Академија медицинских наука
Српског лекарског друштва

Монографије научних скупова Академије медицинских наука Српског лекарског друштва

Волумен 9, број 1, 2020.

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР ИЗДАВАЧКЕ ДЕЛАТНОСТИ АМН СЛД

Главни и одговорни уредник
Павле Миленковић

Заменик главног и одговорног уредника
Нада Димковић

Чланови

Милена Божић
Зоран Вацић
Слободан Голубовић
Драгослава Ђерић
Видосава Ђорђевић
Обрад Зелић
Мирослава Јашовић Гашић
Марина Јовановић
Небојша Јовић
Зоран Латковић
Милорад Митковић
Маријан Новаковић
Јован Поповић

Власник и издавач
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

Председник
Љубица Ђукановић

Секретар редакције
Сара Јањић

Уредништво и администрација
Џорџа Вашингтона 19, 11 000 Београд

Монографије научних скупова АМН СЛД
Волумен 9, број 1, 2020.

ТЕРАПИЈСКЕ ОПЦИЈЕ ХРОНИЧНИХ ХЕПАТИТИСА Б И Ц И МОГУЋНОСТ ЕЛИМИНАЦИЈЕ ВИРУСА

Уредник
Милена Божић

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Београд, 2020.

Наслов књиге
Терапијске опције хроничних хепатитиса Б и Ц
и могућност елиминације вируса

Издавач
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва, Београд

За издавача
Проф. др Љубица Ђукановић

Уредник
Проф. др Милена Божић

Рецензенти
Проф. др Стеван Баљошевић
Проф. др Дарко Ножић
Проф. др Јасна Јовић

Компјутерска припрема и дизајн
Александра Миловановић

Штампа
“Lapressing”, Лајковац

Тираж
300 примерака

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд

616.36-002-085(082)

ТЕРАПИЈСКЕ опције хроничних хепатитиса Б и Ц и могућност елиминације вируса / уредник Милена Божић. - Београд : Академија медицинских наука Српског лекарског друштва, 2020(Лајковац : La Pressing). - 128 стр. : илустр. ; 24 cm. - (Монографије научних скупова Академије медицинских наука Српског лекарског друштва ; вол. 9, бр. 1, 2020)
“У овом броју ‘Монографије научних скупова Академије медицинских наука Српског лекарског друштва’ објављени су радови приказани на симпозијуму ‘Терапијске опције хроничних хепатитиса Б и Ц и могућност елиминације вируса’ који је организовала Академија медицинских наука Српског лекарског друштва у Београду.”--> Предговор. - Тираж 300. - Стр. 9-10: Предговор / Милена Божић. - Библиографија уз сваки рад. - Summaries.

ISBN 978-86-6061-117-0
a) Хепатитис Б - Лечење - Зборници b) Хепатитис “С” - Лечење - Зборници
COBISS.SR-ID 20790537

Издавање монографије омогућила је компанија
Medicopharmacia/Gilead
Уређивачки одбор им искрено захваљује на
предусретљивости и подршци.

САДРЖАЈ

ПРЕДГОВОР 9

Милена Божић
САВРЕМЕНА И БУДУЋА ТЕРАПИЈА ХРОНИЧНОГ ХЕПАТИТИСА Б 11

Ксенија Бојовић, Јасмина Симоновић-Бабић, Јелена Јордовић, Драган Делић
НАША ИСКУСТВА У ЛЕЧЕЊУ ХРОНИЧНОГ ХЕПАТИТИСА Б СА ПЕГИЛОВАНИМ ИНТЕРФЕРОНОМ 51

Ивана Милошевић
ТЕРАПИЈА ХРОНИЧНОГ ХЕПАТИТИСА Б У ПОСЕБНИМ ГРУПАМА БОЛЕСНИКА 65

Драган Микић
ЗНАЧАЈ ЛЕЧЕЊА ХРОНИЧНОГ ХЕПАТИТИСА Ц ДИРЕКТНО ДЕЛУЈУЋИМ АНТИВИРУСНИМ ЛЕКОВИМА У ПРЕВЕНЦИЈИ ХЦВ ИНФЕКЦИЈЕ 75

Милотка Фабри, Маја Ружић, Дуња Јаковљевић
ХЕПАТИТИС Ц ВИРУСНА ИНФЕКЦИЈА, ТРУДНОЋА, ТРАНСМИСИЈА ВИРУСА ОД МАЈКЕ НА ДЕТЕ И ЛЕЧЕЊЕ 93

Жељко Мијаиловић, Ивана Раковић, Маријана Анђић
НАША ИСКУСТВА У ЛЕЧЕЊУ ХРОНИЧНОГ ХЕПАТИТИСА Ц ЛЕКОВИМА СА ДИРЕКТНИМ АНТИВИРУСНИМ ДЕЈСТВОМ 103

Маја Ружић, Марта Побор, Зоран Милошевић, Милотка Фабри
ИСКУСТВА КЛИНИЧКОГ ЦЕНТРА ВОЈВОДИНЕ У ЛЕЧЕЊУ ХЕПАТИТИС Ц ВИРУСНЕ ИНФЕКЦИЈЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ ЈЕТРЕ 113

ПРЕДГОВОР

У овом броју "Монографије научних скупова Академије медицинских наука Српског лекарског друштва" објављени су радови који ће бити приказани на симпозијуму "Терапијске опције хроничних хепатитиса Б и Ц и могућност елиминације вируса". Предавачи су познати хепатолози и инфектолози, који су уједно и аутори појединих радова монографије.

Хроничне хепатитис Б (*HBV*) и хепатитис Ц вирусне (*HCV*) инфекције су главни узрок хроничних болести јетре. Захваљујући бољој превенцији, скринингу, дијагностици и антивирусној терапији смањује се број инфицираних особа. Међутим, хронични хепатитиси Б и Ц су и даље велики јавно здравствени проблем. Према подацима Светске здравствене организације у свету има 257 милиона људи са хроничним хепатитисом Б (*CHB*) и 71 милион са хроничним хепатитисом Ц (*CHC*). Од последица хроничног хепатитиса Б и Ц (цироза, попуштање функције јетре и хепатоцелуларни карцином - *HCC*) сваке године умире 1,34 милиона људи.

Савремену антивирусну терапију, одобрену за лечење *CHB*, чини седам лекова из две главне класе: интерферона алфа (*IFN-α*) и аналога нуклеоз(т)ида (*NA*). Од *IFN-α* углавном се користи пегиловани интерферон алфа (*PEG IFN-α*), а од *NA* новији лекови са моћним антивирусним дејством и високом генетском баријером за резистенцију вируса као што су тенофовир дизопроксил фумарат (*TDF*), ентекавир (*ETV*) и тенофовир алафенамид (*TAF*). Иако су *PEG IFN-α*, *TDF*, *ETV* и *TAF* лекови избора за лечење *CHB* они не могу да елиминишу комплетно *HBV* инфекцију. Разлог за то је присуство интегрисаног генома *HBV* у геному домаћина и главне геномске форме циркуларне ковалентно везане *DNK* (*cccDNK*) у језгру хепатоцита и после ефикасне антивирусне терапије. За реактивацију *HBV* репликације одговорна је *cccDNK*. Супротно овоме је лечење хроничног хепатитиса Ц са новим директно делујућим антивирусним лековима и комплетно излечење у преко 95% болесника. За хронични хепатитис Ц терапија кратко траје (8-24 недеље), а за хронични хепатитис Б терапија са *NA* траје дуго, често и доживотно. Главни циљ терапије *CHB* је редукција компликација и дуготрајно преживљавање. Са *NA* терапијом постиже се недетектибилна *HBV DNK* у серуму у високом проценту али после престанка терапије чест је релапс. Функционално излечење, које се дефинише губитком *HBsAg*, постиже се само у 5-8% случајева. Вирусолошко излечење, које се дефинише потпуном елиминацијом *HBV* укључујући и његов геном из инфицираних хепатоцита, за сада, немогуће је постићи. Анти-*HBV* терапија поред лечења *CHB* користи се и у превенцији трансмисије и реактивације *HBV* инфекције.

Боље разумевање животног циклуса *HBV* пружа веће могућности

будућих антивирусних приступа усмерених на многоструке циљне степенице у животном циклусу вируса преко којих се супримира његова репликација и продукција вирусних антигена. Од будуће терапије, вероватно комбиноване антивирусне, имуномодулаторне и циљне терапије за *cccDNK*, очекује се боља контрола *HBV* инфекције и елиминације *cccDNK* из организма болесника.

Захваљујући примени нових антивирусних лекова са директним антивирусним дејством (*DAA*) лечење хроничног хепатитиса Ц, у последњој деценији, је драстично побољшано. Ови лекови, који делују на различитим нивоима животног циклуса вируса, доводе до максималне супресије репликације вируса уз минималан развој резистенције. Реинфекција са *HCV*, после успешног лечења је ретка. Постоје генотип-специфични лекови као што су: елбасвир/гразопревир за генотипове 1 и 4, ледипасвир/софосбувир за генотипове 1, 4, 5 и 6 и пангенотипски лекови (за све генотипове *HCV*): софосбувир/велпатасвир, глецапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир. Било да су *DAA* генотип-специфични или пангенотипски, ови су лекови веома ефикасни (у 90-100% случајева), одличне безбедности и подношљивости, примењују се перорално, кратко и доводе до пада морбидитета и морталитета али су скупи што им ограничава примену. Имају широке индикације за примену и скоро сви болесници са *HCV* инфекцијом се узимају у обзир за лечење. Захваљујући *DAA* терапији, у недостатку специфичне *HCV* превенције, могуће је да се планира стратегија елиминације *HCV* инфекције. Код оба хронична хепатитиса (Б и Ц) ризик од развоја *HCC* терапијом се редукује али не елиминише ни код успешно лечених болесника, нарочито ако се развила цироза јетре пре терапије.

Монографија представља савремену књигу и садржи најновије теоријске и практичне информације, као и властита искуства о лечењу хроничних хепатитиса Б и Ц. Текст монографије је повезан у јединствену едукативну целину. Аутори су настојали да обезбеде савремену, квалитетну, лако разумљиву и добро документовану књигу намењену лекарима разних специјалности, првенствено хепатолозима и инфектолозима. Књига треба да послужи као помоћ за савремено и успешно лечење хроничних хепатитиса Б и Ц и за елиминацију *HBV* и *HCV* инфекције антивирусном терапијом. Колико су аутори успели у свом настојању коначан суд ће дати читаоци којима је књига намењена.

Срдачно се захваљујем свим ауторима ове монографије, који су личним искуствима и најновијим информацијама из светске и домаће литературе учинили монографију квалитетном. Радујем се свим слушаоцима који ће се окупити на овом научном скупу заинтересовани за актуелне теме и проблеме везане за лечење хроничних хепатитиса Б и Ц и елиминацију *HBV* и *HCV*. На крају велику захвалност дугујем цењеним рецензентима на коректно урађеној рецензији, председнику и генералном секретару Академије медицинских наука СЛД на исправкама и припреми рукописа за штампање.

Београд, септембар 2020. Проф. др Милена Божић

САВРЕМЕНА И БУДУЋА ТЕРАПИЈА ХРОНИЧНОГ ХЕПАТИТИСА Б

Милена Божић

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва, Београд

Сажетак

Хронична хепатитис Б вирусна (*HBV*) инфекција се дефинише присуством *HBsAg* у серуму 6 месеци и дуже после акутне инфекције. Хронични хепатитис Б (*CHB*) подразумева присуство хроничне *HBV* инфекције и оштећења јетре. Природни ток хроничне *HBV* инфекције је променљив и оштећење јетре варира од минималних хистолошких промена до изражене фиброзе и цирозе са или без хепатоцелуларног карцинома (*HCC*).

Савремена антивирусна терапија може да супримира репликацију *HBV* али не може комплетно да елиминише *HBV* из људског организма и да уклони ризик од *HCC*.

За лечење хроничног хепатитиса Б одобрено је 7 лекова. Препоруке (водичи) за лечење *CHB* дате су од стране 3 главна удружења за проучавање болести јетре *(европско, америчко и азијско-пацифичко).* Према њима, за лечење *CHB* треба применити лекове са моћним антивирусним дејством и високом генетском баријером за резистенцију вируса, као што су: *пегинтерферон алфа (PEG IFN-α) и 3 аналога нуклеоз(т)ида: тенофовир дизопроксил фумарат (TDF), ентекавир (ETV) и тенофовир алафенамид (TAF).* Други аналози нуклеоз(т)ида: *ламивудин (LAM), адефовир дипивоксил (ADV) и телбивудин (LdT*) се не препоручују за лечење *CHB* због ниске генетске баријере за вирусну резистенцију.

Аналози нуклеоз(т)ида *(TDF, ETV, TAF)* имају снажну супресију *HBV* репликације, високу генетску баријеру за резистенцију, добру подношљивост али захтевају дуготрајну примену (3-5 година и дуже, у многих болесника доживотно) због повратка репликације *HBV* након престанка терапије. Неограничено трајање терапије се примењује код болесника са *HBeAg*-позитивним *CHB* без сероконверзије, *HBeAg*-негативном *CHB* (осим ако постану *HBsAg*-негативни) или

декомпензованом *HBsAg*-позитивном цирозом јетре. Нема консензуса у погледу трајања терапије у ових болесника. Најповољнији исход лечења *CHB*, који се ретко постиже са аналозима нуклеоз(т)ида, се карактерише: преласком активне у инактивну болест јетре са негативним *HBeAg* и *HBsAg* (идеално са сероконверзијом у анти-*HBs*), недетектибилном *HBV DNK*, нормалним нивоима аминотрансфераза и хистолошким побољшањем јетре. Међутим, постиже се редукција али не и елиминација ризика од *HCC*.

Нове терапијске опције су у фази предклиничке и ране клиничке процене, које се могу сврстати у директну антивирусну и имуномодулаторну терапију. Изгледа да је за излечење *HBV* инфекције потребна комбинација *антивирусне* и *имуномодулаторне терапије,* које имају различита дејства. Антивирусна терапија има многоструке циљне степенице у животном циклусу *HBV* за супресију репликације *HBV* и продукције вирусних антигена. Имуномодулаторна терапија обнавља имунски одговор на *HBV*.

Кључне речи: хронични хепатитис Б (*CHB*), аналози нуклеоз(т)ида (*NA*), будућа *HBV* терапија

Увод

Према процени *WHO* (2015) у свету живи 257 милиона људи са хроничном хепатитис Б вирусном (*HBV*) инфекцијом и годишње умире 887 000 људи од последица хроничног хепатитиса Б (*CHB*) [1]. Последице *CHB* (цироза, попуштање функције јетре и *HCC*) развијају се у 40% болесника. Око 25% болесника са хроничном *HBV* инфекцијом превремено умире од компликација [2, 3, 4].

Глобална стратегија елиминације вируса хепатитиса Б до 2030. године заснива се на редукцији новоинфицираних за 90% и смртности за 65% особа [1].

Последње три деценије постигнут је значајан напредак у развоју превенције, скрининга, дијагностике и лечења *CHB*. За напредак у лечењу *CHB* веома су заслужне препоруке дате од стране 3 интернационална удружења: *европско удружење за проучавање јетре (European Association for the Study of the Liver, EASL),* америчко удружење за проучавање болести јетре *(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)* и азијско-пацифичко удружење за проучавање јетре (*Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL*) [5, 6, 7]. Њихови практични водичи имају препоруке за: дефинисање фаза природног тока *HBV* инфекције, дијагностичке процедуре, процену тежине болести јетре, одабир болесника за лечење и време почетка, избор, трајање и процену оптималне антивирусне терапије, лечење у посебним групама болесника, скрининг на *HCC* и смернице за даља испитивања.

Постоје две класе одобрених лекова за хронични хепатитис Б: а) интерферони (рекомбинантни интерферон-алфа, *IFN-α* и пегиловани

интерферон-алфа, *PEG IFN-α*) и б) аналози нуклеоз(т)ида (*NA*): ламивудин (*LAM*), адефовир дипивоксил (*ADV*), телбивудин (*LdT*), ентекавир (*ETV*), тенофовир дизопроксил фумарат (*TDF*) и тенофовир алафенамид (*TAF*). Аналози нуклеоз(т)ида делују снажно на животни циклус *HBV*, инхибирају реверзну транскриптазу спречавајући конверзију *RNK* у *DNK* и на тај начин веома ефикасно супримирају репликацију вируса. Захваљујући развоју бољих тестова и више података дошло се до сазнања да добра супресија *HBV*, вероватно, није и комплетна супресија на монотерапију са овом веома снажном класом антивирусних лекова. Ова чињеница може да објасни зашто је проценат губитка површинског антигена (*HBsAg*) сасвим мали. Интерферон-α (сада се углавном користи *PEG IFN-α*) стимулише стечени имунитет, помажући делимично поправљање имунског одговора, који је био супримиран вирусом хепатитиса Б.

Још не постоји лек, који може комплетно да излечи од *HBV* инфекције. Постојећом антивирусном терапијом се не постиже ерадикација *HBV*, ни после губитка *HBsAg*, зато што геном *HBV* остаје интегрисан у геному хепатоцита фаворизујући онкогенезу и развој *HCC*. Уз то, вирусна ковалентно везана *DNK* (*cccDNK*) остаје у једру хепатоцита, и представља транскрипциони темплет *HBV***,** којом се објашњава могућа реактивација *HBV* репликације, у току целог живота. Полуживот *cccDNK* је дуг и објашњава зашто је тешко излечити *HBV* инфекцију и зашто се *HBV* може реактивирати или спонтано или под имуносупресијом после много година од елиминације *HBsAg.* Вирусна форма *cccDNK* може да се докаже у јетри особа које су оздравиле од акутног хепатитиса Б, чиме се објашњава реактивација *HBV* репликације када су „излечене“ особе под јаком имуносупресијом. „Излечење“ *HBV* инфекције, у ранијим стадијумима болести јетре, теоретски би могло да смањи ризик од *HCC*.

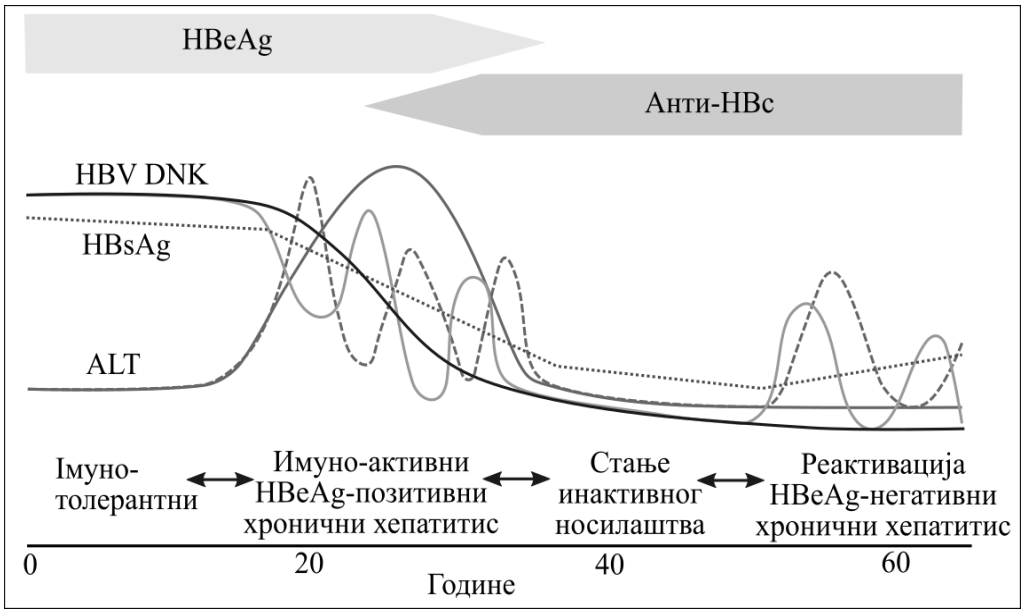
Баријеру за излечење од *HBV* инфекције представљају: велика количина *HBV*, присуство *cccDNK* у једру хепатоцита (и после антивирусне терапије), интегрисан геном *HBV* у геному хепатоцита и слаб имунски одговор домаћина. Поред свих напора у вишедеценијском испитивању и лечењу *CHB*, антивирусна терапија је субоптимална и још увек остају многа питања нерешена.

Природни ток *HBV* инфекције и нова номенклатура

Хепатитис Б вирусна инфекција има читав спектар клиничких манифестација у виду акутног и хроничног тока болести. Природни ток *HBV* инфекције је променљив процес, који одражава сложену интеракцију између репликације *HBV* и имунског одговора домаћина. За дефинисање фаза природног тока болести важна су 3 параметра: нивои аланин аминотрансфераза (*ALT*) и/или аспартат аминотрансфераза (*AST*), нивои *HBV DNK* и присуство *HBeAg* у серуму. Одређивање ових фаза је битно за правилну примену антивирусне терапије. Нова номенклатура природног тока хроничне *HBV* инфекције има 5 фаза, базираних на две главне особине

хроницитета: хронична инфекција и хронични хепатитис [5]. Болесници било *HBeAg*-позитивни или *HBeAg*-негативни могу имати хроничну *HBV* инфекцију или хронични хепатитис Б. Разлика постоји јер су у хроничном хепатитису повишене *ALT*, тежа је болест јетре и индикована је *HBV* терапија. У последњој, петој или „окултној" фази или прележаној *HBV* инфекцији, болесник је *HBsAg* негативан што је уједно и садашњи крајњи циљ са и без терапије.

У значајном броју болесника, једним одређивањем маркера репликације *HBV* и активности болести јетре не може се одмах извршити класификација у једну од фаза хроничног стања. Потребно је серијско праћење *HBeAg*, нивоа *HBV DNK* и *ALT* у серуму и тек онда након комплетне процене одредити фазу болести (графикон 1.). Ако и после тога болесници остану недефинисани у тзв. *„сивој зони"* препоручује се индивидуални приступ терапији.



Графикон 1. Фазе хроничне хепатитис Б вирусне инфекције [9]

Природни ток *CHB*, према ранијој терминологији (*AASLD*) [6], има следеће фазе: имуно-толерантну, имуно-активну, инактивног носилаштва и реактивну фазу или *HBeAg*-негативан *CHB* (Графикон 1, Табела 1).

Већина болесника има прогресију из једне у следећу фазу. Не пролазе сви болесници кроз све фазе хроничне *HBV* инфекције. Различите имунске фазе могу се међусобно преклапати, а може се наћи и враћање у ранију фазу.

Табела 1. Природни ток и одређивање фазе хроничне хепатитис Б вирусне инфекције (нова и ранија номенклатура) [5]

	***HBeAg* позитиван**		***HBeAg* негативан**		
Нова номенклатура	Хронична инфекција	Хронични хепатитис	Хронична инфекција	Хронични хепатитис	*HBsAg*-негативна фаза или „окултна“ *HBV* инфекција
Ранија номенклатура	Имуно-толерантна фаза	Имуно-активна *HBeAg*-позитивна	Инактивни носилац	Реактивна фаза или *HBeAg*-негативан *CHB*	*HBsAg*- негативан, анти-*HBc*-позитивна
Параметри					
HBsAg ниво	Висок	Висок/средњи	Низак	Средњи	Негативан
HBeAg	Позитиван	Позитиван	Негативан	Негативан	Негативан
HBV DNK ниво	$> 10^7$ *IU/mL*	10^4 до 10^7 *IU/mL*	< 2000 *IU/mL**	> 2000 *IU/mL*	Недетектибилна
ALT U/L	Нормалне	Повишене	Нормалне	Повишене**	Нормалне
Болест јетре	Нема/ минимална	Умерена/тешка	Нема	Умерена/ тешка	Нема
Прогресија болести	Ниска	**Умерена до висока**	Ниска	**Умерена до висока**	Нема (*HCC*)
Терапија	Није индикована***	**Индикована**	Није индикована	**Индикована**	Није индикована****

**HBV DNK* нивои до 20,000 *IU/mL* могу да се нађу и без знакова хроничног хепатитиса.
**Перзистентно или повремено;
***Терапија је индикована у неких болесника.
**** Профилакса за одабране случајеве.

Фаза 1. *HBsAg-позитивна хронична HBV инфекција*, ранији назив *имуно-толерантна фаза* се карактерише позитивним *HBsAg* 6 месеци или дуже време после акутне инфекције, позитивним *HBeAg*, високом виремијом, односно веома високих нивоима *HBV DNK* (типично >1 милион *IU/mL*), високим

нивоом *HBsAg* и перзистентно нормалним *ALT* у серуму. У јетри нема промена или су минималне (минимална инфламација, без фиброзе). Имуно-толерантна фаза је чешћа и знатно дуже траје у болесника са перинаталном трансмисијом *HBV* инфекције и генотипом Ц. Стопа спонтаног губитка *HBeAg*, у овој фази, је веома мала. Ризик од прогресије болести јетре је мали. Болесници су веома заразни. Савремена антивирусна терапије, у овој фази, је мало ефикасна и зато се не препоручује осим у посебним случајевима [3, 5, 6, 7, 8].

Фаза 2. *HBeAg-позитиван хронични хепатитис Б*, ранији назив *имуно-активна HBeAg-позитивна фаза*, се карактерише позитивним *HBsAg* (≥ 6 месеци), позитивним *HBeAg*, високим нивоима *HBV DNK* (> 20,000 *IU/mL*) и повремено или перзистентно повишеним *ALT* у серуму. У јетри је умерена до тешка некро-инфламација. Убрзана је прогресија фиброзе [5]. Ова фаза може се наћи после неколико година трајања прве фазе (графикон 1.) и много је чешћа и/или брже долази у особа инфицираних у одраслом добу. Исход ове фазе је варијабилан. Природни ток хроничне *HBV* инфекције је такав да се већина болесника ослободи *HBeAg,* постану *HBeAg* негативни са или без терапије. Поред губитка *HBeAg* са или без сероконверзије у анти-*HBe* настаје и супресија *HBV DNK* и болест улази у фазу *HBeAg*-негативне *HBV* инфекције. Међутим, болесницима може недостајати имунска контрола *HBV* и после много година да наступи прогресија *HBeAg*-негативне *HBV* инфекције у фазу *HBeAg*-негативног хроничног хепатитиса Б.

