

# Kroonilise C-hepatiidi ravijuhend

Riina Salupere<sup>1</sup>, Benno Margus<sup>2</sup>, Tiina Prükk<sup>1</sup>, Kristi Ott<sup>3</sup> – <sup>1</sup>TÜ sisekliinik, TÜ Kliinikumi sisekliinik, <sup>2</sup>Ida-Tallinna Keskhaigla sisekliinik, <sup>3</sup>Lääne-Tallinna Keskhaigla Merimetsa haigla

Krooniline C-hepatiit on oluline tervishoiuprobleem. Kuni 70% kroonilise viirushepatiidi juhtudest on põhjustanud C-hepatiidiviirus. C-hepatiidiviiruse ülekanne toimub põhiliselt nakatatud vere kaudu. Kuigi verekomponentide ülekande ja teiste meditsiiniliste protseduuride korral jälgitakse tänapäeval ohutusnõudeid, on nakatumine C-hepatiidiviirusega siiski võimalik. Seksuaalset ülekannet esineb harva, perinataalset ülekannet emalt lapsele on vähem kui 6% juhtudest ning rinnaga toitmise ja C-hepatiidiviiruse ülekande vahel seost ei ole. Kroonilise C-hepatiidi üldist söeluuringut, sealhulgas rasedatel, ei soovitata. Söeluuring on vajalik riskirühmades, näiteks haigeil, kes on saanud verekomponentide ülekandeid, hemofiiliahaigeil, C-hepatiiti põdeva ema lapsel, süstivatele narkomaanidel, elundidoonoreil ja ka hemodialüüsi haigeil.

Esitatud ravijuhendis on käsitletud kroonilise C-hepatiidi loomulikku kulgu, diagnoosimist, raviprintsiipe ning haigete jälgimise nõudeid. Kroonilise C-hepatiidi ravijuhendi on 24.05.2001. a heaks kiitnud Eesti Gastroenteroloogide Selts.

## 1. Kroonilise C-hepatiidi loomulik kulgu

**1.1.** Ägeda C-hepatiidi haigeist tervistub kuni 15%, ülejäänuil tekib krooniline C-hepatiit. 25%-l kroonilise C-hepatiidi haigeist võib transaminaaside (ALT, AST) väärtus olla püsivalt normis. Seega, 40% C-hepatiidiviirusega nakatunuist kas tervistub või on nende haigus healoomulise kuluga.

**1.2.** Kroonilise C-hepatiidi kulgu on üldjuhul aeglaselt progresseeruv. Maksatsirroosi teket soodustab kõrgem vanus haigestumisel (eakamail kiirem progresseerumine), alkoholi tarvitamine, samaaegne HIV või B-hepatiidiviirusega nakatumine.

**1.3.** Kroonilisest C-hepatiidist kujunenud maksatsirroosist võib tekkida aastas kuni 4% haigetest hepatotsellulaarne vähk.

## 2. Kroonilise C-hepatiidi diagnoosimine

**2.1.** Kroonilist C-hepatiiti diagnoositakse, kui HCV-RNA vereseerumis on positiivne, ALT (AST) aktiivsus suurenenud enam kui 6 kuud (ALT  $\geq$  1,5 korda üle normi) ning maksabioptaadis saadud histoloogiline leid fibroosi ja põletikuliste muutustega vastab kroonilisele maksakahjustusele.

**2.2.** Teadmata põhjusega hepatiidi korral tuleb patsienti esmalt uurida A-, B- ja C-hepatiidi suhtes. Juhul kui anti-HCV ning A- ja B-viirushepatiidi uuringud on negatiivsed, peab mõtlema kroonilise maksahaiguse teistele põhjustele.

**2.3.** Esmane uuring C-hepatiidi kahtlusel on anti-HCV. Positiivse anti-HCV-testi puhul on vajalik kvalitatiivne HCV-RNA-test.

**2.4.** Anti-HCV-negatiivseil kroonilise hepatiidi haigeil, kellel esineb teadmata põhjusega transaminaaside aktiivsuse suurenemine, on samuti vaja teha kvalitatiivne HCV-RNA-test. Eriti oluline on see neil, kes on saanud hemodialüüsi, korduvaid vereülekandeid või kellel on immuunpuudulikkus.

**2.5.** Kvantitatiivne HCV-RNA-test ja viiruse genotüübi määramine on vajalik ainult enne viirusevastase ravi alustamist.

## 3. Kroonilise C-hepatiidi haigete viirust mõjustava ravi üldised printsiibid

**3.1.** Kroonilise C-hepatiidi ravis kasutatakse kas  $\alpha$ -interferooni ja ribaviiri kombinatsioonravi või monoravi  $\alpha$ -interferooniga.

**3.2.** Histoloogiliste muutuste hindamiseks maksas on enne ravi alustamist vajalik teha maksabiopsia. Ravi on näidustatud, kui histoloogiline leid viitab kroonilisele maksakahjustusele.

