

# Kui tõhusad on uued C-hepatiidi ravimid? Selgitusi jagas dotsent Riina Salupere

Väino Sinisalu – Eesti Arst

Käesoleva aasta esimesel poolel on haigekassa kulutanud ligi 33 miljonit eurot enam kui eelarves ette nähtud. Hinnanguliselt kolmandiku – ligi 5 miljonit eurot – sellest moodustasid kulutused soodusravimitele, eelkõige soodusravimite nimekirja võetud uutele C-hepatiidi ravimitele.

C-hepatiit on raske haigus, mille tekitaja on flaviviiruste perekonda kuuluv viirus ja mis kahjustab peamiselt maksa. On kindlaks tehtud kuus C-hepatiidi viiruse genotüüpi. Viirus levib eelkõige nakatunud isiku vere ja teiste kehavedelike kaudu, harvemini sugulisel ja transplatsentaarsel teel. Inkubatsiooniperiood pärast nakatumist kestab 6 kuni 8 nädalat. Haiguse äge faas on väheste ja sageli mittespetsiifiliste sümptomitega ning haige sageli ei teagi, et on nakatunud ja teistele ohtlik. Ravimata juhtudel muutub hinnanguliselt 75% haigetest kroonilisteks viiruse levitajateks, aegamööda süveneb neil maksakahjustus ja 20–30%-l neist kujuneb maksatsirroos ja kuni 4%-l maksavähk.

Dotsent Riina Salupere Tartu Ülikoolist oli lahkelt nõus tutvustama uute C-hepatiidi ravimite kasutuselevõtu avanevaid ravivõimalusi.

## Kui palju on Eestis haigeid, kel on diagnoositud C-hepatiit ja kui palju võiks olla diagnoosimata juhte?

C-hepatiidi viirus on üheks peamiseks kroonilise maksahaiguse – nii hepatiidi kui ka tsirroosi – ja maksarakkvähi põhjuseks Eestis. Eestis on C-viirusest põhjustatud maksahaigust hinnanguliselt enam kui ühel protsendil rahvastikust.

Kuna C-viirus avastati alles 1989. aastal, moodustavad Eestis suurima riskirühma need, kes on saanud vere- ja verekomponentide ülekanneteid enne, kui alustati C-viiruse testimist.

## Kuidas meie oludes avastatakse C-hepatiidiga nakatunuid?

C-hepatiidile viitavad kaebused tavapäraselt puuduvad ning viirushepatiit võib olla aastaid

avastamata. C-hepatiidi viiruse testimine on näidustatud kõigil patsientidel, kel on vereanalüüsis leitudalaniinaminotransferaasi ja aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

C-hepatiiti on lihtne diagnoosida, kui sellele haigusele vähegi mõeldakse. Esimese analüüsina uuritakse C-hepatiidi viiruse anti-kehi (antiHCV) veres, antikehade olemasolu korral määratakse C-viiruse ribonukleiinhappe (HCV RNA) sisaldus veres.

## Millised on uued haigekassa kompenseeritavad ravimid, milline on nende toime, ravikuuri pikkus, maksumus ja eeldatavad ravitulemused?

Viirusevastase ravi eesmärk on C-viirusest tervistumine, vältides sellega kroonilise hepatiidi progresseerumist tsirroosini ja tsirroosi tüsistusi, rääkimata nakkusohu likvideerimisest.

Eestis on aastaid kasutatud C-hepatiidi puhul 48 nädala pikkust ravi süstitava alfa-peginterferooni ja ribaviriinitablettidega, mis aga ei toiminud otseselt C-viirusesse ning seetõttu osutus viirusevastane ravi vähestel tulemuslikuks.

Uued otsese toimega viirusevastased ravimid toimivad C-viiruse mittestruktuurvalkudesse, mis on olulised C-viiruse replikatsioonis ja mille ülesanne on viiruse genoomilt transleeritava polüproteiini mittestruktuurse osa lõikamine funktsioneerivateks valkudeks. Seega katkeb otsese toimega viirusevastaseid ravimeid kasutades C-viiruse replikatsioon ehk viiruse elutsükkel. Et 97–100% ravi saanutest tervistub viirusest, on tõendus põhinevalt kliinilistes uuringuis tõestatud.

Otsese viirusevastase toimega ravimeid on mitmeid. Euroopas on kasutusel näiteks sofosbuviri-LEDIPASVIIRI tabletid, sofosbuviri-VELPATASVIIRI tabletid, GRASOPREVIIRI-ELBASVIIRI tabletid, OMBITASVIIRI-PARITAPREVIIRI-RITONAVIIRI tabletid koos DASABUVIIRI tablettidega. Annustamine on lihtne – näiteks grasopreviiri-ELBASVIIRI tableti võtab patsient kord



Riina Salupere

päevas. Üldjuhul kestab ravi 12 nädalat. Ravimi valik sõltub C-viiruse genotüübist, ravimi kättesaadavusest riigis ja riigipõhistest soodustingimustest.

