

KROONILISE C-HEPATIIDI RAVIJUHEND 2010

Benno Margus¹, Riina Salupere², Kristi Ott³ - ¹Ida-Tallinna Keskaigla, ²Tartu Ülikooli Kliinikum, ³Lääne-Tallinna Keskaigla.

Krooniline C-hepatiit on oluline tervishoiuprobleem. C-hepatiidi (HCV) levimus maailma erinevais piirkondades on erinev, haigestunuid on mõnes piirkonnas isegi üle 10% rahvastikust; Eestis hinnanguliselt umbes 1,5-2%. Kuni 70% kroonilise viirushepatiidi juhtudest on põhjustanud C-hepatiidi viirus. C-hepatiidi viiruse ülekande toimub põhiliselt nakatunud vere ja kehavedelike kaudu. Kuigi verekomponentide ülekande ja teiste meditsiiniliste protseduuride puhul järgitakse tänapäeval ohutusnõudeid, on siiski võimalik nakatuda C-hepatiidi viirusega. Seksuaalset ülekannet esineb harva (1-5%), perinataalset ülekannet emalt lapsele esineb 4-6% juhtudest ning rinnaga toitmise ja C-hepatiidi viiruse ülekande vahel seost ei ole. Riskirühma moodustavad patsiendid, kes on saanud verekomponentide ülekandeid, hemofiiliahaiged, süstivad ja ka nina kaudu mõnuainet manustavad narkomaanid, kes kasutavad ühiseid manustamisvahendeid, elundidoonorid ja -retsiptendid, hemodialüüsihaiged, meditsiini- ja päästeteenistuse töötajad, kes on kokku puutunud HCV-positiivse verega, aga ka tätoveeritud ja neetide ning rõngaste tarvis augustatud isikud.

Kroonilise C-hepatiidi ravijuhendi võtsid Eesti Gastroenteroloogide Selts ja Eesti Infektsionistide Selts vastu 24.05.2001, ajakohastatud teine versioon kiideti Eesti Gastroenteroloogide Seltsi ja Eesti Infektsionistide Seltsi poolt heaks 03.06.2006, kolmanda ajakohastatud versiooni on 01.06.2007 heaks kiitnud Eesti Gastroenteroloogide Selts ja Eesti Infektsionistide Selts, käesolev, neljas versioon kiideti heaks 06.06.2010 kroonilise viirushepatiidi haigetega tegelevate gastroenteroloogide ja infektsionistide ühiskoosolekul.

1. Kroonilise C-hepatiidi loomulik kulg.

1.1. Ägeda C-hepatiidi haigeist tervistub 15-45%, ülejäänuil tekib krooniline C-hepatiit. 25%-l kroonilise C-hepatiidi haigeist võib transaminaaside –alaniini aminotransferaasi (ALT) ja aspartaadi aminotransferaasi (AST) – väärtus normis olla. Seega, vähemalt 40% C-hepatiidi viirusega nakatunuist kas tervistub või on nende haigus healoomulise kuluga.

1.2. Kroonilise C-hepatiidi kulg on üldjuhul aeglaselt progresseeruv. Maksatsirroos tekib 5-25%-l haigeist 25-30 aasta jooksul, seda soodustab kõrgem vanus haigestumisel, alkoholi kasutamine, ülekaalulisus koos maksasteatoosiga, meessugu, samaaegne HIV-infektsioon või B-hepatiit.

1.3. Kroonilisest C-hepatiidist arenenud maksatsirroosi tõttu tekib aastas 1-3% tsirroosihaigeil hepatotsellulaarne vähk.

2. Kroonilise C-hepatiidi diagnoosimine.

2.1. Kroonilist C-hepatiiti diagnoositakse, kui C-hepatiidi viiruse RNA (HCV-RNA) veres on positiivne, ALT (AST) aktiivsus on kõrgenenud enam kui 6 kuu vältel ($ALT \geq 1,5$ korda üle normi) ning maksabiopsia histoloogiline leid fibroosi ja põletikuliste muutustega viitab kroonilisele maksakahjustusele.

2.2. Esmase uuringuna C-hepatiidi kahtluse korral määratakse C-hepatiidi viiruse antikehad (anti-HCV). Anti-HCV positiivsuse puhul on vajalik teha kvalitatiivne HCV-RNA test ja määrata viiruse genotüüp.

