Primjena novih direktnih antivirusnih lijekova u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C u Dalmaciji

Sablić, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:143710

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Sara Sablić

PRIMJENA NOVIH DIREKTNIH ANTIVIRUSNIH LIJEKOVA U LIJEČENJU BOLESNIKA S KRONIČNIM HEPATITISOM C U DALMACIJI

Diplomski rad

Akademska godina:
2016./2017.

Mentor:
Prof. dr. sc. Boris Lukšić

Split, srpanj 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Sara Sablić

PRIMJENA NOVIH DIREKTNIH ANTIVIRUSNIH LIJEKOVA U LIJEČENJU BOLESNIKA S KRONIČNIM HEPATITISOM C U DALMACIJI

Diplomski rad

Akademska godina:
2016./2017.

Mentor:
Prof. dr. sc. Boris Lukšić

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ

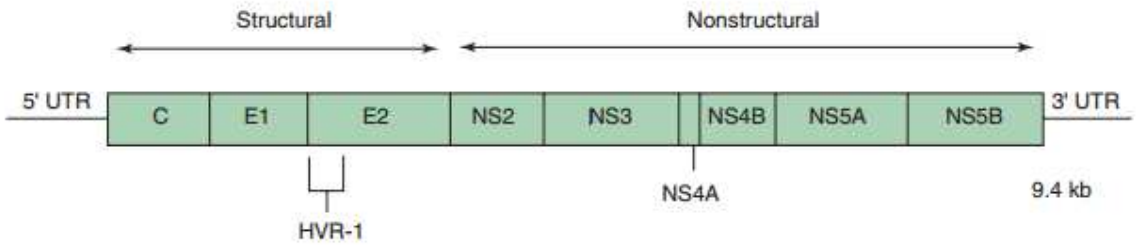
1. UVOD.....1
1.1. Opis hepatitis C virusa.....1
1.2. Epidemiologija hepatitisa C.....3
1.3. Patogeneza infekcije hepatitis C virusom.....4
1.4. Klinička slika.....4
1.4.1. Akutni hepatitis.....4
1.4.2. Kronični hepatitis.....5
1.5. Komplikacije kroničnog hepatitisa C.....5
1.6. Laboratorijska dijagnoza hepatitisa C.....6
1.7. Liječenje kroničnog hepatitisa C.....6
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....10
3. MATERIJALI I METODE.....12
4. REZULTATI.....14
5. RASPRAVA.....23
6. ZAKLJUČCI.....26
7. LITERATURA.....28
8. SAŽETAK.....31
9. SUMMARY.....33
10. ŽIVOTOPIS.....35

1. UVOD

Virusni hepatitis je sistemska bolest koja primarno zahvaća jetru (1). Abeceda virusnih hepatitisa uključuje najmanje 6 tipova: A, B, C, D, E i G hepatitis. Iako je ciljni organ svakog od ovih virusa jetra i osnovni simptomi su slični, oni se uvelike razlikuju u svojoj strukturi, načinu replikacije, načinu prijenosa te periodu pojavljivanja simptoma i posljedica bolesti koje uzrokuju (2).

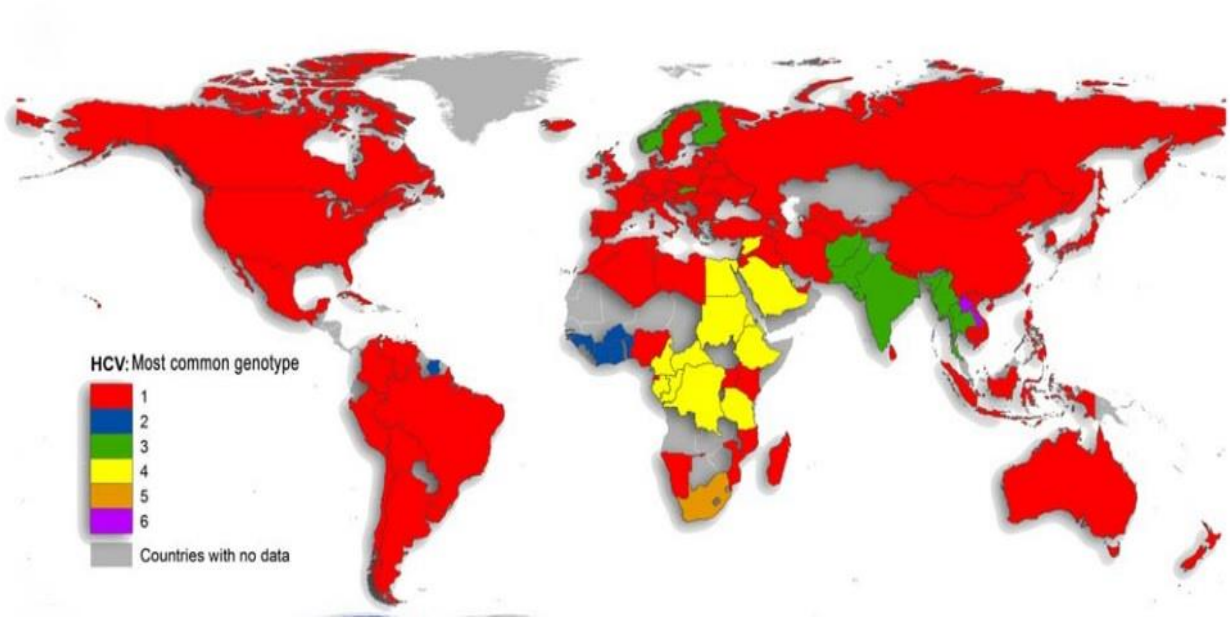
1.1. Opis hepatitis C virusa

Hepatitis C virus (HCV) je RNA virus iz porodice *Flaviviridae*, roda *Hepacivirus*. Virusna čestica je kuglastog oblika i građom nalikuje na ostale flaviviruse. Virusni genom čini jednolančana pozitivna RNA molekula veličine približno 9,4 kpb, koja kodira tvorbu poliproteina iz kojeg se stvara najmanje 10 jezgrinih proteina (C), proteini ovojnice (E1 i E2) i NS2a, te šest nestrukturnih proteina (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B), (Slika 1).
Zbog brzih mutacija unutar genoma moguće je u serumu i hepatocitima istog bolesnika detektirati srodne, ali različite varijante HCV-a (tzv. kvazispecijes). Virus podliježe ovim varijacijama sekvenca tijekom kronične infekcije. U infekcija različitim genotipovima zabilježen je različit odgovor na antivirusne lijekove (3).



Slika 1. Genetička organizacija virusnog genoma hepatitisa C (1)

Prema RNA sekvencama HCV je podijeljen u 6 velikih genotipova (1-6) sa preko 100 podtipova. (1) Klasifikacija genotipova temeljena je na sličnosti slijeda nukleotida; sličnost ispod 69% karakterizira se kao novi virusni tip, a sličnost između 75-80% karakterizira se kao podtip (4). Globalno, procjenjuje se da genotip 1 predstavlja više slučajeva HCV od bilo kojeg drugog genotipa (83,4 milijuna slučajeva - 46,2%). Genotip 3 HCV-a sljedeći je najčešći i procjenjuje se da predstavlja 54,3 milijuna (30,1%) slučajeva globalno. Genotipovi 2, 4 i 6 odgovorni su za većinu preostalih slučajeva HCV-a diljem svijeta, s procjenom 16,5 milijuna (9,1%), 15,0 milijuna (8,3%) i 9,8 milijuna (5,4%) slučajeva. Procjenjuje se da je genotip 5 odgovoran za najmanje slučajeva HCV-a na globalnoj razini (1,4 milijuna, <1% svih HCV slučajeva) (Slika 2), (5). U Republici Hrvatskoj, najzastupljeniji genotipovi su 1 (58,8%) i 3 (35,6%) (6).