Фаза 3. *HBeAg-негативна хронична HBV инфекција*, ранији назив *стање инактивног носилаштва*, карактерише се ниским нивоом *HBsAg*, позитивним анти-*HBe* антителима, недетектибилном или у ниском нивоу *HBV DNK* (<2,000 *IU/mL*) и нормалним *ALT* у серуму. У неких болесника, у овој фази, ниво *HBV DNK* може бити >2,000 *IU/mL* (обично <20,000 IU/mL), праћен перзистентно нормалним *ALT* и само минималном некро-инфламаторном активношћу у јетри и малом фиброзом (присуство фиброзе зависи од времена када су болесници постали *HBeAg* негативни). Ризик од прогресије болести у цирозу и *HCC* је мали. Ови болесници су раније називани „здравим носиоцима“ али искуство говори да овај назив треба уклонити зато што имају болест и повећан ризик од *HCC* чак иако немају индикације за лечење савременом антивирусном терапијом (осим ако је присутна цироза јетре). Ако остану у овој фази може доћи до прогресије у хронични хепатитис Б, обично *HBeAg*-негативан. Може се десити спонтани губитак *HBsAg* са или без сероконверзије у анти-*HBs* у 1-3% случајева годишње [9]. Типично у таквим случајевима је низак ниво *HBsAg* (<1,000 *IU/mL*) у серуму [5]. Ови болесници имају одличну прогнозу.

Годишња инциденција преласка инактивног носилаштва *HBV* у *HBeAg*-негативан *CHB* или *HBeAg*-негативну имуно-активну фазу је у 0,37% болесника [8].

Фаза 4. *HBeAg-негативан хронични хепатитис Б*. После више година или деценија у неких болесника долази до пораста нивоа *ALT* и *HBV DNK* у серуму. То значи да се развио *HBeAg*-негативан *CHB* или имуно-активна *HBeAg*-негативна фаза болести, која се карактерише повишеним и флуктуирајућим нивоима *ALT* и *HBV DNK* (> 2000 *IU/mL*), вишим нивоима

HBsAg него код *HBeAg*-негативне хроничне *HBV* инфекције, позитивним анти-*HBe*, често присутним пре-*core* и/или *core* промотер мутантима у серуму и присутном болешћу јетре. *HBV DNK* је перзистентно на умереним до високим нивоима, често нижим него у болесника са *HBeAg*-позитивним *CHB*. Хистологија јетре показује значајну некро-инфламацију и варијабилну фиброзу. Ова фаза је удружена са ниском стопом спонтане ремисије болести и умереном до високом прогресијом болести [5]. У неких болесника спонтано али ретко (0,5% до 1% годишње) постане *HBsAg* недетектибилан [9]. Они остају анти-*HBc* позитивни, а неки и анти-*HBs* позитивни.

Фаза 5. *HBsAg-негативна фаза или „окултна HBV инфекција“* се карактерише *недетектибилним HBsAg, позитивним анти-HBc антителима* са или без развоја анти-*HBs* у серуму. Болесници у овој фази имају обично перзистентно нормалне *ALT*, али не увек, и недетектибилну *HBV DNK* у серуму. Међутим, могуће је доказати *HBV DNK* у јетри или у серуму или у оба ова места. Уз то, *HBV DNK* (*cccDNK*) се често доказује у јетри. Болесници са губитком *HBsAg*, пре почетка цирозе, имају минималан ризик од развоја цирозе, декомпензације јетре и *HCC* и дужи живот. Ако се цироза развије пре губитка *HBsAg* и ако су болесници старији од 50 година, ризик за развој *HCC* је већи и потребан је чешћи надзор за *HCC*. Имуносупресија може довести до реактивације репликације *HBV* у ових особа што сугерише да се ретко постиже ерадикација *HBV* из домаћина. Присуство самих анти-*HBc* антитела може бити предиктор „окултне *HBV* инфекције“.

Прогресија и исход хроничног хепатитиса Б

Ризик од прогресије хроничног хепатитиса Б у цирозу и *HCC* је променљив. Кумулативна 5-годишња инциденција цирозе се креће од 8% до 20% у нелечених болесника са *CHB*, а међу њима 5-годишњи кумулативни ризик од декомпензације јетре је у 20% случајева (Схема 1). Годишњи ризик од развоја *HCC* у болесника са цирозом је у 2-5% случајева [3, 6, 9, 10, 11]. Хепатоцелуларни карцином се може развити и у болесника који су били ефикасно лечени.

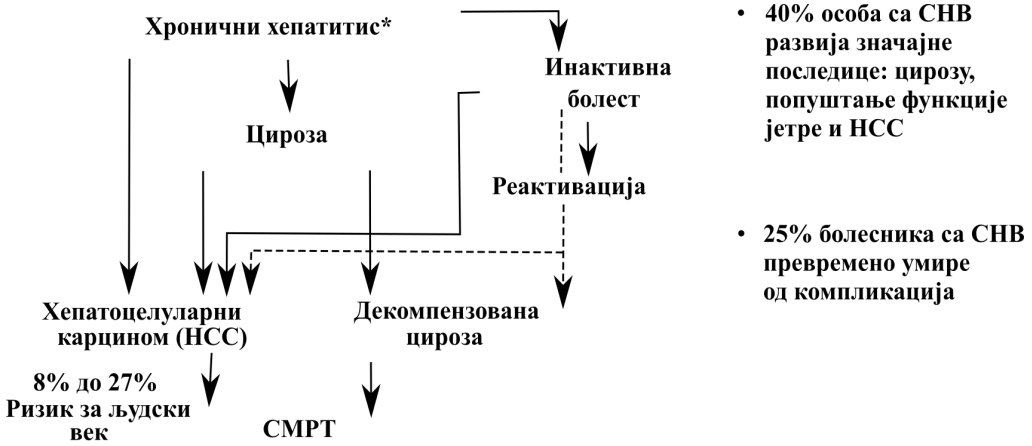


Схема 1. Прогресија и исход хроничног хепатитиса Б

Фактори удружени са прогресијом CHB у цирозу и хепатоцелуларни карцином. Ризик од прогресије *CHB* у *HCC* је већи у болесника са једним или више од следећих фактора: цироза (главни фактор ризика за развој *HCC*), хронична некро-инфламација јетре, старији болесници, пореклом из Африке, мушки пол, злоупотреба алкохола, хроничне ко-инфекције са другим вирусима хепатитиса (*HCV, HDV*) или вирусом хумане имунодефицијенције (*HIV*), гојазност, дијабетес или метаболички синдром, неалкохолна масна болест јетре, пушење дувана, позитивна породична анамнеза за цирозу или *HCC* (генетика домаћина) и/или особине *HBV*: континуирано висок ниво *HBV DNK* (>1 милион *IU/mL*) и/или *HBsAg* заједно са инфламацијом јетре, генотип *HBV* (*HCC* је чешћи код генотипа Ц него Б) и специфичне мутације *HBV* (варијанте пре-*core* и/или базалних *core* промотера) [7]. Исти ови фактори утичу и на прогресију нелеченог *CHB* у цирозу [7, 9, 10, 11, 12, 13].

Серолошки маркери *HBV* инфекције

Хепатитис Б површински антиген (HBsAg) је маркер виремије и индикатор обе акутне и хроничне *HBV* инфекције. Ретко се налази *HBV DNK* без присуства *HBsAg* у серуму и ако се нађе то је тзв. „окултна“ *HBV* инфекција.

Хепатитис Б е антиген (HBeAg). Присуство е антигена указује на високу инфективност. Већина болесника које виђамо у пракси су *HBeAg* негативни зато што је временом дошло до губитка *HBeAg* са или без сероконверзије у анти-*HBe.* Сероконверзија *HBeAg* у анти-*HBe* корелира са појавом пре-*core* мутанти [13].

Антитела на е антиген (анти-HBe). Присуство анти-*HBe* антитела у серуму стоји у обрнутом односу са маркерима репликације *HBV*, и указује

на смањење инфекције [9].

IgM антитела на језгро вируса, HBcAg (*IgM анти-HBc*). Присуство *IgM* анти-*HBc* у серуму указују на акутну *HBV* инфекцију (траје ≤ 6 месеци) као и на егзацербацију хроничне *HBV* инфекције. Ниво ових антитела је знатно нижи у току егзацербације *CHB* него у акутној *HBV* инфекцији.

Антитела на површински антиген, HBsAg (анти-HBs) указују на имунитет.

IgG антитела на језгро, HBcAg (IgG анти-HBc) указује на изложеност *HBV*.

HBV DNK је маркер репликације вируса. Ниво *HBV DNK* у серуму је пресудан за процену болесника са *CHB*, доношење одлуке за увођење, а потом и праћење ефикасности и трајање антивирусне терапије. У неких болесника са *CHB* ниво *HBV DNK* може да флуктуира од недетектибилне до >2 милиона *IU/mL*. Зато је серијско праћење нивоа *HBV DNK* много значајније од било које појединачне вредности у прогностици и одређивању потребе за антивирусном терапијом (Графикон 1).

Уопштено, болесници са инактивним носилаштвом имају нивое *HBV DNK* < 2,000 *IU/mL*, а болесници са имуно-активним *CHB* имају нивое *HBV DNK* >20,000 *IU/mL*. Нивои *HBV DNK* су нижи у *HBeAg*-негативних него *HBeAg*-позитивних болесника са *CHB.* Хронични хепатитис Б, цироза и *HCC* могу се наћи и код болесника са нижим нивоима *HBV DNK*. Зато је најбитније да се приликом доношења одлуке о лечењу *CHB* нивои *HBV DNK* посматрају у контексту са факторима домаћина: годинама живота, трајањем инфекције, нивоима *ALT*, стадијумом болести, ко-инфекцијама, ко-морбидитетима итд.

Квантитативни *HBsAg*

Квантитативни *HBsAg* (*qHBsAg*) одражава нивое *cccDNK* и интрахепатичне *HBV DNK*. Праћење нивоа *qHBsAg* и *HBV DNK* служи за одређивање фазе болести, али и праћење успеха антивирусне терапије (*PEG IFN-α* и *NA*).

- Нивои *qHBsAg* су виши у *HBeAg*-позитивном него у *HBeAg*-негативном хроничном хепатитису Б;
- Нивои *qHBsAg* олакшавају диференцирање инактивног носилаштва од *HBeAg*-негативног хроничног хепатитиса Б;
- У *HBeAg*-негативних болесника низак ниво *qHBsAg* (<1,000 *IU/mL*) уз ниску виремију (ниво *HBV DNK*≤2,000 *IU/mL*), и нормалне *ALT* сугерише на инактивну *HBV* инфекцију и могућу спонтану елиминацију *HBsAg*;
- У *HBeAg*-позитивних болесника који примају *PEG IFN-α* одређивање *qHBsAg* помаже у предвиђању одговора на терапију. Ако је после 12 недеља, од почетка терапије, *qHBsAg* <1500 *IU/mL* постоје изгледи да ће доћи у 57% случајева до губитака *HBeAg* и у 18% до губитака *HBsAg* [14]. Одсуством пада нивоа *qHBsAg* губе се изгледи за недетектибилне *HBeAg* и *HBsAg* и разматра се прекид терапије;
- За терапију са *NA HBeAg*-негативних болесника пад *qHBsAg*>1 *log* је предиктор пораста губитка *HBsAg* и мању шансу за релапс после престанка терапије;

- У болесника са терапијом *NA qHBsAg* <100 *IU/mL* је удружен са стабилним терапијским одговором, који траје 3 године и дуже од консолидације терапије [6];
- Спонтани губитак *HBsAg* настаје када је *qHBsAg* ≤ 100 *IU/mL*: сензитивност је 75% и специфичност 91%.
- Виши нивои *qHBsAg* су удружени са прогресијом *CHB* у цирозу и *HCC*.
- Квантитативни *HBsAg* тестови, за сада, се не препоручује за рутинско праћење болесника са *CHB* [5] али се предлажу за развој нове терапије [9, 14].

Нови биомаркери *HBV* инфекције

Са развојем нове антивирусне и имуномодулаторне терапије развијају се и нови дијагностички тестови за мерење ефикасности и предвиђање вирусолошког одговора на терапију. Вирусна c*ccDNK* је главна геномска форма, која је одговорна за перзистенцију инфекције и доказано је да перзистира у јетри инфициране особе и после дуготрајне *NA* терапије, чак и после губитка *HBsAg* и сероконверзије у анти-*HBs* [9]. У регулацији количине *cccDNK* у једру хепатоцита учествује више фактора, а првенствено динамика *HBV* инфекције у јетри и интрахепатични антивирусни имунски одговор. Осим тога, транскрипциона активност *cccDNK* контролисана је епигенетичном регулацијом која укључује факторе вируса и домаћина. Квантитативни *HBsAg* није перфектан биомаркер за интрахепатичну *cccDNK*. Неколико студија показује да ниво *HBsAg* у серуму корелира са *cccDNK* у јетри и *HBV DNK* у серуму, сугеришући да је он индиректни маркер *cccDNK*. Међутим, статистички ова корелација постоји у *HBeAg*-позитивних болесника, а субоптимална је у *HBeAg*-негативних болесника са *CHB*. Квантитативно одређивање нивоа *cccDNK* и њене транскрипционе активности биће од значаја у процени клиничких праћења новог терапијског приступа за *CHB*. Студије за проучавање *cccDNK* су ограничене потребом за адекватним узорцима ткива добијених биопсијом јетре. Нема стандардизованих тестова за одређивање интрахепатичне *cccDNK*. Биомаркери, као сурогат одређивању *cccDNK*, су у фази процењивања [9, 15, 16].

HBcrAg (Hepatitis B core-related antigen) је антиген сродан са *core* антигеном *HBV.* Транслацијом *HBV* пре-*core/core* може бити склопљен *HBcrAg* у непотпуну партикулу, састављену од *HBeAg, HBcAg* и *core*-сродног протеина (*p22cr*), која се секретује. Ова непотпуна партикула је слична вириону али је без *HBV DNK* или *HBV RNK*. Протеини *HBcrAg* су производ пре-*core/core* гена и сви су део идентичне секвенце амино киселина. Показано је, у неким студијама, да нивои *HBcrAg* у серуму корелирају са количином интрахепатичне *HBV DNK* и транскрипционом активношћу *cccDNA* у хепатоцитима, нарочито у *HBeAg*-позитивних болесника [9].
HBcrAg може бити од помоћи у дефинисању фазе хроничне *HBV* инфекције, нарочито у *HBeAg*-негативних болесника, као и предвиђању дуготрајног ризика од *HCC* [14, 15]. Још нема довољно сазнања како он одговара на

различите терапијске стратегије. Неке студије сугеришу да овај маркер може служити у праћењу терапије (*NA* или *PEG-IFN-α*) и предвиђању ефикасности терапије укључујући и ризик од релапса после прекида *NA* терапије [16, 18]. Тестови за *HBcrAg* још нису стандардизовани, тако да за сада имамо само препоруку да се *HBcrAg* има у виду за евентуалну примену.

HBV RNA је потенцијално нови маркер за праћење ефикасности антивирусне терапије. Енкапсулирана прегеномска *RNK* (*pgRNK*) може бити увијена и секретована у серум. Њени нивои у серуму су већи у болесника са терапијом аналозима нуклеоз(т)ида зато што је блокирана реверзна транскрипција pgRNK у *HBV DNK*. Детекција *HBV RNK* у одсуству *HBV DNK* у серуму болесника, који примају *NA* терапију, указује да је у току *ccc-cDNK* транскрипција. То указује да је могуће да *HBV RNK* буде предиктор вирусолошког релапса после престанка *NA* терапије. Постоји добра корелација *HBV RNK* у серуму са интрахепатичном *cccDNK*. Зато је *HBV RNK* интересантан маркер за проучавање транскрипционе активности *ccc-DNK*. Доказана је, такође, и јака корелација између динамике квантитативне *HBV RNK* у серуму и губитка *HBeAg* у обе групе лечених болесника, било да су лечени *NA* или *PEG IFN-α* [19]. Квантитативно мерење *HBV RNK*, нарочито ако су мерења специфична за *pgRNK*, може помоћи у предвиђању повратка репликације вируса после престанка *NA* терапије и бити корисна замена за доказивању транскрипционе активности *cccDNK*.

Као и код *HBcrAg*, још нема стандардизације тестова за *HBV RNK*.

Дијагностика и процена тежине хроничног хепатитиса Б пре почетка терапије

Поред клиничког налаза за процену *CHB* потребни су други параметри.

Биохемијски параметри: билирубин (укупни, директни), *ALT* и/или *AST*) и гама глобулини у серуму могу бити умерено повишени. Гама глутамил-трансфераза (*GGT*) и алкална фосфатаза су обично у нормалним нивоима. Ниво албумина и протромбинско време су нормални осим у тежим случајевима болести. У крвној слици може се наћи тромбоцитопенија, углавном код цирозе јетре. Алфа-фето протеин је у граници нормале. На *CHB* често се помисли само на основу повишених *ALT* или случајног открића *HBsAg* у серуму (нпр. код добровољног давања крви).

Серолошки параметри HBV: *HBsAg, HBeAg*, анти-*HBe,* анти-*HBc* и ниво *HBV DNK.* Ради искључивања могућих ко-инфекција потребно је урадити и маркере на: *HCV* (анти-*HCV*), *HDV* (анти-*HDV*) и *HIV* (анти-*HIV*).

*Тестирање на резистенцију вируса***,** у раније нелечених болесника, није потребно. Одређивање резистенције је корисно код болесника са перзистентном виремијом или оних са вирусолошким пробојом у току терапије са аналозима нуклеоз(т)ида.

Генотипизација HBV се не препоручује за рутинско тестирање. Код

лечених болесника са *PEG IFN-α* чешћи је губитак *HBeAg* и/или *HBsAg* уколико имају генотипове А или Б него Ц или Д [13].

Ултрасонографија абдомена је обавезна.

Биопсија јетре и неинвазивна процена стања јетре: биопсија јетре се ради ако постоји оправдање. Патохистолошки налаз ткива јетре служи за процену степена некро-инфламације и фиброзе, односно доношење одлуке о започињању терапије. Биопсију јетре могу да замене, али не увек, неинвазивни тестови за процену фиброзе јетре (еластографија, фибро-скен или биомаркери).

Искључивање других узрока хроничне болести јетре: ко-инфекција са *HDV, HCV* и *HIV* и имунитета на хепатитис А. Ако су анти-*HAV* антитела негативна, потребно је да се болесник вакцинише против хепатитиса А. Уз то, потребно је искључити и ко-морбидитете: алкохолне, аутоимунске и метаболичне болести јетре.

Еволуција *HBV* терапије

Развој антивирусне терапије *CHB* почиње 1992. године са одобравањем првог лека *IFN-α.* Касније су *IFN-α* битно побољшане особине и настао је *PEG IFN-α*. Друга група одобрених лекова су аналози нуклеоз(т)ида: ламивудин (1998), адефовир дипивоксил (2002), ентекавир (2005), телбивудин (2006), тенофовир дизопроксил фумарат (2008) и тенофовир алафенамид (2016). Сада имамо 7 одобрених лекова за *CHB* (Табела 2) али се у препорукама предност даје: *PEG IFN-α, ETV, TDF* и *TAF*.

Табела 2. Регистровани лекови за хронични хепатитис Б

	Аналози нуклеозида
Интерферон алфа (*IFN-α*)	Ламивудин (*LAM* или *3TC*) Телбивудин (*LdT*) Ентекавир (*ETV*)
	Аналози нуклеотида
Пегиловани интерферон алфа (*PEG IFN-α*)	Адефовир дипивоксил (*ADF*) Тенофовир дизопроксил фумарат (*TDF*) Тенофовир алафенамид (*TAF*)

Дејство одобрених лекова на животни циклус вируса хепатитиса Б

Аналози нуклеоз(т)ида инхибишу реверзну транскриптазу, спречавајући конверзију прегеномске *RNK* (*pgRNK*) у *DNK* и на тај начин веома ефикасно супримирају репликацију вируса (Слика 1). Међутим, јака супресија вероватно није и комплетна супресија на монотерапију са овом веома снажном класом антивирусних лекова. На тај начин може да се објасни мали проценат лечених болесника са губитком *HBsAg*. Терапија са *NA* је високо ефикасна али не

може потпуно да излечи. Она има маргиналан ефекат на стварање *cccDNK*, њену постојаност и транскрипциону активност (*cccDNK* служи као темплет за транскрипцију свих вирусних *RNK* укључујући и *pgRNK*).

Интерферон-α делује путем стимулације стеченог имунитета, помажући делимично обнављање имунског одговора, који је био супримиран вирусом хепатитиса Б. У односу на *NA* има већи али недовољан утицај на пад количине *cccDNK* у јетри.

Циљеви антивирусне терапије у хроничном хепатитису Б

Циљеви савремене антивирусне терапије су:

Вирусолошки циљ - супресија нивоа ***HBV DNK***. Дуготрајна супресија нивоа *HBV DNK* до недетектибилне представља циљ свих стратегија лечења.

Серолошки циљеви су:

- *губитак HBeAg* са или без сероконверзије у анти-*HBe* код болесника са *CHB HBeAg*-позитивним. То је драгоцен циљ терапије јер ако се постигне често предочава парцијалну имунску контролу хроничне *HBV* инфекције.
- *губитак HBsAg* са или без сероконверзије у анти-*HBs ("функционално излечење")* је *оптималан крајњи циљ* који се постиже захваљујући снажној супресији репликације *HBV* и експресије протеина вируса. *HBsAg* постаје недетектибилан после оздрављења од акутног хепатитиса Б или код *CHB* било спонтано или под антивирусном терапијом, упркос перзистенцији *cccDNK* и интегрисаном геному *HBV* у једру хепатоцита. У болесника са губитком *HBsAg* из серума знатно је бољи клинички исход *CHB*. Зато је битно размотрити могућност постизања, у што већег броја болесника, недетектибилан *HBsAg*.

Биохемијски циљ. *Нормализација ALT* се постиже у већине болесника са снажном и дуготрајном супресијом *HBV DNK* репликације, првенствено са дуготрајно недетектибилном *HBV DNK* у серуму. Овај циљ може бити проблематичан због пораста преваленције гојазних особа са неалкохолном масном болешћу јетре у којој су повишене *ALT* независно од присуства *HBV*. Ниво *ALT* није увек добар показатељ тежине болести јетре јер могу бити нормалне чак у болесника са цирозом јетре.

Хистолошко побољшање јетре. Један од циљева *HBV* терапије је пад у некро-инфламацији јетре за ≥2 степена без погоршања фиброзе. Биопсија јетре је потребна да би се потврдило функционално излечење *CHB*.

Сви набројани циљеви представљају сурогат клиничком исходу. Наиме, крајњи циљеви антивирусне терапије су *превенција развоја цирозе, декомпензације јетре, хепатоцелуларног карцинома и леталног исхода* од *HBV* болести јетре. Ови циљеви захтевају снажну и дуготрајну супресију

репликације *HBV DNK*, односно дуготрајно недетектибилну *HBV DNK*, јер постоји тесна повезаност између нивоа *HBV DNK* у серуму и исхода болести јетре. Слична повезаност исхода болести јетре постоји и са нормализацијом *ALT,* сероконверзијом *HBeA*g и *HBsAg* (посебно губитком *HBsAg*) и хистолошким побољшањем јетре. Међутим, постизање ових циљева може да захтева доживотну терапију у многих болесника, што повећава потребу за пажљивим избором почетне терапије и одређивањем крајњег циља терапије.

За одређивање крајњег циља терапије веома је битан стадијум природног тока хроничне *HBV* инфекције и старости болесника у време започињања терапије. У болесника са одмаклом болешћу јетре циљ терапије се може разматрати и као могућа регресија фиброзе или цирозе. Спречавањем прогресије фиброзе може се само редуковати али не и потпуно избећи ризик од развоја *HCC*. У болесника са хроничном *HBV* инфекцијом и *HCC* циљеви терапије са *NA* су: 1) супресија *HBV* репликације и превенција прогресије болести јетре и 2) редукција ризика од повратка *HCC* после спроведене *HCC*-терапије [17].

Индикације за терапију

Индикације за терапију су исте за оба и *HBeAg*-позитиван и *HBeAg*-негативни *CHB*. Базиране су углавном на комбинацији 3 критеријума:

1. **Нивоу *HBV DNK* у серуму**
2. **Нивоу *ALT* у серуму**
3. **Тежини болести јетре**

Све болеснике са **имуно-активним *HBeAg*-позитивним или *HBeAg*-негативним хроничним хепатитисом Б**, дефинисаним са *HBV DNK*>2,000 *IU/mL, ALT*≥2x изнад горње границе нормале и/или најмање умерену некро-инфламацију или фиброзу, треба лечити до пада ризика од компликација болести јетре [5].

Болеснике са ***HBV DNK*>20,000 *IU/mL* и *ALT*≥ 2x изнад горње границе нормале (имуно-активна фаза)** треба лечити без обзира на степен фиброзе и без биопсије јетре.