Eestis on alates 01.01.2016 100% soodusmääraga kättesaadavad ombitasviir-paritapreviir-ritonaviir (Viekirax) ja dasabuviir (Exviera). Viekiraxi ja Exviera väljakirjutamise tingimused on Eesti Haigekassa otsustusel järgmised: „... ravimite väljakirjutamise õigus on gastroenteroloogil ja infektionistil 1. ja 4. genotüübi kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi (diagnoosikood B18.2) kombinatsioonraviks patsientidele, kellel esineb mõõdukas või raske maksafibroos (staadium F2–4) ja kompenseeritud maksahaigus“.

C-hepatiidi viirusest tervistumine on elutähtis paljudele, kuid osa patsiente peab veel tulemuslikku tablettravi ootama. Eestis ei ole soodustingimustel kättesaadavad otsese viirusevastase toimega ravimid 2. ja 3. genotüübiga patsientidele. Ligikaudu 30%-l C-hepatiidi patsientidest on 2. või 3. genotüübi viirus ja nende viirusevastases ravis kasutatakse endiselt süstitavat alfa-peginterferooni ja ribaviriinitablette.

### **Millised on ravi alustamise näidustused?**

Viirusevastast ravi peab kaaluma kõigil C-viirusega nakatunudil – nii ravinaiivsetel (varem alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga ravimata) kui ka ravikogenuil (eelneva mittetulemusliku viirusevastase raviga), nii hepatiidiga kui ka kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel, HIV kaasnakkuse esinemisel, neerupuudulikkusega patsientidel ja ka maksasiirikuga patsientidel. Esmajärjekorras vajavad ravi need, kellel on fibroosiaste maksakoos vähemalt mõõdukas (staadium F2), sest fibroosiaste on C-hepatiidi üks olulisemaid prognostilisi tegureid, korreleerudes tsirroosi ja tema tüsistuste tekke riskiga.

Ravi nii Viekiraxi kui ka Exvieraga on vastunäidustatud dekompanseeritud tsirroosiga patsientidele. Samuti ei alustata viirusevastast ravi neil, kelle prognoositav eluiga kaasuvatest haigustest tulenevalt on lühike. Enne raviotsust arvestatakse võimalikke koostoimeid patsiendi kasutatavate teiste ravimitega. Kõrvaltoimed ei tohiks ravi ajal olla probleemiks, sest neid on vähe ning hepatiidiga patsientide ja kompenseeritud tsirroosiga patsientide kõrvaltoimed ei erine.

### **Kuidas hinnatakse ravitulemusi, kas ravikuuri läbiteinud isik on veel nakusootlik?**

Otsese viirusevastase toimega ravimite tulemuslikkust hinnatakse 12. ravijärgsel nädalal. Kui siis C-viirust veres ei ole (HCV RNA negatiivne), siis on patsient C-viirusest tervistunud. Ning kui C-viirust ei ole, siis puudub ka nakusoot.

Antikehad (antiHCV) püsivad veres aastaid ja viitavad läbipõetud C-hepatiidile, kuid ei kaitse uue nakatumise eest C-viirusega.

### **Millised võiksid olla võimalikud põhjused, et nende ravimite kulu prognoos haigekassas osutus ekslikuks?**

Rahakulu oli mitmel põhjusel prognoositav. Otsus rahastada ravi nii Viekiraxi kui ka Exvieraga ka mõõduka maksafibroosiga (F2) patsientidel vastab Euroopa ravijuhenditele ja selle otsuse üle tundsid heameelt gastroenteroloogid, infektionistid ja eelkõige C-hepatiidiga patsiendid.

Oluline on ka asjaolu, et varasemal aastail tervistusid vähesed C-hepatiidi patsiendid, kes kasutasid süstitavat alfa-peginterferooni koos ribaviriinitablettidega. Nii oli varem ravitud haigetel suur ootus uute tulemuslike ravimite järele, mis oleks otsese toimega, mida manustatakse ainult suu kaudu, mille puhul oleks ravi kestus lühike ning vastunäidustusi ja kõrvaltoimeid vähe. Seetõttu moodustavadki 2016. aastal põhiosa ravisaajaist eelnevalt mittetulemuslikult ravitud patsiendid.

### **Kuidas hinnata uute ravimite kasutuselevõtu mõju rahvastiku tervisele Eestis, kas kulutused on piisavalt põhjendatud?**

Eesti Haigekassa otsus lisada 100% soodusmääraga ravimite loetellu otsese toimega viirusevastased ravimid tõendab pöördepunkti C-hepatiidi ravis Eestis. Eesti Haigekassa C-viirusest jagusaamise strateegia väärib ainult kiidusõnu ja gastroenteroloogina tunnen selle üle südamest heameelt.

Uue tablettraviga on tervistumine C-viirusest ilmateggev, sest C-viirusest tervistuvad peaaegu kõik ravi saanud isikud. C-viirusest tervistumine väldib kroonilise maksapõletiku progresseerumist ning maksatsirroosi ja selle tüsistuste teket. Sellise strateegiaga on prognoositav 2030. aastaks Eestis C-hepatiidiga patsientide arvu vähenemine 50% võrra, kompenseeritud C-maksatsirroosiga patsientide arvu kahanemine 60% ja dekompanseeritud C-maksatsirroosiga patsientide arvu vähenemine 80% võrra. Seejuures ei ole tarviski mainida nakusoohtu likvideerimist.