Slika 2. Karta zastupljenosti najčešćih HCV genotipova u svijetu (5)

Podjela na genotipove i podtipove klinički je važna jer se može predvidjeti odgovor na terapiju i duljina liječenja (7).

1.2. Epidemiologija hepatitisa C

HCV infekcija jedan je od najtežih javnozdravstvenih problema današnjice. Procjenjuje se da je više od 170 milijuna ljudi u svijetu zaraženo ovim virusom, a većina njih kronično. Kronična infekcija u velikoga broja oboljelih dovodi do razvoja ozbiljnih komplikacija, uključujući zatajenje jetrene funkcije, razvoj ciroze jetre, te hepatocelularnoga karcinoma (HCC). Prevalencija hepatitisa C različita je u različitim dijelovima svijeta. Prema podacima iz literature, područja s najnižom prevalencijom su Ujedinjeno Kraljevstvo i skandinavske zemlje (0,01% – 0,1%), a zemlja s najvišom prevalencijom u svijetu je Egipat (više od 20%) (6).

Hrvatska je zemlja niske prevalencije (manje od 2% stanovnika ima anti-HCV protutijela). 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%. Procjenjuje se da je u Hrvatskoj između 35.000 i 45.000 stanovnika kronično zaraženo s HCV (8).

Osobe kronično inficirane s HCV izvor su infekcije za druge ljude. Najvažniji putovi prijenosa infekcije su izravna perkutana izloženost inficiranoj krvi u većem opsegu tijekom transfuzije ili transplantacije organa inficiranih davatelja, odnosno opetovana izloženost inficiranoj krvi u manjem opsegu tijekom intravenskoga ubrizgavanja droga. Do uvođenja obveznoga testiranja krvi dobrovoljnih davatelja, najčešći uzrok poslijetransfuzijskih hepatitisa u cijelomu svijetu bio je HCV. Među rizične čimbenike za razvoj HCV-a svakako valja uvrstiti i izloženost različitim invazivnim dijagnostičkim i terapijskim postupcima. Osobito su rizični pojedini odjeli, među kojima prednjače odjeli za hemodijalizu.

Danas je najvažniji rizični čimbenik za nastanak HCV infekcije u razvijenim zemljama intravensko uzimanje droga. Među intravenskim korisnicima droga, izrazito je visok postotak infekcija HCV. Prema pojedinim istraživanjima, prevalencija anti-HCV protutijela u toj rizičnoj skupini doseže vrijednosti i preko 90%. Uz navedeno, među rizične čimbenike za prijenos HCV-a možemo uvrstiti i profesionalnu izloženost, poglavito zdravstvenih djelatnika, te perinatalnu i seksualnu izloženost virusu. Također, zaraza se može prenijeti i perkutanom izloženošću tijekom tetoviranja, akupunkture, bušenja uški ili body piercinga. HCV infekcija se može prenijeti s inficirane majke na dijete, kako tijekom trudnoće tako i tijekom porođaja, kao i nakon porođaja. Procjenjuje se da se rizik za nastanak HCV infekcije u djece zaraženih majki kreće između 2,7% i 8,4%, s povećanim rizikom u djece

onih majki koje su istodobno zaražene i HIV-om. Među rizične čimbenike za prijenos HCV infekcije ubraja se i spolni odnos s HCV-om zaraženim partnerom, te odnosi s većim brojem spolnih partnera (6). Uporaba nesterilne opreme pri intravenskom ubrizgavanju droga najznačajniji je put prijenosa HCV-a u Hrvatskoj (9).

1.3. Patogeneza infekcije hepatitis C virusom

Nakon ulaska u podložnog domaćina, HCV invadira, inficira i replicira se u krvotoku, ponavlja taj proces u različitim tkivima te u perifernim B i T limfocitima, kako nastavlja prema jetri zbog tropizma, prolazi kroz različita tkiva poput onog gušterače, štitnjače, nadbubrežnih žlijezda, slezene i koštane srži. Poznato je da je jetra glavno mjesto replikacije HCV i različite studije su pokazale da ovaj virus inficira otprilike 10% stanica jetre. Kako bi ušao u stanicu domaćina, HCV E2 i E1 proteini prepoznaju i vežu se sa CD81 receptorom koji je prisutan na površini hepatocita i limfocita. Nakon interakcije virusne ovojnice sa stanicom domaćina, HCV ulazi u stanicu putem endocitoze. U citoplazmi, glasnička RNA podliježe translaciji i nastaju poliproteini, zatim se HCV RNA replicira nakon čega se nove virusne RNA prenose na površinu stanica domaćina da se mogu diseminirati i završiti novi ciklus (4).

1.4. Klinička slika

Spektar kliničkih manifestacija HCV infekcije varira od akutne do kronične bolesti. Akutna infekcija najčešće je asimptomatska i vodi do kronične infekcije u oko 75% slučajeva. Manifestacije kronične infekcije variraju od asimptomatskog stanja do ciroze i hepatocelularnog karcinoma. HCV infekcija je uglavnom sporo progresivna. Prema tome, ne mora rezultirati u klinički vidljivoj bolesti jetre u mnogih bolesnika ako je infekcija stečena kasnije u životu. Otprilike 20-30% kronično inficiranih osoba razvijaju cirozu u periodu od 20 do 30 godina.

1.4.1. Akutni hepatitis C

Nakon inokulacije HCV-a, postoji različit period inkubacije. HCV RNA u krvi (ili jetri) se može detektirati PCR metodom nakon nekoliko dana do 8 tjedana. Aminotransferaze postanu povišene otprilike 6-12 tjedana nakon ekspozicije (raspon 1-26 tjedana). Većina novoinficiranih pacijenata biti će asimptomatska i imat će klinički neprimjetan ili blag tijek bolesti. Žutica kao klinička manifestacija akutnog hepatitisa C biti će prisutna u manje od 25% inficiranih pacijenata. Ostali simptomi koji se mogu javiti slični su onima u ostalim

oblicima akutnog virusnog hepatitisa, uključujući slabost, mučninu i bolnost u gornjem desnom kvadrantu abdomena. U pacijenata koji imaju takve simptome akutnog hepatitisa bolest obično traje 2-12 tjedana. Fulminantno zatajenje jetre zbog akutne HCV infekcije je rijetko.

1.4.2. Kronični hepatitis

Prema definiciji, hepatitis C se smatra kroničnim ako perzistira duže od 6 mjeseci nakon pretpostavljene infekcije. Rizik od kronične infekcije hepatitis C virusom je visok. Naime, 75-100% pacijenata ostanu HCV RNA pozitivni nakon akutnog hepatitisa C, a većina ima trajno povišene jetrene enzime. Većina pacijenata s kroničnom infekcijom su asimptomatski ili imaju samo blage nespecifične simptome sve dok ne dođe do nastanka ciroze jetre. Najčešće se tuže na umor. Manje česte manifestacije su mučnina, slabost, bolovi u mišićima i zglobovima, te gubitak tjelesne mase (10).

