibitorima kalcineurina, ciklosporina ili takrolimusa i mikofenolat mofetila (80 % bolesnika prima imunosupresiju takrolimusom). Njihova koncentracija određuje se u serumu (CMIA, EMIT). Kortikosteroidi se daju do 3 mjeseca nakon transplantacije jetre. Bolesnici su praćeni od 2 mjeseca do 7 godina.

## REZULTATI

Transplantat je dobilo 30 bolesnika s hepatitis B infekcijom, a jedna bolesnica je imala HBV/HCV koinfekciju. Tri bolesnika imala su fulminantni akutni B hepatitis. Od njih 30, 23 su bolesnika imala cirozu jetre. Prije transplantacije jetre 20 bolesnika bilo je HBsAg i HBV DNK pozitivno. Sedam bolesnika prije transplantacije jetre bilo je HBsAg pozitivno, a HBV DNK negativno. U 7 bolesnika ustanovljen je HCC pretransplantacijski (dvoje je bilo HBsAg pozitivno a HBV DNK negativno, a u ostalih 5 bila je prisutna replikacija virusa). U dvojice bolesnika s HCC-om pretransplantacijski je učinjena resekcija HCC-a. Svi su bolesnici anhepatalno dobili 10.000 i.j. HBIG-a, oni s većom viremijom ( $> 10^5$ ) 10.000 i.j. svaki dan narednih 7 dana. Bolesnici bez viremije i viremijom  $< 10^4$  primili su 2.500-5000 i.j. tijekom 7 dana. Dva bolesnika s akutnim fulminantnim

HBV hepatitisom preminula su peti, odnosno sedmi dan nakon transplantacije jetre zbog komplikacija izazvanih hemoraškom dijatezom i MOF-om (multiorganskim zatajenjem). Jedan bolesnik preminuo je godinu dan nakon transplantacije jetre od akutnog infarkta miokarda nakon koronarografije.

Svi ostali bolesnici postigli su HBsAg serokonverziju i postali HbsAg negativni odmah nakon transplantacije jetre, a HBV DNK pozitivni bolesnici postigli su serokonverziju i postali HBV DNK negativni.

Titar antiHBs antitijela održavao se imunoprofilaksom HBIGa intravenski od 200-500 IU/L antiHBs u prvih 4-5 mjeseci nakon OTJ u pretransplantacijski HBV DNK pozitivnih bolesnika, odnosno  $\geq 150-200$  IU/L antiHBs u prije OTJ HBV DNK negativnih bolesnika. U daljnjem toku nakon transplantacije titar anti HBs održava se imunoprofilaksom na 50-100 IU/L anti HBs. Bolesnici primaju HBIG intravenski po sistemu *on demand* (na traženje) prema nalazu titra anti-HBs pri redovitoj kontroli, a ne kontinuirano u određenim vremenskim razmacima i istim dozama. Svi bolesnici trajno uzimaju lamivudin 100 mg/dan, jedna bolesnica entekavir 1 mg/dan, jedna bolesnica adefovir dipivoxil 10 mg, 2 bolesnika tenofovir 245 mg/dan. Četiri bolesnika zadobila su reinfekciju odnosno recidiv hepatitisa B virusa i ponovno stekli HBsAg u serumu godinu dana nakon transplantacije jetre. Dva bolesnika koji su godinu dana nakon transplantacije jetre zadobili HBsAg recidiv imala su prije OLT resekciju hepatocelularnog karcinoma. Godinu dana nakon OTJ ustanovljena je u jednog bolesnika metastaza hepatocelularnog karcinoma u miškulaturi prednjeg zida toraksa. Za sada nema više metastaza HCC-a (4). Drugi je bolesnik zadobio metastazu HCC-a desne nadbubrežne žlijezde i jetre koje su kirurški odstranjene. Bolesnik je razvio i metastaze na plućima te prima terapiju sorafenibom tijekom dviju godina uz regresiju lokalnog nalaza. Metastaze HCC-a razvila je i bolesnica koja nije prije OTJ operirana. Kod nje terapija sorafenibom nije imala učinka te se metastaze jetre tretiraju TACE-om (transarterijalna kemoembolizacija). Bolesnici koja je podvrgnuta transplantaciji jetre zbog HBV/HCV koinfekcije učinjena je retransplantacija jetre dvije godine nakon transplantacije, ali zbog kronične bolesti jetre uzrokovane recidivom HCV infekcije. Ona je prije prve transplantacije jetre bila HBsAg pozitivna, HBV DNK negativna, ali antiHCV i HCV RNA pozitivna. Nakon transplantacije jetre primala je imunoprofilaksu HBIG-om, lamivudin 100 mg 1 tbl i postala je HBsAg negativna. Međutim, zadobila je ponovno cirozu jetre zbog HCV RNK pozitivnog hepatitisa te je izvršena retransplantacija jetre. Bolesnica je i dalje HBsAg negativna, HBV DNK negativna, ali je HCV RNK pozitivna. Dvije godine nakon retransplan-

tacije jetre ima histološki recidiv hepatitis C virusa te je predviđena za antivirusnu terapiju pegiliranim interferonom i ribavirinom. Ni u jednog bolesnika nije posttransplantacijski došlo do akutnog staničnog odbacivanja. Svih 27 bolesnika s transplantatom žive 1 mjesec do 7 godina života bez drugih komplikacija.

## RASPRAVA

Već je 1998. g. pokazano da u bolesnika koji su preoperativno primali lamivudin, a postoperativno kombinaciju lamivudinom i HBIG-om nakon jednogodišnjeg praćenja nije došlo do recidiva HBV infekcije (5). Dvojna profilaksa lamivudinom i imunoprofilaksa HBIG-om od tada je postala rutinskom i standardnom profilaksom u transplantaciji bolesnika inficiranih HBV-om (6-9). Međutim, terapija lamivudinom pokazala se ograničavajućom zbog razvoja rezistencije kako prije tako i poslije OTJ. Uvođenjem novih lijekova analoga nukleoz(t)ida, osobito adefovira, nastojala se smanjiti mogućnost proboja virusa i recidiva bolesti u presatku. U takvih bolesnika koji su primali pretransplantacijski dvojni terapiju lamivudin-adefovira te posttransplantacijski imunoprofilaksu HBIG-om nije došlo do recidiva praćenjem i nakon 19 mjeseci (10-12). Međutim, unatoč takvim rezultatima adefovir dipivoksil ne smatra se zbog slabije antivirusne aktivnosti i razvoja rezistencije te nefrotoksičnosti lijekom izbora za bolesnike s kroničnim HBV-om u kojih je indicirana OTJ.

Danas raspoložemo moćnim antivirusnim analogima nukleoz(t)ida entekavirom i tenofovirom na koje se rijetko razvija rezistencija virusa. Najvažnije je u liječenju bolesnika s KHB u kojih se planira OTJ još pretransplantacijski postići supresiju replikacije HBV odnosno negativizaciju te se antivirusno liječenje započinje u pretransplantacijskom razdoblju. Nažalost, veoma su rijetke publicirane studije o takvom pretransplantacijskom liječenju, iako je pokazano u studiji Liawa i sur. da je pretransplantacijskim liječenjem dekompenzirane ciroze jetre tenofovirom tijekom 48 tjedana prije transplantacije došlo do pada kopija HBV DNK <400 IU/mL u 70,5 % bolesnika, tenofovir emtricitabinom u 97,8 % bolesnika, entekavirom u 72,7 % bolesnika (12). To ukazuje na vodeću ulogu tenofovira i entekavira u pretransplantacijskom liječenju.

Studije o dugotrajnijem posttransplantacijskom liječenju uz imunoprofilaksu HBIG-om još nisu dostupne. Potrebno je napomenuti da kod liječenja tenofovirom valja voditi računa o njegovoj nefrotoksičnosti, utjecaju na gustoću kostiju, dok entekavir može izazvati laktičnu acidozu (13-15).

Imunoprofilaksa HBIG-om u visokim dozama neposredno postoperativno i doživotno uz antivirusnu terapiju analogima nukleoz(t)ida izvanredno je skupa te se razmatraju strategije profilakse u smislu davanja manjih doza HBIGa intravenski ili intramuskularno, uklanjanje imunoprofilakse HBIG-om nakon godinu dana, odnosno terapija bez imunoprofilakse HBIG-om. Za sada nema definiranih stavova, ali su profilirane skupine bolesnika kojima se odgovarajućom a jeftinijom terapijom može spriječiti recidiv HBV infekcije nakon OTJ.

Osnovni princip pretransplantacijske te posttransplantacijske profilakse i imunoprofilakse HBIG-om ovisi o HBV DNK replikaciji prije OTJ. Praćenje postignute zaštite određivanjem titra antiHBs antitijela nakon OTJ ovisi o načinu primjene imunoprofilakse HBIG-om. HBIG se može davati u određenim vremenskim intervalima neovisno o postignutom titru antiHBs antitijela ili na traženje (*on demand*) prema već postignutom titru. Takvim se načinom želi maksimalno smanjiti troškove imunoprofilakse, što je već postignuto intramuskularnim davanjem prema nalazu antiHBs titra. Već manje doze intramuskularnog HBIG-a 400-800 i.j. tijekom 7 dana postoperativno i potom jednom mjesečno uz lamivudin prije i poslije OTJ umanjilo je HBV recidiv na 4 % nakon 5 godina uz izrazito smanjenje troškova (8). Prediktivni čimbenik za recidiv bila je viremija >10<sup>6</sup> kopija HBV DNK/mL.

Danas kada imamo na dispoziciji moćnije antivirusne lijekove smatra se da se nakon anhepatalnog i poslije-transplantacijskog sedmodnevnog davanja većih doza HBIG-a (10.000 i.j. anhepatalno, te 2500 i.j. do 10.000 i.j. nakon OTJ 7 dana) titar antiHBs može održavati u vrijednostima od 50-100 IU/L (7,8).

Još uvijek ostaju kontroverzni odgovori na dva niže u tekstu navedena pitanja.

*Kada prekinuti imunoprofilaksu HBIG-om, odnosno treba li uopće primijeniti imunoprofilaksu?* U 9 objavljenih studija (od kojih samo tri randomizirane) a koje su rezultati i iskustva pojedinačnih centara i u kojih se imunoprofilaksa prekidala nakon 18 mjeseci, 73 % do 100 % bolesnika bilo je pretransplantacijski HBV DNK negativno. Tako su Butti i sur. kod 29 pretransplantacijski HBV DNK negativnih bolesnika prekinuli HBIG i.m. imunoprofilaksu nakon mjesec dana, te se u 3/20 bolesnika nakon 23-48 mjeseci nakon transplantacije unatoč monoterapije lamivudinom razvio recidiv (16). Zanimljiva je također randomizirana studija Tepermana i sur. koji su 37 pretransplantacijski HBV DNK negativnih bolesnika liječili tenofovirom + emtricitabinom. 19 bolesnika primalo je HBIG kontinuirano i.m. a ostalih 18 bolesnika HBIG samo 24 tjedna. U toj je skupini samo u jednog bolesnika doš-

lo do prolazne viremije (17). U svim sličnim studijama recidiv HBV-a nije se javljao 1-2 godine nakon preki-da HBIG-a, a daljnjim praćenjem broj recidiva bio je u porastu. Potrebno je naglasiti da se recidivom smatra prisustvo HbsAg- a u serumu i kontinuirano prisutna HBV DNK. Samo takvi bolesnici imaju rizik razvoja kroničnog HBV hepatitisa.

S obzirom na navedene rezultate postavlja se drugo pitanje: *liječenje bez imunoprofilakse HBIG-om?* Ponajprije je neophodno postići negativizaciju HBV DNK pretransplantacijski jer je viremija najodlučniji prediktor za recidiv HBV-a. U tu svrhu upotrebljavaju se navedeni potentni analogi nukleoz(t)ida entekavir i tenofovir. U do sada objavljenim studijama bez upotrebe imunoprofilakse HBIG-om u skupini od 56 bolesnika 17 je prije OTJ liječeno lamivudinom+adefovinom, 25 entekavinom, 8 tenofovnom, 2 entekavinom+tenofovnom. Takvom terapijom je u 47/56 postignut pad HBV DNK <2.000 IU/mL. Nakon OTJ nisu primali HBIG i nakon 20 mjeseci bili su HBV DNK negativni. U drugoj skupini bolesnika koji su bili na monoterapiji entekavinom, 26 % je bilo HBV DNK pozitivno od OTJ. Nakon godinu dana, 90 % bolesnika bilo je HbsAg negativno. U ovoj studiji naglasak je bio na kvantitativnom mjerenju HbsAg-a koji se također pokazao prediktivnim faktorom (18,19).

