

Kroonilise C-hepatiidi ravijuhend 2007

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

Krooniline C-hepatiit on oluline tervishoiuprobleem. C-hepatiidi levimus maailma eri piirkondades on erinev, haigestunuid on mõnes piirkonnas isegi üle 10% rahvastikust, Eestis hinnanguliselt umbes 1%. Kuni 70% kroonilise viirushepatiidi juhtudest on põhjustanud C-hepatiidi viirus (HCV), mille ülekande toimub põhiliselt nakatatud vere ja kehavedelike kaudu. Kuigi verekomponentide ülekande ja teiste meditsiiniliste protseduuride puhul järgitakse tänapäeval ohutusnõudeid, on siiski võimalik nakatuda HCVga. Seksuaalset ülekannet esineb harva (2–5%), perinataalset ülekannet emalt lapsele esineb 1–5%-l juhtudest ning rinnaga toitmise ja HCV ülekande vahel seost ei ole. Riskirühma moodustavad haiged, kes on saanud verekomponentide ülekandeid, hemofiiliahaiged, süstivad narkomaanid, elundidoonorid ja -retsiipiendid, hemodialüüsihaiged, meditsiini- ja päästeteenistuse töötajad, kes on kokku puutunud HCV-positiivse verega.

Kroonilise C-hepatiidi ravijuhendi võtsid Eesti Gastroenteroloogide Selts ja Eesti Infektsionistide Selts vastu 24.05.2001, ajakohastatud teise versiooni kiitsid Eesti Gastroenteroloogide Selts ja Eesti Infektsionistide Selts heaks 03.06.2006, käesoleva, kolmanda ajakohastatud versiooni on 01.06.2007 heaks kiitnud Eesti Gastroenteroloogide Selts ja Eesti Infektsionistide Selts.

1. Kroonilise C-hepatiidi loomulik kulg

1.1. Ägeda C-hepatiidi haigeist tervistub 15–45%, ülejäänul 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 5–20%-l haigeist 20–25 aasta jooksul, seda soodustab vanus haigestumisel (eakamail kiirem progresseerumine), alkoholi kasutamine, ülekaalulisus koos maksasteatoosiga, meessugu, samaaegne HIV-infektsioon või B-hepatiit.

1.3. Kroonilisest C-hepatiidist arenenud maksatsirroosi tõttu tekib aastas 1–2% 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 suurenenud enam kui 6 kuu vältel ($ALT \geq 1,5$ korda üle normi) ning maksa biopsia 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 korral on vaja teha kvalitatiivne HCV-RNA-test ja määrata viiruse genotüüp.

Anti-HCV-negatiivseil hepatiidihaikeil, kellel esineb teadmata põhjusega transaminaasiaktiivsuse suurenemine, 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 eesmärgiks on viiruse kadumine verest, seda hinnatakse kvalitatiivse HCV-RNA-tes-

tiga, mis sel puhul on negatiivne. Püsiv viroloogiline ravitulemus (SVR) 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 otsustav** suurenenud transaminaasiaktiivsusega patsientidel vanuses 18–60 eluaastat, juhul kui viiarst ei otsusta teisiti.

Kompenseeritud maksatsirroosiga haigete puhul on näidustatud kombineeritud viirusevastane ravi. Tsiirroosiga ja vanemaalised taluvad viirusevastast ravi halvemini. **Krüoglobulineemia** kaasnemisel on näidustatud viirusevastane ravi.

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 kroonilise 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 3 aastastel **lastel** on viirusevastane ravi vastunäidustatud; 3–17 aastastel lastel võib kasutada kombineeritud ravi α -interferooni ja ribaviriiniga, mille efektiivsus ei erine täiskasvanuil saadud tulemustest. Annustamisel tuleb lähtuda keha pindalast (interferooni korral) ja

kehakaalust (ribaviriini korral).

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

3.7. HIV-positiivsetel patsientidel kestab C-hepatiidi kombineeritud ravi 48 nädalat, olenemata HCV genotüübist. Muus osas on ravi põhimõtted samad, mis 1. genotüübiga haigeil. Võimaluse korral tuleb kroonilise C-hepatiidi ravi teha enne HIV-vastase ravi alustamist.

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

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

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

4.1. Ravi viiruse 1. genotüübi korral

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 ≤ 75 kg) või 1200 mg päevas (kehakaal > 75 kg), α 2b-interferooni kasutades on aga pegüleeritud interferooni raviannus 1,5 μ g/kg nädalas ja ribaviriini raviannus on 800 mg päevas (kehakaal < 65 kg), 1000 mg päevas (kehakaal 65–85 kg) või 1200 mg päevas (kehakaal > 85 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 on vajalik HCV-RNA kvalitatiivne test, et hinnata püsivat viroloogilist ravitulemust (SVR).

4.1.2.1. Kui enne ravi alustamist oli viiruse kontsentratsioon väike ($\alpha 2a$ -pegüleeritud interferooni kasutamise puhul $<800\ 000$ IU/ml; $\alpha 2b$ -pegüleeritud interferooni kasutades $<600\ 000$ IU/ml) ja 4. ravinädala lõpus on HCV-RNA negatiivne (kiire viroloogiline ravitulemus ehk RVR), siis on ravi kestus 24 nädalat.