1.5. Komplikacije kroničnog hepatitisa C

Kronična HCV infekcija u velikoga broja oboljelih dovodi do razvoja ciroze jetre kao i HCC-a. U literaturi je opisan niz čimbenika koji povezani s HCV infekcijom češće i brže dovode do razvoja spomenutih posljedica. To su muški spol, starija životna dob, pretilost, koinfekcija sa HIV-om i HBV, kao i prekomjerna konzumacija alkohola (6). Komplikacije hepatitisa C javljaju se uglavnom u bolesnika koji su razvili cirozu. Međutim, ciroza se vrlo teško klinički dijagnosticira jer većina cirotičnih bolesnika asimptomatska sve dok ne dođe do dekompenzacije jetre. Dekompenzacija jetre najčešće se manifestira pojavom ascitesa praćenim krvarenjem iz varikoziteta, encefalopatijom i žuticom.

HCC se razvija većinom u bolesnika s cirozom jetre. Rizik za HCC procijenjen je na niže od 3% godišnje nakon što se ciroza već razvila (10). Osobe s HCV infekcijom i cirozom imaju 20 puta veći rizik za razvoj HCC-a u odnosu na osobe bez HCV infekcije (11). Povišene vrijednosti alfafetoproteina (AFP) ne ukazuju nužno na HCC. AFP može biti blago povišen u kroničnoj HCV infekciji (npr. 10-100 ng/mL) i viši je u pacijenata s značajnom fibrozom jetre. Razine iznad 400 ng/mL kao i kontinuirani porast AFP-a tijekom vremena, upućuju na HCC (10).

1.6. Laboratorijska dijagnoza hepatitisa C

Test anti-HCV protutijela koristi se za utvrđivanje HCV infekcije (osjetljivost 95%, specifičnost 99%). Ako je test anti-HCV protutijela pozitivan, trenutna infekcija bi trebala biti potvrđena kvalitativnim određivanjem HCV RNA. Ako je test anti-HCV protutijela negativan u bolesnika koji su možda bili izloženi HCV-u u prethodnih 6 mjeseci, HCV RNA bi se trebala mjeriti svakih 4 do 8 tjedana barem idućih 6 mjeseci ili bi se ponovni test anti-HCV protutijela trebao napraviti nakon 12 tjedana. Pacijenti sa pozitivnim anti-HCV-om i negativnim HCV RNA, smatraju se negativni na HCV infekciju. Kvantitativno određivanje HCV RNA preporučuje se prije početka terapije da se odredi bazalna viremija (12).

Razina alanin aminotransferaza (ALT-a) može varirati s obzirom na prirodni tijek kroničnog hepatitisa C. Većina bolesnika ima samo blago povišenje jetrenih enzima. Oko 25% bolesnika ima ALT 2 do 5 puta više od gornje granice normale. Povišenja vrijednosti ALT-a više od 10 puta od normale vrlo su rijetka. Normalizacija ALT-a nakon terapije interferonom ne odražava nužno histološko poboljšanje (10).

1.7. Liječenje kroničnog hepatitisa C

Cilj antivirusne terapije je izliječiti hepatitis C kompletnom eliminacijom virusa. Ta eliminacija je postignuta ako HCV RNA ostane negativna 6 mjeseci nakon završetka liječenja. To znači da je postignut trajni virološki odgovor (SVR). Studije praćenja zabilježile su da više od 99% pacijenata koji postignu SVR ostanu HCV RNA negativni 4-5 godina nakon završetka liječenja.

Terapija kroničnog hepatitisa C bitno se razvila u posljednja dva desetljeća otkad je u liječenju uveden IFN-alfa. U početku, IFN-alfa je bio injiciran u subkutanoj injekciji 3 puta tjedno kroz 6 mjeseci, a trajni virološki odgovor je utvrđen u samo 10% bolesnika. Udvostručavanje trajanja terapije na 12 mjeseci povećalo je stopu SVR-a na oko 20%, a dodatak ribavirina na 40%. Kada se koristi samostalno, ribavirin je neučinkovit i ne smanjuje značajno razinu HCV RNA ali povećava efikasnost IFN smanjujući vjerojatnost virološkog relapsa nakon završetka terapije. Čak i u nedostatku biokemijskih i virooloških odgovora, histološko poboljšanje događa se u otprilike ¾ svih liječenih bolesnika. Do 90% trajnih virooloških odgovora postiže se unutar prvih 12 tjedana liječenja, a tada se događa i većina relapsa. Varijable pacijenata koje koreliraju s SVR-om u terapiji zasnovanoj na interferonu, uključuju: pogodne genotipove (genotipovi 2 i 3, u usporedi sa genotipovima 1 i 4), nisku bazalnu viremiju, histološki blagi hepatitis, minimalnu fibrozu, dob bolesnika manju od 40 godina, ženski spol, odsutnost pretilosti, inzulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2 (13).

Bolesnici s genotipom 2 ili 3 liječe se standardnom terapijom (PEG-INF/RBV) 24 tjedna, uz postizanje SVR-a od 75 do 85%. Bolesnici s genotipom 1 ili 4 liječe se 48 tjedana, što dovodi do SVR-a od 40 do 50% za genotip 1, i 55-65% za genotip 4.

Dakle, problem standardne terapije je nedovoljna učinkovitost, osobito u bolesnika s HCV-genotipom 1. Trajni virološki odgovor u navedenih bolesnika kreće se oko 40% nakon 48. tjedna terapije PEG-INF/RBV, a još je niži u bolesnika afričkog podrijetla s koinfekcijom HIV-om, s visokom viremijom ili uznapredovalom fibrozom. Iz navedenog je zapažanja jasno da upravo bolesnici s genotipom 1 imaju najveću potrebu za učinkovitijim liječenjem. Važno je naglasiti da, neovisno o genotipu, postoji skupina HCV-bolesnika koji se ne smiju liječiti PEG-INF/RBV. To su bolesnici koji imaju dekompenziranu bolest jetre, koji ne toleriraju liječenje zbog značajnih nuspojava standardne terapije ili imaju kontraindikaciju za terapiju PEG-INF/RBV (7).

Pojava direktno djelujućih antivirusnih lijekova (DAA) predstavlja revoluciju u liječenju kroničnog hepatitisa C. Direktno djelujući antivirusni lijekovi ciljaju virusne nestrukturne proteine i mogu se svrstati u 4 klase ovisno o njihovim mehanizmima djelovanja.