Najosjetljiviji pokazatelj recidiva HBV-a je prisustvo intrahepatičke HBV DNK i cccDNK. Lenci i sur. proveli su ispitivanje u 30 bolesnika u kojih su prekinuli profilaksu antivirusnim lijekovima i imunoprofilaksu HBIG-om nakon tri godine, a koji su bili kod OTJ HBV DNK i HBeAg negativni (20). Tokom profilaktičnog liječenja histološki je utvrđivana cccDNK. Pet od 25 je nakon prekida razvilo recidiv, bili su HBV DNK pozitivni u tkivu, a samo 1 cccDNK pozitivan što je veoma zadovoljavajuće (20). Ispitivanje je pokazalo potrebu dugotrajnog i brojnog histološkog praćenja, ali navedeno testiranje nije standardizirano i uvedeno u komercijalnu upotrebu. Svakako treba naglasiti da se imunoprofilaksa HBIG-om ne izostavlja u visoko rizičnih bolesnika (npr. s infekcijom HIV-om), te u bolesnika s HCC-om. Također je potrebno voditi računa o mogućem razvoju rezistencije na HBIG, pojavu mutacije "a" determinante HBV površinskog proteina koji onemogućuje vezanje HBIG-a.

S gledišta posttransplantacijskog liječenja HBV-a vrlo je važno ukazati da je veliki postotak donora u Europi bio u kontaktu s HBV-om, ali njihov rizik za primaoca nije nigdje uračunat kroz DRI (engl. *donor risk index*) te ni u Eurotransplantu (21). Unatoč nedostatku biljega aktivne HBV infekcije donora, primaoci antiHbc pozitivnih mogu zadobiti cccDNK i pre-genomičku RNA u jezgri hepatocita s reaktivacijom HBV infekcije. HBcAb antitijela-pozitivni donori imaju mogućnost

prijenosa HBV infekcije u HBsAg negativnog primaoca, što ovisi i o HBV statusu primaoca jetre. Pojedine studije su pokazale da primaoci antiHbc pozitivnog donora imaju kraće preživljavanje presatka (22). Zbog preveniranja reaktivacije većina centara u svijetu daje imunoprofilaksu HBIG-om uz analoge nukleoz(t)ida uglavnom doživotno (23,24). Iako se smatra da se antiHbs pozitivni presadak može sa sigurnošću primijeniti HBsAg pozitivnom primaocu ili anti HBs pozitivnom, te antiHbs i antiHbc pozitivnom primaocu, ni u takvih se primalaca ne zanemaruje određena profilaksa (25,26).

Sve studije preporučuju neodgodivu potrebu utvrđivanja međunarodnog algoritma profilakse kod primjene antiHbc pozitivnih donora.

## ZAKLJUČAK

Uvođenjem medikamentne antivirusne i imunoprofilakse HBIG-om za transplantaciju jetre u bolesnika s KHB virusom postignut je veliki napredak u preživljavanju bolesnika i presatka. Posttransplantacijsko liječenje i profilaksu kod tih bolesnika neophodno je kreirati individualno uzimajući u obzir sve relevantne čimbenike koji imaju utjecaj na uspjeh terapije (27,28). Valja voditi računa o eventualnoj rezistenciji na uvedene analoge nukleoz(t)ida i vrstu kombinirane terapije. Pri tome treba nastojati uvesti potentne antivirusne lijekove koji ne izazivaju rezistenciju, ali uzeti u obzir i njihovu toksičnost. Treba nastojati smanjiti odnosno negativizirati viremiju HBV DNK, jer je pretransplantacijska viremija prediktivni čimbenik za posttransplantacijski uspjeh kao i kvantitativni nalaz HBsAg-a. U bolesnika s niskom ili negativnom viremijom uz potentne antivirusne lijekove može se sa sigurnošću skratiti razdoblje imunoprofilakse HBIG-om. U bolesnika s visokom viremijom, rezistencijom na lijekove, prisustvom HCC-a, infekcijom HIV-om i HDV-om imunoprofilaksa HBIG-om mora se prolongirati. Za sada se ne preporuča profilaksa bez imunoprofilakse HBIG-om, dok se ne objave rezultati randomiziranih studija s dugotrajnim praćenjem svih navedenih čimbenika u tih specifičnih bolesnika (29-32).

## PREPORUKE

### PREVENCIJA RECIDIVA HEPATITISA B NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

1. Pretransplantacijsko liječenje:
  - a. Sve bolesnike s hepatitisom B (sa ili bez HCC-a) potrebno je liječiti analogima nukleoz(t)ida, a in-

- terferonom se mogu liječiti bolesnici s cirozom Child A (sa ili bez HCC-a). Negativizacijom ili smanjenjem viremije prije OTJ smanjuje se mogućnost recidiva HBV nakon OTJ.
- b. Terapija: lamivudin 100 mg 1tbl/dan, telbivudin 600 mg 1 tbl/ dan, tenofovir 300 mg 1tbl/dan, entecavir 0,5 mg ili 1 mg 1tbl/dan, tenofovir emtricitabine 300 mg 1 tbl dan, adefovir dipivoxil 10 mg/dan.
  - c. Preporuča se terapiju prije OTJ započeti odmah analogima nukleoz(t) ida i to tenofovirom ili entekavirom, jer se ona nastavlja kontinuirano posttransplantacijski čime se izbjegava rezistencija.
2. Imunoprofilaksa HBIG-om (specifični antiHBs IgG):
- a. Intraoperativno, u anhepatalnoj fazi aplicira se 10.000 i.j.HBIG intravenski svim bolesnicima.
  - b. Prvih 7 dana nakon OTJ HBIG se daje ovisno o replikaciji virusa:
    - i. HBV DNK  $\geq 10^5$  kopija/mL prije OTJ = u prvih 7 postoperativnih dana daje se 5.000-10.000 i.j HBIG i.v./dan
    - ii. HBV DNK negativna ili  $< 10^5$  kopija/mL prije OTJ = u prvih 7 postoperativnih dana daje se 2.500 i.j. HBIG i.v./dan
  - c. Postoperativna kontrola titra antiHBs antitijela čini se svakih 30 dana prvih 6 mjeseci.
  - d. Kod visoko replikativnih prije OTJ titar antiHBs održava se na  $\geq 500$  IU/L prva tri mjeseca, a potom kontinuirano antiHBs  $\geq 100$  IU/L.
  - e. HBIG se daje ili prema titru anti HBs (*on demand*) ili kontinuirano 1.000-2.000 i.j. mjesečno. HBIG se može posttransplantacijski davati i intramuskularno 400-800 i.j. tjedno ili mjesečno također ovisno o antiHBs titru u bolesnika.
  - f. Kod dvojne imunoprofilakse nakon OTJ (HBIG i NA), osobito ako se liječi tenofovirom ili entekavirom, titar antiHBs 50-100 IU/L štiti od recidiva HBV-a.
  - g. Recidiv HBV-a dijagnosticira se nalazom pozitivnog HBsAg u serumu uz negativnu HBV DNK. Tada je odmah potrebno dati višu dozu HBIG-a.
3. Imunoprofilaksa HBIG-om uz analoge nukleoz(t) ida.
- a. Preporuča se u svih KHB bolesnika s transplantatom.
  - b. Prestanak imunoprofilakse HBIG-om preporuča se samo u bolesnika koji su pretransplantacijski bili HBV DNK negativni odnosno imali nisku viremiju. HBV se nalazi u jetri ekstrahepatalno i uvijek se može reaktivirati te je u svih bolesnika neophodna doživotna profilaksa odnosno terapija.

4. U slučaju recidiva HBV nakon OTJ ne daje se interferon.
5. Vrsta imunosupresije ne utječe na recidiv i preživljavanje presatka. Ako se razvije recidiv HBV infekcije s progresivnom fibrozom, indicirana je retransplantacija.

## L I T E R A T U R A

1. World Health Organisation www.who.int
2. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globuline to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000; 32: 1189-95.
3. Samuel D, Muller R, Alexander G i sur. Liver Transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 27: 213-22.
4. Mrzljak A, Kardum-Skelin I, Blašković D, Škegro D, Jadrijević S, Čolić-Cvrlje V. Presadba hepatocelularnog karcinoma uzduž bioptičkog kanala igle nakon transplantacije jetre. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 189-95.
5. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ i sur. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globuline. *Hepatology* 1998; 28: 585-9.
6. Angus PW, Mc Caughan GW, Gane EJ i sur. Combination low dose hepatitis B immune globuline and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6: 429-33.
7. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and a American perspective. *Liver Transpl* 2005; 11: 716-32.
8. Gane EJ, Angus PW i sur. Lamivudine plus low dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 132: 931-7.
9. Bradarić N. Profilaksa i liječenje hepatitisa B nakon transplantacije jetre *Acta Med Croatica* 2005; 59: 433-41.
10. Schiff e, Lai C-L, Hadziyannis S i sur. Adefovir dipivoxil for waitlisted and post-liver transplantation patients with lamivudine resistant hepatitis B. Final long term results. *Hepatology* 2007; 13: 349-60.
11. Lo CM, Lui CL, Lau GK i sur. Liver transplantation for chronic hepatitis B with lamivudine-resistant YMDD mutant using add-on adefovir dipivoxil plus lamivudine. *Liver Transpl* 2005; 11: 807-13.
12. Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI i sur. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 2008; 48: 1460-6.
13. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM i sur. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 62-72.
14. Choudhary NS, Tomar M, Chawla YK i sur. Hepatic osteodystrophy is common in patient with noncholestatic liver disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3323-7.



15. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP i sur. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009; 50: 2001-6.
16. Butti M, Mas A, Prieto M i sur. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globuline (HBIG) and lamivudine with long term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 38: 811-7.
17. Teperman LSJ, Poordad F, Schianot i sur. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir DF plus /minus HBIG withdrawal in prevention of chronic hepatitis B recurrence post-liver transplantation: 48 week results. Abstract presented at American Transplant Congress, Philadelphia, 2011.
18. Wadhawan MGS, Vij V i sur. Living related liver transplant (LRLT) in HBV DNA negative cirrhosis without hepatitis B immune globulin (HBIG). *Hepatol Int* 2011; 5: 38.
19. Fung J, Cheung C, Chan SC i sur. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011; 141: 1212-9.
20. Lenci I, Tisone G, Di Paolo D i sur. Safety of complete and sustained prophylaxis withdrawal in patients liver-transplanted for HBV-related cirrhosis at low risk of HBV recurrence. *J Hepatol* 2011; 55: 587-93.
21. Braat AE, Blok JJ, Puter H i sur. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET:DRI. *Am J Transplant* 2012; 12: 2789-96.
22. Angelico M, Nardi A, Marianelli T i sur. Hepatitis B core antibody positive donors in liver transplantation and their impact on graft survival: Evidence from the liver Match cohort study. *J Hepatol* 2013; 58: 715-23.
23. Cholongitas E, Papatheodoridis GG, Burrouhs AK. Liver grafts from anti hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 52: 272-9.
24. Saab S, Waterman B, Chi AC, Tong MJ. Comparison of different immunoprophylaxis regimens after liver transplantation with hepatitis B core antibody-positive donors; a systematic review. *Liver Transpl* 2010; 10: 300-7.
25. Hui CK, Law E, Wu H i sur. Fibrosis progression in chronic hepatitis C patients with occult hepatitis B co-infection. *J Clin Virol* 2006; 35: 185-92.
26. Shgen CL, Jon IH, Said A. Risk of the novo hepatitis in liver recipients from hepatitis B-core antibody positive grafts-a systematic analysis. *Clin Transplant* 2011; 25: 243-9.
27. Marzano A, Marengo P, Andreone P i sur. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous or intramuscular hepatitis B immunoglobulins in prophylaxis of hepatitis B after liver transplantation. *Minerva Med* 2010; 101: 373-83.
28. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012; 56: 1189-97.
29. Colic-Cvrlje V, Kocman B, Filipec-Kanižaj T i sur. Viral infections in liver transplantation. *Transpl Int* 2007; 20: 301: A850.
30. Čolić-Cvrlje V, Filipec Kanižaj T, Mrzljak A i sur. Transplantacija jetre kod hepatitisa B infekcije. *Medix* 2011; 92/93: 244-7.
31. Laryea MA, Watt KD. Immunoprophylaxis Against and Prevention of Recurrent Viral Hepatitis After Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18: 514-23.
32. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.

## SUMMARY

### LIVER TRANSPLANTATION IN HEPATITIS B VIRAL INFECTION

T. FILIPEC KANIŽAJ, V. ČOLIĆ-CVRLJE, A. MRZLJAK and R. OSTOJIĆ<sup>1</sup>

*Merkur University Hospital, University of Zagreb, School of Medicine, Clinical Department of Internal Medicine and <sup>1</sup>Zagreb University Hospital Center, School of Medicine, University of Zagreb, Clinical Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Zagreb, Croatia*

Hepatitis B infection (HBV) causes liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma that are indications for orthotopic liver transplantation (OLT). The outcome of OLT depends on the prevention of HBV reinfection and disease relapses. Out of 692 liver transplantations performed at Merkur University Hospital, 30 were done for HBV infection. These patients were treated with HBIG post OLT and lamivudine, entecavir, adefovir, tenofovir prior and post OLT. All patients became HBsAg and HBV DNA negative but four of them became HbsAg positive one year post OLT. The patients survived for 2 months to 7 years post OLT. With the introduction of HBIG immunoprophylaxis and new efficient antiviral treatment, the risk of relapse is only <10%, and survival is the same as in other indications for OLT. Because of the high cost and long-term treatment, efforts have been made to prevent recurrent HBV disease by using the schedules according to pre- and post-transplant HBV viremia and introducing the new potent antiviral analogues nucleos(t)ides.