Одлука о лечењу болесника са ***HBV DNK***>20,000 и перзистентно вишим нивоима ***ALT*** од горње границе нормалне вредности али мањим од два пута, захтева узимање у обзир тежине болести према биопсији јетре или неинвазивним тестирањима. Лечење је потребно ако биопсија јетре показује умерену некро-инфламацију и/или фиброзу (≥ *F2/A2*) и ако су болесници старији од 40 година. Уз то, потребно је размотрити и друге факторе: позитивну породичну анамнезу за цирозу или *HCC*, ранија лечења и присуство екстрахепатичних манифестација [5, 6, 7, 20].

Табела 3. Кандидати за лечење хроничног хепатитиса Б без цирозе

Пре почетка лечења	***EASL*[5] (2017)**	***AASLD*[6] (2018)**	***APASL*[7] (2015)**
HBV DNK, IU/mL у *HBeAg*-позитивних	>2000*	>20,000	>20,000
HBV DNK, IU/mL у *HBeAg*-негативних	>2000*	>2000	>2000
ALT, U/L	> 2x изнад горње границе нормале*	> 2x изнад горње границе нормале	>2 x изнад горње границе нормале
Кључни фактори	*HBV DNK, ALT,* године живота	*HBV DNK, ALT*	*HBV DNK, ALT*

Биопсију јетре узети у обзир само у одређеним групама
*Ако је најмање умерена некро-инфламација и/или фиброза

Болеснике са *HBsAg*-позитивном компензованом цирозом и ниском виремијом (*HBV DNK*<2000 *IU/mL*) треба лечити без обзира на ниво *HBV DNK* да би се превенирало разбуктавање болести.

Све болеснике са *HBsAg*-позитивном декомпензованом цирозом, треба лечити неограничено са било којим нивоом детектибилне *HBV DNK* (чак и ако је недетектибилна *HBV DNK*), без обзира на *HBeAg* статус или ниво *ALT* [5].

Болесници са *HBeAg*-позитивом *HBV* инфекцијом (имуно-толерантна фаза) , према препорукама *EASL* [5], могу бити лечени ако су старији од 30 година и имају породичну анамнезу о присуству *HCC*, без обзира на тежину лезија јетре. Међутим, према препорукама *AASLD* [6], ови болесници могу бити лечени ако су старији од 40 година и ако биопсија јетре показује значајну некро-инфламацију или фиброзу. Препоруке *APASL* [7] су да треба лечити болеснике у овој фази *CHB* ако су старији од 30 година, имају фиброзу јетре или позитивну породичну анамнезу о присуству *HCC* [5, 6, 7, 8, 20].

Пошто нема терапије која може да излечи *HBV* инфекције, примарни циљ је превенција цирозе и *HCC*. У деце и одраслих са имуно-толерантном фазом нема довољно података о користи антивирусне терапије: слаб одговор на терапију, ретка *HBeAg* сероконверзија и није утврђена корист у превенцији цирозе и *HCC*. Неки нови подаци сугеришу да се лечењем ових болесника може редуковати ризик од прогресије фиброзе и настанка *HCC*. У прилог ове тврдње иду и налази 10-годишње кумулативне инциденције *HCC и смртног исхода*, која је већа (12,7% и 9,7%) у нелечених болесника са имуно-толерантном фазом него у лечених болесника са имуно-активном фазом *CHB* (6,1% и 3,4%) [3]. Уз то, треба узети у обзир и корист од снажне супресије *HBV DNK* антивирусном терапијом и редукције преношења *HBV* инфекције. Према свим светским препорукама кључно је праћење болесника са имуно-толерантном фазом и откривање појаве имуно-активне фазе када

их обавезно треба лечити. У садашње време неоходна је индивидуализација терапије, а када буде могуће излечење *HBV* инфекције онда неће бити дилеме да ли треба или не лечење болесника у имуно-толерантној фази [3, 8, 9, 20].

Болеснике са *HBeAg*-позитивном или *HBeAg*-негативном *HBV* инфекцијом и екстрахепатичним манифестацијама или позитивном породичном анамнезом за цирозу и *HCC* треба лечити иако не испуњавају типичне критеријуме за примену терапије.

Болеснике са перзистентно ниском виремијом треба лечити са садашњом приоритетном терапијом (*ETV, TDF* или *TAF*). Перзистентно ниска виремија се дефинише опадањем нивоа *HBV DNK* али не и постизањем недетектибилне *HBV DNK* после 96 недеља од почетка терапије. У болесника са перзистентно ниском виремијом (*HBV DNK*<2000 *IU/mL*) треба наставити са монотерапијом *ETV, TDF* или *TAF*, без обзира на ниво *ALT*. Нема довољно података о побољшању ефекта са додавањем другог лека или заменом другим леком [21].

Болесници, којима није индикована антивирусна терапија, треба да буду активно праћени на *ALT* и *HBV DNK* у серуму и тежину болести неинвазивним методама, јер може доћи до прогресије болести [5, 6, 7].

Почетне терапијске опције за хронични хепатитис Б

Доношење одлуке о почетним терапијским опцијама су олакшали водичи *AASLD* и *EASL* препорукама о терапији са првенством у лечењу *CHB*. Од аналога нуклеоз(т)ида предност дају: ентекавиру (0,5 *mg* дневно, у раније лечених са *LAM* 1 *mg* дневно), тенофовиру дизопроксил фумарату (300 *mg*/дневно) и тенофовиру алафенамиду (25 *mg* дневно). Вирусна резистенција, мерена после 6-годишњег лечења, на *ETV* је свега у 1,2% болесника, а на *TDF* није доказана. Супресија *HBV DNK* је већа и нормализација *ALT* чешћа на *NA* него на *PEG IFN-α*. Међутим, после прекида терапије са *NA* висока је стопа релапса.

Избор између три приоритетна лека (*ETV, TDF* или *TAF*)

У избору *NA* треба имати у виду: старост болесника, присутне коморбидитете, трудноћу и резистенцију на *LAM*. Тенофовир дизопроксил фумарат има одличан безбедносни профил али има и мали пораст ризика од болести кости и бубрега.

Предност ETV или TAF над TDF је код: болесника старијих од 60 година, болести кости (дуготрајна примена стероида или других лекова који доводе до остеопорозе или остеопеније, подаци о преломима кости на мале трауме, остепорозе), реналних поремећаја (*eGFR* < 60 *mL/min/1.73 m*^{2}, албуминурије > 30 *mg* или умерене протеинурије, ниских фосфата (< 2,5 *mg/dL*) и болесника на хемодијализи.

TAF има предност над ETV: у болесника раније лечених са *LAM* са или без резистенције на адефовир, са *HIV/HBV* коинфекцијом и без прилагођавања

дозе за *CrCl* ≥ 15 *mL/min.* Болесницима, који су раније лечени са *LAM*, препоручује се *TDF* јер постоји ризик од резистенције на *ETV* (*LAM* и *ETV* су из исте групе *NA* и постоји могућност унакрсне резистенције). Уз то, *TDF* има предност над *ETV* и за болеснике са *HIV/HBV* ко-инфекцијом јер делује на оба вируса (*HBV* и *HIV*) и укључен је у многе стандардне режиме за лечење *HIV* инфекције.

Ентекавир има предност над TAF: ако је јефтинији (генеричка доступност) и дозирање за *CrCl* < 15 *mL/min*. Примена *TAF* (25 *mg,* 1x дневно) не захтева прилагођавање дозе за *CrCl* ≥ 15 *mL/min*. Испод овог прага клиренса креатинина *TAF* се не препоручује ако болесник није на хемодијализи.

За болеснике са декомпензованом цирозом, терапијске опције су ограничене на *TDF* и *ETV*. Тенофовир алафенамид још није препоручен за декомпензовану цирозу али се предвиђа да ће бити ускоро [24]. Према водичу *AASLD, TAF* се може применити у болесника са декомпензованом цирозом и реналним поремећајима и/или болестима кости. Још нема довољно података о ефикасности и безбедности *TAF* у трудница и деце са *CHB* [24]. Зато је његова примена у овим случајевима ограничена.

Терапија са *LAM*, *ADF* и *LdT* се не препоручују за лечење *CAH* зато што има ниску генетску баријеру на резистенцију и/или слабију ефикасност од терапије прве-линије (*ETV*, *TAF, TDF*).

Табела 4. Почетне терапијске опције за хронични хепатитис Б

Стање	Терапија	Узети у обзир
Лекови избора за хронични хепатитис Б	***ETV*, *TAF* или *TDF****	Делују снажно, имају високу генетску баријеру на резистенцију, независни од тежине болести
	PEG IFN-α	Мање безбедан код цирозе (резервисан за благ до умерен *CHB*), контраиндикован за декомпензовану цирозу
Не препоручују се	Ламивудин, адефовир или телбивудин	Ниска генетска баријера за резистенцију

ETV, *TDF* и *TAF* су врло повољне безбедности, подношљивости и профила резистенције.

*Ако је избор *TDF*, проверавати реналну функцију и минералну густину кости у болесника са ризиком.

Пегиловани интерферон-α се препоручује код млађих одраслих болесника са блажом до умереном болешћу јетре *HBeAg*-позитивног и *HBeAg*-негативног *CHB*, а може се применити у компензованој *HBV* цирози уз посебан опрез. Захтева парентералну примену, има бројне нежељене

ефекте и контраиндикације. Аналози нуклеоз(т)ида примењују се орално, имају незнатна нежељена дејства и много шире индикације од *PEG IFN-α.* Поред *HBeAg*-позитивног и *HBeAg*-негативног *CHB, NA* препоручују се и тамо где је *PEG IFN-α* контраиндикован: декомпензована цироза, тешке егзацербације хепатитиса јетре, трансплантација јетре, аутоимунске и психијатријске болести, трудноћа, и екстрахепатичне манифестације (гломерулонефритис, полиартеритис нодоза, криоглабулинемија мешовитог типа, дерматолошке манифестације) удружене са хроничном HBV инфекцијом [5, 7]. Ако је код *HBsAg*-позитивних болесника откривена репликација *HBV*, екстрахепатичне манифестације могу одговарати на терапију *NA*. Аналози нуклеоз(т)ида се препоручују и у превенцији трансмисије и реактивације *HBV* инфекције [22, 23].

Комбинација *IFN-α* и *NA* процењена је али већима студија није показала додатну предност у поређењу са монотерапијом. Скорашње студије показују да применом комбинације *PEG IFN-α* и *TDF* у току 72 недеље расте стопа губитка *HBsAg* до 9% али само код болесника са генотипом А. Губитак *HBsAg* код старијих болесника после развоја цирозе не елиминише ризик од *HCC.*

Дефиниција терапијског одговора и праћење успеха лечења

Терапијски одговор се дели у: вирусолошки, серолошки, биохемијски и хистолошки. Сви одговори се процењују у току и после терапије.

Вирусолошки одговори

Дефиниција вирусолошких одговора варира у зависности од времена (у току или после терапије) и типа терапије.

Вирусолошки одговор у току терапије се дефинише недетектибилном *HBV DNK*, мереном осетљивим *PCR* тестом (ниво детекције 10 *IU/mL*). Дуготрајна ефикасност са *NA* подразумева постизање и одржавање супресије *HBV*, односно *HBV DNK* на немерљивом нивоу.

Стабилан вирусолошки одговор се дефинише недетектибилном *HBV DNK* после 12 месеци од престанка терапије.

Примарно одсуство одговора (неуспех лечења) се дефинише падом у нивоу *HBV DNK* <1 log_{10} *IU/mL* у серуму после 3 месеца од почетка терапије. Овај примарни изостанак одговора је редак на *ETV* и *TDF*, а ако се догоди треба проверити да ли је пацијент редовно узимао терапију. Појава мутантних форми вируса на ове лекове је ретка.

Парцијални вирусолошки одговор се дефинише падом у нивоу *HBV DNK* >1 log_{10} *IU/mL* или детектибилном *HBV DNK* у серуму, после најкраће 12 месеци од почетка терапије у болесника са високом виремијом и позитивним *HBeAg*, који се придржавају терапије.

Вирусолошки пробој се дефинише порастом нивоа *HBV DNK* ≥1 log_{10} *IU/mL* (10x) у серуму болесника у току терапије, који су имали почетни вирусолошки одговор. Узрок може да буде нередовно узимање лека и вирусолошка резистенција. У вирусолошком пробоју долази до скока *HBV DNK* и *ALT*

у серуму, могућег разбуктавања хепатитиса и појаве декомпензације.

Серолошки одговори

Серолошки одговори за HBeAg су губитак *HBeAg* и сероконверзија у анти-*HBe* (само за *HBeAg*-позитивне болеснике);

Серолошки одговори за HBsAg су губитак *HBsAg* и сероконверзија у анти-*HBs* (за све болеснике).

Биохемијски одговор подразумева нормализацију активности аминотрансфераза.

Хистолошки одговор се дефинише падом некро-инфламаторне активности ≥ 2 степена индекса хистолошке активности без погоршања фиброзе у поређењу са хистолошким налазом пре почетка терапије.

Највећи значај се придаје вирусолошком и серолошком одговору јер их прати клинички исход болести.

Могућност предвиђања успеха антивирусне терапије

Пре терапије у HBeAg-позитивном CHB предиктори сероконверзије *HBeAg* у анти-*HBe* су: ниска виремија, висок ниво *ALT* и висок скор некро-инфламаторне активности на биопсији јетре. Генотип *HBV* не утиче на вирусолошки одговор ни на један од *NA*.

У току терапије. Ако је, после 24 недеље од почетка терапије, *HBV DNK* недетектибилна већа је шанса за вирусолошки одговор у оба и *HBeAg*-позитивном и *HBeAg*-негативном *CHB* као и за сероконверзију *HBeAg* у анти-*HBe* у *HBeAg*-позитивних болесника. Пад нивоа *HBsAg* у току терапије, у *HBeAg*-позитивних болесника, може идентификовати случајеве са каснијим губитком *HBeAg* и *HBsAg*. Низак ниво *HBsAg*, мањи од 120 *IU/mL* је добар предиктор губитка HBsAg у болесника са *HBeAg*-негативном *CHB* лечених аналозима нуклеоз(т)ида [14].

Праћење болесника у току и после *HBV* терапије

Према препорукама *EASL*, болесницима који примају антивирусну терапију треба проверавати функцију јетре на сваких 1-3 месеца у првој години, након тога на 6 месеци. Нивое *HBV DNK* треба одређивати на сваких 3-4 месеца у првој години, након тога на 6-12 месеци. Ако је болесник *HBeAg*-позитиван, после 12 месеци од почетка терапије, треба проверити да ли је дошло до губитака *HBeAg* са или без сероконверзије у анти-*HBe*.

У болесника са перзистентно недетектибилном *HBV DNK* треба проверавати, на 12 месеци, *HBsAg* у серуму. Ако је *HBsAg* негативан потребно је тестирање на анти-*HBs* антитела.

Болесницима који се лече са *NA* и који су у ризику од реналне болести, треба периодично проверавати функцију бубрега (креатинин и фосфате у серуму) на 3 месеца у првој години, а касније на 6 месеци.

Болеснике са *HBV* декомпензованом цирозом треба пажљиво пратити на појаву нежељених ефеката *NA* као што су лактична ацидоза, поремећај

функције бубрега или болести кости [24]. Нежељени ефекти на *PEG IFN-α* су чешћи и тежи него на *NA*, а описани су у другом раду ове монографије.

Препоруке за континуирано праћење на *HCC*

Хронични носиоци *HBV*, који су у високом ризику за развој *HCC*:

1. Сви болесници са цирозом
2. Болесници са позитивном породичном анамнезом о постојању цирозе и *HCC*
3. Болесници са дуготрајном *HBV* инфекцијом и *HDV* ко-инфекцијом
4. Болесници пореклом из Азије, мушкарци старији од 40 година, жене старије од 50 година. Болесницима са високим ризиком за *HCC* потребна је ултрасонографија јетре, са или без нивоа алфа фетопротеина у серуму, на сваких 6 месеци [26]. Праћење на *HCC* је потребно у свих болесника са хроничном *HBV* инфекцијом без обзира на вирусолошку ремисију.

Ефикасност и недостаци савремене *HBV* терапије

Десетогодишња савремена терапија са *ETV* или *TDF CHB* је праћена одличним вирусолошким и биохемијским одговором (>95%) али није у стању да комплетно излечи болесника од *HBV*. На почетку антивирусне терапије пажљиво се прати пад нивоа *HBV DNK*. Временом *HBV DNK* постаје недетектибилна. У болесника са *HBeAg*-позитивним *CHB* ишчезава *HBeAg* са или без сероконверзије у анти-*HBe* али не у свих болесника. На крају се очекује да ишчезне и *HBsAg*. Губитак *HBsAg* је садашњи идеалан циљ али се ретко постиже и ако се постигне тај успех је близу излечења.

Ефикасност антивирусне терапије се огледа у: снажној супресији *HBV DNK*, нормализацији *ALT*, превенцији прогресије фиброзе, поспешивању регресије фиброзе, чак и цирозе, превенцији и чак реверзибилности декомпензације јетре, побољшању порталне хипертензије, редукцији али не и елиминације ризика од *HCC*, побољшању преживљавања и губитку *HBsAg* (само у малом проценту болесника) [11, 30, 31] .

Недостаци ове терапије су: остатак ризика за *HCC*, после 5-годишње терапије мала је стопа губитка *HBsAg* (~5%), а одржавање ефекта захтева дуготрајну терапију, чак и до краја живота. Дуготрајна терапија за већину болесника (слична је за *ETV*, *TDF* и *TAF*) праћена је честим непридржавањем терапије и могућом ретком појавом вирусне резистенције. Дуготрајна безбедност је непозната. У поређењу *TAF* са *TDF* има сличну ефикасност али бољу безбедност за бубреге и кости [24, 27].

Табела 5. Ефикасност приоритетне *HBV* терапије (*ETV*, *DTF* и *TAF*) у *HBeAg*-позитивном *CHB* [5, 6]

Исход, %	***PEG IFN-α***	***ETV***	***TDF***	***TAF***
HBV DNK супресија	14% (1 год)*	67%(1 год)	76%(1 год)	64%(1 год)
HBeAg сероконверзија	29-36% (1 год)*	21% (1 год) 21-22% (3 год)	21% (1 год) 21% (3 год)	10% (1 год) 18% (2 год)
ALT нормалне	41% (1 год)*	68% (1 год)	68% (1 год)	72% (1 год)
HBsAg ишчезао	2-7% (1 год)*	2% (1 год) 4-5% (3 год)	3% (1 год) 8% (3 год)	1% (1 год) 1% (2 год)

*Процењено после 6 месеци од престанка терапије

Постизање *HBeAg* сероконверзије је различито за разне лекове: у 29-36% после 1 године за *PEG IFN-α*, 21-22% после 3 године за *ETV*, 21% после 3 године за *TDF* и 18% после 2 године за *TAF* (Табела 5). Ови проценти указује да 3-годишње трајање *NA* терапије за многе болеснике неће донети ефикасност и да заиста трајање терапија треба да је најкраће 5 година, ако не и дуже. Трајање терапије зависи од висине *ALT* на почетку лечења. Ако су виши нивои *ALT* већи су и изгледи да ће болесници моћи да прекину терапију, односно да имају већу шансу за постизањем *HBeAg* сероконверзије у анти-*HBe.* Ако су *ALT* 5х изнад горње границе нормалне вредности, више од 40% болесника ће моћи да прекине терапију. У поређењу са њима, болесници са *ALT* 1-2 х изнад горње границе нормале ће имати мању могућност да прекину са терапијом.

Ако је крајњи циљ лечења губитак *HBsAg*, то се постиже у малом проценту болесника (мање од 10%) са свим лековима. Највиши проценат је 8% после 3 године лечења са *TDF*. Терапијски одговор на *PEG IFN-α* је много трајнији и губитак *HBeAg* и *HBsAg* се може наћи и после престанка терапије, док је после престанка *NA* чест вирусолошки релапс чак и после недетектибилне *HBV DNK*. У болесника лечених *PEG IFN-α* већи је проценат *HBsAg* сероконверзије са генотипом А *HBV* него са генотиповима Б и Ц [9, 13]. Међутим, *PEG IFN-α* је мање ефикасан у супресији вируса у поређењу са *NA* (Табела 6).

Табела 6. Ефикасност приоритетне *HBV* терапије (*ETV*, *TDF* и *TAF*) у *HBeAg*-негативном *CHB* [5, 6]

Исход, %	***PEG IFN-α***	***ETV***	***TDF***	***TAF***
HBV DNK супресија	**19%** (1 год)*	**90-91%** (1-3 год)	**93%** (1-3 год)	**90-94%** (1-2 год)
HBsAg ишчезао	**4%** (1 год)*	**0-1%** (1 год)	**0%** (1 год)	**0%** (1 год)
ALT нормалне	**59%** (1 год)*	**78%** (1 год)	**76%** (1 год)	**83%** (1 год)

*Процењено после 6 месеци од престанка терапије

У болесника са *HBeAg*-негативним *CHB* супресија *HBV DNK* се постиже у > 90% болесника са терапијом било којим од приоритетних аналога нуклеоз(т)ида. Са *PEG IFN-α* супресија *HBV DNK* је само у 19% болесника али је највећи проценат губитка *HBsAg* (4%). Већина болесника остаје *HBsAg* позитивна.

Дуготрајна ефикасност и безбедност *ETV* и *TDF* у *HBeAg*-позитивном и *HBeAg*-негативном *CAH*

Дуготрајна ефикасност подразумева постизање и одржавање супресије *HBV DNK* на немерљивом нивоу. Стопа вирусолошког одговора је већа уколико терапија са *NA* дуже траје:

- 5-годишња ефикасност и безбедност *ентекавира* у ***HBeAg*-позитивних болесника са *CHB*** без цирозе и са компензованом цирозом: у 99% кумулативни вирусолошки одговор (недетектибилна *HBV DNK*), 53% губи *HBeAg* и 80% има нормалне *ALT* [28].
- 5-годишња ефикасност и безбедност *ентекавира* у ***HBeAg*-негативних болесника са *CHB***: у 98% кумулативни вирусолошки одговор (недетектибилна *HBV DNK*) и у 95% нормализација *ALT* [28]. Дуготрајна примена *ETV* праћена је хистолошким побољшањем. Међу 57 болесника са парним биопсијама јетре, прва пре почетка и друга после 3-7 година лечења са *ETV*, у 96% доказано је хистолошко побољшање (>2 степена у *Knodell* некро-инфламаторном скору, без погоршања фиброзе).
- После 5-годишње примене *ETV* веома је ниска стопа резистенције (1,2%) у раније нелечених болесника са *NA*. Дуготрајна примена *ETV* је удружена са одличним преживљавањем у поређењу са општом популацијом.

5-годишња ефикасност и безбедност *тенофовира* у ***HBeAg*-позитивних болесника са *CHB***: у 97% кумулативни вирусолошки одговор

(недетектибилна *HBV DNK*), 73% има нормалне *ALT*, 49% губи *HBeAg*, 40% има сероконверзију у анти-*HBe*, 10% губи *HBsAg*, а 8% има сероконверзију у анти-*HBs* [25]. Међу 348 болесника са парним биопсијама јетре, прва пре почетка лечења и друга после 240 недеља лечења са *TDF*, у 87% доказано је хистолошко побољшање (>2 степена у *Knodell* некро-инфламаторном скору, без погоршања фиброзе). Само у 1% болесника нађена је прогресија *CAH* у цирозу. У болесника без декомпензације цирозе, дуготрајна терапија са *TDF* је удружена са одличним преживљавањем у поређењу са општом популацијом.

8-годишња ефикасност и безбедност *тенофовира* у ***HBeAg*-негативних болесника са *CHB***: кумулативни вирусолошки одговор у 99% (*HBV DNK* < 400 копија/*mL*), у 88% нормалне *ALT,* само у ~1% губитак *HBsAg*. Резистенција на *TDF* није регистрована ни у једног болесника [29].

Трајање терапије са аналозима нуклеоз(т)ида у болесника са *HBeAg*-позитивним хроничним хепатитисом Б

Постигнут је мањи консензус за престанак терапије, него за започињање терапије са аналозима нуклеоз(т)ида. Крајњи циљ терапије зависи од присуства цирозе и *HBeAg* статуса. Сероконверзија *HBeAg* у анти-*HBe*, која је индикатор редукције активности хепатитиса, настаје у око 50% болесника после 5 година од почетка *NA* терапије.

У ***HBeAg*-позитивном *CHB*** без цирозе, прекид терапије се препоручује после сероконверзије *HBeAg* и трајања консолидације ≥ 12 месеци (боље је трајање од 3 године). Период консолидације подразумева перзистентно нормалне *ALT* и недетектибилну *HBV DNK*. Препоруке за трајање консолидације, пре прекида терапије, су различите:

AASLD и *EASL* препоручују: најкраће 12 месеци [5, 6]

APASD препоручује: најкраће 12 месеци, а боље је 3 године [7].

Болесници који прекину терапију после консолидације краће од 12 месеци, само у 26% од њих се одржава *HBeAg* сероконверзија и недетектибилна *HBV DNK*. Међутим, болесници који прекину терапију после консолидације дуже од 18 месеци у 71% од њих се одржава сероконверзија *HBeAg* и недетектибилна *HBV DNK*. Зато се предност даје трајању консолидације дуже од 12 месеци (најкраће 2-3 године) или лечењу до ишчезавања *HBsAg*, што се ретко дешава.

Животно доба болесника утиче на повратак *HBV* репликације. У млађој групи болесника (≤40 година) проценат повратка вируса је био много мањи него у болесника који су били старији од 40 година у време сероконверзије антигена. Ови резултати указује да је за болеснике са имуно-активним *CHB* значајно да започну терапију што је могуће пре, ако је могуће док су млади, зато што су већи изгледи за трајну сероконверзију. Лечење траје до пада ризика од компликација болести јетре [7].