**3.3.** Viirust mõjustavat ravi on otstarbekas alustada 18–60aastastel patsientidel juhul, kui raviarst ei otsusta teisiti.

**3.4.** Kroonilist C-hepatiiti põdevatel lastel võib kasutada  $\alpha$ -interferooni monoravi, mille efektiivsus ei erine täiskasvanuil saadud tulemustest. Ribaviriini kasutamise kohta lastel andmed puuduvad.

**3.5.** Viirust mõjustava ravi alustamise aluseks on C-hepatiidiviiruse olemasolu (HCV-RNA) ja transaminaaside aktiivsuse kasv. Kliinilisi sümptomeid arvestada ei ole otstarbekas, sest korrelatsioon kliiniliste sümptomite ja histoloogiliste muutuste vahel maksakoos võib puududa.

**3.6.** Viiruse genotüübi kindlakstegemine enne ravi on kohustuslik, sest ravimi valik ja ravi kestus sõltuvad viiruse genotüübist. 1. genotüübi puhul ei ole ravi tulemus nii hea kui 2. või 3. genotüübi puhul.

**3.7.** HIV-positiivsete patsientide puhul peab arvestama, et neil haigeil võib kroonilise C-hepatiidi kulg maksatsirroosiks olla kiirem.

**3.8.** Kompenseeritud maksatsirroosiga haigete puhul võib kasutada  $\alpha$ -interferoonravi, kuigi hepatotsellulaarse vähi ja maksatsirroosi dekompensatsiooni tekke vältimine viirust mõjustava raviga ei ole tõestatud.

**3.9.** Ravi alustamist ei soovitata, kui transaminaasiväärtus on püsivalt normaalne või vähem kui 1,5 korda suurenenud.

**3.10.** Ekstrahepaatiliste nähtude puhul (näiteks kaasuv krüoglobulineemia, glomerulonefriit, vaskuliit) on viirust mõjustava raviga püsiva remissiooni saamine vähetõenäoline.

**3.11.** Viirust mõjustav ravi on vastunäidustatud rasedail, alkohoolikulil, veenisiseselt mõnuainete kasutajail ja dekompenseeritud maksatsirroosiga haigeil, samuti depressiooni, autoimmuunhaiguste ja raske kaasuva haiguse puhul.

**3.12.** Viirust mõjustava ravi ajal ning 6 kuud pärast ravi lõppemist ei ole soovitatav rasestuda.

## **4. Kroonilise C-hepatiidi ravi ribaviriini ja/või $\alpha$ -interferooniga**

### **4.1. Kroonilise C-hepatiidi kombinatsioonravi ribaviriini ja $\alpha$ -interferooniga**

**4.1.1.** Kombinatsioonravis kasutatakse  $\alpha$ -interferooni 3 mln toimeühikut 3 korda nädalas ja ribaviriini sõltuvalt kehakaalust 1000–1200 mg päevas.

**4.1.2.** Vireemia kõrge taseme (HCV-RNA kvantitatiivselt  $> 2 \times 10^6$  koopiat/ml) puhul eelistatakse ribaviriini ja  $\alpha$ -interferooni kombinatsioonravi kõigi C-hepatiidiviiruse genotüüpide puhul.

**4.1.3.** Ravi kestus 1. genotüübi puhul on kuni 6 kuud, kui vireemia tase on madal (HCV-RNA  $< 2 \times 10^6$  koopiat/ml), ning kuni 12 kuud, kui vireemia tase on kõrge (HCV-RNA  $> 2 \times 10^6$  koopiat/ml).

**4.1.4.** Pärast 6kuulist ravi määratakse kvalitatiivselt HCV-RNA ning kui HCV-RNA on jätkuvalt positiivne, lõpetatakse ravi olenemata vireemia tasemest ja viiruse genotüübist.

**4.1.5.** Ravi jätkatakse veel kuni 6 kuud viiruse 1. genotüübiga haigeil, kellel HCV-RNA on muutunud negatiivseks.

**4.1.6.** Ravi kestus viiruse teiste genotüüpide (mitte 1. genotüüp) puhul ei sõltu vireemia tasemest ning ravi kestab kuni 6 kuud. Seega, kui pärast 6kuulist ravi on HCV-RNA negatiivne, ei ole edasine ravi vajalik.

**4.1.7.** Nende haigete puhul, kes ei allunud kombinatsioonravile  $\alpha$ -interferooni ja ribaviriiniga või kellel tekkis ägenemine  $\alpha$ -interferoon- ja ribaviriinravi järgselt, edasise korduva  $\alpha$ -interferoon- ja ribaviriinravi edukuse kohta andmed puuduvad.

## **4.2. Kroonilise C-hepatiidi ravi $\alpha$ -interferooniga**

**4.2.1.** Neil haigeil, kellel kombinatsioonravi on vastunäidustatud, kasutatakse monoravi  $\alpha$ -interferooniga (3 mln toimeühikut 3 korda nädalas). Ravi kestab kuni 12 kuud.