4.1.2.2. Kui 4. ravinädala lõpus on HCV-RNA positiivne, kuid 12. 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 tema kontsentratsioon on alanenud rohkem kui 100 korda, jätkub ravi kuni 24. ravinädala lõpuni, mil tehakse HCV-RNA kvalitatiivne test. Kui see on positiivne, siis ravi lõpetatakse (neil haigeil on püsiva viroloogilise ravitulemuse saavutamine ebatõenäoline), kui aga negatiivne, siis ravi jätkub ja kestab kokku 48 nädalat.

4.1.2.4. Kui 4. ravinädala lõpus on HCV-RNA positiivne ja ka 12. ravinädala lõpuks ei ole HCV-RNA negatiivne või tema kontsentratsioon ei ole langenud rohkem kui 100 korda (varane viroloogiline ravitulemus ehk EVR), siis ravi lõpetatakse.

4.2. Ravi viiruse 2. ja 3. genotüübi korral

4.2.1. Ravi kestus on 24 nädalat, $\alpha 2a$ -interferooni kasutamisel on pegüleeritud interferooni raviannus 180 μg nädalas, ribaviriini raviannus on 800 mg päevas; $\alpha 2b$ -interferooni kasutamisel on pegüleeritud interferooni raviannus 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nädalas ja ribaviriini raviannus 800 mg päevas (kehakaal <65 kg), 1000 mg päevas (kehakaal 65–85 kg) või 1200 mg päevas (kehakaal >85 kg).

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

4.3. HCV teiste genotüüpide esinemisagedus 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, hemoglobiini väärtust ning trombotsüütide ja neutrofiilide absoluutarvu tuleb määrata enne ravi alustamist, samuti 2., 4., 6. ravinädalal ning edasi 4nädalase vahega. 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 viroloogilist ravitulemust** (SVR), selleks tehakse HCV-RNA kvalitatiivne 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, aluline fosfataas ja gamma-glutamüültransferaas iga 6 kuu järel. See kehtib ka normaalse transaminaasiaktiivsusega haigete kohta, kellel ei ole kasutatud viirusevastast ravi.

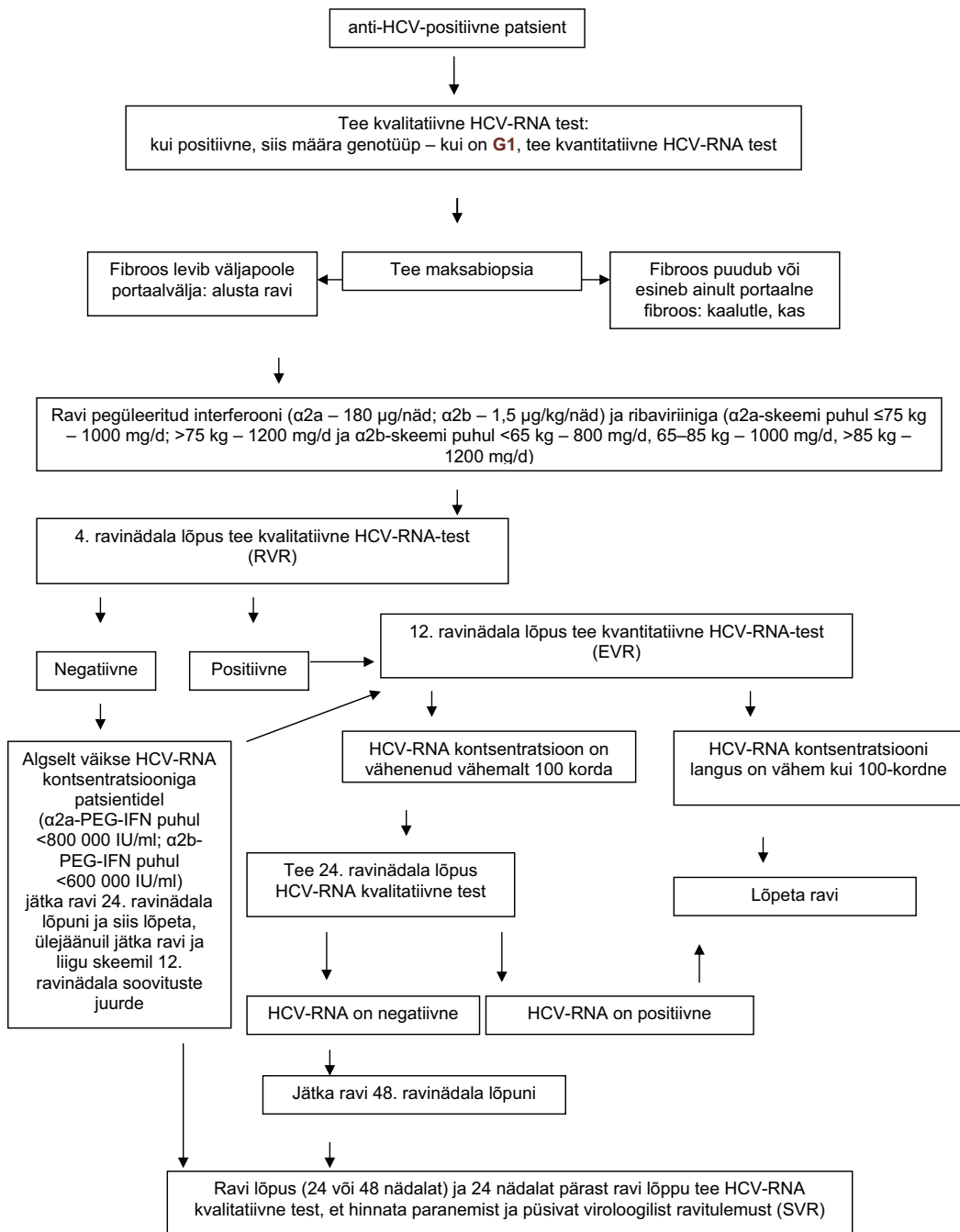
5.5. Kroonilisest C-hepatiidist tekkinud maksatsirroosi korral on hepatotsellulaarse vähi sõeluuring vajalik. Selleks on soovitatav vähemalt kord aastas teha ultraheliuuring ning määrata alfa-fetoproteiini (AFP) sisaldus veres.