**Key words:** liver transplantation, HBV immunoprophylaxis, hepatitis B immunoglobulin, nucleos(t)ide analogues

## TERAPIJA HCV INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

TAJANA FILIPEC KANIŽAJ, VESNA ČOLIĆ-CVRLJE, ANNA MRZLJAK i RAJKO OSTOJIĆ<sup>1</sup>

*Klinička bolnica Merkur, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, i <sup>1</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb, Hrvatska*

Recidiv HCV infekcije nakon transplantacije jetre univerzalna je pojava povezana s učestalijim morbiditetom i mortalitetom bolesnika te gubicima presatka. Za razliku od imunokompetentnih bolesnika, HCV infekcija u imunosuprimiranih bolesnika s transplantiranom jetrom uglavnom ima ubrzani tijek. Akutni hepatitis pojavljuje se u 75 % bolesnika u prvih 6 mjeseci od transplantacije. Do 5. godine nakon transplantacije više od 80 % HCV inficiranih bolesnika razvije znakove kroničnog oštećenja presatka, a 30 % cirozu. Odabir kalcineurinskog inhibitora nije se pokazao ključnim u analizi rizika histoloških znakova recidiva bolesti kao niti učestalosti pojave akutnog odbacivanja. Kumulativna ekspozicija kortikosteroidima povezana je sa značajno većim mortalitetom bolesnika, višom razinom viremije i težim oblicima histoloških promjena presatka.

Uspješno liječenje HCV infekcije povezano je s povoljnim učinkom na preživljenje presatka i primatelja. Prema nalazima objavljenih studija kombiniranu terapiju pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom preporuča se provesti kod bolesnika s histološki potvrđenim recidivom HCV infekcije. Razlog tome je mnogostruk: 1) recidiv HCV infekcije najčešće se pogoršava nakon prve godine od transplantacije, 2) odnos pogodnosti i rizika za terapiju je optimalan jer je to ujedno i vrijeme manje učestalosti epizoda odbacivanja, funkcija presatka je bolja, a razina primjenjene imunosupresivne terapije niža. Postignuti SVR kombiniranom terapijom u randomiziranim studijama na bolesnicima s histološki dokazanom bolesti iznosi 33 % do 42 %. Potencijalni faktori koji utječu na niži SVR su: 1) genotip 1; 2) visoka razina viremije; 3) nepovoljan pred-transplantacijski odgovor na terapiju i 4) nuspojave antiviralnih lijekova. Otvoreno je pitanje rutinske primjene faktora rasta i učinaka pojedinih imunosupresivnih lijekova. U terapiji se primjenjuje pegilirani interferon alfa u standardnoj dozi i ribavirin. Zbog često prisutne bubrežne insuficijencije terapiju ribavirinom započinje se u reduciranim dozama (prema klirensu kreatinina) uz postupno povišenje doze. Terapija se provodi tokom 48 tjedana neovisno o genotipu virusa i povezana je većim rizikom komplikacija i nuspojava nego kod bolesnika koji nisu dobili transplantat.

**Ključne riječi:** HCV infekcija, transplantacija jetre, antivirusna terapija.

**Adresa za dopisivanje:** Doc.dr.sc. Tajana Filipec Kanižaj, dr. med.  
Klinička bolnica Merkur  
Klinika za unutarnje bolesti  
Zajčeva 19  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: tajana\_filipec@yahoo.com

### UVOD

Kronična bolesti jetre uzrokovana virusom hepatitisa C (HCV), uz alkoholnu bolest, vodeća je indikacija za transplantaciju jetre. Udio bolesnika s transplantatom s HCV infekcijom u svijetu iznosi do 50 %. U Hrvatskoj godišnje transplantat dobije oko 130 bolesnika od čega prosječno 20 % s HCV infekcijom. Četvrtina hrvatskih bolesnika koji su dobili transplantat zbog HCV ili HBV infekcije u trenutku transplantacije ima razvijen hepatocelularni karcinom (HCC). U narednom vremenu očekuje se dalji porast bolesnika s

HCV infekcijom, a podjednako i broj bolesnika s hepatocelularnim karcinomom (1-3). Transplantacija jetre u HCV pozitivnih bolesnika s razvojem komplikacija jedan je od najvećih izazova transplantacijske medicine. Reinfekcija HCV virusom javlja se u gotovo svih bolesnika s prisutnom viremijom u vrijeme transplantacije. Težina recidiva bolesti i progresija bolesti do ponovnog razvoja ciroze izuzetno su varijabilni, često ubrzani i ovisi o mnoštvu faktora od strane domaćina i virusa. Optimalna antiviralna terapija i pravi trenutak početka liječenja još su uvijek predmetom intenzivnih istraživanja.

## PREGLED

### *Prirodni tijek HCV infekcije nakon transplantacije jetre*

Nakon transplantacije jetre povišenje jetrenih nalaza u kombinaciji s dokazom HCV RNA u serumu usmjeravaju diferencijalnu diagnostiku bolesti presatka prema recidivu HCV hepatitisa, koji je, međutim, moguće samo histološki dokazati. Važno je znati da je reinfekcija presatka u bolesnika s prisutnom HCV viremijom u peritransplantacijskom razdoblju univerzalna pojava. Sam proces započinje već tokom inicijalne reperfuzije presatka. Izvor reinfekcije je cirkulirajući HCV u krvi. Ekstrahepatička mjesta replikacije također doprinose reinfekciji. Kratko nakon transplantacije dolazi do inicijalnog pada razine HCV RNK, nakon tog vremena ona kontinuirano raste i doseže maksimum u prva 3 mjeseca, dok je unutar prve godine 10-struko viša u odnosu na razinu prije transplantacije. Histološki je moguće razlikovati tri faze HCV reinfekcije. Tijekom inicijalne faze (otprilike 0-2 mjeseci nakon transplantacije) teško je utvrditi razliku između oštećenja presatka recidivom HCV infekcije u odnosu na druge osnovne bolesti presatka (npr. ostatnog reperfuzijskog oštećenja ili akutnog odbacivanja). Histološki znakovi recidiva HCV hepatitisa u toj fazi mogu se prezentirati u obliku baloniranja hepatocita, acidofilnih tjelešaca, povećane mitotske aktivnosti ili početnog nakupljanja masti. U drugoj fazi HCV reinfekcije (2-6 mjeseci nakon transplantacije) javljaju se karakteristične promjene za akutni hepatitis u obliku uglavnom blage upale aktivnosti smještene osobito u jetrenim režnjićima. Nailazi se na blaže promjene arhitekture režnjića, baloniranje hepatocita, acidofilna tjelešca i izražene Kupfferove stanice, te je ponekad moguće dokazati sinusoidalnu i blažu portalnu limfocitozu. Treća faza bolesti (>6 mjeseci nakon transplantacije) obilježena je progresijom oštećenja parenhima. U toj fazi promjene odgovaraju promjenama tipičnima za kronični hepatitis u populaciji bez transplantata. Predominantno nalaze se mononuklearni upalni infiltrati u portalnim prostorima uz formiranje limfnih folikula, fokalna upala žučnih vodova, interface hepatitis te dodatno makrovezikulatno nakupljanje masti i fokalna acidofilna tjelešca.

Razina viremije nakon transplantacije slabo korelira s patohistološkom prezentacijom bolesti (4). Iako je tijekom post-transplantacijskog recidiva hepatitisa C varijabilan, uočeno je da je progresija bolesti često brža i teža nego u populaciji bez transplantata.

Rekurentna infekcija može se prezentirati u svojoj akutnoj ili kroničnoj formi. U kroničnoj formi razlikuju se dva oblika a) tipični kronični hepatitis ili b) fibrozirajući kolestatski hepatitis. Fibrozirajući kolestatski hepatitis zaseban je entitet karakteriziran visokim vrijednostima bilirubina u serumu (>100  $\mu\text{mol/L}$ ), naj-

češće praćen visokom HCV viremijom, a histološki baloniranjem hepatocita, blagom upalom, stazom bilirubina i duktalnom proliferacijom. Može se javiti i vrlo rano nakon transplantacije (0,5-3 mjeseci), zahvaća manje od 10 % bolesnika, te dovodi do brzog zatajenja presatka (5-7). Nakon retransplantacije gotovo 2/3 tih bolesnika razvija unutar 2 godine brzo progresivni oblik reinfekcije praćen visokim mortalitetom.

U bolesnika s kroničnom rekurentnom infekcijom u 25-30 % unutar 5 godina od transplantacije doći će do razvoja ciroze presatka. Daljnji tijek bolesti i rizik dekompenzacije također je ubrzan. Medijan vremena do dekompenzacije je 8 mjeseci (dekompenzacija se javlja u 40 % bolesnika tokom godine dana) (8). Preživljenje tih bolesnika znatno je kraće nego u onih bez transplantata. Trogodišnje preživljenje bolesnika s dekompenziranom cirozom je 10 % (u usporedbi s 60 % u imunokompetentnih) (8).

### *Faktori koji utječu na težinu rekurentne bolesti*

Faktori koji utječu na težinu, progresiju rekurentne bolesti i preživljenje bolesnika s transplantatom i hepatitisom C mogu se podijeliti na one povezane s: 1) primateljem, 2) HCV, 3) donorom, te 4) postupkom transplantacijskog liječenja. Važna obilježja domaćina su: imunološki status, prisutni komorbiditeti, genetički faktori, navike i suradljivost bolesnika. Uz obilježja virusa je povezan genotip, polimorfizam IL28B, kvazispecijesi te broj kopija HCV RNK. Neki od faktora donora su: dob, spol, stupanj i vrsta steatoze (mikroili makrovezikularna steatoza), veličina presatka, vrijeme hladne ishemije, HLA-DR podudarnost, tip donora (kadaverični prema živućem donoru). U samom postupku transplantacijskog liječenja značajni su: primjena bolusa kortikosteroida (terapija akutnog staničnog odbacivanja), terapija s OKT3, CMV infekcija, koncentracija imunosupresije i antivirusno liječenje.

*Faktori povezani s obilježjima donora.* Viša životna dob donora povezana je s bržom progresijom fibroze i učestalijim gubitkom presatka (9). Mehanizam kojim viša dob donora utječe na lošiju prognozu nije objašnjen. Rizik gubitka presatka od donora starijih od 40 godina izrazito se povećava svakom sljedećom dekadom dobi donora (10). Upravo činjenica da se prosječna dob donora povećava s vremenom smatra se jednim od razloga sve nepovoljnijeg tijeka recidiva hepatitis C infekcije u bolesnika s transplantatom.

*Virološki faktori.* Visoka razina viremije prije i u vrijeme transplantacije povezana je s težim oblicima rekurentne bolesti i učestalijim gubitkom presatka. U bolesnika s fibrozirajućim kolestatskim hepatitisom ustanovljene su više razine HCV RNK (11). Značenje

genotipa virusa za sada je nedovoljno istraženo iako su kod genotipa 1b i 4 češće ustanovljeni teži oblici recidiva. Visoki titar kopija virusa u prvom tjednu, 4. i 12. mjesecu povezan je s lošijim preživljenjem presatka i primatelja. Podjednako je i pojava citomegalovirusne (CVM) infekcije povezana s težim oblicima rekurentne bolesti (12).

**Imunosupresija.** Primjena bolusa kortikosteroida i OKT3 rizični su faktori za pojavu težih oblika recidiva hepatitisa C u bolesnika s transplantatom (12). Bolus doze kortikosteroida dovode do višestrukog (4-100 puta) povišenja razine HCV viremije, veće učestalosti akutnog i fibrozirajućeg kolestatskog hepatitisa, rizika ranije pojave recidiva i teže histološke slike hepatitisa (13). Stoga se u većini protokola ne preporuča primjena kortikosteroidnih bolusa i antilimfocitnih lijekova kod blažih oblika akutnog staničnog odbacivanja. Bolusi kortikosteroida i naglo smanjivanje doza kortikosteroida i/ili drugih imunosupresiva u bolesnika s transplantatom i HCV infekcijom pokazali su se pogubnim. Utvrđeno je da primatelji jetre s infekcijom hepatitisom C liječeni kortikosteroidima već zbog jedne epizode odbacivanja imaju trostruko viši mortalitet, a ako je odbacivanje steroid-rezistentno, rizik je povećan čak 5 puta. S druge strane, dugotrajno davanje niskih doza kortikosteroida nije se pokazalo učinkovitim u prevenciji težih oblika recidiva bolesti. Zbog negativnih učinaka kortikosteroida na tijek recidiva hepatitisa C počeli su se primjenjivati imunosupresivni protokoli bez kortikosteroida (engl. *steroid-free*). Iako je meta analizama utvrđena niža incidencija recidiva težih oblika bolesti, protokoli bez steroida nisu još univerzalno prihvaćeni (14-17).