Anti-HCV negatiivseil hepatiidihaigeil, kellel esineb teadmata põhjusega transaminaasiaktiivsuse tõus, on vaja teha samuti kvalitatiivne HCV-RNA test. Eriti oluline on see neil, kel on tehtud hemodialüüsi, korduvaid vereülekandeid või kellel on immuunpuudulikkus.

2.3. Kroonilise C-hepatiidi diagnoosi kinnitamiseks on vajalik maksabiopsia, mis võimaldab täpsustada fibroosi staadiumi ja põletiku raskusastet.

3. Kroonilise C-hepatiidi haigete viirusevastase ravi üldpõhimõtted.

3.1. Ravi esmaseks eesmärgiks on kroonilise C-hepatiidi tüsistuste ja sellest põhjustatud suremuse vältimine, teiseseks eesmärgiks on ravivastus ehk viiruse kadumine verest, seda hinnatakse kvalitatiivse HCV-RNA testiga, mis sel puhul on negatiivne. Püsiv viirusvastus (SVR – *sustained virological response*) on saavutatud, kui HCV-RNA on 24 nädalat pärast ravi lõppu negatiivne.

3.2. Kroonilise C-hepatiidi viirusevastaseks raviks kasutatakse korraga pegüleeritud α -interferooni ja ribaviriini.

3.3. Viirusevastase **ravi alustamine on otstarbekas** suurenenud transaminaasiaktiivsusega patsientidel vanuses 18-60 eluaastat, juhul kui raviarst ei otsusta teisiti.

Kompenseeritud maksatsirroosiga haigete puhul on kombineeritud viirusevastane ravi näidustatud. Tsiirroosihaiged ja vanemaealised taluvad viirusevastast ravi halvemini.

Krüoglobulineemia kaasnemisel on viirusevastane ravi näidustatud.

3.4. Ravi võib alustada ka juhul, **kui transaminaasiväärtus on püsivalt normaalne** (kahel või enamal määramisel 6 kuu jooksul) või vähem kui 1,5 korda suurenenud, kuid maksakoe histoloogilisel uuringul on tõestatud kroonilisele põletikule viitavad muutused ja fibrooskoe esinemine. Sellistel juhtudel on ravi alustamise otsus individuaalne, sõltudes ka patsiendi vanusest, kõrvaltoimete ohust, viiruse genotüübist ja ülekande riskist, prognoositavast raviefektist, haiguse ekstrahepaatilistest manifestatsioonidest, kaasuvatest haigustest. Neil haigeil, kes ei ole allunud varasemale α -interferooni monoravile või ka kombineeritud ravile α -interferooni ja ribaviriiniga, võib rakendada kombineeritud ravi **pegüleeritud α -interferooni ja ribaviriiniga**. Haigeil, kes ei ole allunud kombineeritud ravile pegüleeritud α -interferooni ja ribaviriiniga, ravikuuri ei korrata.

3.5. Kroonilist C-hepatiiti põdevatel alla 3aastastel **lastel** on viirusevastane ravi vastunäidustatud; 3-17aastastel lastel võib kasutada kombineeritud ravi pegüleeritud α -interferooni ja ribaviriiniga, mille efektiivsus ei erine täiskasvanuil saadud tulemustest. Annustamisel tuleb lähtuda keha pindalast (pegüleeritud α 2b-interferooni annus – 60 μ g/m²/nädalas) ja kehakaalust (ribaviriini annus – 15 mg/kg/päevas).

3.6. C-hepatiidi ja B-hepatiidi koosinemisel ei ole optimaalne raviskeem teada.

3.7. HIV-positiivsetel patsientidel kestab C-hepatiidi kombineeritud ravi 48 nädalat, olenemata HCV genotüübist. Muus osas on ravipõhimõtted on samad, mis 1. genotüübiga haigeil.

3.8. Kroonilise C-hepatiidi viirusevastase **ravi viib läbi gastroenteroloog või infektionist**. Enne ravi alustamist on vajalik testida patsienti HIV-infektsiooni suhtes.