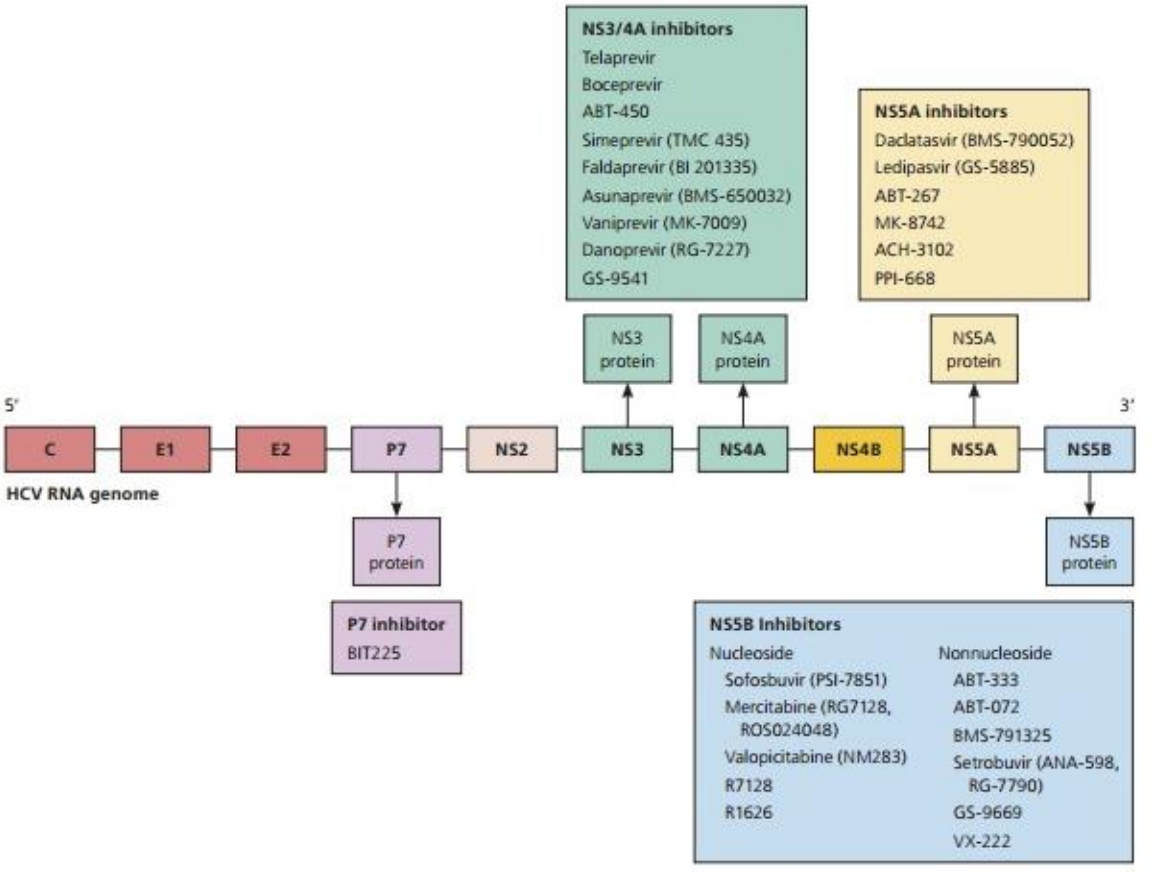
1) Inhibitori NS3/4A proteaza (PIs) inhibiraju virusnu NS3/4A serinsku proteazu koja je odgovorna za otpuštanje zrelih oblika nestrukturnih proteina rezultirajući u inhibiciji replikacije virusnog genoma.

2) NS5A inhibitori ciljaju virusni NS5A protein, koji je neobičan cilj antivirusnog lijeka po kojem nije poznato da ima enzimatsku aktivnost, ali je bitan višenamjenski protein s ključnim aktivnostima u replikaciji, sastavljanju/otpuštanju virusnog genoma i modulaciji staničnih signalnih puteva.

3) Inhibitori nukleozidnog analoga NS5B polimeraze komuniciraju s aktivnim mjestom virusne NS5B RNA-ovisne RNA polimeraze te su inkorporirane u nove RNA molekule uzrokujući prekid lanca.

4) Inhibitori nenukleozidne NS5B polimeraze vežu se izvan aktivnog mjesta NS5B polimeraze i uzrokuju konformacijske promjene koje inhibiraju njenu funkciju; ove sastavnice mogu kasnije biti podsvrstane ovisno o njihovim vežućim mjestima na NS5B te putevima rezistencije na lijek.

Boceprevir i telaprevir bili su prvi odobreni direktno djelujući antivirusni lijekovi, oboje HCV NS3/4A PIs, i bili su indicirani u kombinaciji s PEG-IFN i RBV za liječenje kroničnog hepatitis C genotipa 1. Njihova odobrenja obilježila su početak velikih napredaka u liječenju HCV, sa stopama SVR-a od 70%. Međutim, i boceprevir i teleprevir nisu se dugo zadržali u kliničkoj primjeni zbog čitavog niza nuspojava (teška anemija, kožne promjene). U 2013. godini odobrena su dva nova DAA: sofosbuvir (SOF), inhibitor nukleotidnog analoga NS5B polimeraze te simeprevir (SMV), PI NS3/4A. SOF u kombinaciji sa PEG-IFN i RBV dopušta kraće trajanje liječenja (12 tjedana) sa stopama SVR-a od 90% u naivnim bolesnicima. U 2014. godini, višestruki protokoli bez interferona (u nekim slučajevima, također i bez RBV) postali su dostupni za liječenje HCV infekcije genotipom 1. Ti tretmani uključuju terapiju jednom dnevno u fiksnoj dozi kombinacije sofosbuvira i ledipasvira (LDV, NS5A inhibitor), simeprevir u kombinaciji sa sofosbuvirom, te kombinaciju od 3 DAA koja se sastoji od ombitasvira, paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (NS5A inhibitor, ritonavir-pojačani NS3/4A PI, te nenukleozni NS5B inhibitor polimeraze) koji se koriste sa ili bez ribavirina (14). Od prije mjesec dana, u Hrvatskoj su odobrena još dva DAA: sofosbuvir/velpatasvir i elbasvir/grazoprevir.



Slika 3. Struktura poliproteina hepatitis C virusa i mete direktno djelujućih antivirusnih lijekova (15)

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja bio je prikazati učinkovitost novih antivirusnih lijekova u liječenju kroničnog hepatitisa C kod 50 bolesnika u Dalmaciji u vremenskom razdoblju od 1. kolovoza 2015. do 1. kolovoza 2016. godine.

Cilj je također prikazati zastupljenost genotipova hepatitis C virusa, stupanj fibroze, kao i dobnu i spolnu raspodjelu ispitivanih bolesnika.