Većinom studija potvrđeno je da se težina reinfekcije ne razlikuje između protokola temeljenih na takrolimusu ili ciklosporinu (18,19). Uočeno je da ukupno viša razina imunosupresije doprinosi pojavi težih oblika recidiva bolesti (20). Utjecaj primjene mikofenolat mofetila na težinu reinfekcije nije se pokazao značajnim u kliničkim studijama (21-23). Podjednaka su iskustva i s indukcijskom terapijom (24,25). Iako je retrospektivnim analizama utvrđen povoljan učinak mTOR inhibitora na progresiju recidiva hepatitisa C za defintivni zaključak potrebne su prospektivne studije (26).

Može se zaključiti da optimalno liječenje bolesnika s transplantatom i hepatitisom C treba biti usmjereno prema: 1) niskoj ukupnoj razini imunosupresije, 2) prevenciji akutnog staničnog odbacivanja (redukcija potrebe za terapiju bolusima kortikosteroida), 3) prevenciji CMV infekcije, 4) liječenju šećerne bolesti i metaboličkog sindroma i 5) liječenju recidiva HCV infekcije.

**Podrijetlo presatka.** Uloga podrijetla presatka (kadaveričnog ili živog donora) na prognozu težine recidiva

hepatitisa C još je nedovoljno istražena. U monocentričnoj studiji preživljenje bolesnika i histološke promjene presatka podrijetlom od živog donora bili su značajno lošiji u usporedbi s kadaveričnim (27). Nasuprot tome, retrogradnom analizom baze podataka UNOS (engl. *United Network for Organ Sharing*) o 2-godišnjem preživljenju bolesnika i presadaka od kadaveričnih ili živih darivatelja navedena razlika nije potvrđena (28).

**Antivirusna terapija.** Antivirusna terapija je temelj liječenja bolesnika s transplantatom i recidivom infekcije hepatitisom C. Uspješno liječenje povezano je s povoljnim učinkom na preživljenje presatka i primatelja (29). Definiranje optimalnog vremena početka primjene još je uvijek izazov. Glavni razlog tome je slabija podnošljivost terapije u bolesnika s transplantiranom jetrom. Većina studija fokusira se na početak liječenja koje se podudara s histološkim dokazom bolesti.

Prosječni trajni virusološki odgovor (SVR, engl. *Sustained Viral Response*) u liječenih bolesnika s transplantatom iznosi 30 %. Faktori povezani s povoljnim odgovorom na terapiju su: niski stupanj fibroze na početku terapije, genotip virusa različit od 1, mlađa dob donora i primatelja te suradljivost bolesnika (30).

Predložene su četiri strategije antivirusnog liječenja: 1) pred-transplantacijska antivirusna terapija s ciljem gubitka viremije prije transplantacije; 2) profilaktička post-transplantacijska antivirusna terapija – započeta za vrijeme transplantacije s ciljem preveniranja reinfekcije presatka; 3) preemtivna terapija – u ranom post-transplantacijskom razdoblju (u prvih 8 tjedan prije biokemijskih i histoloških pokazatelja bolesti) te 4) post-transplantacijska antivirusna terapija kod histološki potvrđenog kroničnog hepatitisa.

#### *Pred-transplantacijska antivirusna terapija*

Cilj terapije HCV pozitivnih bolesnika s cirozom jetre na listi za transplantaciju jetre je gubitak detektabilne viremije i smanjenje rizika reinfekcije nakon transplantacije jetre. Utječe li samo postizanje redukcije razine viremije na prognozu bolesti nakon transplantacije, nije poznato.

Antiviralno liječenje prije transplantacije jetre preporuča se provesti u bolesnika s cirozom jetre Child A, ako nisu ranije liječeni i ne postoje kontraindikacije. U bolesnika sa Child B cirozom jetre i povoljnim virološkim profilom (genotip 2-3 ili genotip 1 s niskom viremijom) preporuča se razmotriti antivirusno liječenje na individualnoj razini. Potrebno je provesti kombiniranu terapiju pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom uz primjenu suportivne terapije (eritropoetinom,

G-CSF) te profilaktičku terapiju norfloksacinom u bolesnika s ascitesom.

U istraživanju Eversona i sur. na 124 bolesnika s cirozom Child A liječenih standardnim interferonom s ribavirinom postignut je ETR (engl. *End of Treatment Response*) u 46 %, a SVR u 24 % bolesnika. Kod bolesnika s nedetektibilnom HCV viremijom u trenutku transplantacije u 80 % bolesnika 6 mjeseci poslije nije bilo znakova reinfekcije (31). U novije vrijeme postoje pokušaji kratkotrajnijih terapija (3-4 mjeseca) prije očekivanog vremena transplantacije. U studiji Carrióna i sur. na 51 bolesniku (81 % genotip 1,45 % Child A) provedeno je liječenje peg-IFN s ribavarinom u prosječnom trajanju 15 tjedana. U 29 % bolesnika postignut je negativan nalaz viremije u vrijeme transplantacije od kojih je 20 % ostalo negativno i nakon postupka (32).

Pred-transplantacijska antivirusna terapija obilježena je s mnogo limitirajućih faktora. Ne preporuča se bolesnicima s Child C cirozom jetre zbog velikog rizika ozbiljnih komplikacija liječenja, a u većine bolesnika radi se i o bolesnicima bez odgovora na ranije liječenje. Zbog nuspojava terapiju je moguće primijeniti samo u polovice bolesnika (33-35).

Odgovor na dvojni terapiju niži je u bolesnika s cirozom jetre, poglavito onih koji već ranije nisu odgovorili na antiviralnu terapiju. Novi antivirusni lijekovi – inhibitori proteaza (telaprevir i boceprevir) mogli bi biti korisni u liječenju bolesnika s kompenziranom cirozom jetre i genotipom 1 u očekivanju transplantacije jetre. Za definitivnu indikaciju potrebno je pričekati rezultate prospektivnih studija (36).

#### *Post-transplantacijska antivirusna terapija*

Ciljevi primjene antivirusne terapije nakon transplantacije jetre odnose se na: 1) produženje preživljenja bolesnika i 2) poboljšanje preživljenja presatka (histološki i klinički odgovor sa smanjenjem progresije fibroze, pojave dekompenzacije ciroze jetre i portalne hipertenzije te gubitka presatka).

#### *Profilaktička antivirusna terapija*

Rana post-transplantacijska (tzv. profilaktička) antivirusna terapija započinje u vrijeme transplantacije i nastavlja se post-transplantacijski. Bolesnicima s transplantiranom jetrom i HCV infekcijom ordinirana je i pasivna imunoprofilaksa hiperimunim C imunoglobulinom (HClg) s ciljem prevencije re-infekcije. Iako su preliminarni rezultati pasivne imunoprofilakse bili ohrabrujući, recentna istraživanja su dokazala da tera-

pija HClg-om nema značajnog utjecaja na HCV viremiju (35).

#### *Preemptivna terapija*

Preemptivna terapija započinje u prvih osam tjedana nakon presađivanja jetre (bez obzira na razinu HCV viremije). Cilj takve terapije je započeti terapiju u trenutku kada je predmnijevana razina viremije niska uz histološki nizak stupanj upalnih promjena i odsutnu fibrozu. Prema iskustvu, navedeni su faktori povezani s boljim terapijskim odgovorom u imunokompetentnih bolesnika. Studije viralne kinetike pokazale su da je razina viremije niska u anhepatalnoj i ranoj post-transplantacijskoj fazi. Razina viremije eksponencijalno raste već u drugom post-transplantacijskom tjednu uz maksimalne razine tokom 3. mjeseca. U ranoj fazi liječenja na uspjeh terapije negativno utječu nuspojave imunosupresiva i niska podnošljivost terapije s obzirom na prisutne post-transplantacijske komplikacije. U tom je razdoblju i rizik odbacivanja najviši. Rezultatima nekoliko studija pokazalo se da u bolesnika liječenih monoterapijom standardnim interferonom i/ili kombiniranom terapijom standardnim interferonom alfa i ribavirinom dolazi do odgođenog razvoja akutnog i/ili kroničnog C hepatitisa u presađenoj jetri. Međutim, navedena vremenska razlika nije statistički značajna. Kombiniranom terapijom pegIFN-om i ribavirinom postiže se SVR u 18-39 % (5-33 % u genotip 1, 14-100 % genotip 2-3) bolesnika (35,37). Kombinirane terapije pegiliranim nasuprot standardnim interferonom (s ribavirinom) pokazale su se učinkovitijim (ETR 22,7 nasuprot 4 %; SVR 18,2 nasuprot 4,5 %). Problem je što uglavnom manje od 41 % bolesnika zadovoljava kriterije za početak terapije, a kod 85 % je potrebna redukcija doze lijekova. U 37 % bolesnika terapija se prekida zbog ozbiljnih nuspojava (33).

Preemptivni pristup liječenju ne može se smatrati strategijom prvog izbora s obzirom na visoki rizik komplikacija te neznčajnu razliku u postignutom SVR u odnosu na post-transplantacijsko liječenje dokazanog recidiva hepatitisa. Primjenom ovog tipa liječenja izdvajaju se bolesnici u kojih je u inicijalnoj evaluaciji zadovoljen kriterij pozitivne procjene podnošenja terapije, a ne kriterij moguće stvarne potrebe. Ovaj pristup nije pogodan za sve bolesnike već samo za one s blažim post-transplantacijskim komplikacijama i u sklopu provođenja kliničkih studija. Preporuča se provoditi kombiniranu terapiju peg-IFN i ribavarinom u bolesnika s očekivanim težim oblikom povrata bolesti: 1) bolesnika s retransplantacijom jetre zbog HCV infekcije, 2) bolesnika s HIV koinfekcijom i 3) bolesnika s presatkom donora starije dobi. Nepovoljna je činjenica da je uspjeh terapije u tim okolnostima najniži.

### *Post-transplantacijska antivirusna terapija verificiranog hepatitisa C recidiva presatka*

Post-transplantacijska antivirusna terapija dokazanog recidiva hepatitisa C najčešće se provodi u bolesnika s histološki dokazanim povratom bolesti u vremenu 6-12 mjeseci nakon transplantacije. Istraživanja su i nadalje usmjerena na otvorena pitanja odabira: 1) optimalnog terapijskog protokola, 2) bolesnika kojeg treba liječiti i 3) optimalnog vremena početka liječenja.

Rezultati objavljenih studija ukazuju na postignuti SVR u 20-50 % bolesnika (prosječno 30 %). Podaci uglavnom dolaze iz retrospektivnih i nekontroliranih studija. U studiji Charltona i sur. učinjena je retrogradna analiza objavljenih radova o učinkovitosti i podnošljivosti antivirusne terapije kod ukupno 484 bolesnika s HCV infekcijom nakon transplantacije jetre (35). Bolesnici su liječeni s tri terapijska protokola: kombinirana antivirusna terapija standardnim interferonom i ribavirinom (253 bolesnika); monoterapija pegiliranim interferonom alfa (94 bolesnika); kombinirana terapija pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom (137 bolesnika). U sve tri skupine bolesnika ETR je praktički identičan (36 %, 35 %, 34 %), dok je SVR najviši (28 %) u bolesnika liječenih kombiniranom antivirusnom terapijom pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom. U bolesnika liječenih kombiniranom terapijom standardnim interferonom alfa i ribavirinom postignut je u 20 % SVR, a u bolesnika liječenih monoterapijom pegiliranim interferonom alfa u 19 %. U obje skupine bolesnika liječenih kombiniranom antivirusnom terapijom utvrđeno je više nuspojava. Zbog toga je terapija morala biti prekinuta u 50 % bolesnika liječenih standardnim interferonom alfa i ribavirinom te u 46 % bolesnika liječenih kombinacijom pegiliranog interferon alfa i ribavirina. Ograničavajući čimbenici su vrlo često prisutna anemija, trombocitopenija, leukopenija i renalna insuficijencija kao posljedica nuspojava imunosupresivnog i antiviralnog liječenja. U bolesnika tretiranih monoterapijom pegIFN-alfa u 15 % slučajeva liječenje je prekinuto zbog ozbiljnih nuspojava (6,35-44).