3.9. Viirusevastane **ravi on vastunäidustatud** rasedail, alkohoolikuil, veenisiseselt mõnuainete kasutajail ja dekompenseeritud maksatsirroosiga haigeil, samuti raske depressiooni, autoimmuunhaiguste ja raske kaasuva haiguse korral.

4. Kroonilise C-hepatiidi haigete kombineeritud ravi pegüleeritud α -interferooni ja ribaviriiniga.

4.1. Ravi viiruse 1. genotüübiga haigeil.

4.1.1. Kombineeritud ravi kestus on 24-48 nädalat. Pegüleeritud interferooni manustatakse subkutaanselt üks kord nädalas, ribaviriini manustatakse suu kaudu kaks korda päevas. α 2a-interferooni kasutades on pegüleeritud interferooni raviannus 180 μ g nädalas ja ribaviriini raviannus 1000 mg päevas (kehakaal \leq 75 kg) või 1200 mg päevas (kehakaal $>$ 75 kg), α 2b-interferooni kasutades on pegüleeritud interferooni raviannus 1,5 μ g/kg nädalas ja ribaviriini raviannus 800 mg päevas (kehakaal $<$ 65 kg), 1000 mg päevas (kehakaal 65-80 kg), 1200 mg päevas (kehakaal 81-105 kg) või 1400 mg päevas (kehakaal $>$ 105 kg).

4.1.2. Enne ravi alustamist ja 12. ravinädala lõpus on vaja teha HCV-RNA kvantitatiivne test. 4. ja 24. ravinädala lõpus on vaja teha HCV-RNA kvalitatiivne test. Ravi lõpus ja 24 nädalat pärast ravi lõppu (juhul kui ravi lõppedes oli HCV-RNA negatiivne) on vajalik HCV-RNA kvalitatiivne test, et hinnata püsivat viirusvastust (SVR).

4.1.2.1. Kui enne ravi alustamist oli viiruskogus madal (α 2a-pegüleeritud interferooni kasutamise puhul $<$ 800000 IU/ml; α 2b-pegüleeritud interferooni kasutades $<$ 600000 IU/ml) ja 4. ravinädala lõpus on HCV-RNA negatiivne (kiire viirusvastus - RVR, *rapid virological response*), siis on ravi kestus 24 nädalat.

4.1.2.2. Kui 4. ravinädala lõpus on HCV-RNA positiivne, kuid 12. (täielik varane viirusvastus, cEVR, *complete early virological response*) ja 24. ravinädala lõpus on HCV-RNA negatiivne, kestab ravi 48 nädalat.

4.1.2.3. Kui 12. ravinädala lõpus on HCV-RNA positiivne, kuid viiruskogus on langenud rohkem kui 100 korda (osaline varane viirusvastus - pEVR, *partial early virological response*) ja 24. ravinädala lõpus on HCV-RNA negatiivne, kestab ravi 48 nädalat. Kui 48. nädalal on HCV-RNA negatiivne, siis võib neil haigeil kaaluda viirusevastase ravi jätkamist kuni 72 nädalat. Kui HCV-RNA on 24. ravinädala lõpus positiivne, siis ravi lõpetatakse.

4.1.2.4. Kui 4. ravinädala lõpus on HCV-RNA positiivne ja ka 12. ravinädala lõpuks ei ole HCV-RNA negatiivne ning viiruskogus ei ole langenud rohkem kui 100 korda (varane viirusvastus EVR puudub), siis ravi lõpetatakse.

4.2. Ravi viiruse 2. ja 3. genotüübiga haigeil.

4.2.1. Ravi kestus on 24 nädalat, α 2a-interferooni kasutamisel on pegüleeritud interferooni raviannus 180 μ g nädalas, ribaviriini raviannus on 800 mg päevas; α 2b-interferooni kasutamisel on pegüleeritud interferooni raviannus 1,5 μ g/kg nädalas ja ribaviriini raviannus 800 mg päevas (kehakaal $<$ 65 kg), 1000 mg päevas (kehakaal 65-80 kg), 1200 mg päevas (kehakaal 81-105 kg) või 1400 mg päevas (kehakaal $>$ 105 kg).

Patsientidel, kellel enne ravi alustamist on madal viiruskogus, fibroosi aste väike, ravikülgumus hea, puuduvad teised viirusvastust vähendavad tingimused ning 4. ravinädala lõpus on HCV-RNA negatiivne (kiire viirusvastus, RVR), võib kaaluda ravi kestust kuni 16 nädalat.