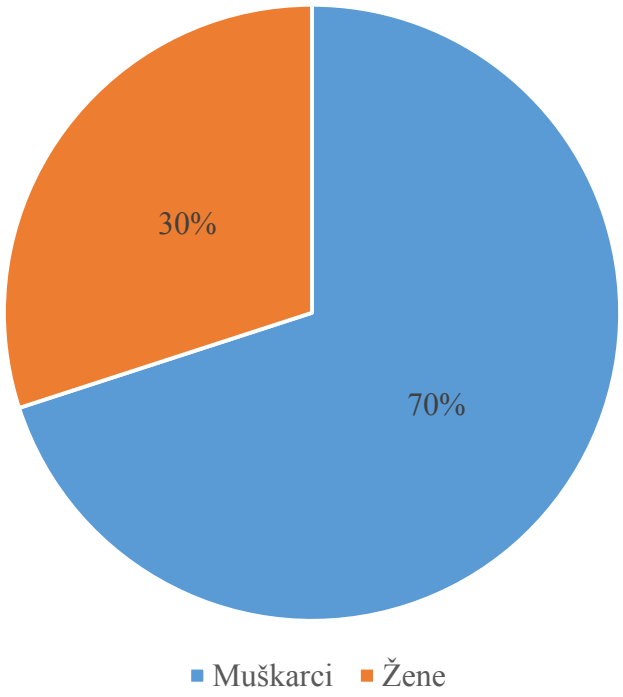
3. MATERIJALI I METODE

Provedeno je retrospektivno istraživanje. Podaci o oboljelima prikupljeni su iz arhiva bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih u Općoj bolnici (OB) Zadar, Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split i Općoj bolnici (OB) Dubrovnik. U radu je promatrano vremensko razdoblje od 1. kolovoza 2015. do 1. kolovoza 2016. godine. Ukupan broj bolesnika bio je 50.

U obradi dobivenih podataka primjenjene su metode analize sadržaja i statističke metode u programu Microsoft Excel (izračunavanje postotaka, aritmetičke sredine te rezultat podataka koji je prikazan grafički ili tablično). U statističkoj analizi korištena je deskriptivna statistika.

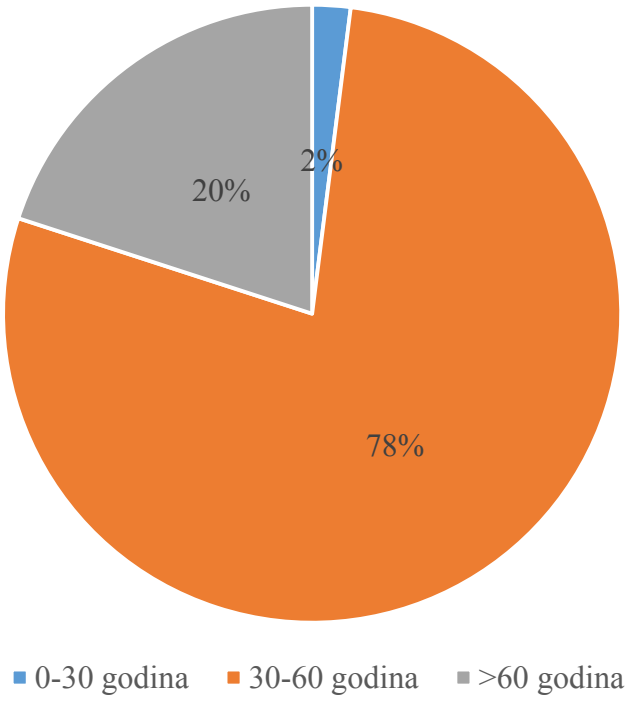
4. REZULTATI

Od 1. kolovoza 2015. do 1. kolovoza 2016. godine 50 bolesnika u tri bolnice u Dalmaciji (OB Zadar, KBC Split, OB Dubrovnik) liječeni su direktno djelujućim antivirusnim lijekovima. Bilo je 35 osoba muškog (70%) i 15 osoba ženskog spola (30%) (Slika 4).



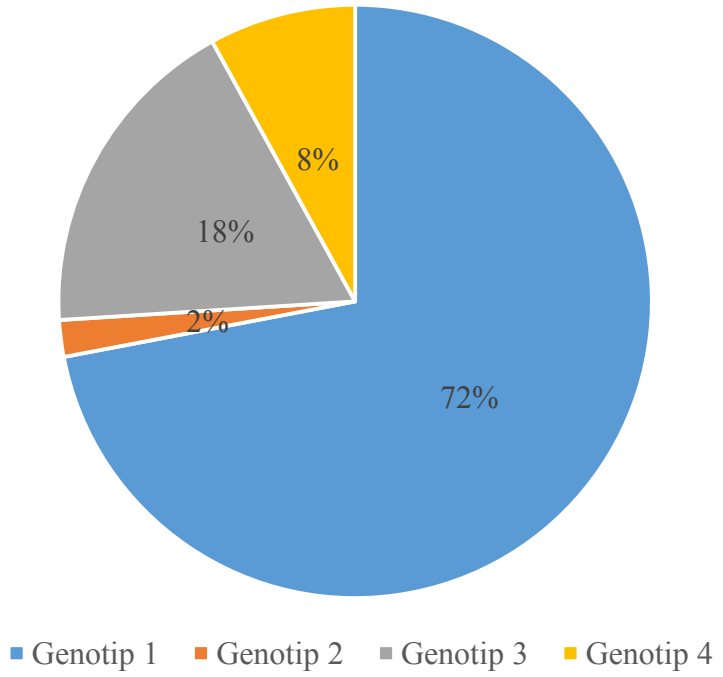
Slika 4. Raspodjela ispitivanih bolesnika prema spolu (N=50)

Najveći broj bolesnika bio je u dobi od 30 do 60 godina (39; 78%), samo jedan je bio mlađi od 30 (2%), a 10 bolesnika je bilo starije od 60 godina (20%). Prosječna dob bila je 50,16 godina (Slika 5).



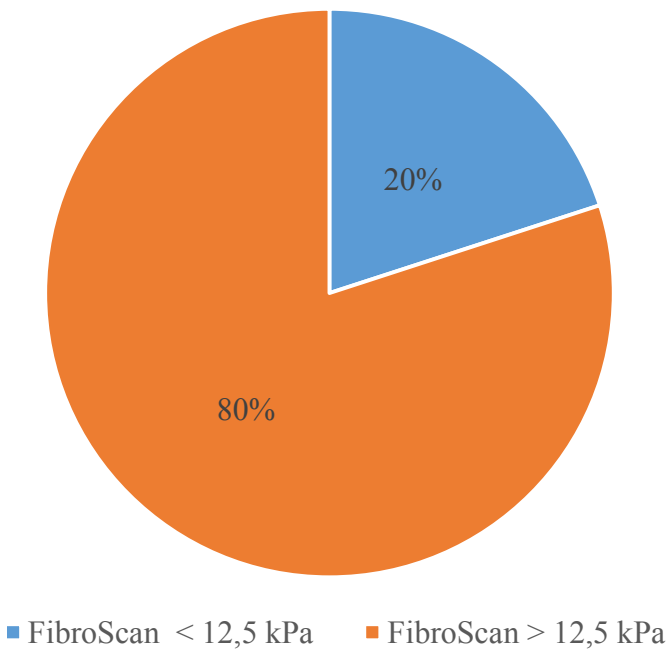
Slika 5. Raspodjela ispitivanih bolesnika prema dobi (N=50)

Od ukupno 6 genotipova hepatitisa C, u 50 bolesnika uključenih u ovo istraživanje bila su zastupljena 4 genotipa. Najzastupljeniji je bio genotip 1 (72%). Slijedi genotip 3 (18%), dok su genotipovi 2 i 4 vrlo rijetki (2%; 8%) (Slika 6).



