

HEPATITIS C: KOGA LIJEČITI?

DAVOR ŠTIMAC, NIKOLA BRADARIĆ¹ i SANDRA MILIĆ

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

¹Klinički 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. BRADARIĆ¹ and S. MILIĆ

Rijeka University Hospital Center, Clinical Department of Medicine, Department of Gastroenterology, Rijeka and ¹Split 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