4.2.2. Haigeil, kelle HCV-RNA on ravi lõpus negatiivne, tuleb 24 nädalat pärast ravi lõppu teha veelkord HCV-RNA kvalitatiivne test, et hinnata püsivat viirusvastust (SVR).

4.3. HCV teiste genotüüpide esinemissagedus on oluliselt väiksem. Viiruse 4. genotüübi korral on viirusevastane ravi analoogiline viiruse 1. genotüübi korral rakendatava raviga.

4.4. Kõrvaltoimete ilmnedes tuleb raviannuse vähendamisel või ravi lõpetamisel lähtuda ravimitootja soovistest.

5. Kroonilise C-hepatiidi haigete jälgimine.

5.1. Vere transaminaaside aktiivsust, kreatiniini taset, hemoglobiini väärtust ning trombotsüütide ja neutrofiilide absoluutarvu tuleb määrata enne ravi alustamist, 4. ravinädalal ning edasi 4-nädalase vahega kuni ravi lõpuni ja 24 nädalat pärast ravi lõppu.

Hemoglobiini väärtust ning trombotsüütide ja neutrofiilide absoluutarvu tuleb määrata ka 2.ravinädalal. Kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taset on vajalik määrata enne ravi alustamist, hiljem iga 12 ravinädala järel ning 24 nädalat pärast ravi lõppu.

5.2. 24 nädalat pärast viirusevastase ravi lõppemist hinnatakse **püsivat viirusvastust (SVR)**, selleks tehakse kvalitatiivne HCV-RNA test.

5.3. Viirusevastase ravi ajal ning kuni 6 kuud pärast ravi lõppemist ei ole soovitatav rasestuda.

5.4. Kõigil kroonilise C-hepatiidi haigeil, kel HCV-RNA on positiivne, on soovitatav määrata AST, ALT, aluseline fosfataas ja gamma-glutamüültransferaas iga 6 kuu järel. See kehtib ka normaalse transaminaasiaktiivsusega haigete kohta, kellel ei ole kasutatud viirusevastast ravi.