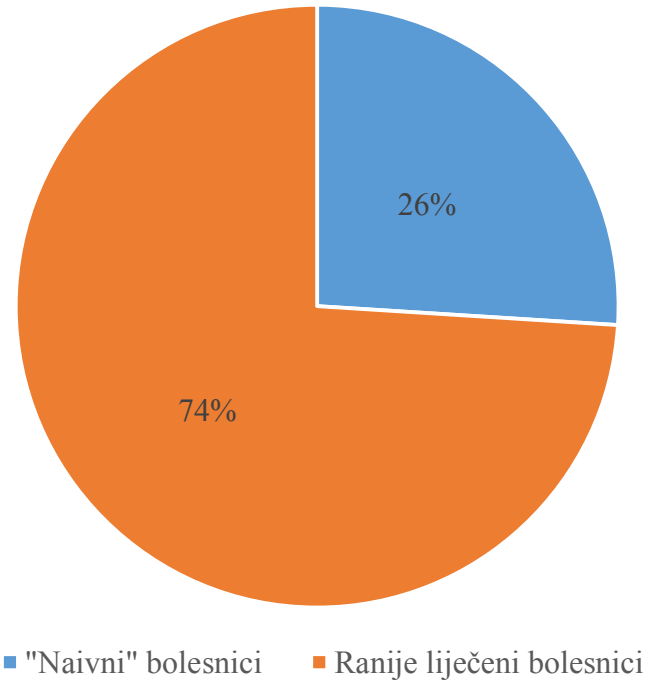
Slika 6. Raspodjela genotipova među bolesnicima s kroničnim hepatitisom C liječenih direktno djelujućim antivirusnim lijekovima u Dalmaciji (N=50)

Stupanj fibroze kod svih bolesnika utvrđen je fibroelastografijom (FibroScan; raspon 7.0-69.2 kPa, srednja vrijednost 25,05 kPa). Čak 40 bolesnika (80%) imalo je vrijednost FibroScan-a >12,5 kPa, što je ukazivalo na cirozu (Slika 7).



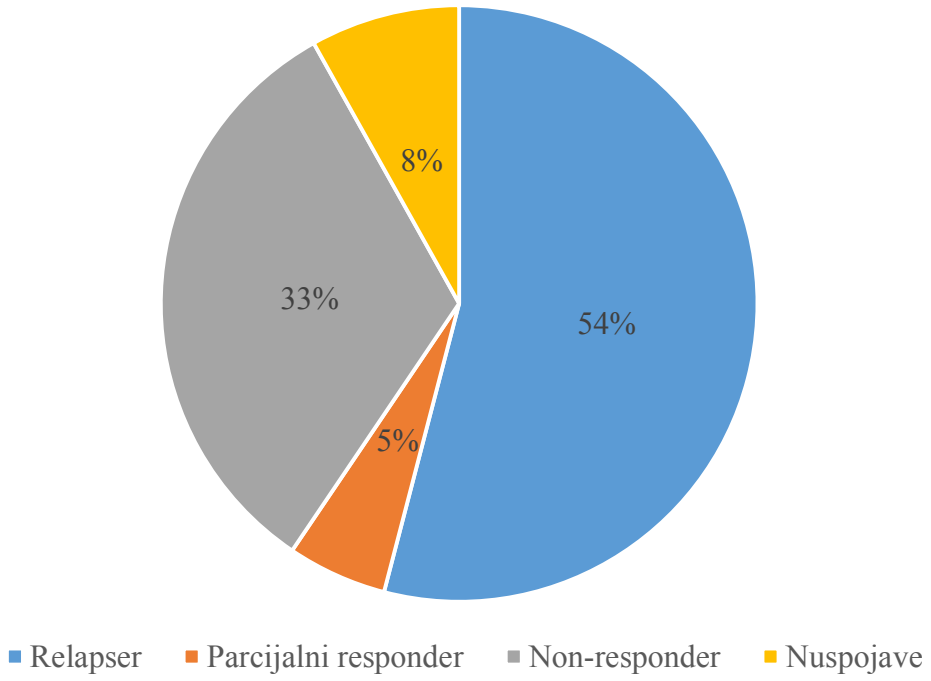
Slika 7. Raspodjela ispitivanih bolesnika prema vrijednostima FibroScan-a (N=50)

Od 50 bolesnika, njih 13 (26%) bilo je „naivno“ što znači da nisu bili prethodno liječeni, dok je preostalih 37 (74%) ranije liječeno nekom od kombinacija: pegilirani interferon i ribavirin, interferon i ribavirin ili samo interferon (Slika 8).



Slika 8. Raspodjela ispitivanih bolesnika prema povijesti prethodnog liječenja („naivni“ i ranije liječeni) (N=50)

Bolesnici koji su ranije liječeni ili konvencionalnim interferonom ili pegiliranim interferonom s ribavirinom uključeni su u terapiju direktno djelujućim antivirusnim lijekovima jer nisu postigli trajni virološki odgovor ili je terapija prekinuta zbog nuspojava. Od 37 bolesnika, 20 je bilo relapsera (54%), 2 parcijalna respondera (5%), 12 non-responder (33%) a kod troje bolesnika (8%) terapija je prekinuta zbog nuspojava (Slika 9).



Slika 9. Ishodi liječenja 37 bolesnika standardnom terapijom prije uključivanja u terapiju s direktno djelujućim antivirusnim lijekovima

Duljina terapije direktno djelujućim antivirusnim lijekovima u najvećeg broja bolesnika (47, ili 94%) je iznosila 12 tjedana, dok su samo tri bolesnika (6%) primala terapiju 24 tjedna (tablica 1).

Tablica 1. Duljina terapije direktno djelujućim antivirusnim lijekovima (N=50)

DULJINA TERAPIJE	BROJ BOLESNIKA
12 tjedana	47
24 tjedna	3

Niti u jednog bolesnika terapija direktno djelujućim antivirusnim lijekovima nije bila prekinuta, niti su registrirani smrtni slučajevi.

Nuspojave liječenja bile su rijetke; javile su se u 3 bolesnika (6%) i zabilježene su glavobolja i mučnina. Preostalih 47 (94%) bolesnika nije imalo nikakve nuspojave tijekom uzimanja terapije (tablica 2).

Tablica 2. Prikaz broja nuspojava kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C tijekom liječenja s DAA (N=50)

NUSPOJAVE	BROJ BOLESNIKA
DA	3
NE	47

Učinkovitost terapije novim direktno djelujućim antivirusnim lijekovima u ovom istraživanju iznosila je 100%. Svi ispitivani bolesnici postigli su trajni virološki odgovor. Kod 50 bolesnika sa kroničnim hepatitisom C primjenjeni su sljedeći terapijski protokoli: 2 bolesnika liječena su kombinacijom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir (OBV/PTV/r+DSV); 21 sa OBV/PTV/r+DSV plus ribavirin (RBV); 2 kombinacijom ledipasvir/sofosbuvir (LED/SOF); 12 s LED/SOF+RBV; 4 su liječena sa SOF+RBV, 6 sa SOF/PEG/RBV te su 3 liječena sa SIM/IFN/RBV (tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika s kroničnim hepatitisom C prema terapijskom protokolu antivirusnih lijekova (N=50)

TERAPIJSKI PROTOKOL	**BROJ BOLESNIKA**
OBV/PTV/r+DSV	2/2 (4%)
OBV/PTV/r+DSV + RBV	21/21 (42%)
LED/SOF	2/2 (4%)
LED/SOF + RBV	12/12 (24%)
SOF + RBV	4/4 (8%)
SOF/PEG/RBV	6/6 (12%
SIM/IFN/RBV	3/3 (6%)

5. RASPRAVA

Kronične HCV infekcije predstavljaju veliki svjetski problem javnog zdravstva i odgovorne su za veliki udio smrti povezanih s jetrom, većinom zbog HCV-povezanog hepatocelularnog karcinoma i ciroze. Terapija HCV-a prošla je brzu i spektakularnu revoluciju. Uvođenje direktno djelujućih antivirusnih lijekova dovelo je do trajnog virološkog odgovora u 90% i više slučajeva za mnoge grupe pacijenata. Nove terapije su učinkovite, dobro se podnose, dozvoljavaju kraće protokole liječenja te nude nove mogućnosti za grupe bolesnika koji se ranije nisu mogli liječiti (16).