**4.2.2.** Pärast 3kuulist ravi määratakse kvalitatiivselt HCV-RNA ning kui HCV-RNA on jätkuvalt positiivne, ravi lõpetatakse.

**4.2.3.** Ravi kestus on kuni 9 kuud ainult neil haigeil, kellel 3kuulise ravi järgselt HCV-RNA on muutunud negatiivseks.

**4.2.4.** Ei ole tõestust, et  $\alpha$ -interferooni annuse suurendamine või igapäevane manustamine ravi tulemust parandaks.

**4.2.5.** Juhul kui patsiendil saavutati  $\alpha$ -interferooni monoraviga remissioon, kuid hiljem tekkis ägenemine, on soovitatav kasutada  $\alpha$ -interferooni ja ribaviriini kombinatsioonravi 6 kuu jooksul. Pärast 3kuulist ravi määratakse kvalitatiivselt HCV-RNA ning kui HCV-RNA on jätkuvalt positiivne, ravi lõpetatakse.

**4.2.6.** Nendel haigetel, kes ei allunud  $\alpha$ -interferooni monoravile, on soovitatav kasutada  $\alpha$ -interferooni ja ribaviriini kombinatsioonravi 6 kuu jooksul. Pärast 3kuulist ravi määratakse kvalitatiivselt HCV-RNA ning kui HCV-RNA on jätkuvalt positiivne, ravi lõpetatakse.

## **5. Kroonilise C-hepatiidi haigete jälgimine**

**5.1.** Enne viirust mõjustava ravi alustamist peab tegema maksabiopsia ja määrama viiruse genotüübi. HCV-RNA kvantitatiivne määramine on

eriti oluline 1. genotüübi puhul. Enne viirust mõjustava ravi alustamist peab veenduma, et haigel ei oleks autoimmuunhepatiiti (määrata autoantikehad ANA, AMA, LKMA, SMA).

**5.2.** Kroonilise C-hepatiidi ribaviriin- ja/või  $\alpha$ -interferoonravi ajal määratakse transaminaaside aktiivsus ja tehakse vereanalüüs (hemoglobiin, leukotsüüdid, trombotsüüdid) 2., 4., 6. ravinädalal ning edasi 4nädalase vahega.

**5.3.** Otsustamaks, kas  $\alpha$ -interferooni **monoravi** jätkamine on otstarbekas, määratakse HCV-RNA pärast 3kuulist monoravi. Otsustamaks, kas  $\alpha$ -interferooni ja ribaviriini **kombinatsioonravi** jätkamine on otstarbekas, määratakse HCV-RNA pärast 6kuulist ravi.

**5.4.** Kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) tase on vajalik määrata enne ravi alustamist ning 3. ja 6. ravikuul ning 6 kuud pärast ravi.

**5.5.** Kuus kuud pärast kroonilise C-hepatiidi viirust mõjustava ravi lõppemist hinnatakse remissiooni püsimist, selleks määratakse kvalitatiivselt HCV-RNA. Kui HCV-RNA on negatiivne, on patsient tervistunud. Korduv maksabiopsia ei ole vajalik.

**5.6.** Kõigil kroonilise C-hepatiidi haigeil, kel HCV-RNA on positiivne, on soovitatav määrata AST, ALT, ALP, gGT iga 6 kuu järel. See kehtib ka normaalse transaminaasiaktiivsusega haigete kohta, kellel ei ole kasutatud viirust mõjustavat ravi.

**5.7.** Kroonilisest C-hepatiidist tekkinud maksatsirroosi korral on vajalik hepatotsellulaarse vähi sõeluuring. Selleks on soovitatav kord aastas teha ultraheliuuring.

**5.8.** Kõigil kroonilise C-hepatiidi haigeil on soovitatav hoiduda alkoholist.

### **Kirjandus**

1. An International Working Party: terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection and nodular lesions of the liver. *Am J Gastroenterol* 1994;89(8):177–81.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:2S–10S.
3. 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.
4. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. *J Hepatol* 1999;30:956–61.
5. Consensus Statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:8.
6. Hoofnagle JH. Therapy of viral hepatitis. *Digestion* 1998;59:563–78.
7. Rizzetto M. Therapy of chronic viral hepatitis: critical view. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:781–93.

### **Summary**

#### **Treatment guidelines of chronic hepatitis C**

Chronic hepatitis C is a serious health problem. Up to 70% of chronic hepatitis cases are caused by hepatitis C virus. Transmission of hepatitis C virus occurs mainly through infected blood. Although safety requirements are observed at the transmission of blood components and at the performance of other medical procedures nowadays, acquiring of hepatitis C virus is still possible.

The presented treatment guidelines discuss the natural cause, diagnosis and treatment principles of hepatitis C as well as the requirements for the follow-up of patients. The treatment guidelines of chronic hepatitis C were approved by the Estonian Society of Gastroenterology.

Riina.Salupere@kliinikum.ee