### *Monoterapija standardnim ili pegiliranim interferonom alfa*

Rezultati monoterapije standardnim interferonom su razočaravajući. Postignuti ETR i SVR iznose 0-50 % i 0-13 % redom. U studiji Chalasani i sur. 48-tjednom monoterapijom pegiliranim interferonom alfa postignut je ETR 27 % i SVR 12 %. U dijelu liječenih bolesnika postignut je značajan pad razine HCV viremije i histološkog stupnja aktivnosti. Prekid liječenja zbog ozbiljnih nuspojava bio je potreban u 30 % bolesnika (44).

### *Kombinirana terapija standardnim ili pegiliranim interferonom alfa s ribavirinom*

Općenito u nekontroliranim studijama terapijom interferonom u kombinaciji s ribavirinom postignut je SVR 20-35 %. U kontroliranim usporednim (engl. *head-to-head*) studijama razlika u uspjehu kombinirane terapije ribavirinom i standardnim interferonom u odnosu na pegilirani interferon alfa nije utvrđena. Kombiniranom terapijom pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom postignut je SVR 17-45 %. Podnošljivost terapije najveći je izazov u liječenju. U 69-83 % bolesnika potrebna je redukcija doze lijekova te u 6-49 % prekid terapije.

Samuel i sur. proveli su prospektivnu randomiziranu studiju na 52 bolesnika uspoređujući rezultate 48-tjedne terapije standardnim interferonom alfa2b u kombinaciji s ribavirinom nasuprot neliječenju infekcije HCV virusom. Postignut ETR u liječenih bio je 32 %, a SVR 21 %. U 43 % liječenih bolesnika terapija je prekinuta zbog ozbiljnih nuspojava. Kod liječenih uočen je pad histološkog stupnja aktivnosti (METAVIR *score*) u odnosu na neliječene, iako se ta razlika nije pokazala statistički značajnom i nije se zadržala u kontrolnim biopsijama 2 godine nakon završetka liječenja (38).

Berenguer i sur. evaluirali su rezultate 19 do tada učinjenih studija antiviralnog liječenja kombiniranom terapijom pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom. U 611 liječenih bolesnika postignut je srednji ETR 42,2 %, biokemijski odgovor na kraju terapije postignut je u 54,8 %, a SVR 30,2 % (30). Polovica bolesnika u probiru za terapiju nije zadovoljila kriterije za primjenu terapije. U 85,8 % bolesnika bio je prisutan genotip 1, a 73,7 % bolesnika nije ranije liječeno antiviralnom terapijom. Veći dio bolesnika (65,9 %) primalo je takrolimus, dok su preostali primali ciklosporin. Početna doza ribavirina u 14 studija bila je 600-800 mg, a pet 400 mg. U 13 od 19 studija dužina terapije iznosila je 48 tjedana, a u preostalim 6 studija dužina terapije ovisila je o genotipu virusa. U 68 % bolesnika uočena je potreba redukcije doze jednog od primijenjenih antivirusnih lijekova, a prekid terapije zbog pojave značajnih komplikacija u 27,6 %. U većine bolesnika terapija je započeta 1-3 godine nakon transplantacije jetre. U 13 od 19 studija korišteni su eritropoetin i filgrastin, ali SVR se nije pokazao statistički značajnim u ovisnosti o primjeni navedene suportivne terapije. Prediktorima SVR pokazali su se: 1) EVR, 2) kumulativna primijenjena doza lijekova, 3) viremija na početku terapije i 4) genotip virusa.

U radu Carrióna i sur. već sama primjena antivirusne terapije, uz SVR, EVR i biokemijski odgovor (normalizacija ALT tokom terapije), pokazala se prediktorom

histološkog odgovora kod bolesnika. Histološki povoljan odgovor uslijedio je u 30 % neliječenih bolesnika u odnosu na 74 % liječenih s histološki blagim oblikom bolesti (45). Zanimljivo je da je čak i u bolesnika s nepostignutim SVR postignut histološki povoljan odgovor u bolesnika s prisutnim biokemijskim odgovorom. To bi moglo upućivati na povoljan učinak primjene nastavka terapije u bolesnika sa samo postignutim biokemijskim odgovorom. U probnoj studiji Kornberga i sur. u 21 bolesnika s recidivom HCV infekcije nakon transplantacije jetre nakon 48-tjedne antivirusne terapije bolesnici su primali terapiju održavanja (46). U 66 % bolesnika postignut je inicijalni gubitak virusa, a u 81 % biokemijski odgovor. U tih je bolesnika došlo do pada stupnja aktivnosti, ali uz zadržan stadij fibroze. U bolesnika s postignutim odgovorom na terapiju (engl. *responders*) terapijom održavanja postignut je dalji pad stupnja aktivnosti. Kod bolesnika s nepostignutim terapijskim odgovorom (engl. *non-responders*) usprkos perzistentnoj viremiji terapijom održavanja postignuta je prevencija progresije stupnja aktivnosti. Usprkos povoljnim učincima rezultate ovih istraživanja potrebno je dalje istraživati, jer bi (za razliku od imunokompetentnih bolesnika) mogli upućivati na potencijalnu dobrobit dugotrajne terapije održavanja i u skupini bolesnika bez postignutog SVR. Do tada se ipak ne preporuča rutinska primjena terapije održavanja pegiliranim interferonom alfa u bolesnika u kojih nije postignut SVR (47).

Inhibitori proteaza potentni su inhibitori citokroma P450 3A4 enzima odgovornog za metabolizam kalcineurinskih inhibitora. Ispitivanja o indikacijama za primjenu tih lijekova u transplantiranih bolesnika su u tijeku.

Ostaje otvoreno pitanje pospješuje li terapija interferonom rizik odbacivanja. U nekontroliranim studijama incidencija akutnih staničnih odbacivanja kretala se od 0 % do 35 %, a kroničnih 0-4 %. U kontroliranim studijama nije dokazana razlika u incidenciji akutnih odbacivanja, ali je zamjerka navedenim studijama slaba snaga. Radi postizanja optimalnih rezultata liječenja savjetuje se minimalno mijenjati imunosupresivnu terapiju tijekom antivirusnog liječenja. U slučaju bilo koje sumnje na odbacivanje presatka prije donošenja odluke o daljnjim postupcima nužno je učiniti biopsiju jetre (47). Potencijalni problem je histološka interpretacija biopsata jetre i razlikovanja reinfekcije HCV od odbacivanja presatka.

Potrebno je istaknuti da do sada nisu objavljene kontrolirane usporedne studije raznih terapijskih protokola. Ostaju otvorena i ova pitanja: 1) optimalna doza lijekova (treba li početak liječenja započeti punom dozom lijekova ili reduciranom dozom uz povišenje razine lijekova u slučaju dobrog podnošenja terapije), 2) vri-

jeme trajanja terapije i 3) rutinska primjena potporne terapije (faktorima rasta, eritropoetinom....). Stoga se za sada primjenjuju pravila liječenja kao u imunološki kompetentnih bolesnika. Preporuča se kombinirana terapija pegiliranim interferonom alfa s ribavirinom nakon histološki dokazane reinfekcije presatka. S obzirom da ti bolesnici imaju češće znakove oštećene funkcije bubrega primjenjuje se reducirana doza ribavirina uz prilagodbu doze prema klirensu kreatinina. Ne postoje dokazi o mogućnosti kraćeg trajanja terapije u genotipa 2 i 3. Prediktori povoljnog terapijskog odgovora su: 1) genotip različit od 1, 2) niska razina viremije, 3) nepostojanje metaboličkog sindroma, 4) nizak stupanj fibroze, 5) povoljan polimorfizam IL28B gena, 6) ranije neliječeni bolesnici, 7) suradljivost bolesnika i 8) RVR i EVR. Kombiniranom terapijom SVR iznosi prosječno 30 %. Kao što je ranije istaknuto, lošiji rezultati ovog liječenja u odnosu na bolesnike bez transplantata odnose se na: 1) primjenu imunosupresiva, 2) visoku prevalenciju genotipa 1, 3) visoku razinu viremije, 4) teškoće u postizanju promjene visokih doza lijekova (poglavito ribavirina) i 5) neadekvatnog trajanja liječenja. Glavni izazov u liječenju posttransplantacijske HCV reinfekcije balansiranje je između učinkovitosti i podnošljivosti terapije s ciljem postizanja maksimalnog terapijskog odgovora.

#### Retransplantacija

Retransplantacija nakon recidiva HCV izazovan je problem. Mnogim studijama dokazano je da su rezultati nakon retransplantacije lošiji u odnosu na prvu transplantaciju poglavito u bolesnika kojima je teški oblik recidiv bolesti uslijedio u prvih 6-12 mjeseci od transplantacije. Iako su stavovi pojedinih transplantacijskih centara o indikacijama i vremenu ponovnog stavljanja bolesnika na listu za transplantaciju različiti, preporuča se navedeni postupak provesti prije znakovna oštećenja bubrežne funkcije i teškog ikterusa zbog izrazito nepovoljne prognoze nakon pojave navedenih komplikacija prema Rosenovim kriterijima (48). Lošiji ishod retransplantacije primijećen je u bolesnika s fibrozantnim kolestatskim hepatitisom, a povoljniji u onih s prisutnim pozitivnim odgovorom na antivirusnu terapiju.

#### PREPORUKE

##### TERAPIJA HCV INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

1. Recidiv infekcije HCV virusom u bolesnika s transplantatom univerzalna je pojava. Tijek oboljenja i uspjeh terapije značajno je nepovoljniji nego u imu-

- nokompetentnih bolesnika. U trećine neliječenih bolesnika dolazi do razvoja ciroze jetre unutar pet godina nakon transplantacije.
- Histološke promjene u prvoj godini od transplantacije korisne su u predikciji rizika nastanka recidiva ciroze jetre. Prisutnost umjerenog do teškog hepatitisa (i/ili fibroze) povezuju se s visokim rizikom nastanka ciroze jetre i ukazuju na urgentnu potrebu antivirusnog liječenja.
  - Preporuča se provoditi kombiniranu terapiju pegiliranim interferonom alfa i ribavarinom (prema protokolima istovjetnim imunokompetentnim bolesnicima) u trajanju od 48 tjedana neovisno o genotipu virusa.
  - Antiviralno liječenje prije transplantacije jetre preporuča se provesti u bolesnika sa cirozom jetre Child A, ako nisu ranije liječeni i ne postoje kontraindikacije. U bolesnika sa cirozom jetre Child B i povoljnim virološkim profilom (genotip 2-3 ili genotip 1 s niskom viremijom) preporuča se razmotriti antivirusno liječenje na individualnoj razini. Potrebno je provesti kombiniranu terapiju pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom uz primjenu suportivne terapije (eritropoetinom, G-CSF) te profilaktičku terapiju norfloksacinom u bolesnika s ascitesom. U bolesnika sa cirozom jetre Child C liječenje nije indicirano zbog visokog rizika komplikacija i slabog uspjeha liječenja.
  - Post-transplantacijski terapiju se preporuča započeti 6-12 mjeseci od transplantacije jetre. Potrebno je provesti kombiniranu terapiju pegiliranim interferonom alfa s ribavirinom nakon dokazane reinfekcije presatka i histološkim promjenama sukladnim s kroničnim hepatitisom. Ako je histološki dokazan teški akutni C hepatitis ili fibrozirajući holestatski hepatitis, terapiju je potrebno započeti odmah neovisno o vremenu transplantacije.
  - Terapiju treba provoditi u centrima s iskustvom u liječenju bolesnika s transplantacijom jetre. Terapija pegiliranim interferonom alfa primjenjuje se u dozama preporučenim za imunokompetentne bolesnike, a ribavirinom započinje u nižim dozama (400-600 mg/dan) uz postupno povišenje i korekcije prema klirensu kreatinina. Interferonom inducirano odbacivanje presatka je rijetko. Ipak, u slučaju bilo koje sumnje na odbacivanje presatka prije donošenja odluke o daljnjim postupcima nužno je učiniti biopsiju jetre. Dosadašnjim istraživanjima ostalo je otvoreno pitanje rutinske upotrebe filgastrima i eritropoetina, iako je njihovom primjenom omogućena terapija višom ukupnom dozom antivirusnih lijekova uz duže trajanje liječenja. Iako nije definirano optimalno vrijeme trajanja terapije, najčešće se primjenjuje 48 tjedana neovisno o genotipu virusa. Za sada nema dovoljno dokaza o opravdanosti terapije održavanja niskim dozama pegiliranog interferona alfa u slučaju nepostizanja SVR-a.