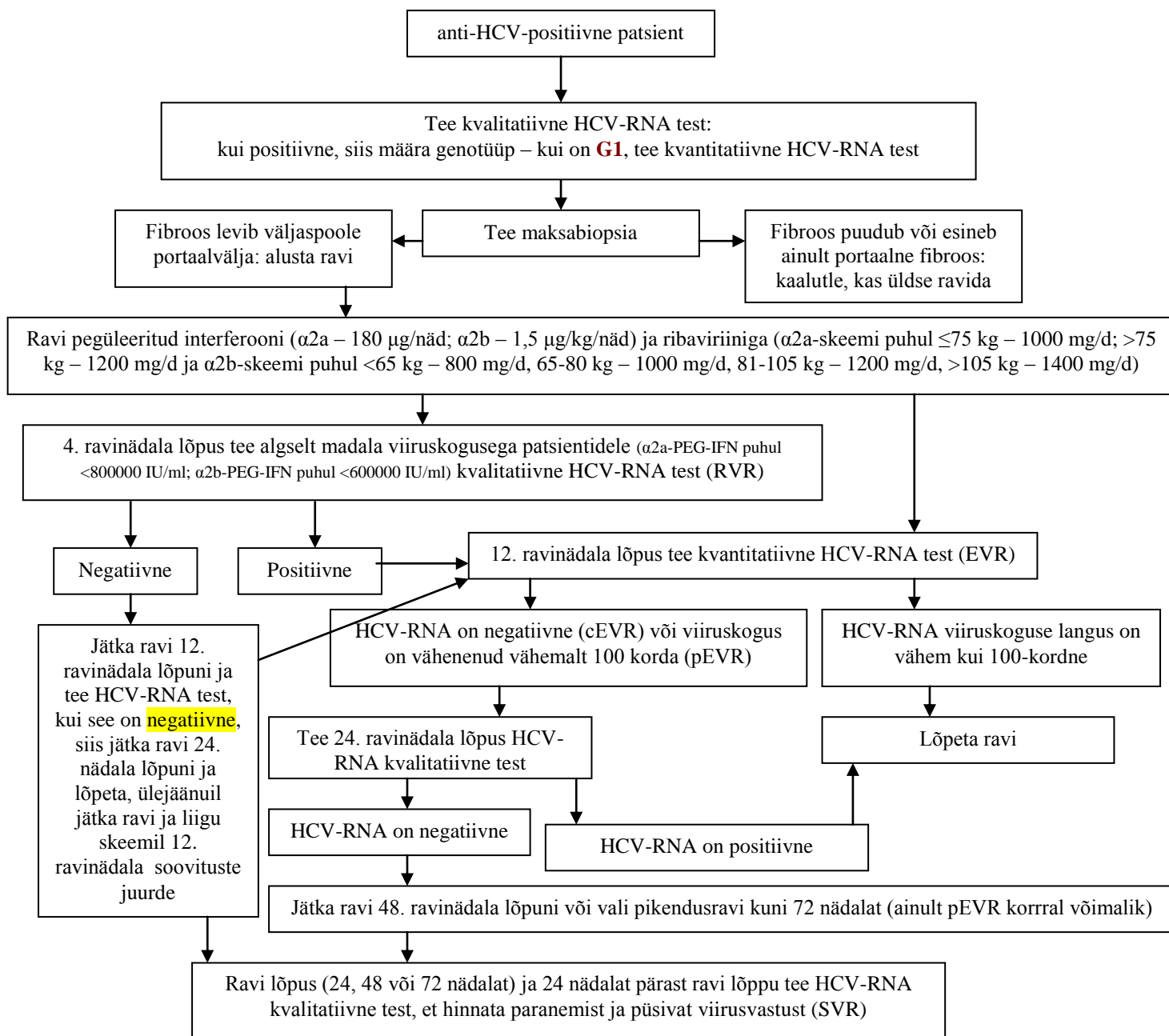
5.5. Kroonilisest C-hepatiidist tekkinud maksatsirroosi korral on hepatotsellulaarse vähi sõeluuring vajalik. Selleks on soovitatav vähemalt kord aastas teha ultraheliuuring ning määrata alfa-fetoproteiin (AFP) veres.

5.6. Hoidumine alkoholist on soovitatav kõigil kroonilise C-hepatiidi haigeil, samuti kehakaalu langetamine ülekaalulistel.