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

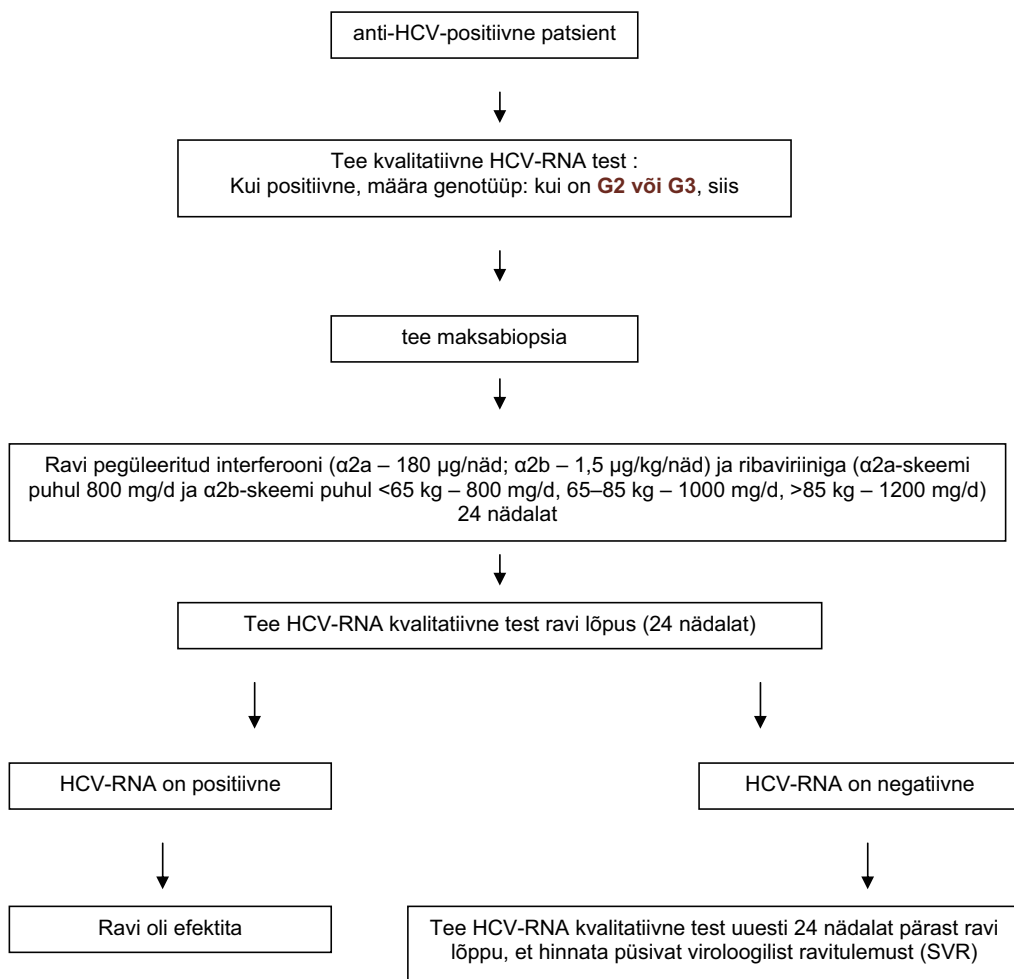
5.7. Soovitatav on vaksineerida A- ja B-hepatiidi vastu.

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. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. AASLD Practical Guideline. Hepatology 2004;39(4):1147-71.
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, 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, 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, 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, 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, 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, et al. 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, 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, 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, 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.

benno.margus@itk.ee