У првој години после престанка терапије потребно је пажљиво праћење на 3 месеца: нивоа *HBV DNK* и *ALT*, сероконверзије *HBeAg* и *HBsAg* и појаву декомпензације. У каснијем току, ако је стање стабилно, праћење

је на 6 месеци.

Трајање терапије у болесника без сероконверзије *HBeAg* у анти-*HBe* је неограничено.

Трајање терапије са аналозима нуклеоз(т)ида у болесника са *HBeAg*--негативним хроничним хепатитисом Б без цирозе.

У трајању терапије *HBeAg*-негативног *CHB AASLD* водичи су јасни. Ако болесник нема цирозу тада га треба лечити неограничено дуго или до губитка *HBsAg*, осим ако не постоји рационалан разлог за прекид терапије. Ако болесник има цирозу онда је лечење без прекида [6]. Међутим, препоруке *EASL* и *APASL* се разликују. Препоруке *EASL* су да се болесницима без цирозе терапија са *NA* може искључити после 3-годишњег трајања вирусолошке супресије (недетектибилне *HBV DNK*), уз пажљиво и често праћење [5].

Болесницима без цирозе, према препоруци *APASL*, терапија са *NA* може се искључити после најкраће 2 године лечења са недетектибилном *HBV DNK* (у 3 одвојене контроле у размаку од по 6 месеци). Терапија се може искључити чак и у болесника са компензованом цирозом са пажљивим планом праћења али треба имати на уму да може доћи до тешког разбуктавања болести. Водичи *APASL* су много комплекснији, препоручују краће трајање лечења за нециротичне болеснике и опције за прекид терапије у циротичних болесника, што се не препоручује у *AASLD* и *EASL* водичима [7].

Фактори којима је могуће предвидети одговор после прекида терапије су: године живота, време протекло до недетектибилне *HBV DNK*, трајање супресије вируса под аналозина нуклеоз(т)ида, нивои *HBsAg* (базални и у време престанка терапије), тип аналога нуклеоз(т)ида, нивои *HBV DNK* у току фазе реактивације, стратегија ретретмана и генотип *HBV.*

После прекида терапије у болесника са *HBeAg*-негативним *CHB* не долази одмах до релапса већ после 1-12 месеци. Када настане фаза релапса, прво расте ниво *HBV DNK*, а после и ниво *ALT*. У релапсу немају сви болесници високе нивое *HBV DNK* и *ALT*. Повратак репликације *HBV* може бити и на нижем нивоу (нпр. *HBV DNK* < 2000 *IU/mL*) као и активност *ALT* (нпр. 2-3 пута изнад нормалне вредности). Фаза реактивације траје око 3 месеца. После следи фаза консолидације, која траје око 12 месеци.

Дуготрајни исход, после прекида терапије, може бити:

а) *САН захтева враћање терапије* у око 40% болесника, а 60% остаје без терапије.

б) *Неодређено стање*, 10% до 20% болесника не испуњава одмах критеријуме за враћање терапије. Ови болесници имају *HBV DNK* > 2000 *IU/mL* али им ниво *ALT* не захтева терапију.

ц) *Стабилан вирусолошки одговор*, који се дефинише са *HBV DNA* < 2000 *IU/mL* и нормалним *ALT* са или без пада нивоа *HBsAg* у *HBeAg*-негативном *CHB*. Пад нивоа *HBsAg* постиже се у 20% до 30% болесника. Губитак *HBsAg* у 20% болесника остаје и после праћења од 2-3 године.

Трајање терапије са аналозима нуклеоз(т)ида у болесника са *HBV* компензованом цирозом

Лечење компензоване цирозе је слично као код хроничног хепатитиса Б. Трајање терапије са аналозима нуклеоз(т)ида је дуготрајно, неограничено, осим ако нема јаког разлога за прекид терапије. Међу аналозима нуклеоз(т)ида предност се даје *TDF* или *ETV* јер имају јако антивирусно дејство и минималан ризик од резистенције. Може се покушати са искључењем терапије:

а) у ***HBeAg*-позитивних** болесника када се постигне *HBeAg* сероконверзија у анти-*HBe*,

б) у ***HBeAg*-негативних** болесника када се постигне сероконверзија *HBsAg* у анти-*HBs*.

После сероконверзије *HBeAg* у анти-*HBe*, ако болесници имају ≤ 40 година, престанак терапије долази у обзир после ≥ 12 месеци од консолидације терапије. Ако имају > 40 година, одлука о престанку терапије је индивидуална. После прекида терапије проверавају се: виремија, *ATL*, сероконверзија и клинички знаци декомпензације јетре на месец дана у првих 6 месеци, а потом на 3 месеца. Егзацербација болести захтева хитну антивирусну терапију [6].

Трајање терапије са аналозима нуклеоз(т)ида у болесника са *HBV* декомпензованом цирозом

AASLD препоручује да болеснике са *HBsAg*-позитивном декомпензованом цирозом треба лечити са *TDF* (300 *mg*/дневно) или *ETV* (1 *mg*/дневно), а не са *PEG IFN-α* због ризика од бактеријских инфекција и погоршања декомпензације. Лечење траје до краја живота. Клиничко побољшање се очекује за 3-6 месеци од почетка терапије. Антивирусна терапија, у неких болесника, може да одложи трансплантацију јетре. Од нежељених ефеката *NA* могући су лактична ацидоза и ренални поремећаји, нарочито у одмаклој декомпензацији (*MEDL* скор >20). Код сниженог клиренса креатинина (<50 *mL*/мин) потребно је прилагодити дозу *TDF*. Међутим, код оштећења бубрега и/или болести кости у обзир долазе *ETV* или *TAF* уместо *TDF* [5].

У декомпензованој цирози постоји висок ризик од *HCC* и код ефикасне антивирусне терапије [17].

Значај антивирусне терапије за исход хроничног хепатитиса Б

Познато је да уз континуирано висок ниво *HBV* репликације заједно са порастом инфламације јетре расте ризик од настанка цирозе и *HCC*. Студије са дуготрајним праћењем указују да *IFN-α* и *NA* терапија доводе до пада ризика од прогресије *CHB* у цирозу, *HCC* и смрти због *HBV* болести јетре [3, 17]. Одржавање супресије вируса у току *NA* терапије доводи до

регресије фиброзе, реверзије цирозе и редукције стопе декомпензације јетре [30, 31]. Доказана је много ређа појава *HCC* у болесника са цирозом и дуготрајном, неколико година, непрекидном *NA* терапијом. Антивирусна терапија смањује ризик од појаве *HCC* али га не елиминише [17, 24] .

У болесника са губитком *HBsAg* из серума је знатно бољи клинички исход *CHB*. Међутим, у већине болесника, после дуготрајне *NA* терапије, долази до побољшања клиничког исхода иако не долази до губитка *HBsAg*. Чешће се постиже *стабилан вирусолошки одговор*, који се дефинише позитивним *HBsAg*, перзистентно недетектибилном *HBV DNK* у серуму, а код *HBeAg*-позитивног *CHB* и губитком *HBeAg* са или без сероконверзије у анти-*HBe*, после завршетка терапије. Ово је достижан али недовољно добар исход. Бољи је исход тзв. *функционално излечење,* које се карактерише: стабилно недетектибилним *HBsAg* (идеално са сероконверзијом у анти-*HBs*) и *HBV DNK* у серуму, нормалним *ALT*, хистолошким побољшањем јетре, преласком активне у инактивну болест јетре и падом ризика од *HCC*. Ово је оно што се, у данашње време са антивирусном терапијом, жели постићи. Нажалост, овај исход *CHB* је достижан само у малог броја болесника. *Функционално излечење* у раним стадијумима *CHB* битно је у превенцији *HCC*. Нови терапијски приступ за постизање *функционалног излечења* у већег броја болесника са континуираном применом *NA* (*TDF* или *ETV*), којима се додаје или се замене са *PEG IFN-α*, још се званично не препоручује.

Развој нове терапије са могућим *комплетним излечењем* у будућности, са недетектибилним *HBsAg* у серуму и ерадикацијом *HBV DNK* (укључујући и *cccDNK*) из домаћина је идеалан али за сада недостижан циљ [4, 9].

Лечење трудница са хроничним хепатитисом Б

Тестирање свих трудница у раној трудноћи на *HBsAg*, анти-*HBc* и анти-*HBs* је обавезно. Доказивање маркера *HBV* има вишеструки значај и за мајку и за дете. Труднице које нису имуне или инфициране са *HBV* могу да буду вакцинисане. Вакцина против хепатитиса Б је ефикасна и безбедна у трудница. Антивирусна терапија у трудница се може применити у циљу лечења *CHB* или у циљу превенције вертикалне трансмисије *HBV* од мајке на дете. Ако је трудница *HBsAg*-позитивна њена беба ће на рођењу поред вакцине примити и хепатитис Б имуноглобулин (*HBIg*).

Хормонални ефекат у трудноћи је двојак: а) пораст нивоа кортикостероида прати пораст нивоа виремије; б) пораст нивоа естрогена прати пад нивоа виремије. После порођаја може да настане разбуктавање *CHB* са или без *HBeAg* сероконверзије. Описана је *HBeAg* спонтана сероконверзија у 12,5-17% случајева после порођаја. Велики број трудница има између 20 и 30 година када још траје имуно-толерантна фаза и терапију треба одложити за после порођаја. Некада се одлука о лечењу *CHB* доноси у току трудноће. Ако је жена затруднела под терапијом са *NA,* индивидуална је одлука о прекиду или настављању терапије, која зависи од триместра трудноће, тежине болести, ризика од нежељеног дејства лека и ризика од

разбуктавања болести после престанка терапије. Ако је блага болест и мали ризик од разбуктавања или прогресије болести терапију треба прекинути и лечити после порођаја. Међутим, ако је умерена или тежа болест или трећи триместар трудноће лечење наставити са *TDF* уз пажљиво праћење. Жене којима је дијагностикован *CHB*, а планирају да затрудне у блиској будућности, могу бити лечене са *PEG IFN-α* пре трудноће (уз строгу примену контрацептива) или да одложе лечење за после порођаја. *PEG IFN-α* је контраиндикован у трудноћи али је због ограниченог трајања терапије погодан за лечење пре трудноће. Лек избора за *CHB* у трудноћи је *TDF* јер није доказано да има штетан утицај на фетус, а веома је ефикасан, има високу генетску баријеру за вирусну резистенцију и може да се настави са његовом применом и после трудноће. Ентекавир се не препоручује јер су недовољни подаци о његовој безбедности у трудноћи.

Лечење деце са хроничним хепатитисом Б

Деца са *CHB* су углавном у имуно-толерантној фази и доказана је спонтана сероконверзија *HBeAg* у анти-*HBe* антитела у 7% до 16% случајева годишње. Препорука *AASLD* је да децу (од 2 до <18 година) са *CHB* треба лечити антивирусном терапијом ако имају повишене нивое *ALT* и *HBV DNK*. Већина студија захтева *ALT* >1,3х изнад горње границе нормале, најкраће 6 месеци позитиван *HBsAg*, позитиван *HBeAg* и/или >2000 *HBV DNK IU/mL* и висок степен хистолошке инфламације јетре. У детињству су нивои *HBV DNK* типично веома високи (>10^6 *IU/mL*) и нема основа да се лече са ниским нивоима. *IFN-α* одобрен је за лечење деце од ≥ 1 године, у дози од 6 милиона *IU/m*^{2}/3х недељно, у трајању од 24 недеље. Примена ламивудина и ентекавира је одобрена за децу од ≥ 2 године. Ентекавир је удружен са неупоредиво нижим ризиком за резистенције вируса у поређењу са *LAM*. Тенофовир дизопроксил фумарат је одобрен за лечење деце ≥ 12 година/300 *mg*/дан, а TAF још није одобрен.

Трајање терапије са оралним *NA* у деце је 1-4 године. После *HBeAg* сероконверзије, наставити са континуираном *NA* терапијом још 12 месеци после периода консолидације. Потребно је праћење после престанка терапије, као и код одраслих у првој години свака 3 месеца на: повратак виремије, пораст *ALT* и појаву декомпензације јетре.

AASLD препоруке су против примене антивирусне терапије у *HBsAg* -позитивне деце са перзистентно нормалним *ALT* без обзира на ниво *HBV DNK* [6, 32].

Праћење болесника, који нису на антивирусној терапији

Болесницима за које није индикована антивирусна терапија не значи да, после извесног праћења, неће и бити. Зато је потребно активно праћење јер је могућ прелазак имуно-толерантне у имуно-активну фазу *CHB*. Болесницима млађим од 30 година са хроничном имуно ***HBeAg*-позитивном**

***HBV* инфекцијом (имуно-толерантна фаза)** треба контролисати: *ALT* на 3-6 месеци, *HBV DNK* на 6 месеци, *HBeAg* на 6-12 месеци и фиброзу на 12 месеци. Ако су *ALT* повишене потребна је чешћа процена нивоа *ALT* и *HBV DNK*. Антивирусна терапија се препоручује болесницима са позитивним *HBeAg*, *HBV DNK*>20,000 *IU/mL*, у току 3-6 месеци, и повишеним *ALT*>2x изнад горње границе нормалне вредности. Биопсија јетре и неинвазивна процена фиброзе долазе у обзир ако су перзистентно лако повишене *ALT*, нарочито код старијих од 40 година и дуготрајне *HBV* инфекције. Ако се на биопсији јетре нађе сигнификантна некро-инфламација и/или фиброза јетре, индикована је антивирусна терапија.

Болеснике, са хроничном ***HBeAg*-негативном HBV инфекцијом (инактивно носилаштво)**, ниским нивоом ***HBV DNK* < 2000 *IU/m/L*** и нормалним *ALT* треба контролисати на: *ALT* на 6-12 месеци, *HBV DNK* и фиброзу на 2-3 године ако је *qHBsAg* < 1000 *IU/mL* (бар на 2 године ако је *qHBsAg* > 1000 *IU/ml*).

У болеснике са ***HBeAg*-негативном хроничном *HBV* инфекцијом и *HBV DNK* > 2000 *IU/ml*** треба пратити: *ALT* и *HBV DNK* на 3 месеца током прве године, а после на 6-12 месеци и фиброзу на 12 месеци. Ако су *ALT* повишене изнад горње границе нормале потребна је чешћа контрола *ALT* и *HBV DNK* у серуму. *HBsAg* треба проверити једанпут годишње.

Болесници са **негативним *HBsAg*** не захтевају даље праћење *ALT* и *HBV DNK* [3].

Антивирусна терапија у превенцији трансмисије *HBV* инфекције

Превенција перинаталне трансмисије *HBV* инфекције. Упркос благовременој имунопрофилакси са *HBIg* и првом дозом вакцине на рођењу 5% до 10% новорођенчади, чије су мајке са високом виремијом (*HBV DNK*>200,000 *IU/mL*), постају хронично инфицирана. Интраутерину *HBV* инфекцију пасивно-активна имунизација не може превенирати. Начин порођаја не утиче на трансмисију *HBV*. Фактори ризика интраутерине и перинаталне *HBV* трансмисије су висок ниво *HBV DNK* и *HBsAg* у серуму. Зато се трудницама са *CHB*, без стандардних индикација за лечење *CHB* али са *HBV DNK*>200,000 *IU/mL* или *HBsAg*>4 log_{10}*IU/ml*, препоручује примена *TDF* (према *FDA*, *TDF* спада у категорију Б лекова у погледу безбедности у трудноћи) у превенцији перинаталне трансмисије *HBV* од мајке на дете. Подаци из антиретровирусног регистра у погледу безбедности *TDF* у трудноћи показују да у 3000 трудница са *HIV* инфекцијом, које су примале *TDF* у трудноћи, није доказано оштећење фетуса (урођене мане нису чешће него у општој популацији). Други антивирусни лекови, који су у категорији Б и примењивани су код трудница, су ламивудин и телбивудин. Предност над овим лековима даје се *TDF* јер поред високе ефикасности има и високу генетску баријеру за вирусну резистенцију. Примена *TDF* у трудницама се започиње од 24 до 28 недеље гестације и наставља још 12 недеља после порођаја. У рандомизираној студији у трудница са високом виремијом (*HBV DNK*>200,000 *IU/mL*), које су лечене са *TDF*, стопа *HBV* трансмисије од мајке

на дете, после 28 недеља од порођаја, била је 0%, а у плацебо контролној групи 7% [34]. Према препорукама *WHO* и *CDC* новорођенчад нелечених и лечених трудница са *TDF* треба да приме имунопрофилаксу (*HBV* вакцину и *HBIg* у првих 12 сати од рођења). Дојење није контраиндиковано у жена које имају *HBV* инфекцију и примају *TDF. TDF* се минимално излучују мајчиним млеком и невероватно је да може узроковати значајну токсичност код новорођенчета. Треба упозорити мајке на непознат ризик по новорођенче од изложености малој концентрацији *TDF* [5, 6, 22].

Превенција трансмисије *HBV* од здравствених радника на пацијенте. Ретка је трансмисија *HBV* од здравствених радника на пацијенте. Међутим, здравственим радницима са *HBV DNK* > 1000 *IU/mL* у серуму, првенствено оним који раде у областима хирургије, гинекологије и стоматологије, препоручује се антивирусна терапија (*ETV, TDF* или *TAF*), иако немају стандардну индикацију за лечење. Терапија се примењује све до пада нивоа *HBV DNK* на недетектибилан или барем < 200 *IU/mL* у серуму пре почетка ризичних интервенција. Терапија редукује ризик од трансмисије *HBV*. Сама *HBV* инфекција не дисквалификује здравствене раднике.

Сви здравствени радници, који нису имуни на хепатитис Б, обавезно треба да буду вакцинисани против хепатитиса Б.

Антивирусна терапија у превенцији реактивације *HBV* вируса

Већина болесника после *HBV* инфекције постиже имунску контролу, која стабилизује *HBV DNK* на ниском нивоу. Ризик од реактивације *HBV* значајно расте код болесника на имуносупресивној или хемотерапији (укључујући имуномодулацију) и зато њима треба, пре почетка ових терапија проверити присуство *HBsAg*, анти-*HBc* и анти-*HBs* у серуму. Било да су *HBsAg* и/или анти-*HBc* позитивни треба одредити и *HBV DNK* у серуму. Уколико је *HBV DNK* присутна (у било ком нивоу) у *HBsAg* и/или анти-*HBc* позитивних болесника, који су на хемотерапији без анти-*HBV* профилаксе, долази до реактивација *HBV* у 41-53% болесника [9, 23]. Зато се свим *HBsAg*-позитивним болесницима препоручује профилакса са *ETV*, *TDF* или *TAF*. У болесника *HBsAg*-негативних, анти-*HBc* позитивних са недетектибилном *HBV DNK* у серуму нижи је ризик од реактивације *HBV*. Њима је потребно редовно праћење *ALT*, *HBV DNK* и *HBsAg* у серуму, сваких 1-3 месеца. У случају реактивације *HBV*, прво се појави *HBV DNK*, а касније и пораст активности *ALT* у серуму. Профилактичну терапију *(ETV*, *TDF* или *TAF*) треба одмах применити, чим се појаве знаци реактивације вируса (*HBV DNK* или *HBsAg* позитивни), не чекајући пораст активности *ALT* у серуму [23].

Болеснике који су *HBV* серонегативни треба вакцинисати против хепатитиса Б. У имуносупримираних особа обично је потребно више доза хепатитис Б вакцине да би се постигао анти-*HBs* одговор.

Болесницима са *трансплантацијом органа или костне сржи и имуносупресивном терапијом*, који су *HBsAg* позитивни, потребна је профилакса са *TDF* или *ETV*. Примена *PEG IFN-α* је контраиндикована

због ризика од одбацивања трансплантата. Профилаксу са *TDF* или *ETV* треба започети пре или најкасније истовремено са имуносупресивном или хемотерапијом и континуирано је применити у току и 12 месеци (код примене *Rituximab* терапије 18 месеци) после завршене имуносупресивне терапије. Потребна је провера *HBV DNK* на 3-6 месеци у току и 12 месеци после престанка терапије.

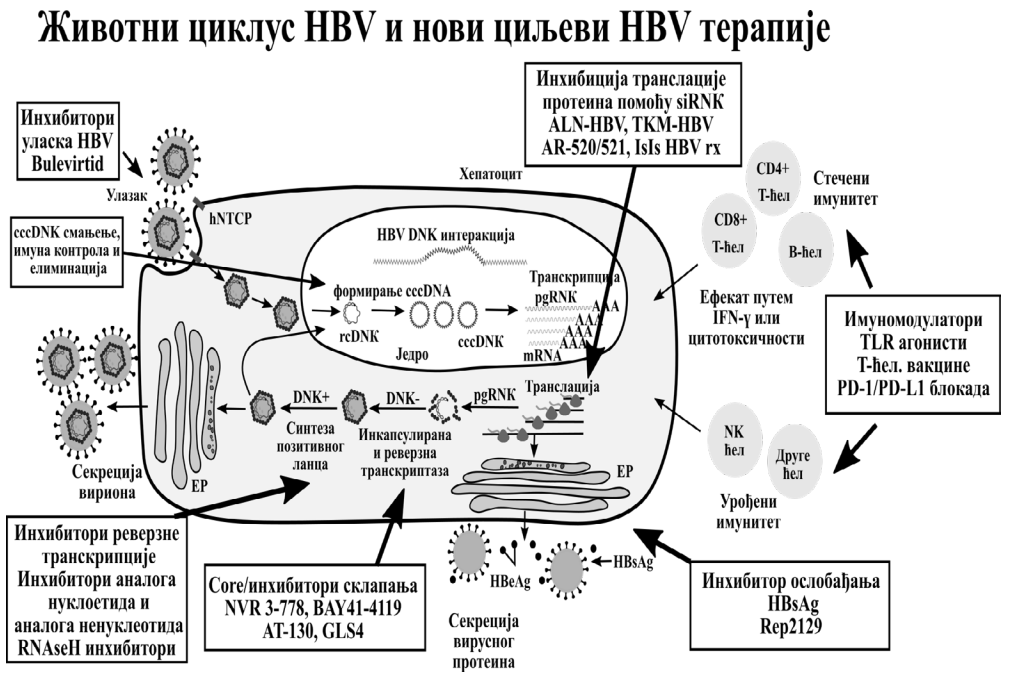
Код трансплантације јетре у HBsAg-позитивних болесника антивирусна терапија је потребна и пре и после трансплантације јетре (ТЈ). Пре трансплантације јетре са *TDF* или *ETV* постиже се недетектибилна *HBV DNK* и на тај начин се редукује ризик од рекуренције *HBV* у трансплантирану јетру. Монотерапија са *TDF* или *ETV* може бити ефикасна и без примене *HBIg*, у превенцији рекурентног хепатитиса Б, после ТЈ. Због истовремене примене *TDF* и инхибитора калцинеурина могућ је већи ризик од нефротоксичности. После ТЈ профилакса са *NA* је потребна читав живот [5].

У ***HBsAg-негативних болесника који приме јетру од анти-HBc–позитивних донора*** потребна је профилакса са аналозима нуклеоз(т)ида цео живот, без *HBIg* [6].

Будуће терапијске опције за хроничну *HBV* инфекцију

Ограничена ефикасност савремене антивирусне терапије захтева развој нове терапије чији је циљ излечење од хроничне *HBV* инфекције. Учињен је прогрес у развоју нове терапије и изгледа да ће само комбинација имуномодулатора, инхибитора експресије гена и репликације вируса и лекови чија је мета деловања *cccDNK* довести до ерадикације хроничне *HBV* инфекције [33]. За разумевање будуће анти-*HBV* терапије неопходно је познавање веома комплексног животног циклуса *HBV* и имунског одговора домаћина на *HBV* (Слика 1).

У животном циклусу *HBV* прво пријања преко пре-*S1* регије, присутне у *L-HBsAg*, на површину хепатоцита везујући се за *NTCP* (натријум таурохолат ко-транспортни полипептид) рецепторе, који имају улогу у транспорту жучних соли. Преко ових рецептора вирус улази у цитоплазму хепатоцита где егзистира као капсид са затвореном *DNK*. Затим пролази кроз мембрану једра и постаје опуштена циркуларна *DNK* (*rcDNK*) и бива конвертована у ковалентно везану циркуларну *DNK* (*cccDNA*), која перзистира и служи као темплет (калуп) за вирусну транскрипцију. У једру, *DNK* може бити транскрибована у најмање 4 различите *RNK* транскрипта, укључујући прегеномску *RNK* (*pgRNK*). Ови транскрипти иду у цитоплазму где служе као темплети транслације у репликацији DNK протеина. У цитоплазми *HBV core* протеин, полимераза и *pgRNK* склапају се у партикулу где *pgRN*K може бити реверзно транскрибована у *DNK* геном. Тако реверзно транскрибована *pgRNK* ствара додатне вирионе, који се склапају посредством ендоплазматског ретикулума. Један део од ових *DNK* генома се рециклира и враћа у једро, чинећи непрекидан кружни процес који је делимично одговоран за перзистенцију *HBV* (Слика 1).



Слика 1. Животни циклус *HBV* и нови циљеви терапије

Хепатитис Б вирус (*HB* вирион или Данеова партикула) репликује се у хепатоцитима преко *RNK* (прегенома) и има сопствену *DNK* полимеразу, која делује као реверзна транскриптаза. Репликација ланца *HBV DNK* одиграва се асиметрично у цитоплазми или језгру хепатоцита, при чему настају хетерогени репликативни интермедијери *DNK*. Овакви интермедијери се могу ослобађати у серум. Унутар хепатоцита, *HBV DNK* може се наћи у слободној репликативној форми (*cccDNK*) или интегрисана у геном ћелије домаћина. Веома је тешко очистити *cccDNK* из језгра инфицираног хепатоцита. Овај резервоар *cccDNK* је делимично одговоран за развој *CHB*.