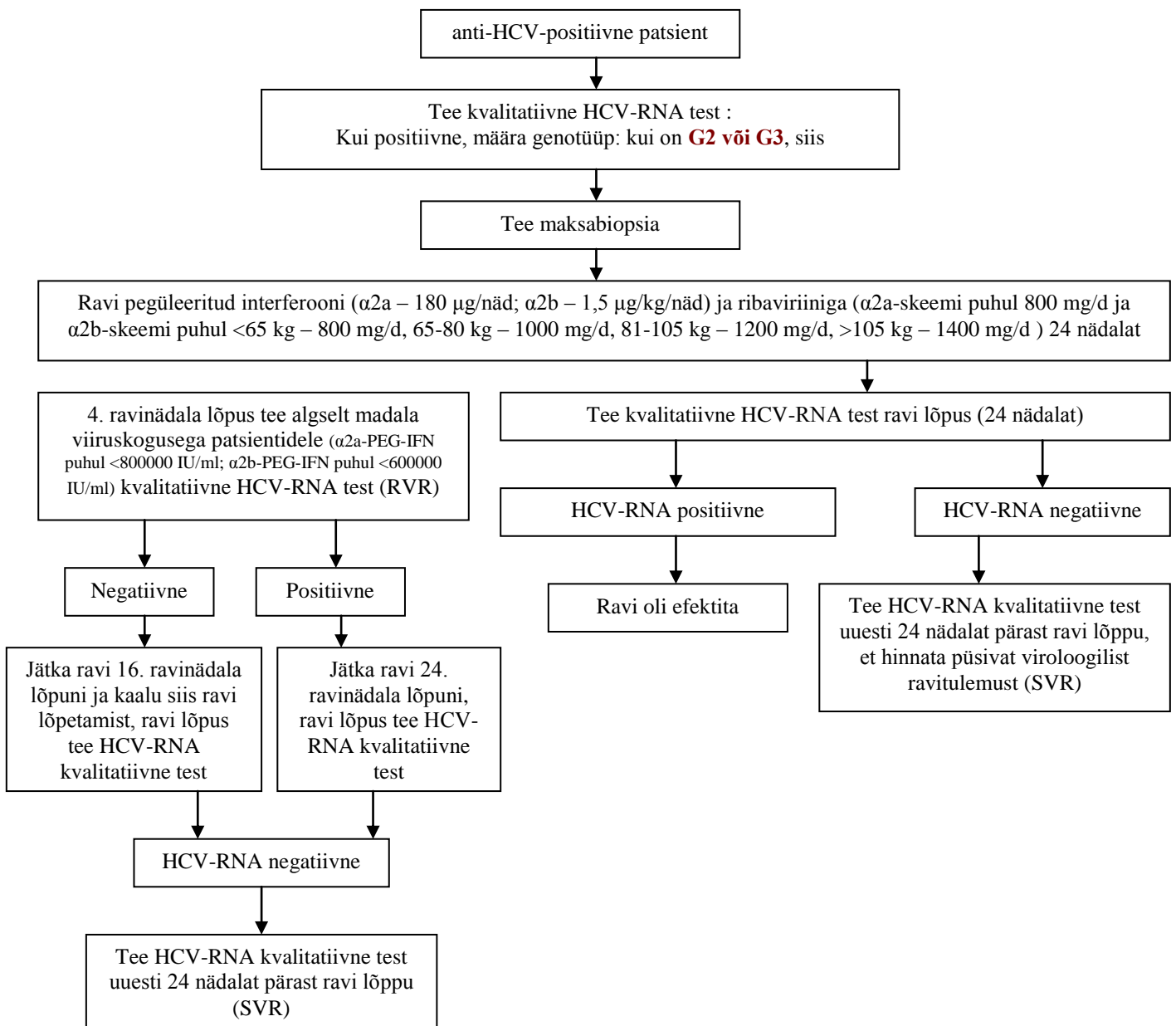
5.7. Soovitatav on vaktsineerida A- ja B-hepatiidi vastu.

5.8. Vajalik on haige nõustamine viiruse levitamise osas.

6. Ravialgoritm viiruse 1. genotüübiga haigel



7. Ravialgoritm viiruse 2. ja 3. genotüübiga haigel.



Ravijuhendi koostamisel kasutatud kirjandus:

1. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. AASLD Practice Guideline. Hepatology 2009;49(4):1335-74.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002. Hepatology 2002;36, S1-20.
3. Short statement of the First European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis C and B in HIV Co-infected Patients. J Hepatol 2005;42(5):615-24.
4. Liang TJ, Rehermann B, Seeff L, Hoofnagle LB. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C (NIH Conference). Ann Intern Med 2000;132:296-305.

5. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:225-30.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. 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(9286):958-65.
7. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44(1):97-103.
8. Lackner H, Moser A, Deutsch J, Kessler HH, Benesch M, Kerbl R, et al. Interferon-alfa and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics* 2000;106(4):E53.
9. González-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, Molleston J, Murray KF, Jonas MM, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology* 2005;42(5):1010-8.
10. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43(5):954-60.
11. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-52.
12. Ferenci P, Bergholz U, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Gschwantler M, et al. 24 week treatment regimen with peginterferon alpha-2a (40kD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) in HCV Genotype 1 or 4 „superresponders”. *J Hepatol* 2006;44(Suppl 2):A8
13. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140(5):346-55.
14. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, Jensen DM, Sette H, et al. Peginterferon alfa-2A (40 kD) (Pegasys) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002;36(Suppl 1):3.
15. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41(5):1013-8.
16. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130(4):1086-97.
17. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007;46(6):1688-94.

18. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131(2):451-60. Erratum in: *Gastroenterology* 2006;131(4):1363.
19. Dalgard O, Bjøro K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004;40(6):1260-5.
20. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Verbaan H. In patients with HCV genotype 2 or 3 infection and RVR 14 weeks treatment is noninferior to 24 weeks. Pooled analysis of two Scandinavian trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(5):552-6.
21. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med.* 2007;357(2):124-34.
22. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med.* 2005;352(25):2609-17.
23. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129(2):522-7.
24. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007;56(4):553-9.

benno.margus@itk.ee