U ovom retrospektivnom istraživanju prikazani su učinci liječenja 50 bolesnika s kroničnim hepatitisom C s novim direktno djelujućim antivirusnim lijekovima u razdoblju od 1. kolovoza 2015. do 1. kolovoza 2016. godine. Učinkovitost terapije bila je 100% u svim primjenjenim protokolima. Brojna „real-life“ istraživanja potvrđuju visoku učinkovitost DAA (postotak postizanja SVR preko 90%) u pacijenata bez ciroze ili s kompenziranom cirozom (17, 18, 19). U nekim istraživanjima bilo je prekida terapije zbog nuspojava te smrtnih slučajeva prvenstveno zbog komplikacija povezanih sa dekompenzacijom jetre (20). Nuspojave (umor, glavobolja, mučnina, neutropenija) bile su rjeđe kod korištenja sofosbuvira nego kod DAA protokola u kojem je bio uključen pegilirani interferon (20). Većina bolesnika u ovom radu bila je muškog spola (70%) te prosječne dobi od 50.16 godina u trenutku liječenja spomenutom terapijom. HCV infekcija različito utječe na žene i muškarce. Žene imaju veću vjerojatnost spontanog uklanjanja virusa i manje je vjerojatno da će imati progresiju bolesti ako su kronično zaražene (21). Ovo istraživanje je pokazalo da je postizanje trajnog virološkog odgovora jednako bez obzira na spol bolesnika.

Najzastupljeniji genotipovi u ovom radu bili su genotip 1 (72%) i genotip 3 (18%) što se slaže s istraživanjima zastupljenosti genotipova u svijetu i u Hrvatskoj, s nešto većom prevalencijom genotipa 1 u ovom istraživanju (6). Ciroza je utvrđena u čak 80% ispitivanih bolesnika, a u preostalih je dokazana značajna fibroza jetre (fibroza 3). Studije su pokazale da nema klinički značajnih različitosti u trajnom virološkom odgovoru između bolesnika s ili bez ciroze koji je postignut nakon terapije direktno djelujućim antivirusnim lijekovima (18) što ovaj rad potvrđuje. Duljina terapije s DAA iznosila je 12 tjedana kod najvećeg broja bolesnika i znatno je kraća od trajanja standarne terapije PEG-IFN/RBV koja kod genotipa 1 i 4 iznosi 48 tjedana, a kod genotipa 2 i 3 24 tjedna. Nuspojave bitno utječu na provedbu liječenja, a u slučaju standardne terapije one su vrlo česte i teške: postoji rizik hemolitične anemije, pogoršanja kardiološke bolesti, razvoj ili pogoršanje životno ugrožavajućih neuropsihijatrijskih, autoimunih, ishemijskih i infektivnih poremećaja (15). Studije pokazuju da su najčešće nuspojave DAA umor, mučnina, nesanica i glavobolja (22). Nuspojave su u

ovom istraživanju registrirane u malog broja bolesnika (glavobolja, mučnina), nisu utjecale na tijek terapije i nisu uzrokovale prekid liječenja.

Sve više „real-life“ istraživanja potvrđuje učinkovitost i sigurnost primjene druge generacije direktno djelujućih antivirusnih lijekova. Standardna terapija je obilježena dugotrajnim liječenjem, teškim nuspojavama i nezadovoljavajućom učinkovitošću. Novi lijekovi su revolucionizirali način liječenja kroničnog hepatitisa C te pružili nadu za bolesnike koji su teško podnosili standardnu terapiju ili joj uopće nisu mogli biti podvrgnuti.

6. ZAKLJUČCI

1. U razdoblju od 1. kolovoza 2015. do 1. kolovoza 2016., u tri bolnice u Dalmaciji (OB Zadar, KBC Split, OB Dubrovnik) liječeno je 50 bolesnika s novim direktno djelujućim antivirusnim lijekovima.

2. Bilo je 35 osoba muškog i 15 osoba ženskog spola, što čini odnos 70% naprema 30% u korist muškaraca.

3. Najveći broj bolesnika je bio u dobi od 30 do 60 godina i to njih 39 (78%), a samo jedan je bio mlađi od 30 (2%). Preostalih 10 bolesnika (20%) bilo je starije od 60 godina.

4. Među ispitanicima najzastupljeniji je bio genotip 1 (72%), manji broj bolesnika je imao genotip 3 (18%) dok su genotipovi 2 i 4 bili rijetki (2% i 8%).

5. Najveći broj bolesnika (80%) je imao cirozu, a preostalih 20% je imalo značajnije oštećenje jetre (fibroza 3).

6. Kod najvećeg broja bolesnika (94%) duljina liječenja je iznosila 12 tjedana, a samo 6% bolesnika je liječeno kroz 24 tjedna.

7. Nuspojave su registrirane u samo 3% bolesnika, nisu utjecale na tijek terapije niti na prekid liječenja.

8. U ovom istraživanju učinkovitost novih direktno djelujućih antivirusnih lijekova iznosila je 100% u svim primijenjenim protokolima liječenja.