У току процеса репликације, једноланчани део *DNK* Данеове партикуле претвара се у дволанчану, провирусну форму помоћу *DNK* полимеразе вируса. Минус ланац овакве дволанчане *DNK* делује као темплет за синтезу *mRNK* (за полимеразу и протеине вируса) и такозване прегеномске *RNK*, која се на минус ланцу *DNK* као темплету ствара читавом његовом дужином као плус *RNK* ланац. Ова прегеномска *RNK*, заједно са *DNK* полимеразом конституише незрело језгро нуклеокапсида и резервно се транскрибује у комплементарни *DNK* минус ланац. Дуж овако насталог минус ланца *DNK*, који сада служи као темплет, ствара се плус ланац *DNK*.

Вирион *HBV* се склапа у ендоплазматском ретикулуму након синтезе језгра вируса у језгру хепатоцита и *HBsAg* у цитоплазми. Партикуле језгра се обавијају *HBs* антигеном и липидним омотачем и ослобађају из хепатоцита

заједно са вишком *HBsAg* партикула, у екстрацелуларни простор (Слика 1).

Многа истраживања усмерена су на постизање недетектибилног *HBsAg* у што већег броја броја болесника са циљевима: 1) престанка терапије без ризика од вирусолошког релапса и без ризика од прогресије болести јетре и 2) пада ризика од *HCC*. Стварно излечење хроничне *HBV* инфекције тешко је могуће због присуства *cccDNK* и интегрисане *HBV DNK* у геному домаћина [9]. Нове терапијске опције, које су под пред-клиничким и раним клиничким проценама могу се сврстати у директну антивирусну и имуномодулаторну терапију. Антивирусна терапија делује директно против многоструких степеница у репликацији *HBV*. Имуномодулаторна терапија служи да обнови имунски одговор на *HBV*.

Будућа терапија са новим циљевима и директним антивирусним дејством

Нова антивирусна терапија делује путем инхибиције уласка вируса у хепатоците или директним дејством на репликацију *HBV* у инфицираним хепатоцитима.

1. **Инхибиција уласка *HBV* у хепатоците.** Развојем новог деривата циклоспорина постигнут је значајан напредак за инхибицију уласка *HBV* у хепатоците. За разлику од циклоспорина А дериват циклоспорина, познат као инхибитор *NTCP* рецептора, може да раздвоји антивирусни ефекат од штетног ефекта на *NTCP* рецепторе хепатоцита. Он не блокира транспорт жучних соли и других супстанци у високој концентрацији преко *NTCP* рецептора. Инхибицијом уласка *HBV* превенира се формирање нових *cccDNK* у неинфицираним хепатоцитима, што је значајно за елиминацију *HBV* у хронично инфицираних особа. Ово би могло бити ефикасно у превенцији мајка-дете трансмисије у новорођенчади *HBV*-позитивних мајки и реинфекције после трансплантације јетре у примаоца са хроничном *HBV* инфекцијом.

Преко *NTCR* рецептора у хепатоците улази осим *HBV* и *HDV*. *Myrcludex B* (*MYR* 203) познат као булевиртид је инхибитор *NTCR* рецептора и блокира улазак оба вируса. Комбинација булевиртида (*MYR* 203) са *PEG IFN-α* испитује се у лечењу болесника са хроничном *HBV*/*HDV* ко-инфекцијом [35]. Примена комбинације булевиртида (*MYR* 203) 2 mg једанпут дневно и *PEG IFN-α* једанпут недељно, 72 недеље довела је до недетектибилне *HDV RNK* у 60%, нормализације *ALT* у 46,6%, редукције *HBsAg* >1 *log* у 40% и недетектибилног *HBsAg* у 26,6% лечених болесника [36].

2. **Модулација склапања нуклеокапсида и паковања прегеномске *RNK***. Формирање нуклеокапсида и паковање прегеномске *RNK* (темплет за репликацију вируса) су пресудне степенице животног циклуса вируса. Развој инхибиције или модулације ових процеса је интересантан терапијски приступ. *HBV core* протеин је заступљен у многим аспектима животног циклуса вируса укључујући транспорт генома вируса у једро, ослобађање и опуштање циркуларне *DNK* у једру, паковање протеина

полимеразе и прегеномске *RNK*, склапање капсида, модулација реверзне транскрипције и интеракција са протеинским омотачем за склапање вируса. Сви инхибитори *core* протеаза првенствено делују спречавајући склапање нуклеокапсида. Модулатор *core* протеина (*CpAMs*) делује или стварањем атипичних агрегата *core* протеина, који су деградирани, или празних капсида, који ремете репликацију *HBV*. Од ове терапије се очекује да доведе до пада нивоа *HBsAg* или *HBeAg* и *HBV DNK* у серуму за > 1 log_{10} након 24 недеље од почетка терапије. Приказани су 6-месечни прелиминарни подаци једног од првих инхибитора *core* полимеразе – *ABI-H0731* – у супресији *HBV*, примењеног у болесника који нису раније лечени антивирусном терапијом. Била је то дупло слепа контролисана са плацебом проба у фази IIа испитивања у којој је поређена комбинација или *ABI-H0731* или плацебо плус монотерапија аналога нуклеоз(т)ида. После 24 недеље стопа супресије *HBV DNK* у групи са – *ABI-H0731* – плус *NA* је била знатно већа у односу на контролну групу плацебо плус *NA.* Нижа стопа супресије групе антигена и *HBV DNK* у контролној групи са монотерапијом аналозима нуклеоз(т)ида показује да још има репликације *HBV* јер додавањем инхибитора core полимеразе – *ABI-H0731* – аналозима нуклеоз(т)ида расте стопа супресије вируса [37]. Ефекат је бољи када се модулатору *core* протеина – *ABI-H0731* – дода *PEG IFN-α* [9]. Очекују се резултати испитивања разних инхибитора *core* протеаза.

3. **Деградација транслације.** Циљ терапијске стратегије може бити интерференција са *HBV RNK*. Када притајена *RNK*, интерферира са способном за транслацију *RNK*, транслација ће бити деградирана и репликација *HBV* превенирана. Налазе се различите стратегије интерференције. У *HBV*, притајена *RNK* може да интерферира са прегеномском RNK, доведе до њене деградације и спречи даљу репликацију *HBV*. У једној студији, која је у фази II испитивања, приказана је стратегија интерференције *RNK* са *HBV*. Испитивана супстанца *JNJ*-3989 има за циљ интерференцију хепатоцитних молекула *RNK* са *cccDNK* и интеграцијом транскрипта. У овој проби, укључени су болесници са *HBeAg*-позитивним и *HBeAg*-негативним *CHB*, нелечени и раније лечени са *NA*. Различите дозе испитиване супстанце су укључене недељно или месечно. Када је *JNJ*-3989 била примењена недељно или сваке друге недеље, нивои *HBsAg* су опадали у првом месецу терапије. Ово су рани али обећавајући резултати. Нивои *HBsAg* веома споро опадају са *IFN-α* или аналозима нуклеоз(т)ида, међутим рано и врло брзо опадају са интерференцијом *RNK* са *JNJ*-3989 супстанцом [38].

4. **Разарање или имунска контрола *cccDNA.*** Бројне студије показују да је могуће деловати на *cccDNK* иако се налази на заштићеном месту у једру хепатоцита. Постоје вишеструки начини приступа ограничењу и/или елиминисању *cccDNK* било инхибицијом формирања *cccDNK* комплекса или разарањем инфицираних хепатоцита или посредством не-цитопатогених имунских механизама. Генска терапија је у фази II испитивања. Ако се успе деградирати *cccDNK* у једру, биће то главни напредак у лечењу

HBV инфекције. Студије култура хепатоцита су показале да је са неколико цитокина (*IFN-α*, агонист лимфотоксичних-β рецептора, фактор некрозе тумора) постигнута парцијална деградација *cccDNK* у култури хепатоцита. У пред-клиничким студијама са неким цитокинима, укључујући и IFN-α, показано је да путем епигеномске модификације долази до пада транскрипционе активности *cccDNK*. Садашњи тестови за доказивање *cccDNK* имају слабу специфичност. Потребна је стандардизација метода за мерење количине *cccDNK* или транскрипционе активности *cccDNK* [9].

5. **Инхибиција секреције *HBsAg.*** Стратегије инхибиције вирусне ген експресије или преко *cccDNK* транскрипције или вирусне *mRNK* транслације може довести до пада нивоа *HBsAg* у серуму. Због велике количине *HBsAg* у циркулацији у особа са хроничном *HBV* инфекцијом дејство моноклонских анти-*HBs* антитела (*HBsAg mAb*) неутрализацијом и/или трошењем *HBsAg* из циркулације је несигурно за жељени пад нивоа *HBsAg*, осим ако се не користе у комбинацији са другим лековима за пад нивоа *HBsAg* у циркулацији. Имуномодулаторне стратегије са полимерима нуклеинске киселине (*NAP*) доводе до пада секреције *HBsAg*. Полимери нуклеинске киселине могу интерферирати са склапањем и ослобађањем субвирусних партикула потребних за интеграцију *HBV DNK* или *cccDNK* и блокирати надопуњавање *HBsAg*. Клиничке студије у којима су лечени болесници са *HBeAg*-негативним *CHB* комбинацијом *TDF* плус *PEG IFN-α* и полимерима нуклеинских киселина (*REP 2139* или *REP 2165*) показале су пад нивоа *HBsAg* и виремије, као и анти-*HBs* сероконверзију (ово само у болесника са ниским нивоима *HBsAg*). Неопходне су веће мултицетричне студије за процену ефикасности ове терапије и испитивање могуће појаве цитотоксичности од интрацелуларне ретенције *HBsAg* [39].

Имуномодулаторни приступ - обнављање стеченог имунитета

Сугерисано је неколико циљних механизама имуномодулације за изазивање или обнављање *HBV* специфичног имунског одговора заједно са темељном инхибицијом *HBV* репликације и стварања *HBsAg* како би се постигла имунолошка контрола. Потпуно обнављање имунског одговора на *HBV* кључна је степеница која води близу „излечења“ *HBV* инфекције. Већина имуномодулаторне терапије усмерена је на обнављање Т ћелијског имунског одговора. Имуномодулаторна стратегија укључује агонисте *RIG-I* (*retinoic acid–inducible gene I*) као што је *инаригивир*. Приказани су прелиминарни подаци фазе II *ACHIVE* студије за истраживања агонисте *RIG-I - инаригивира*, који стимулише имунски систем, индукује продукцију интерферона и супримира вирусну репликацију делујући на интеракцију између хепатитис Б полимеразе и прегеномске *RNK*. Учесници у студији су примали *инаригивир* 12 недеља, у повећавајућим дозама, поређеним са плацебом, а потом је инаригивир био замењен са *TDF*. Нивои *HBV DNK* су опадали у обе групе *HBeAg*-позитивних и *HBeAg*-негативних болесника са *CHB*, који су примали ово имуномодулаторно средство. Када је инаригивир

био замењен са *TDF*, нивои *HBV DNK* су додатно опадали. Ово је друга стратегија како се може повећати имуномодулаторни ефекат. Главна брига код имуномодулаторне терапије су индукција неконтролисаног разбуктавања хепатитиса и аутоимунитета.

Имунотерапијски приступ - директна стимулација урођеног интрахепатичног имунитета

Антивирусна ефикасност различитих цитокина (фактор некрозе тумора-а, *IFN*-а, *IFN-c*, интерлеукин 1*b*) састоји се у стимулацији урођеног интрахепатичног имунитета и корекцији сазревања стеченог имунитета. Сугерисано је да је могуће постићи имунску контролу *HBV* преко неколико циљних механизма за изазивање имуномодулације или обнављање специфичног *HBV* имунског одговора у споју са темељном инхибицијом *HBV* репликације и стварања *HBsAg*. У клиничкој процени су агонисти тзв. звонастих рецептора 7 (*TLR*7) који стимулишу урођени и стечени имунски одговор. Агонисти *TLR*7 подстичу продукцију антивирусних цитокина и активирају *NK* (природне убице), Б и Т ћелије. Неколико терапеутских вакцина је процењено са ограниченим успехом али се сада процењују нове вакцине.

Очекује се да ће комбинација антивирусне терапије, са многоструким циљним степеницама у животном циклусу *HBV* преко којих супримира репликацију *HBV* и продукцију вирусних антигена, и имуномодулаторне терапије, која обнавља имунски одговор на *HBV*, омогућити постизање функционалног излечења *CHB* у већем броју болесника или можда комплетног излечења са елиминацијом и *cccDNK* из јетре [9, 33].

Закључак

Терапију *CHB* треба започети када је ниво *HBV DNA* повишен (у *HBeAg*-позитивних > 20,000 *IU/mL*, у *HBeAg*-негативних ≥ 2000 *IU/mL*) уз повишене *ALT* и/или присуство значајне болести јетре на еластографији или биопсији јетре. Праг за започињање лечења се, у данашње време, снижава.

Престанак терапије долази у обзир у *HBeAg*-позитивних болесника са *CHB* после *HBeAg* сероконверзије и консолидације терапије (*HBV DNK* недетектибилна и нормалне *ALT*), која траје најкраће 12 месеци. За *HBeAg* -негативне болеснике терапија је дуготрајна. Ако је вирусолошки одговор неадекватан (*HBV DNK* ≥ 2000 *IU/mL* после 24 недеље од почетка терапије) или ако се развије резистенција вируса, лек треба заменити или му додати други лек. Међутим, на савремену антивирусну терапију, неадекватан вирусолошки одговор или антивирусна резистенција се ретко дешавају. Прелиминарни подаци сугеришу да се у одабраним групама болесника, уз пажљиво праћење, може престати са терапијом.

Нови лекови су у фази клиничких испитивања. Слично као и у *HCV*, лечење *HBV* захтева комбинацију различитих класа лекова за постизање

најбољег терапијског одговора.

Нерешена питања

Када започети антивирусну терапију у болесника са *HBeAg*-позитивном хроничном *HBV* инфекцијом (имуно-толерантна фаза)?
Одлука о престанку терапије у *HBeAg*-негативних болесника који се лече са *NA*;
Критеријуми за ретретман после прекида аналога нуклеоз(т)ида;
Како побољшати пад нивоа *HBsAg* у болесника дуготрајно лечених са *NA*?
Бољи предиктори стабилног одговора у болесника лечених са *PEG IFN-α*;
Како повећати редукцију броја инфицираних ћелија и/или *cccDNK*?
Дефиниција остатка ризика за *HCC* у болесника на дуготрајној терапији са *NA*;
Нове терапије са ограниченим трајањем и високим процентом излечења;
Како дефинисати излечење од *HBV* инфекције? Дефиниција нових крајњих циљева терапије;
Биомаркери за излечење инфекције и за излечење болести јетре [5, 9].

Литература

1. Liu J, Liang W, Jing W, Liu M. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China. Bulletin of the World Health Organization 2019;97:169–244.
2. Ott JJ, Stevens GA, Groereg J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B infection: New estimated of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012;30:2212–9.
3. Kim G, Lim YS, Han S, Choi J, Shim JH, Kim KM, Lee HC, Lee YS. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B. Gut 2018;67:945–52.
4. Božić M. Hepatitis B. U: Delić D, Nikolić P, Božić M, urednici. Virusni hepatitis (monografija). Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998. str. 43–148.
5. European Association for the Study of the Liver, EASL 2017: Clinical Practice Guidelenes on the managment of hepatitis B virus infection Journal of Hepatology 2017;67:370–98
6. Terrault, NA, Lok, ASF, Momahon, BJ, Hwag, JP, Chang, KM, Jessica P, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: The American Association fot the Study of Liver Diseases AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018;67:1560–99.
7. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan CJ, Chen PJ, et al. Asian-Pacific Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 Update Hepatol Int 2016;10:1–98.
8. Wong GLH. Management of chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase: what latest guidelines recommend. Clin Molecular Hepatol 2018 24:108–13.
9. Lok AS, Zoulim F, Dusheico G, Ghany MG. Hepatitis B cure: from discavery to regulatory approval. J Hepatol 2017;67:84761.
10. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006;130:678–86.
11. Kim JH, Kim JW, Seo JW, Choe WH and Kwon SY. Noninvasive tests for fibrosis predict 5-year mortality and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. J Clin Gastroenterol 2016;50:882–8.
12. Božić M, Milošević-Jovčić N. Mutantne forme virusa hepatitisa B: uticaj na težinu, lečenje i prevenciju infekcije izazvane virusom hepatitisa. B. Archives of Gastrohepatology 1996;15:164–74.

13. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: the role of HBV genotypes and mutants. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017;31:249–55.
14. Cornberg M, Wong VW, Lacarnini S, Br unetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. J Hepatol 2017;66:398–411.
15. Lai C-L, Wong D, Ip P, Kopaniszen M, Seto W-K, Fung J, et al. Reduction of covalently closed circular DNA with long-term nucleoz(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B. J Hepatol 2017;66:275–81.
16. Wong DK, Seto W-K, Cheung K-S, Chong C-K, Huang F-Y, Fung J, et al. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA. Liver Int 2017;37:995–1001.
17. Varbobitis I, Papathrodoridis GV. Assessment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. Clin Mol Hepatol 2016;22:319–26.
18. Song G, Yang R, Rao H, Feng B, Ma H, Jin Q, et al. Serum HBV core-related antigen is a good predictor of spontaneus HBsAg seroconversion in chronic hepatitis hepatitis B patients. J Med Vir 2017;89:463–8.
19. Van Bömmel F, Van Bömmel A, Krauel A, He H, Wat C, Pavlović V, et al. Serum hepatitis B virus RNA is an early predictor HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with pegylated interferon alfa-2a (40 KD). Hepatology 2015;62:336A.
20. Bashar M. All patients with immune-toleranted B virus do not need to be treated. Clinic liver disease 2020;15;25–30.
21. Lee HW, Kim SU, Baatarkhuu O, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Progression of untreated minimally active chronic HBV infection comparated to inactive infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:2808–10.
22. Božić M, Dokić Lj, Švirtlih N, Čvorić M. Perinatalna transmisija hepatitis B virusne infekcije i značaj njene prevencije. Srp arh cel lek 1989;117:257–64.
23. Pawlowska M, Flisiak R, Gil L, Horban A, Jaroszewicz J, Lech-Marand E, Styczynsky J. Prophylaxis of hepatitis B virus (HBV) infection reactivation of the Working group for prevention of HBV reactivation. Clin Exp Hepatol 2019;5:195–202.
24. Raffeti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular for carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: systematic review and metaanalysis. Liver Int 2016;36:1239–51.
25. Lampertico P, Sofredini R, YurdaydinC, Idilman R, Papatheodoridis GV, Mar-gariti E, et al. For years of tenofovir monotherapy for NUC naive field practice European patients supresses HBV replication in most patients with a favorable renal safety profile but does not prevent HCC in patients with or without cirrhosis. Hepatology 2013;58:647A–705A.
26. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chaung WH, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection; a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:185–95.
27. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatology 2010;51:422–30.
28. Arends B, Sonneveld MJ, Zoutdijk R, Care Y, Brown A, Fasano M, et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Limited role for risk scores in caucasians. Gut 2015;64:1289–95.
29. Marcellin P, Gane EJ, Flisiak R, Trinh HN, Peterson J, Gure S, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phases trials. Hepatol 2014;60:313A–317A.
30. Marcellin P, Gane E, Buti M, Efdhal N, Sievert W, Jakobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013;381:468–75.
31. Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. J Hepatol 2016;64:S117–S 131.

32. Vajro P, Veropalumbo C, Maddaluno S, Salerno M, Parenti G, Pignata C. Treatment of children with chronic viral hepatitis: what is available and what is in store. World J Pediatr 2013;9:212–20.
33. Alaluf MB, Shlomai A. New therapies for chronic hepatitis B. Liver Int 2016;36:776–82.
34. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mother with high viral load. N Engl J Med 2016;374:2324–34.
35. Wedemeyer H, Schönewels K, Bogomolov PO, Dittmer U, Alexandrov A, Urban S, et al. GS-13-Final resultas of a multicenter , open-label phase 2 clinical trial (MYR 203) to assess safety and efficacy of myrcludex B with PEG-interferon alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. J Hepatol 2019;70:suppl. E 81, EASL 2019, Abstr. GS-13.
36. Blank A, Markert C, Hohmann N, Carls A, Micus G, Lehr T, et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor Myrcludex B. J Hepatol 2016;65:483–9.
37. Bassit L, Verma K, Ono SK, Cox B, Amblard F, Schinazi R, et al. FRI - 157 – Novel HBV capsid assembly modulator inhibits pregenomic RNA encapsidation by accelerating assembly kinetic and disrupting core protein dephosphorylation. J Hepatol 2019;70: supl E 475, EASL 2019 Abstr FRI-157.
38. Yuen M-F, Locarnin S, Lim TH, Strasser S, Sievent W, Cheng W, et al. PS - 080 – Short term RNA interference therapy in chronic hepatitis B using JNJ-3989 brings majorty of patients to HBsAg <100 IU/mL threshold. J Hepatol 2019;70:suppl E51-E52, EASL 2019 Abstr PS-080.
39. Bazinet M, Pantea V, Placinta G, Moscalu I, Cebotarescu V, Cojuhari L, et al. Preliminary safety and efficacy of REP 2139-Mg or REP 2165-Mg in combination with tenofovir disoprpxil fumarate and pegylated interferon alpha 2a in treatment naive caucasian with chronic HBeAg negative HBV infection. Hepatology 2016;64:LB–L7.

CURRENT AND FUTURE THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS B

Milena Božić

Academy of Medical Science of Serbian Medical Society, Belgrade

Diagnosis of chronic hepatitis B virus (HBV) infection is established by the presence of HBsAg in serum 6 moths and loger after acute HBV infection. Chronic hepatitis B (CHB) implies the presence of chronic HBV infection and liver damage. Natural course of chronic HBV infection is variable and liver damage varies from minimal histological changes to severe fibrosis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma (HCC).

Modern antiviral therapy may suppress HBV replication, but can not completely eliminate HBV from the human body and the risk of HCC. Seven drugs have been approved for the treatment of chronic hepatitis B. Guidelines for CHB treatment is given by 3 major associations for the study of liver disease (European, American and Asia-Pacific). According to them, drugs used to treat CHB should have strong antiviral effect and a high genetic barrier for virus resistance. Recommendation for CHB treatment include peginterferon alfa (PEG IFN-α) and 3 nucleos(t)ide analogues: tenofovir disoproxil fumarate (TDF), entecavir (ETV) and tenofovir alafenamide (TAF). The second line nucleos(t)ide analogues: lamivudine (LAM), adefovir dipivoxil (ADV) and telbivudine (LdT) are not recommended for treatment for CHB any more due to the low genetic barrier to viral resistance.

Nucleoside(t)id analogues (TDF, ETV, TAF) induce strong suppression of HBV replication, have high genetic barrier to resistance and good tolerability, but require long-term application (3-5 years and longer, in many patients for life) due to HBV re-replication after cessation of treatment. Unlimited therapy is used in patients with HBeAg-positive CHB without seroconversion, HBeAg-negative CHB (unless they become HBsAg-negative) or decompensated HBsAg-positive liver cirrhosis. Still, there is no consensus on the duration of therapy in these patients. The most favorable outcome of CHB treatment, although rarely achieved with nucleos(t)ide analogues, is characterized by inactive liver disease with negative HBeAg and HBsAg (ideally with seroconversion to anti-HBs), undetectable HBV DNA, aminotransferase within normal range, as well as histological improvement tissue damage of the liver. However, risk for development of HCC still persists. The new therapeutic options are in the phase of pre - clinical and early clinical studies, which can be classified as direct antiviral and immunomodulatory therapy. It seems that cure of HBV infection requires a combination of antiviral and immunomodulatory treatment, since those have different effects. Antiviral drugs have multiple targets

in HBV life cycle and suppress HBV replication and production of viral antigens, while immunomodulatory therapy restores the immune response to HBV.

Keywords: chronic hepatitis B (CHB), nucleos(t)ide analogues (NA), future HBV therapy

Проф. др Милена Божић
Вељка Лукића-Курјака 16/12
11000 Београд
obarska@gmail.com

НАША ИСКУСТВА У ЛЕЧЕЊУ ХРОНИЧНОГ ХЕПАТИТИСА Б СА ПЕГИЛОВАНИМ ИНТЕРФЕРОНОМ

Ксенија Бојовић[1,2], Јасмина Симоновић-Бабић[1,2], Јелена Јордовић[1,2], Драган Делић[1,2]

[1]Катедра за инфективне болести, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија
[2]Клиника за инфективне болести, Клинички центар Србије, Београд

Сажетак

Увод. Према актуелним проценама око 240 милиона људи у свету има хроничну инфекцију хепатитисом Б. Као главни циљ терапије хроничне инфекције хепатитисом Б (ХХБ), сви актуелни водичи наводе побољшање квалитета живота и превенцију настанка крајњих стадијума болести јетре, цирозе и хепатоцелуларног карцинома. Савремени протоколи за лечење ове инфекције подразумевају примену оралних аналога нуклеоз(т)ида или пегилованог интерферона. Предност пегилованог интерферона као имуномодулаторног средства у односу на оралне аналоге је нешто већа ефикасност у погледу губитка *HBeAg*, прецизно временски детерминисано трајање терапије и одсуство резистенције на лек.

Методе. У проспективној студији у петогодишњем периоду од 2012-2017. анализирано је 35 болесника са хроничним хепатитисом Б лечених пегилованим интерфероном у трајању од 48 недеља. Основни циљ истраживања је био да се одреди ефикасност наведеног протокола. За процену успеха терапије анализиран је биохемијски (нормализација трансаминаза), серолошки (губитак *HBeAg*) и вирусолошки (супресија ХБВ ДНК < 2000 *UI/ml*) одговор на терапију. Секундарни циљ испитивања је била процена безбедности терапије анализом нежељених догађаја током лечења.