## LITERATURA

- Casanovas-Taltavull T, Ercila MG, Gonzalez CP i sur. Long-term immune response after liver transplantation in patients with spontaneous or post-treatment HCV-RNA clearance. *Liver Transpl* 2004; 10: 584-94.
- Charlton M. Natural history of hepatitis C and outcomes following liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 585-62.
- Bucuvalas JC, Alonso E. Outcome after liver transplantation: more than just survival rates. *Liver Transpl* 2005; 11: 7-9.
- Di Martino V, Saurini F, Samuel D i sur. Long-term longitudinal study of intrahepatic hepatitis C virus replication after liver transplantation. *Hepatology* 1997; 26: 1343-50.
- Rosen HR. Hepatitis C virus in the human liver transplantation models. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 107-25.
- Saab S, Wang V. Recurrent hepatitis C following liver transplant: diagnosis, natural history, and therapeutic options. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 155-63.
- Neff GW, O'Brien CB, Nery J i sur. Factors that identify survival after liver retransplantation for allograft failure caused by recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2004; 10: 1497-503.
- Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation? *Hepatology* 2005; 42: 448-79.
- Wali M, Harrison RF, Gow PJ i sur. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002; 1: 248-52.
- Lake JR, Shorr JS, Steffen BJ i sur. Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B, hepatitis C and without viral hepatitis. *Am J Transplant* 2005; 5: 549-57.
- Berenguer M, López-Labrador FX, Greenberg HB i sur. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 852-8.
- Terrault NA, Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 1192-204.
- Berenguer M, Crippin J, Gish i sur. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003; 38: 34-41.
- Lake JR. Optimizing immunosuppression. *Scientific Session Book, Digestive Disease Week, New Orleans, 2004*, 253-6.
- Berenguer M, Charco R, Pascasio JM i sur. Spanish society of the liver transplantation (SETH) consensus recommendations on hepatitis C virus and liver transplantation. *Liv Intern* 2012; 32: 712-31.
- Sgourakis G, Radtke A, Fouzas I i sur. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: a meta-analysis and meta-regression of outcomes. *Transpl Int* 2009; 22: 829-905.
- Segev DL, Sozio SM, Shin EJ i sur. Steroid avoidance in liver transplantation: a meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl* 2008; 14: 52-7.



18. Berenguer M, Aguilera V, San Juan i sur. Effects of calcineurin inhibitors in the outcome of liver transplantation in hepatitis C virus positive recipients. *Transplantation* 2010; 15: 1204-9.
19. Berenguer M, Royuela A, Zamora J. Immunosupresion with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl* 2007; 13: 21-9.
20. Schluger LK, Sheiner PA, Thung SN i sur. Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1996; 23: 971-6.
21. Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ i sur. Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver Transpl* 2005; 11: 750-9.
22. Jain A, Kashyap R, Demetris AJ i sur. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8: 40-6.
23. Firpi RJ, Nelson DR, Davis GL. Lack of antiviral effect of a short course of mycophenolate mofetil in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver Transpl* 2003; 9: 57-61.
24. Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D i sur. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl* 2002; 8: 132-42.
25. Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I i sur. Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002; 8: 123-31.
26. Harper SJ, Gelson W, Harper IG i sur. Switching to sirolimus-based immune suppression after liver transplantation is safe and effective: a single-center experience. *Transplantation* 2011; 91: 128-34.
27. Russo MW, Galanko J, Beavers K i sur. Patient and graft survival in hepatitis C recipients after adult living donor liver transplantation in the United States. *Liver Transpl* 2004; 10: 340-6.
28. Garcia-Retortillo M, Forns X, Llovet JM i sur. Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology* 2004; 40: 699-707.
29. Berenguer M, Palau A, Aguilera V i sur. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 679-87.
30. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008; 49: 274-87.
31. Everson GT, Trotter J, Forman L i sur. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; 42: 255-62.
32. Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G i sur. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J Hepatol* 2009; 50: 719-28.
33. Shergill AK, Khalili M, Straley S i sur. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 118-24.
34. Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartman G i sur. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 905-15.
35. Charlton M. Management of post-transplant HCV infection. *Scientific Session Book, Digestive Disease Week, New Orleans, 2004*; 249-52.
36. Bruno S, Vierling JM, Esteban R i sur. Boceprevir in addition to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus (HCV) genotype-1 with advanced fibrosis-cirrhosis: subgroup analysis of SPRINT-2 and RESPOND-2 studies. *J Hepatol* 2011; 54: S4 (abstract 7)
37. Berenguer M, Wright TL. Treatment strategies for hepatitis C: intervention prior to liver transplant, pre-emptively or after established disease. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 631-50.
38. Samuel D, Bizollon T, Feray C i sur. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003; 124: 642-50.
39. Smallwood GA, Davis L, Connor K i sur. Nonresponders of interferon/ribavirin treatment for recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Transpl Proc* 2003; 35: 1476-7.
40. Wright TL. How we can identify better those with recurrent hepatitis C who will respond to therapy? *Liver Transpl* 2003; 9: S109-13.
41. Charlton M. Management of recurrence of hepatitis C infection following liver transplantation. *Minerva Chirurgica* 2003; 58: 717-24.
42. Neff GW, O'Brien CB, Cirocco R i sur. Prediction of sustained virological response in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus following combination pegylated interferon alfa-2b and ribavirin therapy using tissue hepatitis C virus transcriptase polymerase chain reaction testing. *Liver Transpl* 2004; 10: 595-8.
43. Rodriguez-Luna H, Khatib A, Sharma P i sur. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alpha 2b and ribavirin: an open-label series. *Transplantation* 2004; 77: 190-4.
44. Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P i sur. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology* 2005; 41: 289-98.
45. Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M i sur. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007; 132: 1746-56.
46. Kornberg A, Küpper B, Tannapfel A i sur. Antiviral maintenance treatment with interferon and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation: pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2135-42.
47. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol* 2011; 55: 245-62.
48. Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology* 1999; 29: 365-70.

## S U M M A R Y

### TREATMENT OF RECURRENT HCV INFECTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION

T. FILIPEC KANIŽAJ, V. ČOLIĆ-CVRLJE, A. MRZLJAK and R. OSTOJIĆI

*Merkur University Hospital, University of Zagreb, School of Medicine, Clinical Department of Internal Medicine and <sup>1</sup>Zagreb University Hospital Center, School of Medicine, University of Zagreb, Clinical Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Zagreb, Croatia*

Recurrent infection with HCV after liver transplantation (LT) is almost universal and is associated with substantial morbidity, mortality and graft loss. In contrast to immunocompetent individuals, HCV infection in immunosuppressed transplant recipients usually has an accelerated course. Acute hepatitis develops in approximately 75% of HCV recipients in the first six months following LT. Within the five years after LT, over 80% of HCV-infected liver transplant recipients develop histologic evidence of chronic allograft injury secondary to HCV, with up to 30% of cirrhosis. While the choice of calcineurin inhibitors has not clearly shown to affect the histologic HCV recurrence or the frequency of rejection in HCV-infected recipients, the cumulative exposure to corticosteroids is associated with increased mortality, higher levels of HCV viremia, and more severe histologic recurrence. Successful therapy has been shown to have a positive impact on both graft and patient survival. Combination therapy with interferon (pegylated and non-pegylated forms) plus ribavirin appears to provide maximum benefits. Drug therapy is usually administered for recurrent disease. No prophylactic therapy is available. Preemptive regimens offer no distinctive advantages over treatments for recurrent disease. Overall, treatment is poorly tolerated, with frequent need for dose reductions, especially due to cytopenias, and drug discontinuation in up to 50% of patients. Optimizing drug doses is important in maximizing sustained virologic response rates (SVR). The SVR achieved is between 33% and 42% in randomized studies treating patients with histologic recurrence. The potential factors that influence this low SVR rate are: 1) genotype 1 virus; 2) high viral load; 3) prior nonresponding to therapy; 4) side effects of antiviral treatment; 5) use of growth factors; and 6) effect of immunosuppression. In post-transplant patients with recurrent HCV disease, combination peg alpha-2b or alpha-2a in standard dose and ribavirin (800-1200 mg either *ab initio* or as an increasing dose) regimen for 48 weeks was significantly better than no therapy but not than any other therapy.

**Key words:** HCV infection, liver transplantation, antiviral therapy

## LIJEČENJE NUSPOJAVA ANTIVIRUSNE TERAPIJE KRONIČNIH HEPATITISA

MARTINA SMOLIĆ<sup>1</sup>, ROBERT SMOLIĆ<sup>1,2</sup> i ALEKSANDAR VČEV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište J. J. Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek, Katedra za farmakologiju i <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Osijek, Hrvatska

Dva nova lijeka za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C genotipa 1 nedavno odobrena u Republici Hrvatskoj, telaprevir i boceprevir, blokiraju HCV NS3/4 proteazu ciljano zaustavljajući proces replikacije samog virusa, značajno su unaprijedili stalan virološki odgovor u liječenju pacijenata s kroničnom HCV infekcijom genotipa 1. Njihovim dodatkom do tada standardnoj dvojnjoj terapiji - kombinaciji pegiliranog interferona i ribavirina, nastala je trojna terapija koja postaje novi standard u liječenju kronične HCV infekcije genotipa 1. Nažalost, trojna je terapija praćena širokim spektrom neželjenih popratnih pojava koje za posljedicu imaju smanjenje doziranja lijeka, a u konačnici mogu rezultirati i preranim prestankom uzimanja terapije. Adekvatno anticipiranje pojave neželjenih popratnih pojava trojne terapije, informiranje pacijenata o riziku za razvoj nuspojava, te učinkovito liječenje nuspojava neophodno je za postizanje sigurnog i učinkovitog ishoda liječenja. Iako nije najčešća nuspojava trojne terapije, anemija se pokazala kao najproblematičnija nuspojava. Učinkovito liječenje anemije sastoji se od pomnog praćenja kompletne krvne slike, opsežnog smanjivanja doza ribavirina, te eventualne primjene eritropoetina, te nadoknade krvi. U pacijenata na trojnoj terapiji, ako je primjena ribavirina prekinuta sedam ili više dana, također trajno treba prekinuti i primjenu blokatora HCV NS3/4 proteaze. Doziranje blokatora HCV proteaze ne smije se smanjivati; blokatori HCV NS3/4 proteaze se ili primjenjuju u punoj dozi ili se njihova primjena u potpunosti prekida. Uspjeh u pridržavanju pacijenta propisanoj terapiji može se poboljšati ako ga se pravodobno pouči da se gotovo sve neželjene popratne pojave trojne terapije kronične infekcije virusom hepatitisa C mogu uspješno liječiti.

**Ključne riječi:** nuspojave, blokatori proteaze, pegilirani interferon, analozi nukleozida, virus hepatitisa C

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Aleksandar Včev, dr. med.  
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Osijek  
J. Huttera 4  
31.000 Osijek, Hrvatska  
E-pošta: aleksandar.vcev@mefos.hr

### UVOD

Osnovni ciljevi liječenja kroničnih virusnih hepatitisa su eradikacija virusa u ranoj fazi bolesti, te prevencija razvoja ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma. U liječenju virusnih hepatitisa C, B i D rabe se različiti oblici interferona: interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, pegilirani interferon alfa 2a, pegilirani interferon alfa 2b, limfoblastoidni alfa-interferon, te konsenzusni interferon – CINF, zatim analozi nukleozida: ribavirin, lamivudin, penciklovir, adefovir dipivoxil, te od nedavno i inhibitori HCV NS3/4 proteaze: telaprevir i boceprevir.

Kako standardna terapija kroničnih hepatitisa B i D nije značajnije promijenjena od posljednje Hrvatske konsenzus konferencije o virusnim hepatitisima (1),

ovaj pregled će se temeljiti na problematici liječenja nuspojava trojne terapije koja je u međuvremenu postala novi standard u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) genotipa 1.

Primjerena skrb o pacijentima koji boluju od kroničnog hepatitisa C (KHC) ovisi među ostalim i o pravodobnom prepoznavanju pacijenata s povećanim rizikom za razvoj nuspojava, predviđanju i prevenciji nuspojava te primjerenom liječenju nuspojava kada se iste pojave. Sposobnost postizanja trajnog virološkog odgovora (SVR - *Sustained Virological Response*) primijenjenom terapijom djelomično ovisi i o stupnju suradljivosti pacijenata u postupku liječenja (engl. *compliance*). Smanjenje doze antivirusnih lijekova ili prekid njihovog uzimanja zbog pojave neželjenih nuspojava, ovisno o tome kada je došlo do smanjivanja

doze, potencijalno može ugroziti cilj liječenja. Stoga je primjereno i pravodobno liječenje nuspojava antivirusne terapije kroničnih hepatitisa vrlo važna zadaća.

## NUSPOJAVE ANTIVIRUSNE TERAPIJE

Nuspojave dvojne terapije KHC koja se sastoji od kombinacije pegiliranog interferona (PEG-IFN) i ribavirina (RBV) su dobro poznate i detaljno opisane, a najznačajnije među njima su: simptomi nalik gripi (malaksalost, mialgija, vrućica, nesanica, te opća slabost), anemija i depresija. Upravo te nuspojave su i dalje najzastupljenije kao nuspojave trojne terapije KHC (2). No određene nuspojave javljaju se u težem obliku, nego što je to bio slučaj kod dvojne terapije, a također se javljaju i neke nove nuspojave. U trećoj fazi kliničkih studija telaprevira najzastupljenije nuspojave su bile osip (56 %), anemija (36 %), i simptomi anorektalnog područja (29 %) (3-5), dok su u studijama boceprevira prevladavale anemija (45-50 %) i disgeuzija (35-44 %) (3,6).