7. LITERATURA

1. Jawetz E, Adelberg E, Melnick J, Brooks G. Jawetz, Melnick, & Adelberg's medical microbiology - 26. ed. 1st ed. New York: McGraw-Hill medical; 2013.
2. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Medical microbiology. 1st ed. Philadelphia, Pa.: Mosby/Elsevier; 2016.
3. Kalenić S. Medicinska mikrobiologija, Zagreb, Medicinska naklada, 2013.
4. Viso A. Pathogenesis of hepatitis C:HCV consensus 2007. Braz J Infect Dis. 2007;11:14-9.
5. Messina J, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke G, Pybus O, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. Hepatology. 2014;61(1):77-87.
6. Lakošeljac D, Rukavina T. Epidemiologija hepatitis C virusne infekcije; Medicina 2007;43:112-7.
7. Radić D, Premužić M, Knežević Štromar I, Ostojić R, Nove terapije u liječenju kronične hepatitis C infekcije, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2013.
8. Kaić B, Vilibić-Čavle T, Kurečić Filipović SS, Nemeth-Blažić T, Pem-Novosel I, Višekruna Vučina V, et al. Epidemiologija virusnih hepatitisa. Acta Med Croatica, 67 (2013) 273-9.
9. Vilibic-Cavlek T. Epidemiology of hepatitis C in Croatia in the European context. World J Gastroenterol. 2015;21(32):9476.
10. Mauss S, Rochstroh J, Wedemeyer H, Berg T, Sarazzin C. Hepatology – a clinical textbook, Hamburg, Druckerei Heinrich GmbH, 2016.
11. Wilkins T1, Malcolm JK, Raina D, Schade RR. Hepatitis C: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2010 Jun 1;81(11):1351-7.
12. Ghany M, Strader D, Thomas D, Seeff L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. Hepatology. 2008;49(4):1335-74.
13. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, et al. Harrison's principles of internal medicine. 1st ed. New York: McGraw Hill Education; 2015.
14. Florian J, Mishra P, Arya V, Harrington P, Connelly S, Reynolds K, et al. Direct-acting antiviral drugs for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: Interferon free is now. Clin Pharmacol Ther. 2015;98(4):394-402.
15. Wilkins T, Akhtar M, Gititu E, Jalluri C, Ramirez J. Diagnosis and Management of Hepatitis C. Am Fam Physician. 2015 Jun 15;91(12):835-42.
16. Zoulim F, Liang T, Gerbes A, Aghemo A, Deuffic-Burban S, Dusheiko G, et al. Hepatitis C virus treatment in the real world: optimising treatment and access to therapies: Gut. 2015;64(11):1824-33.

17. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. N Engl J Med. 2014 May 15;370(20):1879-88.
18. Lawitz E, Makara M, Akarca U, Thuluvath P, Preotescu L, Varunok P, et al. Efficacy and Safety of Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir in an Open-Label Study of Patients With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis. Gastroenterology. 2015;149(4):971-80.
19. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. Gastroenterology. 2015 Sep;149(3):649-59.
20. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013 May 16;368(20):1878-87.
21. Baden R, Rockstroh J, Buti M. Natural History and Management of Hepatitis C: Does Sex Play a Role?. J Infect Dis. 2014 Jul 15;209 Suppl 3:S81-5.
22. Zhu G, Zou Z, Zheng J, Chen D, Zou T, Shi K, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine. 2016;95(9):e3004.

8. SAŽETAK

Cilj: Prevalencija HCV infekcije u Hrvatskoj je niska i iznosi oko 1%. Od 2001. godine bolesnici s kroničnim hepatitisom C liječeni su pegiliranim interferonom s ribavirinom, a od 2013. na tržištu su dostupni novi direktno djelujući antivirusni lijekovi (DAA). Cilj ovog istraživanja bio je prikazati učinkovitost novih direktno djelujućih antivirusnih lijekova kod 50 bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su liječeni u tri bolnice u Dalmaciji.

Ispitanici i metode: U razdoblju od 1. kolovoza 2015. do 1. kolovoza 2016. godine ukupno je liječeno 50 bolesnika s DAA u Dalmaciji. Od tog broja 22 bolesnika su liječena u Općoj bolnici Zadar, 21 u Kliničkom bolničkom centru Split i 7 u Općoj bolnici Dubrovnik.

Rezultati: Među ispitivanim bolesnicima bilo je 35 muškaraca i 15 žena, a prosječna dob je bila 50.16 godina. Od 37 bolesnika koji su ranije liječeni (konvencionalni interferon, pegilirani interferon s ili bez ribavirina) bilo je 20 relapsera (54%), 2 parcijalna respondera (5%) i 12 non-respondera (33%). Daleko najveći broj bolesnika (80%) je imao cirozu, a preostalih 20% je imalo značajnije oštećenje jetre (fibroza 3). Većina ispitanika imala je genotip 1 (72%), manji broj genotip 3 (18%), dok su genotipovi 2 i 4 bili rijetki (2% i 8%).

Svi liječeni bolesnici postigli su trajni virološki odgovor. Primijenjeni su različiti terapijski protokoli i to najčešće kombinacija OBV/PTV/r+DSV+RBV (42% bolesnika), zatim LED/SOF+RBV (24%), SOF/PEG/RBV (12%), SOF+RBV (8%), SIM/IFN/RBV (6%), a najrjeđe kombinacija OBV/PTV/r+DSV (4%) i LED/SOF (4%). Svi terapijski protokoli bili su 100% učinkoviti. Nuspojave su bile rijetke, nisu utjecale na tijek liječenja niti na prekid terapije.

Zaključak: Ovo su prvi rezultati liječenja kroničnog hepatitisa C direktno djelujućim antivirusnim lijekovima u Dalmaciji. Rezultati ovog istraživanja su u skladu s istraživanjima drugih autora. Očekuje se daljnja primjena DAA kod većeg broja bolesnika s kroničnim hepatitisom C u cilju dobivanja još većeg broja podataka o učinkovitosti ovih lijekova u stvarnom životu.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Application of new direct antiviral agents in the treatment of patients with chronic hepatitis C in Dalmatia

Objectives: Prevalence of HCV infection in Croatia is low and is about 1%. Since 2001, patients with chronic hepatitis C have been treated with pegylated interferon with ribavirin, and since 2013, new direct acting antiviral drugs (DAAs) have been available. The aim of this study was to demonstrate the efficacy of new direct acting antiviral drugs in 50 patients with chronic hepatitis C treated in three hospitals in Dalmatia.

Patients and methods: In the period from August 1st of 2015 to August 1st of 2016, 50 patients were treated with DAAs in Dalmatia. Out of that number, 22 patients were treated in the Zadar General Hospital, 21 in the Clinical Hospital Center of Split and 7 of them were treated in the Dubrovnik General Hospital.

Results: Among the tested patients there were 35 males and 15 females, and the average age was 50.16 years. Among the 37 patients who have been previously treated (conventional interferon, pegylated interferon with or without ribavirin) there were 20 relapsers (54%), 2 partial responders (5%) and 12 non-responders (33%). By far the largest number of patients (80%) had cirrhosis, and the remaining 20% had significant liver damage (fibrosis 3). The majority of tested patients had genotype 1 (72%), then genotype 3 (18%), while genotypes 2 and 4 were rare (2% and 8%).

All treated patients achieved a sustained virological response. Different therapeutic protocols were used, most commonly the combination of OBV/PTV/r+DSV+RBV (42% of patients), followed by LED/SOF+RBV (24%), SOF/PEG/RBV (12%), SOF+RBV (8%), SIM/IFN/RBV (6%), and the rarest combinations were OBV/PTV/r+DSV (4%) and LED/SOF (4%). All therapeutic protocols were 100% effective. Adverse effects were rare and did not affect the course of the treatment nor the termination of therapy.

Conclusion: These are the first results of treatment of chronic hepatitis C with direct acting antiviral drugs in Dalmatia. The results of this research are in accordance with other authors' research. Further application of DAAs is expected among a larger number of patients with chronic hepatitis C in order to provide more data on the effectiveness of these drugs in real life.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Sara Sablić

Datum rođenja: 13. studenog 1992.

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Domovinskog rata 29B, Podstrana 21312

E-mail adresa: sarasablic@gmail.com

OBRAZOVANJE

1999.-2007. Osnovna škola „Strožanac“, Podstrana

2007.-2011. I. gimnazija, Split

2011.-2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno znanje jezika: engleski, talijanski

Pasivno znanje jezika: španjolski