Резултати. Болесници су посматрани у две групе: прва - *HBeAg* позитивни болесници са ХХБ, друга - *HBeAg* негативни болесници са ХХБ. Код болесника са *HBeAg* позитивним ХХБ биохемијски одговор на терапију је постигнут код 37,5% испитаника, губитак *HBeAg* код 62,5%, док вирусолошки одговор је имало 50% лечених болесника. У групи болесника

са *HBeAg* негативним ХХБ биохемијски одговор смо регистровали код 47,6% лечених, вирусолошки код 38%, а само један болесник је имао и губитак *HBsAg*.

Закључак. У лечењу болесника са ХХБ примена пегилованог интерферона има свој значај само у групи добро селектованих болесника. Сигурност и подношљивост терапије је прихватљива али се због очекиваних нежељених догађаја мора обезбедити континуирани мониторинг током лечења.

Кључне речи: хронични хепатитис Б, пегиловани интерферон

Увод

Инфекција хепатитис Б вирусом (ХБВ) и даље представља значајан проблем савремене хепатологије упркос вишедеценијској обавезној имунизацији у већем делу света против ове инфекције. Циљ терапије хроничног хепатитиса Б (ХХБ) је превенција прогресије болести у крајње стадијуме болести јетре, тј. превенција настанка цирозе јетре и хепатоцелуларног карцинома [1, 2]. Идеални циљ антивирусне терапије ХХБ је ерадикација вирусне ХБВ ДНК, али се он постојећим терапијским протоколима за сада не може постићи. Савремени протоколи за лечење ХХБ подразумевају примену две групе лекова. Прва група су орални аналози нуклеоз(т)ида коју чине: ламивудин, адефовир, ентекавир, емтрицитабин и тенофовир. Друга група лекова су интерферони и то пегиловани алфа 2а или 2б (ПегИНФ). Свака од терапијских опција има своје предности и недостатке. За разлику од оралних аналога који имају снажно антивирусно дејство, интерферон је слабији у погледу антивирусне активности али има и имуномодулаторно дејство које може утицати на дуготрајност стабилне имунолошке контроле постигнуте током лечења овим протоколом. Значајна предност овог лека је и изостанак резистенције, јасно дефинисано трајање протокола и виши проценат сероконверзије [3]. Наравно да лек није идеалан и главни недостатак је већ наведено слабо антивирусно дејство али и значајно већа учесталост нежељених догађаја у односу на оралне аналоге.

Циљеви истраживања су били:

1. Испитати ефикасност терапије пегилованим интерфероном код пацијената са хроничним хепатитисом Б дефинисану постизањем стабилне имунолошке контроле.
2. Испитати учесталост и тип нежељених догађаја током терапије пегилованим интерфероном.

Болесници и методе

У проспективној петогодишњој студији у периоду од 2012. до 2017. године анализирали смо ефикасност терапије ПегИНФ код 35 болесника са дијагнозом ХХБ лечених у XIV одељењу Клинике за инфективне и тропске болести КЦС. Критеријуми за укључивање су били: потврђена дијагноза хроничног хепатитиса Б (*HBsAg* позитивношћу дужом од 6 месеци и патохистолошки потврђеним хроничним хепатитисом), ниво виремије ХБВ ДНК > 20.000 *UI/mL* за *HBeAg* позитивне, ХБВ ДНК > 2.000 *UI/mL* за *HBeAg* негативне, и повишена активност трансаминаза до 5 пута у односу на референтне вредности. Сви болесници су лечени применом пегилованог интерферона алфа 2а у дози од 180 *μg* субкутано, једном недељно током 48 недеља.

Подаци о базалним (претерапијским) карактеристикама болесника добијени су из историја болести и медицинске документације (Табела 1). Биохемијске параметре (трансаминазе, комплетну крвну слику) контролисали смо на 4 недеље, а потом након 12 и 24 недеље по завршетку лечења. На сваких 12 недеља лечења, као и по завршетку терапије контролисани су серолошки маркери (*HBsAg/antiHBsAt, HBeAg/antiHBeAt)* и степен виремије ХБВ ДНК.

Серумске трансаминазе одређиване су у биохемијској лабораторији Клинике за инфективне и тропске болести КЦС на *Siemens Dimension Xpand® biochemistry analyzer*. Одређивање серолошких маркера ХБВ инфекције: *HBsAg*, *HBeAg*, *antiHBsAt* и *antiHBeAt* су рађени у вирусолошкој лабораторији КЦС комерцијалним ЕЛИСА тестом (*Abbot Laboratories, North Chicago, IL, USA*), а у истој лабораторији је одређиван ниво виремије ХБВ ДНК методом *CombasAmpliPrep/CobasTaqMan HBVassay* (*CAP/CTM version 2.0, Roche Diagnostics Indianapolis, IN, USA)* са лимитом теста од od 10-10^7 *UI/mL* серума.

Успех терапије је дефинисан комбинацијом биохемијског (нормализација трансаминаза), серолошког (сероконверзија *HBeAg* у *antiHBeAt* код *HBeAg* позитивног ХХБ) и вирусолошког одговора ниво ХБВ ДНК нижи од 2000 *UI/mL* серума након завршеног лечења и периода праћења од 24 недеље по завршетку терапије. Анализирани су фактори који су могли утицати на успех лечења као што су базалне биохемијске анализе (ниво трансаминаза, тромбоцити), тип хепатитиса (*HBeAg* позитиван или негативан), као и праћење динамике нивоа ХБВ ДНК пре и током терапије. Сигурност и подношљивост терапије процењена је на основу регистровања нежељених догађаја и могућности завршетка комплетног терапијског протокола.

Сви прикупљени подаци организовани су и обрађени у *SPSS®*, 17.0 употребом дескриптивних и аналитичких статистичких метода. Болесници су категорисани према присуству *HBeAg* у две групе - позитивни ХХБ и негативни ХХБ. У циљу провере статистичке значајности разлике коришћени су параметарски (*Student*-ов-тест) и непараметријски тестови (χ^2, *Fisher*-ов тест) у зависности од расподеле варијабли. За анализу

повезаности коришћене су методе *Spirman*-ове корелације ранга и метода линеарне регресије, а вредности $p \leq 0.05$ су сматране статистички значајне уз интервал поверења (*IP*) од 95%.

Резултати

Карактеристике испитаника приказане су у табели 1. То се пре свега односи на демографске карактеристике, претходну терапију, стадијум болести, присуство *HBeAg* и биохемијске налазе пре започињања терапије.

Табела 1. Базалне демографске, клиничке и лабораторијске карактеристике болесника

Варијабле	**Укупно (*n*=36)**	***HBeAg* + (*n*=10)**	***HBeAg* − (*n*=26)**	***p***
Пол, *n* (%)				
Мушки	31 (86,1%)	9 (90%)	22 (84,6%)	0,676
Женски	5 (13,9%)	1(10%)	4(15,4%)	
Узраст (године)*	38±12	32,1±8,7	40,2±12,6	0,072
Претходна терапије, *n* (%)				
Ламивудин	6 (16,7%)	3 (30%)	3(11,5%)	0,317
Нелечени	30 (83,3%)	7 (70%)	23 (88,5%)	
Патохистолошки налаз**				
Ф0	4 (11,4%)	1 (11,1%)	3(11,5%)	0,718
Ф1	8 (22,9%)	1 (11,5%)	7(26,9%)	
Ф2	13 (37,1%)	5 (55,6%)	8 (30,8%)	
Ф3	6 (17,1%)	1(11,1%)	5(19,2%)	
Ф4	4 (11,4%)	1 (11,1%)	3 (11,5%)	0,972
Ниво АЛТ, *n* (%)				
<2x ГГ***	10 (27.8%)	1 (10%)	9(34.6%)	0.308
2x-5x ГГ	16 (44.4%)	6 (60%)	10 (38.5%)	
>5x ГГ	10 (27.8%)	3 (30%)	7 (26.9%)	
ХБВ ДНК *IU/mL**, log_{10}	7.4±0.9	7.9±0.4	7±1	0,068

*аритметичка средина ± стандардна девијација
**МЕТАВИР скор
***горња граница нивоа АЛТ, референтне вредности до 37 *IU/L*

У целокупној испитиваној кохорти узраст болесника је био у опсегу од 18-60 година (37,9±12) уз статистички значајно већу заступљеност мушког пола (86,5%, X^2=19,7, p<0,0001). Болесници су према присуству *HBeAg* категорисани у две групе, при чему је *HBeAg* негативну форму ХХБ имало 72,2%. Већина испитаника није претходно лечена антивирусном терапијом (83,3%). Иако је већина болесника имала нижи степен фиброзе, код четворо пацијената региструјемо присуство цирозе јетре (11,4%), али без статистички значајне разлике у дистрибуцији међу испитиваним групама (p=0,718). Повишена активност трансаминаза АЛТ>2х је регистрована код већине болесника (72,4%), међутим, није било разлике у градацијама активности по групама (p=0,308).

Ефикасност ПегИНФ у групи болесника са *HBeAg* позитивним ХХБ. Комплетан терапијски протокол у трајању од 48 недеља спроведен је код 8 пацијената (80%), јер је код двоје лечених пацијената због пораста нивоа ХБВ ДНК након 12 недеља лечења даља примена терапије обустављена.

Табела 2. Ефикасност терапије у групи *HBeAg* +пацијената

***HBeAg* + (*n*=8)**	**Крај терапије (48 недеља)**	**Праћење (72 недеље)**
Серолошки одговор		
Елиминација *HBeAg*	4 (50%)	5 (62.5%)
Елиминација *HBeAg*	0	1 (12.5%)
Вирусолошки одговор		
<2000 *IU/ml, n* (%)	1 (12.5%)	2 (22.2%)
Недетектабилна виремија, *n* (%)	3 (37.5%)	2 (22.2%)
Биохемијски одговор		
АЛТ нормализација, *n* (%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)

Серолошки успех лечења: у овој групи је постигнута *HBeAg* негативизација код 62,5% пацијената (5/8). Међутим, истовремена сероконверзија *HBeAg* са развојем *HBeAt* је регистрована само код 25% испитаника (2/8).

Биохемијски успех лечења је регистрован код 37,5% (3/8 пацијената) (Табела 2).

Стабилна вирусолошка контрола (СИК) тј. супресија ХБВ ДНК испод 2000 *UI/ml* је постигнута код 50% пацијената (4/8), од којих је двоје (25%) имало недетектабилну виремију, а један чак и *HBsAg* негативизацију.

Анализом варијабли није нађена значајна повезаност између СИК након периода праћења и фактора као што су: пол, старост, претходна терапија, базалне вредности АЛТ, ХБВ ДНК<2000 *UI/mL* након 12 недеља терапије (p>0,05) (Табела 3).

Табела 3. Потенцијални предиктори СИК код пацијената са *HBeAg* позитивним ХХБ

	HBeAg +		***p***[a]
	ХБВ ДНК<2000 *IU/ml* (*n*=4)	**ХБВ ДНК>2000 *IU/ml*** (*n*=4)	
Мушки пол, *n* (%)	4 (100%)	3(75%)	0.356
Узраст, године*	37±11	28±5	0.201
Тешка фиброза[b], *n* (%)	1(25%)	1(25%)	1.000
Цироза, *n* (%)	1(25%)	0	0.708
Тх ламивудин, *n* (%)	1(25%)	1	1.000
Базална ХБВ ДНК, *log*10 *IU/ml**	7.2±1.8	7.6±0.5	0.666
Базална АЛТ, *U/L**	148±62	177±119	0.624
>5 x *ГГ***	1(25%)	3(75%)	0.437
ХБВ ДНК 12. недеља*	4.08±2.9	5.9±2.1	0.709
ХБВ ДНК пад>2 *log* 12.недеља, *n* (%)	3(75%)	4 (100%)	0.748

[a]логистичка регресија, статистичка значајност $p<0.05$
[b]пацијенти са МЕТАВИР ПХ скором >*F3*
*аритметичка средина±стандардна варијација
** горња граница нивоа АЛТ>37 *IU/L*

Ефикасност терапије ПегИНФ код пацијената са *HBeAg* негативним ХХБ

Комплетан терапијски протокол у трајању од 48 недеља спроведен је код 21 пацијената. Код петоро је терапија прекинута због изостанка раног вирусолошког одговора (двоје пацијената) или због нежељеног догађаја (троје пацијената).

Биохемијски успех лечења у овој групи пацијената регистрован је код 47,6% пацијената (10/21) (Табела 4).

HBeAg негативизација је забележена само код једног болесника али без сероконверзије у анти *HBeAt*.

Табела 4. Ефикасност терапије у групи *HBeAg* негативних пацијената

HBeAg- **(n=21)**	**Крај терапије (48 недеља)**	**Праћење (72 недеље)**
Серолошки одговор		
Елиминација *HBsAg*	1 (4,7%)	1(4,7%)
Вирусолошки одговор	17 (81%)	8(38%)
<2000 *IU/ml*, *n* (%) Недетектабилна виремија, *n* (%)	2(9,5%)	1 (4,7%)
Биохемијски одговор		
АЛТ нормализација, *n* (%)	5 (23.8%)	10 (47,6%)

Вирусолошки успех лечења ХБВ ДНК ≤ 2000 *IU/ml* тј. стабилну имунолошку контролу (СИК) је постигло 38% болесника (8/21) (Табела 4). Ни у овој групи испитаника статистичком обрадом потенцијалних предиктивних фактора као што су: пол, узраст, претходна терапија, базалне вредности АЛТ, ХБВ ДНК није пронађена значајна повезаност и предикција постизања СИК-а (p >0,05) (Табела 5).

Табела 5. Потенцијални предиктори СИК код пацијената са *HBeAg* негативним ХХБ

	HBeAg-		***p***[α]
	ХБВ ДНК<2000 *IU/ml* (*n*=8)	ХБВ ДНК>2000 *IU/ml* (*n*=13)	
Мушки пол, *n* (%)	8 (100%)	11 (84.6%)	0.266
Узраст, године*	34.6±15.9	43.7±11	0.136
Тешка фиброза[b], *n* (%)	3 (37.5%)	5 (38.4%)	0.764
Цироза, *n* (%)	2 (25%)	1 (7.7%)	0.769
Тх ламивудин, *n* (%)	1 (12.5%)	2 (15.4%)	0.865
Базична ХБВ ДНК, *log*10 *IU/ml**	6.05±1.32	5.85±1.1	0.346
Базична АЛТ, *U/L**	151±120	148±199	0.947
>5хГГ***	1 (12.5%)	5 (38.4%)	0.213
Базична *HBsAg* log10	3.5±0.4	3.4±0.09	0.208
ХБВ ДНК 12.недеља**	2.92±1.45	3.66±1.58	0.639
ХБВ ДНК пад>2 *log* 12.недеља, *n* (%)	5 (62.5%)	9 (69.2%)	0.765
HBsAg <150 *IU/ml* 12. недеља, *n* (%)	0	1 (7.7%)	1.000

[α]логистичка регресија, статистичка значајност p<0.05
[b]пацијенти са МЕТАВИР ПХ скором>*F3*
*аритметичка средина±стандардна девијација
** гоња граница нивоа АЛТ>37 *IU/L*

Сигурност. Код седморо пацијената (25%) терапија је прекинута и то код 4 болесника (11,43%) услед изостанка раног вирусолошког одговор тј. пораст виремије након 12 недеља терапије. Само код троје (8,57%) болесника терапија је прекинута због нежељених догађаја и то новооткривени малигнитет током терапије који није био повезан са применом лека, депресије, и артралгије.

Добро познати нежељени ефекат терапије ПегИНФ као што је тромбоцитопенија регистровали смо код 4 (11,4% болесника), а само један болесник је имао и неутропенију (2,8%). Међутим, у периоду праћења, након престанка примене лека значајан пораст активности серумских

трансаминаза преко 10х бележимо код двоје болесника који су потом лечени оралним аналозима.

Дискусија

Иако се пегиловани интерферон у терапији хроничног хепатитиса користи готово четири деценије још увек нису сасвим јасни сви механизми његовог дејства. Интерферон (ИНФ) индукује специфичне гене који интерферирају са више различитих корака у животном циклусу ХБВ, укључујући: улазак вируса, губитак омотача, транскрипцију ДНК у РНК, транслацију вирусне РНК у протеине, у формирање нуклеокапсида [1]. Интерферон, такође, делује и на индукцију ћелијски посредованог имунитета олакшавајући уклањање ХБВ из инфицираних хепатоцита. Део ефекта интерферона на транскрипцију ХБВ делом је посредована епигенетичком модификацијом минихромозома циркуларно ковалентно везане ДНК (цццДНК) [2, 3]. Надаље, ИНФ може индуковати деградацију цццДНК индукцијом специфичних ДНК ензима који могу разградити страну, али не и ДНК домаћина [4]. Ово може објаснити зашто терапија ИНФ резултира вишом стопом негативизације *HBeAg* и *HBsAg*, и дуготрајнијим одговором на терапију у односу на терапију оралним аналозима.

Анализирајући наше резултате у лечењу болесника са ХХБ ПегИНФ закључујемо да је код болесника са *HBeAg* позитивном формом ХХБ сероконверзија *HBeAg* постигнута код 62,5% пацијената, СИК код 50%, а комплетан успех терапије (СИК уз негативизацију *HBsAg*) остварио је само један лечени пацијент. У групи пацијената са *HBeAg* негативном формом ХХБ СИК је остварен код 38%, а негативизација *HBsAg* је регистрована само код једног (0,5%) пацијента.

У највећим клиничким студијама успех терапије ПегИНФ код болесника са *HBeAg* позитивном формом ХХБ се креће у интервалу од 20-30% [5, 6]. Важан циљ терапије *HBeAg* позитивне форме ХХБ је негативизација *HBeAg*. У нашој групи болесника овакав догађај региструјемо чак код 62,5 % лечених, од којих је половина (4/8) остварила серонегативизацију *HBeAg* у току прве 24 недеље лечења. Овакав ефекат терапије ПегИНФ бележе и други аутори, с тим да он настаје у већем проценту касније, након 48 недеља лечења [7]. Комбиновани ефекат лечења тј. негативизација *HBeAg* уз ХБВ ДНК< 2000 *UI/mL* је постигнут код 25% пацијената. Сличан резултат објављују и у студији *Sonnevald*-а и сар. [5] где је овакав успех терапије постигло 23% лечених. Посебно се истиче значај негативизације *HBsAg* који региструјемо код једног болесника у периоду праћења што је 12,5% и значајно је виша стопа у односу на податке других аутора где овај догађај региструју код 3-7% лечених. Разлог се може наћи у величини нашег испитиваног узорка који је био доста мали. Биохемијски одговор тј. нормализацију серумских трансаминаза у овој групи лечених је постигло петоро пацијената (62,5%), али након периода праћења тај проценат је нешто нижи и био је свега 37,5%. То је нешто ниже у односу на податке

других аутора који бележе биохемијски одговор код 41% лечених са *HBeAg* позитивном формом ХХБ [5]. Део објашњења за ове разлике је можда у чињеници да се разликују референтне вредности нормалне активности трансаминаза у различитим студијама. У нашој испитиваној горња граница нормалне активности трансаминаза је била 37 *UI/mL*. Свака вредност виша од ове се сматрала повишеном активношћу АЛТ, мерена најмање два пута у интервалима од три месеца.

Успех терапије ПегИНФ код пацијената са *HBeAg* негативном формом ХХБ мерен вирусолошким одговором тј. СИК-ом према регистрационим студијама се креће око 44% [8, 9]. Код болесника са инфекцијом ХБВ узрокованом генотипом „Д“ тај проценат је нижи и износи око 20%. Током ове студије нисмо одређивали генотип ХБВ али имајући у виду раније резултате наших аутора [10, 11] знамо да је генотип „Д“ доминантан у нашој популацији, па тиме очекивано и у групи наших испитаника. Вирусолошки успех лечења тј. СИК у групи испитаника са *HBeAg* негативном формом ХХБ постигло је 38% лечених. Губитак *HBsAg* је код ове групе лечених врло редак догађај. У студијама европских аутора негативизација *HBsAg* током терапије ПегИНФ се креће од 3% након периода праћења од 24 недеље по завршетку лечења до 12% након пет година од завршетка терапије ПегИНФ [12, 13]. У нашој групи лечених болесника само један (4%) је имао негативизацију *HBsAg*. Биохемијски одговор, нормализацију АЛТ на крају лечења је имало петоро пацијената (23,8%) да би се тај проценат у периоду праћења повећао и износио 47,6%, што је слично налазима других аутора који бележе биохемијски одговор код 51% лечених пацијената са *HBeAg* негативном формом ХХБ [5].

Као једна од важних предности терапије ПегИНФ се истиче продужено дејство лека и стабилност постигнутог вирусолошког одговора и након више година од прекида терапије. Такође, једна од предности терапије ПегИНФ је продужено имуномодулаторно дејство лека и стабилност постигнутог СИК-а и након више година од прекида терапије. Неки аутори наводе и повећање процента *HBsAg* негативизације током периода праћења [11, 12]. *Marcellin* и сар. [13] су у студији у којој су пратили током пет година ефикасност и одрживост успеха терапије ПегИНФ код пацијената са *HBeAg* негативном формом ХХБ регистровали пораст СИК на 28% и *HBsAg* негативизацију на 12% у групи пацијената са повољним предиктивним факторима (ХБВ ДНК<2000 *UI/mL* у серуму након једногодишњег праћења). У нашој групи пацијената са СИК (осморо - 38%), код половине смо имали могућност трогодишње континуиране контроле. Сви пацијенти одржавају СИК. Ови налази су у складу са резултатима и других већих студија који указују да се дуготрајна, вишегодишња стабилност постигнуте *HBeAg* сероконверзије одржава у више од 80%, а вирусолошки успех у више од 60% лечених пацијената [15]. У нашем испитиваном узорку нисмо регистровали пораст процента негативизације *HBsAg* који наводе други аутори [16, 17].

Важност појаве и учесталости нежељених догађаја код било које терапије па и код терапије ПегИНФ је несумњива и често представља

значајну баријеру за примену неког лека. Наше велико искуство у примени овог лека у лечењу пацијената са хроничним Ц вирусним хепатитисом (ХХЦ) је у многоме олакшало примену овог лека и код пацијената са ХХБ. Учесталост нежељених догађаја је значајно мања него код болесника са ХХЦ, јер се генерално ради о млађим болесницима са мањим бројем придружених болести [14]. Очекивани *„flu like sy"* након првих доза лека бележимо код свега 4 болесника. Добро познати ефекат лека ПегИНФ на поремећај хематолошких параметара пре свега тромбоцитопенију у нашој групи лечених болесника имало је петоро лечених, а неутропенију само један болесник. Јатрогени тиреоидитис је регистрован код једног болесника али је он завршио терапијски протокол. Двоје болесника је прекинуло терапију због озбиљних нежељених догађаја. Једна болесница је имала новооткривени карцином оваријума у току четвртог месеца лечења. Други болесник је у 32. недељи лечења развио озбиљну депресију. И други аутори наводе појаву психијатријских нежељених догађаја у каснијим периодима лечења ПегИНФ [4, 5].

У препорукама Европског водича за лечење *HBeAg* позитивног хроничног хепатитиса Б као предиктивни фактори успеха лечења се наводе ниска базална виремија, већа активност АЛТ, женски пол, инфекција генотипом „А" ХБВ [14]. Код *HBeAg* негативне форме ХХБ нема јасних предиктора за успех терапије ПегИНФ. С обзиром на величину нашег узорка ми нисмо нашли статистичку значајност нити једног од могућих наведених параметара које смо анализирали (Табеле 3 и 5). Надаље, *Ming* и сарадници [18] наводе значај претходног терапијског протокола у предикцији успеха лечења ПегИНФ. Аутори закључују да је успех лечења мањи код претходно лечених неким од оралних аналога него код болесника претходно лечених интерфероном или нелечених. У нашој групи болесника њих 7 (25%) је претходно лечено. Сви су примали ламивудин. Анализирајући успех терапије ПегИНФ код претходно лечених аналогом и нелечених, нисмо нашли статистичку значајност.

Rijckborst и сарадници [19] још 2012. године наводе значај кинетике ХБВ након 12 недеља лечења и примене „правила прекида" у лечењу ПегИНФ код пацијената са *HBeAg* негативном формом ХХБ. У водичима Европског удружења за проучавање јетре (ЕАСЛ) се истиче значај „правила прекида" у 12. и 24. недељи лечења ПегИНФ код болесника са ХХБ [14]. Руководећи се овим правилима, код болесника је прекидана терапија након 12 недеља лечења уколико нису постигли пад виремије ХБВ ДНК. Скорашњи резултати неких аутора указују да би болесници са *HBeAg* негативним ХХБ и инфекцијом генотипом „Д" могли имати користи од продужења терапије са 48 на 96 недеље у смислу пораста процента СИК и до 29%, и негативизације *HBsAg* и до 6% [20].

Наша искуства иако скромна, указују да терапија ПегИНФ свакако има места у лечењу ХХБ али само у добро дефинисаним група болесника као што су релативно ниска виремија, повишена активност трансаминаза и млађи узраст болесника.