### Anemija

Anemija se javlja kao nuspojava trojne terapije obih blokatora HCV NS3/4 proteaze, boceprevira i telaprevira. Težina anemije koja je primijećena u kliničkim studijama obih blokatora proteaze bila je jačeg intenziteta, nego što su to anemije koje se javljaju kao posljedica terapije RBV u sklopu dvojne terapije. RBV se fosforilira u eritrocitima te tamo dolazi do nakupljanja razgradnih metabolita koji posljedično uzrokuju hemolizu eritrocita (7). Hemolitički učinak RBV pojačan je zbog supresije koštane srži koju može izazvati interferon, ali i blokatori HCV NS3/4 proteaze. Upravo je to najvjerojatnije objašnjenje zašto se anemija kao nuspojava u slučaju trojne terapije češće javlja i jačeg je intenziteta, nego što je to bio slučaj kod dvojne terapije. Anemija je bila zabilježena u 49 % pacijenata liječenih trojnom terapijom boceprevirom u odnosu na 29 % u skupini kontrolnih pacijenata na dvojnoj terapiji PEG IFN i RBV (3). Teška anemija koja je zahtijevala smanjenje doze lijeka javila se u 21 % pacijenata na trojnoj terapiji boceprevirom, dok se u kontrolnoj skupini na dvojnoj terapiji takva anemija javila u 13 % pacijenata. U studiji ADVANCE koja je proučavala učinak telaprevira, anemija se javila u 37 % pacijenata na trojnoj terapiji, dok se u kontrolnoj skupini na dvojnoj terapiji javila u 19 % slučajeva (8). Razine hemoglobina prosječno su bile jedan gram niže nego u kontrolnoj skupini pacijenata liječenih dvojnom terapijom PEG-IFN i RBV, no vratile bi se unutar referentnog raspona nakon što je prekinuta terapija telaprevirom odnosno boceprevirom. U kliničkim studijama koje su prouča-

vale učinak i sigurnost telaprevira anemija je liječena isključivo smanjivanjem doze RBV, dok je u studijama boceprevira, 43 % sudionika dobilo eritropoetski čimbenik rasta u odnosu na 24 % u kontrolnoj skupini na dvojnoj terapiji (3,6). Kod pacijenata koji su primali boceprevir, odnosno telaprevir, anemija je inicijalno nadgledana redovitim praćenjem crvene krvne slike svaka dva tjedna i u skladu s dobivenim nalazima, doza RBV bi bila reducirana. U praksi, dozu RBV treba smanjiti kada se koncentracija hemoglobina smanji za 1,5 g/dL unutar dvotjednog razdoblja (9) kako bi se na vrijeme spriječio nastanak teške anemije, te prekid terapije RBV. Razine SVR srećom se ne smanjuju kada se smanjuje doza RBV (10). Simptome anemije: opću slabost, malaksalost, omaglice, te presinkopalne i sinkopalne napadaje, kao i dispneju, zamućenje vida, te bol u prsima treba liječiti. Prvotno se liječenje započinje smanjivanjem doze RBV. Ako je anemija i dalje prisutna, može se razmisliti o primjeni transfuzije krvi ili eritropoetskog čimbenika rasta. Pacijentima s teškom anemijom (kod kojih su trajno snižene razinama hemoglobina ispod 10 g/dL), simptomatskom ili progresivnom anemijom unatoč sniženim dozama RBV, može se dati čimbenik rasta kao što je epoetin- $\alpha$ . Važno je naglasiti kako se doze blokatora HCV NS3/4 proteaze ne mogu smanjivati, odnosno blokatori proteaze se daju po principu sve ili ništa. Ako anemija postane toliko teška da zahtijeva prekid terapije RBV, i telaprevir se također mora ukinuti. Također je važno naglasiti da i ako se razviju nuspojave interferonske terapije koje bi zahtijevale prekid terapije interferonom mora se prekinuti i terapija svim ostalim lijekovima.

Kao što je bio slučaj i kod pacijenata na dvojnoj terapiji, cirotični pacijenti su rizična skupina za razvoj nuspojave i u slučaju trojne terapije, odnosno nuspojave se u njih češće javljaju i jačeg su intenziteta. Francuska multicentrična studija CUPIC (11) kohortno je istraživanje koje je proučavalo veliku skupinu pacijenata s cirozom liječenih trojnom terapijom telaprevirom ( $n=296$ ) odnosno, boceprevirom ( $n=159$ ). Postotak nastanka nuspojave, osobito anemije, u toj je skupini pacijenata bio puno viši, nego što je to bilo opisano u kliničkim studijama u pacijenata bez ciroze. Tako su se nuspojave u skupini liječenoj trojnom terapijom telaprevirom javile u 49 % slučajeva, a boceprevirom u 38 %, dok je terapija prekinuta u 26 % odnosno 24 % slučajeva (11). Studija je jasno dokazala nastanak određenih neželjenih popratnih pojava i dala nagovijestiti određene trendove, ali kako se radi o nerandomiziranoj studiji, direktna usporedba između dva režima trojne terapije ne može se adekvatno provesti. U svakom slučaju, ova studija je još jednom dokazala da su pacijenti s razvijenom cirozom vrlo rizična skupina pacijenata i kao takvi se moraju pomno pratiti u tijeku liječenja trojnom terapijom (11).

### Neutropenija

Početno liječenje neutropenije, kao nuspojave trojne terapije KHC, sastoji se od smanjenja doze PEG IFN prema preporuci proizvođača (Schering Corporation, Whitehouse Station, NJ, SAD; Hoffman-La Roche Inc, Nutley, NJ, SAD). U slučaju trojne terapije telaprevirom neutropenija se javila u 12 % pacijenata što je približno podjednako kao u dvojnoj terapiji kombinacijom PEG IFN i RBV gdje se neutropenija razvila u 15 % pacijenata, dok je trojna terapija boceprevirom bila povezana s većom učestalošću neutropenije, te je 23 % pacijenata razvilo neutropeniju trećeg stupnja, a 7% neutropeniju četvrtog stupnja, za razliku od pacijenata liječenih dvojnog terapijom u kojih se neutropenija trećeg, odnosno četvrtog stupnja razvila u 13 %, odnosno 14 % pacijenata. Stoga je liječenje pacijenata trojnom terapijom boceprevirom zahtijevalo jače smanjivanje doze PEG IFN te je češće uvedena terapija čimbenikom rasta granulocitne kolonije (3,6).

### Osip

Liječenje trojnom terapijom pacijenata s KHC bilo je povezano i s nastankom različitih dermatoloških bolesti, kao što su egzematozni osipi s pruritusom ili bez pruritusa. Liječenje osipa koji je nastao kao posljedica trojne terapije telaprevirom temelji se na kliničkoj procjeni jačine osipa. Pacijenti s blagim osipima koji su lokalizirani, s pruritusom ili bez pruritusa, liječe se oralnim antihistaminicima, te po potrebi i lokalnim kortikosteroidima. Važno je naglasiti kako se svi lijekovi trojne terapije nastavljaju davati u punoj dozi. Pacijenti sa srednje teškim osipom koji je difuzan, uz lakše ljuštenje kože, svrbež ili prodiranje u mukoznu membranu, ali bez pojave ulceracija, također se liječe oralnim antihistaminicima i lokalnim kortikosteroidima, a trojna se terapija nastavlja bez smanjivanja doze uz redovito praćenje. Dok se u pacijenata s teškim generaliziranim osipom koji zahvaća više od 50 % površine tijela s prisutnim vezikulama, bulama ili ulceracijama, liječenje trojnom terapijom telaprevirom prekida, liječenje PEG IFN i RBV se nastavlja.

U slučaju da se osip ne smanji nakon tjedan dana ili da se pogorša, sve lijekove treba prekinuti, te pacijenta uputiti dermatologu. Svega 5-7 % pacijenata u kliničkim studijama moralo je prekinuti terapiju telaprevirom zbog razvoja teškog osipa (3-5). Doza telaprevira ne smije se smanjivati. Također, jednom kad se terapiju prekine, ne smije ju se ponovno započinjati. Teške neželjene reakcije na koži, kao što je Stevens-Johnsonov sindrom su izrazito rijetke. No kod sumnje na razvoj takve pojave, promptno se mora prekinuti sva terapija, te odmah započeti s medicinskom obradom.

### Gastrointestinalne nuspojave

*Proljevi i simptomi anorektalnog područja* javljaju se u značajnom broju pacijenata liječenih trojnom terapijom. Izrazito učestali su blagi proljevi, osobito kod pacijenata liječenih trojnom terapijom telaprevirom, ali pacijenti su najviše zabrinuti i žale se na anorektalno žarenje tijekom defekacije. Iako je anorektalno žarenje opisano u svega 13 % pacijenata u studiji ADVANCE (8), prva klinička iskustva s telaprevirom ukazuju na veću prevalenciju ove nuspojave (12). Hemoroidi, analni svrbež, te anorektalno žarenje su nuspojave anorektalnog područja uzrokovane terapijom telaprevirom. U kliničkim studijama većina simptoma anorektalnog područja bili su blagi do srednje teški i svega u manje od 1 % slučajeva rezultirali su prekidom liječenja telaprevirom. Etiologija simptoma anorektalnog područja ostaje u potpunosti nerazjašnjena, ali bi mogla biti povezana s potrebom uzimanja masne hrane (20 grama masti neophodno je uzimati uz svaku dozu telaprevira) ili pak s nekom neuobičajenom interakcijom između crijeva, odnosno crijevne flore i samoga lijeka. U nekih pacijenata anorektalno žarenje je povezano s proljevastim stolicama. Ove nuspojave mogu se liječiti primjenom lokalnih kortikosteroida i anestetičkih poput lidokaina. Važno je dobro hidrirati pacijenta, te isključiti postojanje infekcije bakteriološkim pregledom stolice u kulturi. Simptomi anorektalne regije odmah nestaju nakon što pacijenti prestanu uzimati telaprevir (12).

*Disgeuzija*, promijenjen osjet okusa ili neugodan okus u ustima, jedini je gastrointestinalni simptom koji se češće javljao u skupini pacijenata liječenih trojnom terapijom boceprevirom, nego u skupini pacijenata liječenih dvojnog terapijom. Studijom SPRINT-1, koja je proučavala učinkovitost i sigurnost boceprevira opisana je pojava promijenjenog osjeta okusa u 30-40 % pacijenata (13). Pacijenti pri opisu disgeuzije navode kako im je hrana počela imati promijenjen odnosno čak metalni okus. Ova nuspojava može dovesti do smanjenja apetita. Simptomi se pojačavaju pri smanjenoj količini sline odnosno nedovoljnoj hidraciji, stoga se pacijente upućuje na povećano uzimanje tekućine. Oralni sprejevi ili lokalni anestetici, poput lidokainskog gela, također mogu pomoći pri liječenju ove nuspojave (12).

### Psihijatrijske nuspojave

U 16 % pacijenata liječenih interferonom dolazi do prve pojave depresivne epizode (14). Pacijenti koji su u prošlosti bolovali od nekog oblika bolesti ovisnosti imaju veći rizik za razvoj depresije blažeg stupnja, dok pacijenti prethodno liječeni od nekih duševnih bole-

sti razvijaju srednje teške do teške oblike depresivnih epizoda. Suicidalne misli javljaju se u 4-6 % pacijenata liječenih interferonom u sklopu trojne terapije HCV-a. Verbaliziranje suicidalnih ideja zahtijeva neodgodiv prekid trojne terapije i urgentno upućivanje takvog pacijenta psihijatru (12). I dalje ostaju nedovoljno razjašnjene uzročno-posljedične sveze odnosno razotkriva li trojna terapija prethodno postojanje latentne i neliječene depresije ili ona kao takva u kombinaciji sa stresom i težinom bolesti dovodi do razvoja nove depresije (12).

Agresija i razdražljivost se također značajno češće javljaju tijekom liječenja. Vrlo je važno na vrijeme prepoznati pacijente sklone takvom ponašanju te ih uputiti psihijatru na obradu i liječenje (12). Dostupnost i suradnja sa psihijatrijskom službom je neophodna za adekvatnu brigu o pacijentima liječenim trojnom terapijom.

#### Ostale nuspojave

*Povišene koncentracije mokraćne kiseline i bilirubina.* Povišene koncentracije mokraćne kiseline javljaju se u 73 % pacijenata liječenih trojnom terapijom telaprevirom s početnim porastom tijekom prvih dvaju tjedana nakon uvođenja terapije (5, 8). Stoga se kod pacijenata liječenih trojnom terapijom telaprevirom koncentracije mokraćne kiseline treba određivati prema sljedećoj shemi: prije započinjanja terapije, te u drugom, četvrtom, osmom i dvanaestom tjednu terapijskog ciklusa, a na kliničku indikaciju i češće. Alopurinol treba uvesti u terapiju pri koncentracijama mokraćne kiseline >10 mg/dl (5,8).

Povišene koncentracije bilirubina zabilježene su u 41 % pacijenata u skupini liječenoj trojnom terapijom telaprevirom u odnosu na 28 % pacijenta u kontrolnoj skupini liječenoj dvojnomo terapijom, kombinacijom PEG IFN i RBV, no zabilježene povišene koncentracije bilirubina nisu bile praćene jetrenim zatajenjem. Kao i u slučaju povišenih koncentracija mokraćne kiseline, povišene koncentracije bilirubina svoj najveći porast također ostvaruju u tijeku prva dva tjedna od započinjanja liječenja trojnom terapijom telaprevirom, stoga je preporuka za praćenje koncentracija bilirubina po istoj shemi kao i za koncentracije mokraćne kiseline, odnosno prije započinjanja terapije, te u drugom, četvrtom, osmom i dvanaestom tjednu terapijskog ciklusa, a na kliničku indikaciju i češće (5,8).

*Poremećaji rada štitnjače* javljaju se u oko 5 % pacijenta na trojnoj terapiji što je gotovo identično kao i u skupini pacijenata liječenih dvojnomo terapijom kombinacijom PEG IFN i RBV, te se ta nuspojava pripisuje neželjenom učinku interferona. Međutim, kako je

prevalencija bolesti štitnjače upravo oko 5 % i u općoj populaciji, smatra se da interferon ne dovodi *de novo* do razvoja bolesti štitnjače, nego se vjerojatnijim čini objašnjenje kako je ovaj imunološki aktivan lijek okidač za razvoj tireoiditisa u pacijenata koji do tada imaju latentni oblik bolesti (12).

## ZAKLJUČCI

Na kraju, sažeto navodimo preporuke u liječenju nuspojava trojne terapije kronične HCV infekcije, sa u zagradama navedenom značajnošću razine dokaza na osnovi relevantnih istraživanja.

- Doziranje PEG IFN i RBV treba smanjivati u odnosu na snižene razine leukocita, neutrofila, hemoglobina, odnosno trombocita (razina dokaza: I, A)
- Ako je u pacijenata na trojnoj terapiji primjena RBV prekinuta sedam ili više dana, treba trajno prekinuti i primjenu blokatora HCV NS3/4 proteaze (razina dokaza: I, A)
- Primjenu blokatora HCV NS3/4 proteaze treba dozirati po principu sve ili ništa, odnosno ili ih primjenjivati u punoj dozi ili potpuno prekinuti (razina dokaza I, A)
- Liječenje anemije kao nuspojave terapije kronične HCV infekcije u početku se treba temeljiti na snižavanju doze RBV u pacijenata s hemoglobinom <10g/ dl
- Primjena eritropoetina može biti opravdana u pacijenata sa simptomatskom anemijom uzrokovanom terapijom PEG IFN/RBV s boceprevirom ili bez boceprevira odnosno telaprevira, kako bi se spriječilo smanjivanje doze RBV odnosno kako bi se spriječio prekid terapije (razina dokaza II, C).

## LITERATURA

1. Ostojić R, Vince A, Hrštić I i sur. [Viral hepatitis. Croatian consensus conference--2009]. Acta Med Croatica 2009; 63: 349-57.
2. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB i sur. AASLD. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011; 54: 1433-44.
3. Poordad F, McCone J, Bacon BR i sur. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364: 1195-206.
4. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH i sur. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 365: 1014-24.
5. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i sur. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011; 364: 2417-28.

6. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E i sur. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-17.
7. Page T, Connor JD. The metabolism of ribavirin in erythrocytes and nucleated cells. *Int J Biochem* 1990; 22: 379-83.
8. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G i sur. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.
9. Reau N, Hadziyannis SJ, Messinger D, Fried MW, Jensen DM. Early predictors of anemia in patients with hepatitis C genotype 1 treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1981-8.
10. Poordad F, Sulkowski M, Reddy R i sur. Anemia Had No Effect on Efficacy Outcomes in Treatment-Naive Patients Who Received Telaprevir-Based Regimen in the Advance and Illuminate Phase 3 Studies. *Gastroenterology* 2011; 140: S898-9.
11. Hezode C, Dorival C, Zoulim F i sur. Safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in cirrhotic nonresponders. First results of the Freanch early access program (ANRS CO20-CUPIC). *J Hepatology* 2012; 56: S4.
12. Chopra A, Klein PL, Drinnan T, Lee SS. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients: management of side-effects. *Liver Int* 2013; 33 Suppl 1: 30-4.
13. Kwo P, Lawitz E, McCone J i sur. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376: 705-16.
14. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C i sur. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003; 37: 443-51.
15. Baur K, Mertens JC, Schmitt J i sur. Combined effect of 25-OH vitamin D plasma levels and genetic vitamin D receptor (NR 1H1) variants on fibrosis progression rate in HCV patients. *Liver Int* 2012; 32: 635-43.

## SUMMARY

### MANAGEMENT OF SIDE EFFECTS INDUCED BY ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS INFECTION

M. SMOLIĆ<sup>1</sup>, R. SMOLIĆ<sup>1,2</sup> and A. VČEV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Josip Juraj Strossmayer University, School of Medicine, Chair of Pharmacology, and*

<sup>2</sup>*School of Medicine, Osijek University Hospital Center, Clinical Department of Internal Medicine, Osijek, Croatia*

Recently approved direct-acting antiviral agents (DAA) for the treatment of chronic infection with hepatitis C virus (HCV) genotype 1, protease inhibitors (PI) boceprevir and telaprevir, have substantially increased the rates of sustained virologic response in the treatment of naïve and experienced patients. However, triple therapy came with a burden of a new spectrum of side effects, which may lead to dose reduction and even discontinuation of therapy. Anticipating the adverse events of PIs, informing patients about their risk and manage them appropriately and efficiently is important for safe and successful treatment outcome. Anemia, although not the most common side effect, has emerged as the most significant one. Effective management of anemia includes close monitoring of complete blood count, extensive ribavirin dose reductions, and possible addition of erythropoietin or blood transfusions. In patients on triple therapy, if RBV is stopped for 7 days or more, the PI should also be permanently discontinued. Dose reductions of HCV PIs are not allowed; the HCV PIs are either administered at full dose or discontinued. Successful adherence to treatment can be enhanced by timely informing the patient that most treatment-related adverse effects can be minimized and managed.

**Key words:** side effects, protease inhibitors, pegylated interferon, nucleoside analogues, hepatitis C virus

# acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Acta Med. Croatica • Vol. 67 No. 4 • pp 261-392, Zagreb, October 2013.

## Table of Contents

- 263 Viral hepatitis.  
Croatian Consensus Statement – 2013**  
*A. Vince, I. Hrštić, J. Begovac, N. Bradarić, M. Duvnjak, O. Đaković Rode, T. Filipec Kanižaj, I. Grgurević, A. Jaklin Kekez, B. Kaić, P. Kes, I. Kurelac, S. Milić, M. Morović, A. Mrzljak, R. Ostojić, M. Poljak, J. Slaviček, M. Smolić, R. Smolić, D. Štimac, A. Včev, B. Vucelić, S. Židovec Lepej*
- 273 Epidemiology of viral hepatitis**  
*B. Kaić, T. Vilibić-Čavlek, S. Kurečić Filipović, T. Nemeth-Blažić, I. Pem-Novosel, V. Višekruna Vučina, A. Šimunović, M. Zajec, I. Radić, J. Pavlić, M. Glamočanin, I. Gjenero-Margan*
- 281 Recent developments in serologic and molecular diagnosis of hepatitis B and C**  
*M. Poljak, S. Židovec Lepej, O. Đaković Rode*
- 291 Assessment of liver disease severity in patients with chronic viral hepatitis**  
*I. Grgurević, I. Hrštić, B. Vucelić*
- 303 Treatment of viral hepatitis in children**  
*B. Jaklin Kekez*
- 311 Hepatitis B: who should be treated?**  
*N. Bradarić, N. Kuzmičić, I. Bradarić*
- 319 Chronic hepatitis B treatment**  
*M. Morović, I. Hrštić*
- 325 Hepatitis C: who should be treated?**  
*D. Štimac, N. Bradarić, S. Milić*
- 329 Treatment guidelines for patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection**  
*B. Vince, M. Duvnjak, I. Kurelac*
- 339 Treatment of non-1 genotype chronic hepatitis C patients**  
*I. Hrštić, R. Ostojić*
- 345 Monitoring of patients with chronic hepatitis during and after therapy**  
*V. Čolić-Cvrlje, R. Ostojić*
- 351 Treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus infected patients**  
*J. Begovac*
- 361 Hepatitis C virus and chronic progressive kidney disease - Guidelines for detection, evaluation, treatment and prevention of infection transmission in hemodialysis units; procedure for infected patients-candidates for kidney transplantation and procedure for patients suspected of HCV infection - related kidney disease**  
*P. Kes, J. Slaviček*
- 367 Liver transplantation in hepatitis B viral infection**  
*T. Filipec Kanižaj, V. Čolić-Cvrlje, A. Mrzljak, R. Ostojić*
- 373 Treatment of recurrent HCV infection after liver transplantation**  
*T. Filipec Kanižaj, V. Čolić-Cvrlje, A. Mrzljak, R. Ostojić*
- 383 Management of side effects induced by antiviral therapy for chronic hepatitis infection**  
*M. Smolić, R. Smolić, A. Včev*
- 390 Notes for Contributors**



# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med. Croatica • Vol. 67 Br. 4 • Str. 261-392, Zagreb, listopad 2013.

## Sadržaj

- 263 Virusni hepatitis.**  
**Hrvatska konsenzus konferencija 2013.**  
*A. Vince, I. Hrštić, J. Begovac, N. Bradarić, M. Duvnjak, O. Đaković Rode, T. Filipec Kanižaj, I. Grgurević, A. Jaklin Kekez, B. Kaić, P. Kes, I. Kurelac, S. Milić, M. Morović, A. Mrzljak, R. Ostojić, M. Poljak, J. Slaviček, M. Smolić, R. Smolić, D. Štimac, A. Včev, B. Vucelić, S. Židovec Lepej*
- 273 Epidemiologija virusnih hepatitisa**  
*B. Kaić, T. Vilibić-Čavlek, S. Kurečić Filipović, T. Nemeth-Blažić, I. Pem-Novosel, V. Višekruna Vučina, A. Šimunović, M. Zajec, I. Radić, J. Pavlić, M. Glamočanin, I. Gjenero-Margan*
- 281 Novosti u serološkoj i molekularnoj dijagnostici hepatitisa B i C**  
*M. Poljak, S. Židovec Lepej, O. Đaković Rode*
- 291 Procjena težine oštećenja jetre u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom**  
*I. Grgurević, I. Hrštić, B. Vucelić*
- 303 Terapija virusnog hepatitisa u djece**  
*A. Jaklin Kekez*
- 311 Hepatitis B: koga liječiti?**  
*N. Bradarić, N. Kuzmičić, I. Bradarić*
- 319 Liječenje kroničnog hepatitisa B**  
*M. Morović, I. Hrštić*
- 325 Hepatitis C: koga liječiti?**  
*D. Štimac, N. Bradarić, S. Milić*
- 329 Preporuke za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1**  
*A. Vince, M. Duvnjak, I. Kurelac*
- 339 Liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C GENOTIPA 2, 3, 4, 5 i 6**  
*I. Hrštić, R. Ostojić*
- 345 Praćenje liječenih i neliječenih bolesnika s virusnim hepatitisom**  
*V. Čolić-Cvrlje, R. Ostojić*
- 351 Liječenje kroničnog hepatitisa C u osoba zaraženih virusom humane imunodeficijencije**  
*J. Begovac*
- 361 Hepatitis C virus i kronična progresivna bolest bubrega. Smjernice za otkrivanje, prosudbu, liječenje, sprječavanje širenja infekcije u jedinicama za hemodijalizu, postupak sa zaraženim bolesnicima-kandidatima za transplantaciju bubrega i postupak s bolesnicima u kojih se sumnja na bolest bubrega povezanu s HCV infekcijom**  
*P. Kes, J. Slaviček*
- 367 Terapija hepatitisa B nakon transplantacije jetre**  
*T. Filipec Kanižaj, V. Čolić-Cvrlje, A. Mrzljak, R. Ostojić*
- 373 Terapija HVC infekcije nakon transplantacije jetre**  
*T. Filipec Kanižaj, V. Čolić-Cvrlje, A. Mrzljak, R. Ostojić*
- 383 Liječenje nuspojava antivirusne terapije kroničnih hepatitisa**  
*M. Smolić, R. Smolić, A. Včev*
- 389 Upute autorima**