Литература

1. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:383−403.
2. Belloni L, Allweiss L, Guerrieri F, et al. IFN-α inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome. J Clin Invest 2012;122:529−37.
3. Dandri M, Petersen J. Mechanism of Hepatitis B Virus Persistence in Hepatocytes and Its Carcinogenic Potential. Clin Infect Dis 2016;62 Suppl 4:S28−8.
4. Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA. Science 2014;343:1221−8.
5. Sonnevald MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia J, Zeuzem S, Gane E, et al. Responese guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen level. Hepatology 2013;58:872−80.
6. Chon YE, Kim DJ, Kim SG, Kim HG, Bae SH, Hwang SG, et al. An observational, muticenter, cohort study evaluating the antiviral efficacy and safety in korean patients with chronic hepatitis B receiving pegylated interferon-alfa 2a (Pegasys). Medicine 2016;95:e3026.
7. Vlachogiannakos J and Papatheodoridis GV. Optimal therapy of chronic hepatitis B: how do I treat HBeAg-positive patients? Liver Int.2015;35(Suppl.1):100−6.
8. Lampertico P, Rothe V, Caputo A, et al. A baseline predictive tool for selecting HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who have a high probability of achieving sustained immune control with peginterfreron alfa-2a. Hepatology 2014;60:1107A.
9. Goulisi I, Karatapanis S, Akriviadis E, Deutsch M, Dalekos GN, Raptopoulou-Gigi M, et al. On-tretament prediction of sustained responce to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatiti B patients. Liver Int 2015;35:1540−8.
10. Milošević I, Delić D, Lazarević I, Pavlović IP, Korać M, Bojović K, Jevtović Dj. The significance of hepatitis B virus (HBV) genotypes for the disease and treatment outcome among patients with chronic hepatitis B in Serbia. J Clin Virol 2013;58(1):54−8.
11. Bojović K, Božić M, Stanojević B, Popović N. The first resultsof genotyping hepatitis B virus in Serbia and Montenegro. Falk symposium 157 Chronic Hepatitis: metabolic, Cholestatic, Viral and Autoimmune, 2006. Freibug, Abstracts 21.
12. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal menagment of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference. J Hepatol 2015;63:1238−53.
13. Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell HP, et al. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. Hepatol Int 2013;7:88–97.
14. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on managment of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370–98.
15. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alfa 2b. Gastroenetrology 2008;135:456–67.
16. Piratvisuth T, Marcellin P, Brunetto M, et al. Sustained immune control 1 year post-treatment with Peginterferon Alfa -2a [40KD] (PEGASYS) is durable up to 5 years post-teratment and is associated with a hihg rate of HBsAg clearance in HBeAg-negative chronic hepatitis B. 20th Conference of the Asian Pacific Asspciation for the Study of the Liver (APASL), Bejing, China, 25-28 March 2010
17. Vigano M, Invernizzi F, Lampertico P. Optimal therapy of chronic hepatitis B: how do I treat my HBeAg-negative patients? Liver Int.2015;35(Suppl.1):107–13.
18. Ming LH, Cheng YP,Hsueh CL, et al. Pegylated-Interferon Alpha Therapy for Threatment-Experieced Chronic Hepatitis B Patients. PloS One 2015;10(4):e 0122259
19. Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunneto MR,Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule a week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg negative patients

treated with peginterferon alfa-2a. J Hepatol 2012;56:1006–11.
20. Lampertico P, Vigano M, Di Constanzo GG, et al. Randomized study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alfa 2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. Gut 2013;62:290–8.

Списак скраћеница

ХХБ - хронични хепатитис Б
ХБВ - хепатитис Б вирус
СИК - стабилна имунолошка контрола
ДНК - дезоксирибонуклеинска киселина
РНК - рибонуклеинска киселина
ИНФ - интерферон
ПегИНФ - пегиловани интерферон
HBeAg - хепатитис Б „е“ (*envelope*) антиген
HBeAt - хепатитис Б „е“ (*envelope*) антитела
HBsAg - хепатитис Б „s“ *(surface*) антиген
HBsAt - хепатитис Б „s“ (*surface*) антитела
КЦС - клинички центар Србије
ЕАСЛ - *European Association for the Study of the Liver*

OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B WITH PEGYLATED INTERFERON

Ksenija Bojović[1,2], Jasmina Simonović Babić[1,2], Jelena Jordović[1,2], Dragan Delić[1,2]

[1]Department of Infectious Diseases, School od Medicine, University of Belgrade, Serbia
[2]Clinic for Infectious Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Introduction. According to current estimates, about 240 million people in the world have chronic hepatitis B infection. All current guidelines state that the main goal of the therapy of chronic hepatitis B (CHB) infection is the improvement of the quality of life and the prevention of the development of end-stage liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Modern protocols for the treatment of this infection include the use of oral analogues of nucleos(t)ides or pegylated interferon. The advantage of pegylated interferon (PEG-IFN), as an immunomodulatory agent, is the more frequent HBe seroconversion, long-term immune control, as well as precised protocol for administration of therapy and the absence of drug resistance.

Methods. Over a five-year period from 2012 to 2017, we have analyzed a total of 35 patients with CHB treated with the standard PEG-IFN protocol. The aim of our study was to demonstrate the efficacy of PEG-IFN in patients with CHB, as well as the frequency and type of side effects. To evaluate the success of the therapy, a serological (HBeAg loss), biochemical (ALT normalization) and virological (HBV DNA suppression <2000 IU/ml) response to therapy was analyzed.

Results. In patients with HBeAg positive CHB, virological success was achieved in 50% of patients, loss of HBeAg in 62.5%, and biochemical response in 37.5% of patients The virological success of therapy in patients with HBeAg negative CHB was 38%, the biochemical response was 47.6%, and only one patient had HBsAg loss.

Conclusion. PEG-IFN administration is effective in a well-selected group of patients. Although the safety and tolerability of therapy is good, serious adverse effects are expected, so regular monitoring during treatment is required.

Keywords: chronic hepatitis B, pegylated interferon

Доц. др Ксенија Бојовић
Медицински факултет
Универзитет у Београду
Др Суботића старијег 8, 11000 Београд
ksenijabojovi@gmail.com

ТЕРАПИЈА ХРОНИЧНОГ ХЕПАТИТИСА Б У ПОСЕБНИМ ГРУПАМА БОЛЕСНИКА

Ивана Милошевић

Клиника за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Београд
Медицински факултет Универзитета у Београду

Сажетак

Хронични хепатитис Б већ деценијама представља озбиљан јавно-здравствени проблем. Чињеница је да је дошло до значајног напретка антивирусне терапије али и поред савремених терапијских опција елиминација вируса из организма оболелог није могућа. У таквим околностима, постоји перманентни ризик од реактивације ове инфекције у случају да болесник прима имуносупресивну терапију или болује од имунодефицијенције. Управо све већи број болесника са трансплантираним ткивима и органима, са хематолошким болестима и солидним туморима представља посебно осетљиву популацију са хроничним Б хепатитисом.

Хепатитис Б вирус *(HBV)*, као и вирус хепатитиса Ц (*HCV*) и Д (*HDV*) и вирус хумане имунодефицијенције (*HIV*) имају исте путеве преношења. Зато је коинфекција поменутих вируса са *HBV* честа, а њихова терапија комплексна.

Хронична бубрежна инсуфицијенција је честа код болесника са хепатитисом Б те се ова инфекција среће и код болесника на дијализи, односно са трансплантираним бубрегом.

Медицински радници су због професионалне изложености у повишеном ризику за *HBV* инфекцију, која се успешно превенира вакцином. Здравствени радници са хроничним хепатитисом Б подлежу посебном режиму праћења и лечења у циљу превенције ширења инфекције на болеснике.

Кључне речи: хронични хепатитис Б, антивирусна терапија, посебне групе болесника

Увод

Упркос напретку терапије и постајању вакцине, инфекција вирусом хепатитиса Б је и даље значајан изазов за клиничара. У случају постојања других коморбидитета, лечење ове хроничне болести захтева допунску пажњу у избору терапије, тренутку започињања терапије и њеном трајању. У овом раду се разматра терапија хроничне *HBV* инфекције код болесника са *HIV, HCV* и *HDV* коинфекцијом, код болесника на имуносупресивној терапији, програму дијализе и са трансплантираним бубрегом. Поред тога изложене су и терапијске опције и препоруке за лечење здравствених радника.

HBV/HIV коинфекција

Сматра се да од 37 милиона особа инфицираних *HIV*-ом, око 5-20% има *HBV* коинфекцију, са највишом стопом коинфекције у западној и јужној Африци [1]. *HIV* инфекција има значајан утицај на ток хроничне *HBV* инфекције, тако што потенцира њену прогресију преко повећања нивоа *HBV DNK*. То за последицу има и виши морталитет од болести јетре - цирозе и хепатоцелуларног карцинома (*HCC*) у односу на *HBV* моноинфекцију. Комбинована антиретровирусна терапија (АРТ) драматично је смањила морбидитет и морталитет у популацији *HIV*-позитивних особа. Њена широка примена значајно је побољшала исход и *HBV/HIV* коинфекције, али је морбидитет и морталитет коинфицираних и даље виши него код *HIV* моноинфекције [1]. У случају *HBV/HIV* коинфекције увођење АРТ се саветује независно од броја *CD4* лимфоцита због повишеног ризика од прогресије фиброзе, развоја цирозе и *HCC* [2]. Основу АРТ треба да чине тенефовир дизопроксил фумарат (*TDF)* или тенофовир алафенамид *(TAF)*, због антивирусног дејства на оба вируса. Прекид антивирусне терапија код *HBV* инфекције је изазов и предмет дебате, а код *HBV/HIV* коинфекције се обустава терапије апсолутно не саветује због ризика од реактивације хроничне *HBV* инфекције и могуће декомпензације јетре. Примена АРТ подразумева пажљиво праћење потенцијалних нежељених ефеката (оштећење функције јетре, бубрега, кости). Ентекавир (*ETV*) је алтернатива у лечењу *HBV* инфекције, али без ефекта на *HIV* инфекцију [3]. Режими базирани на *TAF* имају предност у односу на *TDF* због мањег ризика од нефротоксичности и остеопеније/остепорозе [2]. Особе са цирозом јетре и ниским бројем *CD4* лимфоцита, захтевају посебну пажњу током првог месеца од увођења АРТ због могућег развоја синдрома имунске реконституције и последичне реактивације *HBV* инфекције, праћене декомпензацијом јетрине функције. С обзиром да *TDF, TAF*, а могуће и *ETV* доводе до мутације *HIV*, сваку особу са *HBV* инфекцијом треба тестирати и на *HIV.*

***HBV/HCV* коинфекција**

HBV/HCV коинфекција је комплексан клинички ентитет са преваленцом 1-15% широм света. Највећи број клиничких студија говори у прилог брже прогресије болести код *HBV/HCV* коинфекције у односу на моноинфекцију, те и *HCC* има вишу стопу код особа са коинфекцијом. Репликација најчешће подразумева доминацију једног од ова два вируса [4]. Иако се репликација ових вируса суштински разликује, у току тога настају репликативне форме *RNK* које, теоријски, могу да ступе у интеракцију у инфицираној ћелији, водећи различитој вирусној експресији и серолошким профилима инфекције. Коинфекција настаје најчешће *HCV* суперинфекцијом, на постојећу *HBV* инфекцију. У највећем броју случајева *HCV* инфекција је доминантна, уз супресију репликације *HBV*. Сматра се да је значајан број *HCV* инфекција са позитивним анти-*HBc* антителима, заправо непрепозната окултна *HBV* инфекција. Друга опција је доминација *HBV* инфекције, до које обично долази када је хепатитис Б настао суперинфекцијом на већ постојећем хепатитису Ц. Постоје још две форме *HBV/HCV* коинфекције – кодоминација када се оба вируса репликују и нерепликативна форма за оба вируса [4]. У студији која је пратила 85 болесника са коинфекцијом током десет година, *HCV* је био доминантан у 47%, случајева, а *HBV* у 14%. Кодоминација је регистрована код 18% испитаника, а чак 21% није имао репликацију ни *HBV*, ни *HCV* [5]. Појавом директно делујућих антивирусних лекова (ДАА) за хепатитис Ц, уочено је да код болесника са коинфекцијом након постигнутог стабилног вирусолошког одговора (СВО) за *HCV*, може доћи до реактивације хепатитиса Б. Код болесника који испуњавају услове за лечење хепатитиса Б, саветује се примена нуклеозидних/нуклеотидних аналога (НА). Код *HBsA*g позитивних који се лече ДАА, саветује се профилактичка примена НА и пажљиво праћење. Сличну пажњу завређују и болесници који су са позитивним анти-*HBc* антителима током и након примене ДАА [2].

***HBV/HDV* коинфекција**

Хронични хепатитис Д је једна од најтежих хроничних инфекција јетре. Чест на Медитерану, код нас је реткост последњих деценија. Већ дуго је пегиловани-интерферон алфа једина терапијска опција за хронични хепатитис Д [2].Контраиндикације су исте као за хронични хепатитис Б. На жалост, СВО 24 недеље после терапије код *HBV/HDV* коинфекције бележи се у око 25% случајева, са релапсом након тога код око 50% болесника. Свакако се код свих лечених болесника саветује дуготрајно праћење *HDV RNK* све док је *HBsAg* позитиван. Губитак *HBsAg* се може десити током дуготрајног праћења код око 10% болесника и сматра се маркером излечења *HDV* инфекције. Додатак рибавирина или НА није повећао стопу СВО. Било је покушаја лечења пегилованим-интерфероном алфа током 96 недеља, али

36-39% болесника је имало релапс 24 недеље после завршетка терапија [6]. Код болесника са вредностима *HBV DNK* > 2.000 *IU/ml* индикована је примена НА, као и код болесника са цирозом и детектабилном *HBV DNK*.

Последњих година више терапијских опција је у трећој фази испитивања: инхибитор уласка вируса - *bulevirtide*, полимер нуклеинске киселине - *REP 2139-Ca*, инхибитор фарнесил-трансферазе - *lonafarnib*, пегиловани-интерферон ламбда [7].

HBV инфекција код болесника на имуносупресивној и хемиотерапији

Због великог броја болесника на хемиотерапији и имуносупресивној терапији, укључујући и оне који су имали или имају *HBV* инфекцију, наметнула се потреба за дефинисањем антивирусне терапије у овим условима. Имајући у виду потенцијал *HBV* инфекције за реактивацију, императив је да се сви болесници који ће бити лечени имуносупресивним лековима тестирају не само на *HBsAg*, него и на анти-*HBc* и анти-*HBs* антитела. Све серонегативне треба вакцинисати, често вишим и понављаним дозама вакцина у односу на стандардни протокол.

Ризик од реактивације HBV инфекције постоји код оних који су *HBsAg* позитивни, као и код *HBsAg* негативних, анти-*HBc* позитивних особа, а примају хемио и имуносупресивну терапију, укључујући и биолошку терапију, посебно када се даје ритуксимаб (сам или у комбинацији са кортикотерапијом). Ризик од реактивације *HBV* се може поделити на висок (10%), умерен (1-10%) и низак (до 1%) [2,8].

За све *HBsAg* позитивне болеснике који су кандидати за имуносупресивну терапију, неопходно је хитно увођење НА терапије или профилаксе. Избор укључује исте лекове као за имунокомпетентне - *ETV, TDF* и *TAF*, са истим правилима праћења и обустављања терапије.

Збрињавање болесника који имају хроничну Б инфекцију, али немају хронични хепатитис и даље представља изазов. Профилактичка примена ламивудина показала се као добра због смањења ризика од *HBV* реактивације и последичног морбидитета и морталитета, а резидулани ризик за реактивацију остаје код око 10% болесника са ниском виремијом (*HBV DNK* < 2.000 *IU/ml*) и расте за више вредности виремије. Сада се и у профилактичке сврхе користе *ETV* или *TDF*, те се ова два лека и *TAF* саветују за употребу. Профилакса треба да траје 12 месеци (18 месеци код режима који укључују ритуксимаб) након завршетка имуносупресивне терапије, а обуставља се само ако је болест у ремисији. Биохемијске анализе и *HBV DNK* се раде на 3-6 месеци током профилаксе и најмање 12 месеци након прекида НА, због ризика од реактивације након укидања антивирусне терапије [2].

Код *HBsAg* негативних, анти-*HBc* позитивних особа ризик од реактивације зависи од вирусолошког профила, придружених болести, типа и дужине имуносупресивне терапије. Код ових болесника треба урадити *HBV DNK* пре имуносупресије. Ако се виремија докаже, лече се као *HBsAg*-позитивни

болесници. Код групе са високим ризиком за реактивацију (10%) – особе које треба да добијају ритуксимаб из онкохематолошких разлога, или ће имати трансплантацију костне сржи, саветује се антивируса профилакса и треба да траје најмање 18 месеци након имуносупресивне терапије, уз обавезно праћење најмање 12 месеци по прекиду НА. У овим околностима се може користити ламивудин, мада су описани случајеви реактивације *HBV* због развоја резистенције на ламивудин. *ETV, TDF* и *TAF* такође се могу користити у овој групи болесника. Ако је ризик за реактивацију у овој групи (*HBsAg* негативни, анти-*HBc* позитивни) умерен (1-10%) или низак (<1%), саветује се превентивна примена терапије уместо профилактичке. Ту је главни моменат сероревезија и поновна појава *HBsAg*, коју прати погоршање болести („*flare*“). Појаву *HBV DNK* прати сероревезија и појава хепатитиса код око 50% болесника [9]. Увођење превентивне терапије базира се на праћењу *HBsAg* и/или *HBV DNK* сваких 1-3 месеца током и након имуносупресивне терапије. У терапију се уводе *ETV, TDF* или *TAF* и то у случају појаве *HBV DNK* или *HBsAg* сероревезије. Како *HBsAg* сероревезија може водити у тежак, чак фатални акутни хепатитис, НА треба увести што је раније могуће, независно од вредности *ALT*. У случају када је примена имуносупресивне терапије дуга, праћење параметара реактивације отежано или је ризик за реактивацију за дату имуносупресивну терапију непознат, саветује се профилактичка уместо превентивне антивирусне терапије.

Болесници на дијализи и са трансплантираним бубрегом

Познато је да је преваленца *HBV* инфекције виша код болесника на дијализи, како због понављаних трансфузија, тако и због ризика који сам процес дијализе односно трансплантације бубрега носи, а део болесника има гломерулонефритис као екстрахепатичну манифестацију ове инфекције. Појава вакцине за *HBV* утицала је на смањење глобалне преваленце ове инфекције, али се она ипак одржава на вишим нивоима у популацији хроничних бубрежних болесника, са последичним морбидитетом и морталитетом. Разлог за то је нижи одговор на вакцинацију против *HBV*, те се саветује вакцинација са дуплим дозама или допунском дозом вакцине.

Императив је да се сви болесници са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом тестирају на *HBV* маркере, а они са хроничним Б хепатитисом лече. Код болесника на дијализи који су *HBsAg* позитивни, ако је терапија индикована треба применити *ETV* или *TAF*. Код болесника са трансплантираним бубрегом *ETV* или *TAF* треба применити у профилактичке или терапијске сврхе. *ETV* се саветује код раније нелечених болесника са НА, док се *TAF* може применити независно од тога да ли су болесници претходно добијали НА [10, 11].

Дозе лекова треба да се прилагоде јачини гломерулске филтрације (*eGFR*), уколико су њене вредности испод 50 *ml/min*, с тим што за *TAF* није потребна корекција дозе ако је *eGFR*>15 *ml/min*. *Peg-IFNα* се може

применити само у одабраних болесника. С обзиром да сама дијализа има за последицу ниже вредности *ALT*, треба обратити пажњу на овај маркер при доношењу одлуке о увођењу терапије. *HBsAg*-негативни, анти-*HBc* позитивни не захтевају лечење или профилактичку примену терапије, али је неопходно њихово пажљиво праћење у погледу *HBV* маркера.

Код свих *HBsAg*-позитивних болесника неопходна је профилактичка или терапијска промена НА [2, 12, 13, 14]. *ETV* је лек првог избора код претходно нелечених болесника. *TDF* треба избегавати због нефротоксичности, али се може применити код болесника са резистенцијом на друге НА, уколико *TAF* није доступан [10, 11]. *TAF* је одлична терапијска опција независно од претходне примене НА, али ефикасност и сигурност у овој групи је и даље предмет испитивања. Иако је искуство у примени *LAM* код ове групе богато, његова примена се више не препоручује због ризика од резистенције. Једном започета примена НА као профилаксе или терапије, треба да буде дуготрајна. Овакав приступ праћен је нижим ризиком од компликација болести јетре и дужим преживљавањем. У болесника са трансплантацијом бубрега, због ризика од одбацивања трансплантата, примена *Peg-IFN-α* је контраиндикована. Функција бубрега треба детаљно да се прати током примене НА. Изненадно погоршање реналне функције захтева промену терапије или кориговање дозе. Такође је неопходна адекватна контрола артеријске хипертензије и дијабетеса. *HBsAg*-негативни, анти-*HBc* позитивни болесници са трансплантираним бубрегом не захтевају примену профилаксе или терапије. Код њих се саветује редовна контрола *HBsAg*. Код малог броја је могућа *HBsAg* сероревезрзија, када треба без одлагања увести *ETV* или *TAF*, независно од вредности *ALT* [2].

Екстрахепатичне манифестације *HBV* инфекције

Екстрахепатичне манифестације *HBV* инфекције су васкулитис, кожне промене типа пурпуре, нодозни полиартеритис, артралгије, периферна неуропатија и гломерулонефритис [2]. Мешовита криоглобулинемија, позитиван реума фактор или инфламаторни маркери (компоненте комплемента, повишен *C*-реактивни протеин, убрзана седиментација еритроцита) могу бити присутни код ових болесника. Уколико код болесника са екстрахепатичним манифестацијама постоји виремија треба применити НА, што може довести до побољшања и ових екстрахепатичних манифестација. Међутим, ове болеснике не треба лечити са *Peg-IFN-α*, јер може доћи до погоршања ових имунски посредованих феномена. Неопходне су контролисане студије за анализу дејства антивирусне терапије, али до сада доступни подаци указују да је примена НА сигурна и ефикасна [15,16]. Плазмафереза, кортикотерапија и други имуносупресивни лекови могу бити ефикасни уз већ примењене НА у неким случајевима.

Здравствени радници

HBV инфекција не сме да буде повод за стигматизацију и дискриминацију здравствених радника, посебно у области хирургије, гинекологије, стоматологије и других области медицине према препорукама *CDC*-а [22].

Имајући у виду ризик за даљу трансмисију инфекције, препорука је да се сви здравствени радници са *HBV DNK*>200 *IU/ml* лече применом НА. У случајевима када су здравствени радници који обављају ризичне процедуре имали виремију <200 *IU/ml*, није забележена трансмисија *HBV*. То значи да се здравствени радници који обављају посао који носи ризик од трансмисије лече и када не испуњавају стандардне критеријуме. За терапију се саветују моћни НА, какви су *ETV, TDF, TAF*, у циљу снижења виремије на недектабилне вредности или до 200 *IU/ml* [23]. За здравствене раднике који нису лечени саветују се честе контроле *HBV DNK*, чешће него у осталој популацији инфицираних [24].

Литература

1. Singh KP, Crane M, Audsley J, et al. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. AIDS 2017;31(15):2035–52.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67(2):370–98.
3. European AIDS Clinical Society. Treatment Guidelines 2016;8:1. Available from: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf Accessed April 20, 2020
4. Mavilia MG, Wu GY. HBV-HCV Coinfection: Viral Interactions, Management, and Viral Reactivation. J Clin Transl Hepatol 2018;6(3):296–305.
5. Wiegand SB, Jaroszewicz J, Potthoff A, et al. Dominance of hepatitis C virus (HCV) is associated with lower quantitative hepatitis B surface antigen and higher serum interferon-γ-induced protein 10 levels in HBV/HCV-coinfected patients. Clin Microbiol Infect 2015;21:710.e1–710.e9.
6. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Ernst S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, et al. O4 prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylatedinterferon-a-2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDVRNA relapse after treatment: the hidit-2 study. J Hepatol 2014;60:S2–S3.
7. Koh C, Da BL, Glenn JS. HBV/HDV Coinfection: A Challenge for Therapeutics. Clin Liver Dis 2019;23(3):557–72.
8. Papadopoulos N, Deutsch M, Manolakopoulos S, et al. Efficacy of prophylactic antiviral therapy and outcomes in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving chemotherapy: a real-life experience, Eur J Gastroenterol Hepatol 2017;29(1):56–60.
9. Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. J Viral Hepat 2015;22:842–9.
10. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:196-206.
11. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:185–95.

12. Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. World J Gastroenterol 2015;21:1738–48.
13. Gajurel K, Stapleton JT. Hepatitis viruses in kidney transplantation. Semin Nephrol 2016;36:386–96.
14. Ridruejo E. Antiviral treatment for chronic hepatitis B in renal transplant patients. World J Hepatol 2015;7:189–203.
15. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. Autoimmun Rev 2016;15:564–70.
16. Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie – GISC. Dig Liver Dis 2016;48:780–4.
17. Goyal A, Murray JM. The impact of vaccination and antiviral therapy onhepatitis B and hepatitis D epidemiology. PLoS One 2014;9 e110143.
18. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Hepatol 2013;59:814–29.
19. Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. Hepatology 2016;63:307–18.
20. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. Hepatology 2012;56:2018–26.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus infected health-care providers and students. MMWR Recomm Rep 2012;61:1–12.
22. Raven SF, de Heus B, Wong A, Zaaijer HL, van Steenbergen JE. Fluctuation of viremia in hepatitis B virus-infected healthcare workers performing exposure-prone procedures in the Netherlands. Infect Control Hosp Epidemiol 2016;37:655–60.

THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS B IN SPECIAL PATIENT GROUPS

Ivana Milošević

Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia
Clinic for Infectious Diseases, Clinical Centre Serbia, Belgrade

Chronic hepatitis "B" has been a serious public health problem for decades. Although there has been significant progress in antiviral therapy with development of new therapeutic options, the elimination of the virus from the patient's body is not possible yet. Therefore, there is a permanent risk of reactivation of this infection in case the patient receives immunosuppressive therapy or suffers from immunodeficiency. An increasing number of patients with transplanted tissues and organs, with hematological diseases and solid tumors represent a particularly sensitive population with chronic hepatitis "B".

Hepatitis B virus (HBV), as well as hepatitis C (HCV) and D (HDV) virus and human immunodeficiency virus (HIV), share the same routes of transmission. As a result, co-infection of the mentioned viruses with HBV is common, and their therapy is complex.

Chronic renal failure is common in patients with hepatitis "B", and this infection is also found in patients on dialysis, and with a transplanted kidney.

Medical professionals are at increased risk for HBV infection due to occupational exposure, but it can be successfully prevented by the vaccination. Healthcare workers with chronic hepatitis "B" are subjected to a special monitoring and treatment regime in order to prevent the spread of the infection to patients.

Keywords: chronic hepatitis B, antiviral therapy, special patient groups

Доц. др Ивана Милошевић
Клиника за инфективне и
тропске болести, КЦ Србије
Булевар ослобођења 16
11000 Београд
ivana.milosevic00@gmail.com

ЗНАЧАЈ ЛЕЧЕЊА ХРОНИЧНОГ ХЕПАТИТИСА Ц ДИРЕКТНО ДЕЛУЈУЋИМ АНТИВИРУСНИМ ЛЕКОВИМА У ПРЕВЕНЦИЈИ ХЦВ ИНФЕКЦИЈЕ

Драган Микић

Војномедицинска академија, Клиника за инфективне и тропске болести, Универзитет одбране у Београду, Медицински факултет Војномедицинске академије, Београд, Србија
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва, Београд, Србија

Сажетак

Хепатитис Ц вирус (ХЦВ), са преко 70 милиона хронично инфицираних особа широм света, главни је узрочник хроничне болести јетре. Сваке године региструје се 2-5 милиона новоинфицираних особа. Код 20-30% пацијената ток болести је прогресиван са смртоносним клиничким последицама у виду декомпензоване цирозе јетре и хепатоцелуларног карцинома, који су најчешћи узрок трансплантације јетре.

Терапија директно делујућим антивирусним лековима (ДДА) хроничног хепатитиса Ц (ХХЦ) се добро подноси. Њихова примена је безбедна, проценат нежељених ефеката је мали, а стабилни вирусолошки одговор (СВО) прелази 90%. Терапију ДДА могуће је прилагодити готово сваком болеснику. Нажалост, широм света, па и у нашој земљи огроман број људи није свестан своје ХЦВ инфекције. Процењује се да су тренутне стопе лечења ХХЦ свега 7-26% широм света.

Захваљујући ефикасности ДДА терапије, иако вакцина против ХЦВ инфекције не постоји, СЗО је најавила ерадикацију ХЦВ до 2030. године. План је да се идентификује 90% пацијената са ХЦВ инфекцијом, да се ДДА лековима лечи 80% пацијената са ХХЦ и да се смањи стопа смртности од последица ХЦВ инфекције за 65%.

У популацији која користи интравенске наркотике (ИВН) антитела према ХЦВ региструју се код 15-84% тестираних. Зато је лечење ХХЦ применом ДДА лекова у циљу превенције ХЦВ инфекције у популацији корисника ИВН међу најважнијим корацима на путу ерадикације ХЦВ.

ХЦВ инфекција међу затвореницима широм света достиже 40%. Зато популација затвореника чини значајан део од укупног броја људи инфицираних ХЦВ. Лечењем ХХЦ код затвореника применом ДДА може се смањити трансмисија ХЦВ у општу популацију.

У нашој земљи примена ДДА лекова у терапији ХХЦ набављених преко Републичког здравственог фонда је веома ограничена. Због високе цене ових лекова терапија се одобрава само пацијентима са најтежим облицима ХЦВ болести. Веома често лечење ХХЦ се спроводи тако што пацијенти сами купују лекове „на црном тржишту". Зато је неопходно планирати универзално тестирање на ХЦВ и направити план за лечење што већег броја пацијената са ХХЦ.

Кључне речи: хронични хепатитис Ц, директно делујући антивирусни лекови, превенција ХЦВ инфекције

Увод

Хепатитис Ц вирус (ХЦВ), са преко 70 милиона хронично инфицираних особа широм света главни је узрочник хроничне болести јетре, због чега представља један од највећих глобалних здравствених проблема. Сваке године региструје се 2-5 милиона новоинфицираних особа, па због високог морбидитета и морталитета хронична ХЦВ инфекција заузима значајно место у хуманој медицини. Код 20-30% пацијената ток болести је прогресиван са озбиљним клиничким последицама у виду декомпензоване цирозе јетре и хепатоцелуларног карцинома (ХЦЦ). ХЦВ се региструје код близу 60% свих пацијената са хроничним хепатитисом и представља највећи ризик за развој ХЦЦ. ХЦЦ је по учесталости на петом месту међу свим малигнитетима код особа мушког, а на осмом месту код особа женског пола. Од свих болесника, у којих је урађена трансплантација јетре, близу 40% било је инфицирано ХЦВ. Хронична ХЦВ болест је најчешћи узрок трансплантације јетре. Поред тога, ХЦВ је не ретко повезан са различитим екстрахепатичким манифестацијама, а недавно је идентификован и као фактор ризика за кардиоваскуларне болести. Сваке године од последица хроничне ХЦВ инфекције у свету умре 300 до 500 хиљада људи [1-5].

Дијагностика и терапија ХЦВ болести значајно је напредовала последњих година захваљујући бољем разумевању патофизиологије хроничне ХЦВ инфекције, напретку дијагностичких процедура и ефикаснијим терапијским протоколима. До недавно је циљ Светске здравствене организације (СЗО) о глобалној ерадикацији ХЦВ до 2030, без ефикасне вакцине, сматран изузетно амбициозним планом. Међутим, након увођења директно делујућих антивиротика (ДДА) у терапију хроничног хепатитиса Ц (ХХЦ) то више није недостижан циљ. Овај стратешки важан циљ СЗО постављен 2015. године може бити остварен фокусирањем на примену ДДА код пацијената са ХХЦ и превенцију ХЦВ инфекције. Нажалост, широм

света, Европе, па и у нашој земљи огроман број људи није свестан своје ХЦВ инфекције (нема дијагнозу), а огроман број пацијената са ХХЦ нема приступ савременом лечењу ове болести. Процењује се да су тренутне стопе лечења ХХЦ свега 7-26% широм света [3, 4, 6-9]. Управо то је ситуација која се мора променити. Ако се то деси, терапија ДДА лековима ХХЦ, као превенција ХЦВ инфекције ће постати остварен циљ, и ми ћемо бити на корак ближе ерадикацији ХЦВ.

Етиолошке и епидемиолошке карактеристике ХЦВ инфекције

Хроничну ХЦВ инфекцију широм света има око 71 милион људи. Тај број је по свему судећи далеко већи јер су симптоми ХХЦ најчешће некарактеристични, минимални или одсутни, па се ХЦВ болест открива углавном случајно, приликом рутинске лабораторијске обраде. До недавно се сматрало да ће због своје „подмуклости“ током ове тихе пандемије број оболелих од хроничне ХЦВ инфекције и њених катастрофалних последица бити из године у годину све већи, тим пре, што изналажење ефикасне вакцине против ХЦВ није било ни на помолу. Студија холандских аутора је показала да ће од 2011. до 2025. године, уколико се ХХЦ не лечи, доћи до пораста броја пацијената са декомпензованом цирозом јетре и ХЦЦ за 36%. Резултати сличне студије у Шкотској и Великој Британији упозорили су да ће се од 2010. до 2025. године, без лечења ХХЦ, број болесника са цирозом јетре повећати за 56%, а са ХЦЦ за 64%**.** На срећу, са појавом високоефикасних ДДА лекова за ХХЦ дошло је до потпуног заокрета у односу према ХЦВ инфекцији, па се почело интензивно размишљати и о њеној ерадикацији [4, 6, 9-13].

Геном ХЦВ показује велику хетерогеност. Постоји седам сојева или генотипова, 67 подтипова и безброј квазиспецииеса, што може објаснити механизам којим ХЦВ избегава имунски одговор домаћина. Генотипови 1а, 1б и 3б постали су широко распрострањени због преношења путем трансфузије крви и употребе истих игала међу корисницима интравенских наркотика (ИВН) и сада представљају огромну већину ХЦВ инфекција у развијеним земљама. Европска мултицентрична студија на близу 6.000 корисника ИВН показала је да су ХЦВ генотипови 1 и 3 најчешће заступљени међу корисницима ИВН у Европи. Генотип 1 узрокује највероватније агресивније облике болести и бржу прогресију ХХЦ у цирозу јетре. Посебно тежак за лечење може бити ХХЦ изазван ХЦВ генотиповима 1 и 4, који преовлађују у неким земљама Европе [4, 6, 14-16].

Извор ХЦВ је особа са ХЦВ инфекцијом. Вирус је доказан у готово свим телесним течностима, секретима и екскретима и прилично је осетљив у спољашњој средини. Захваљујући редовној контроли добровољних давалаца крви, преношење ХЦВ путем трансфузија крви и/или дериватима крви је скоро без епидемиолошког значаја. Процењени ризик за пренос ХЦВ инфекције након перкутане повреде током медицинских интервенција је 3-10%. Вертикална трансмисија ХЦВ од мајке на новорођенче се региструје

у око 5% случајева. У највећем ризику од ХЦВ инфекције су особе које користе ИВН, особе смештене у затворским установама, мушкарци који имају секс са мушкарцима (МСМ) и особе које често мењају сексуалне партнере, нарочито оне са полним болестима. Код 40-50% пацијената са ХЦВ инфекцијом начин трансмисије ХЦВ је непознат, што општем скринингу на ХЦВ инфекцију и лечењу пацијената са ХХЦ применом ДДА лекова даје посебан значај, јер представља једини поуздан начин превенције трансмисије ХЦВ [16 - 20].

Наведени подаци указују на огроман значај познавања заступљености ХЦВ инфекције у општој популацији и појединим групацијама сваке државе и региона у свету. То је, у условима недостатка вакцине, од посебне важности јер омогућава адекватно планирање терапије ДДА лековима, чиме се стварају услови за прекид ширења ХЦВ инфекције и потенцијалну ерадикацију ХЦВ [21].

Да би се остварило предвиђање СЗО о ерадикацији ХЦВ до 2030. године, неопходно је да се идентификује 90% пацијената са ХЦВ инфекцијом, да се ДДА лековима лечи 80% пацијената са ХХЦ и да се смањи стопа смртности од последица ХЦВ инфекције за 65%. Смањење укупног броја пацијената са ХЦВ болешћу резултирало би и смањењем потребе за трансплантацијом јетре [3, 22, 23].

Пошто ХЦВ представља значајну претњу јавном здрављу најважније је да се идентификују све особе са ХЦВ инфекцијом и да им се пружи прилика за адекватно лечење. Смернице СЗО и ЕАСЛ подржавају општи скрининг становништва у срединама где је серопреваленца ХЦВ најмање 2-5%, а новије студије показују да је универзални скрининг економичан и у регионима са ниском серопреваленцом ХЦВ (0,07-0,23%). Било би добро да се спроведе универзални скрининг на ХЦВ инфекцију код свих особа старијих од 18 година. Док се то не деси, препоручује се скрининг свих особа са факторима ризика за ХЦВ инфекцију. Годишњи скрининг треба радити код корисника ИВН, ХИВ инфицираних особа, МСМ популације, пацијената на хемодијализи и затвореника. Трудница и пацијенти са повишеним вредностима серумских трансаминаза, такође подлежу скринингу на ХЦВ, када треба урадити и скрининг на ХБВ и ХИВ [3, 4, 6].

Дијагноза ХЦВ инфекције поставља се налазом антитела према ХЦВ у крви пацијента, а обољење се дефинише ПЦР ХЦВ РНА тестом, одређивањем генотипа и низом других савремених лабораторијских и морфолошких метода. На основу тих података планира се ДДА терапија и процењује њен успех. Успех ДДА терапије, познат као стабилни вирусолошки одговор (СВО) дефинисан је као недектибилна ХЦВ РНА 12 или 24 недеље након лечења. [8, 12].

На основу досадашњих истраживања процењује се да у Европи живи близу 7,5 милиона људи који имају антитела према ХЦВ. Од тог броја приближно 5,5 милиона људи има неки од хроничних облика ХЦВ болести. Преваленца анти ХЦВ антитела креће се у распону од 0,1-10,3% [4, 19].

Најчешћи пут трансмисије ХЦВ у развијеним деловима света је

употреба различитих врста дрога, посебно коришћење ИВН. У популацији која користи ИВН, зависно од региона у Европи и свету, антитела према ХЦВ региструју се код 15-84% тестираних. Процена је да је од укупног броја особа са ХЦВ инфекцијом преко 10% користило или користи ИВН. У многим земљама број пацијената са ХХЦ се све више повећава [11, 16, 19, 24]. Ови подаци намећу закључак да је лечење ХХЦ са ДДА лековима у популацији корисника ИВН битно у превенцији ХЦВ инфекције и међу најважнијим корацима на путу ерадикације ХЦВ.

Терапија ХЦВ болести

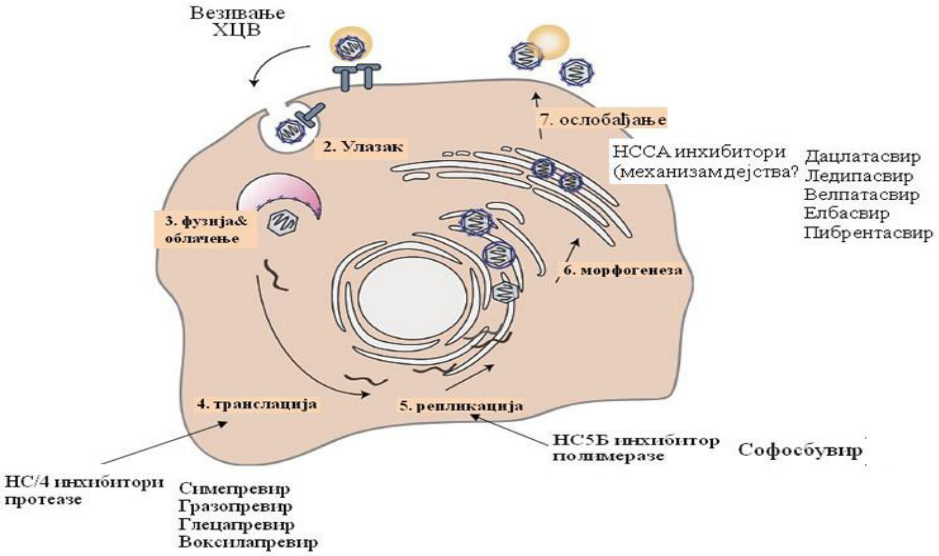
Након акутне ХЦВ инфекције, која у само 15-20% инфицираних протиче клинички манифестно, до 85% пацијената развија хроничну и уколико се не лечи доживотну ХЦВ инфекцију. Дугорочни природни ток ХЦВ инфекције је променљив, а оштећења јетре могу варирати од минималних хистолошких промена до екстензивне фиброзе и цирозе са или без ХЦЦ [25]. Познато је да се ДДА терапија ХЦВ инфекције са успехом може применити и у фази декомпензоване цирозе јетре, ипак постављање дијагнозе и спровођење терапије пре развоја најтежих компликација од животне је важности. Болесници са постхепатитисном декомпензованом цирозом јетре веома често испољавају компликације у виду крварења из варикса једњака, хепатичке енцефалопатије, хепатореналног синдрома и спонтаног бактеријског перитонитиса и развоја ХЦЦ. Болесницима у том стању је једино спасоносно лечење трансплантација јетре. Нажалост, у нашој земљи због ограничених средстава у здравственим фондовима лече се само најтеже форме хроничне ХЦВ инфекције са МЕТАВИР скором фиброзе Ф3 и Ф4. Пацијенти са мањим степеном фиброзе морају да сачекају одређен степен прогресије своје ХЦВ болести да би дошли у прилику да се лече, а то из много разлога није добро. Надамо се да ће током наредног периода генерички ДДА лекови постати доступнији и јефтинији и да ће пацијенти у Републици Србији моћи да се лече независно од стадијума њихове фиброзе.

Златни стандард терапије ХХЦ до 2014. године била је комбинација пегилованог интерферона и рибавирина. Стопа СВО ове терапије, зависно од генотипа, достизала је 50-80%, али су нежељени ефекти прелазили 80%. Терапија ДДА лековима ХХЦ се добро подноси, њихова примена је безбедна, проценат нежељених ефеката је мали, терапијски протоколи трају значајно краће од ранијих, а СВО прелази 90%. Ову терапију могуће је прилагодити готово сваком болеснику, углавном независно од стадијума болести јетре, генотипа ХЦВ, нивоа виремије, општег стања болесника, узраста, постојања других хроничних болести, па и мотивисаности пацијента [1, 26-30].

Постоји више терапијских протокола састављених од комбинације ДДА лекова за ХХЦ и друге облике ХЦВ болести, укључујући и пацијенте са декомепнзованом цирозом јетре и коморбидитетима. ДАА лекови су

подељени у четири класе чија комбинација делује на више терапијских циљева у ХЦВ (Слика 1). Обично се комбинују две различите класе ДДА, комбинације зависе од генотипа ХЦВ, али постоје и протоколи који су пангенотипски. Протоколи који су у примени према препорукама ЕАСЛ су: а) *glecaprevir/ pibrentasvir*, б) *sofosbuvir/velpatasvir*, в) *sofosbuvir/ledipasvir*, г) *grazoprevir/elbasvir*, д) *ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir*. За већину пацијената, трајање лечења је 12 недеља али, зависно од протокола, ДДА се примењују и 8, 16 или 24 недеља [31-36].

Примена ДДА лекова код пацијената са ХХЦ има више циљева, од којих су најважнији: а) превенција развоја цирозе јетре и ХЦЦ; б) смањење морталитета од хроничне ХЦВ болести; в) смањење екстрахепатичних манифестација ХЦВ; г) превенција ширења ХЦВ инфекције на неинфициране особе; д) побољшање квалитета живота; и е) ерадикација ХЦВ из организма болесника као главни циљ. Према томе, дошло је до значајног напретка у третману ХЦВ болести захваљујући ДДА лековима. Створени су предуслови за ефикасан одговор на пандемију ХЦВ, без примене вакцине у општој популацији, међу корисницима ИВН, особама у казнено поправним домовима, МСМ популацији, пацијентима на хемодијализи, са трансплантацијом бубрега, са хемоглобинопатијама и у дечијој популацији широм света. Истовремено, лечење ХХЦ ДДА лековима у циљу превенције ХЦВ инфекције постало је реална могућност [13, 36].



Слика 1. Репликациони циклус вируса хепатитиса Ц и механизам дејства директно делујућих антивирусних лекова

Хронична ХЦВ инфекција карактерише се постепеним развојем фиброзе јетре, која у око 20-30% пацијената прогредира ка цирози. Без лечења, 6,4% пацијената са компензованом цирозом јетре прогредира у декомпензовану цирозу на годишњем нивоу. Они су у повећаном ризику од

ХЦЦ и смртног исхода [25]. Примена ДДА терапије и постизање СВО12 повезани су са смањеним ризиком од прогресије болести. Комбинована примена *grazoprevira, glecaprevira* и *voksilaprevira* дала је одличне резултате код компензоване ХЦВ цирозе јетре. Међутим, код болесника са декомпензованом цирозом јетре, примена инхибитора протеазе била је повезана са погоршањем декомпензације јетре, па је њихова примена у ових болесника контраиндикована [24].

Gane и сарадници [35] су код 2369 пацијената са ХХЦ и компензованом цирозом јетре (ХЦВ Г 1-6) применили комбинацију *glecaprevir/pibrentasvir* у трајању од 8-16 недеља. У студију су укључени и пацијенти са хроничним обољењем бубрега стадијума 4 и 5. Стопа СВО12 код пацијената са компензованом цирозом јетре била је 96,4% (297/308), а код пацијената са ХХЦ 97,5% (2010/2061). Комбинација *glecaprevir/pibrentasvir* је пангенотипска, сигурна и ефикасна опција лечења за све пацијенте са ХХЦ и компензованом цирозом јетре и било којим степеном оштећења бубрега [33].

Бројне студије су показале да су безбедност и ефикасност ДДА лекова у третману ХХЦ веома високи, тако да се њихова примена може сматрати превенцијом ХЦВ инфекције. Упркос томе, на путу до ерадикације ХЦВ има још много препрека, јер је лечење посебних група пацијената са ХХЦ велики изазов. Тешка нежељена дејства током примене ДДА су ретка, али нису потпуно одсутна, нарочито код пацијената са узнапредовалом болешћу јетре. Постоји и могућност интеракције лекова. Треба нагласити да код мањег броја пацијената са ХХЦ примена ДДА не доводи до СВО, па је потребна антивирусна терапија друге линије за коју треба размотрити резистенцију вируса на ДДА [35-39].

Терапија хроничног хепатитиса Ц код посебних популација пацијената

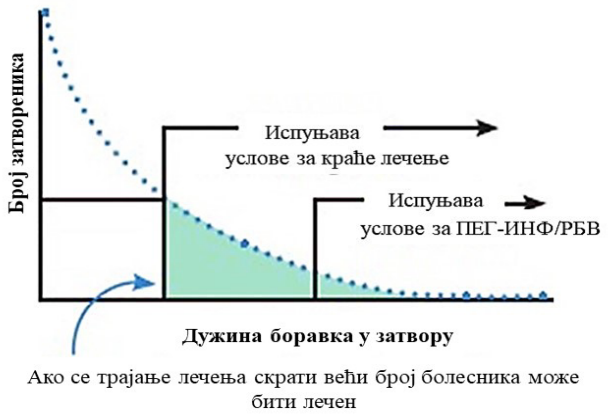
Терапија хроничног хепатитиса Ц код корисника ИВН. Велики проценат пацијената са ХХЦ у Европи су корисници ИВН. У неким земљама Европе више од 50% пацијената са ХЦВ инфекцијом су корисници ИВН, а подаци из литературе указују да се тај проценат повећава. У Европским земљама постоје велике варијације како у епидемиологији ХЦВ инфекције, тако и у превентивним интервенцијама које се предузимају када је у питању ХЦВ инфекција. У поређењу са међународним стандардима мере превенције у неким земљама су на веома ниском нивоу, а дешава се да се чак и смањују. Притом, ризик од ширења ХЦВ међу корисницима ИВН се значајно повећава. Наведени подаци јасно указују да би лечење ХХЦ код корисника ИВН применом ДДА лекова могло имати важну улогу у спречавању ширења ХЦВ инфекције [11, 16, 19].

Јасна корист од терапије ХХЦ ДДА лековима, амбициозни циљ СЗО за елиминацију ХЦВ инфекције и добре клиничке смернице које постоје нису умањили забринутост стручњака због односа према терапији, реинфекцији и укупном исходу лечења пацијената који користе ИВН. Зато се мали број пацијената са ХХЦ међу корисницима ИВН лечи ДДА лековима, а

већина клиничара нерадо приступа њиховом лечењу. У неким земљама употреба ИВН је и даље важна препрека за лечења пацијената са ХХЦ. С друге стране, ДДА терапија ХХЦ код особа које користе ИВН има одличан ефекат, а СВО12 по завршетку лечења сличан је као у општој популацији са хроничном ХЦВ инфекцијом. Забринутост лекара због непоштовања третмана је оправдана. У клиничким студијама део „изгубљених пацијената" током праћења је углавном мали, али постоје и другачија искуства. Наиме, постоје докази о нижој стопи СВО код корисника ИВН у реалном животу [11, 16, 19]. Не придржавање ДДА протокола и немогућност праћења корисника ИВН током лечења, посебно СВР12 документације су главне бриге лекара повезане са третманом ХХЦ ове популације.

Koustenis и сарадници [11] су показали да ДДА лекови обезбеђују високу стопу излечења код пацијената са хроничном ХЦВ инфекцијом који користе ИВН. Они су током третмана ових пацијената са ХХЦ користили 2Д (*sofosbuvir/ribavirin, sofosbuvir/daclatasvir, sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, elbasvir/grazoprevir*) и 3Д односно 2Д+*ribavirin (sofosbuvir/daclatasvir+ribavirin, sofosbuvir/ledipasvir+ribavirin, paritaprevir/ritonavir-ombitasvir, paritaprevir/ritonavir-ombitasvir-dasabuvir*) терапију. Тежи нежељени ефекти током примене ДДА нису регистровали чак ни код пацијената са цирозом јетре. Укупни СВО12 код пацијената са ХХЦ који су завршили ДДА терапију био је 79,9% (139/174). Међутим, код оних који су били доступни током праћења СВО12 је износио 96,5% (139/144). Одређивање СВО12 по завршетку лечења и дугорочно праћење пацијената је од великог клиничког значаја [11]. Зато је приоритет смањење броја корисника ИВН који се по завршеном лечењу ДДА не јављају на контролу. Пацијенте са ХХЦ који користе ИВН треба пажљиво пратити уз инсистирање на потврди СВО12 и превенцији ХЦВ реинфекције. Реинфекција се дефинише поновном појавом ХЦВ РНА након СВО, и доказивањем различитог соја ХЦВ. На реинфекцију треба посумњати у случајевима поновног појављивања ХЦВ инфекције после СВО12 или СВО24, уколико се ризично понашање настави.

Терапија хроничног хепатитиса Ц код затвореника. Међу затвореницима ХЦВ инфекција се региструје код 40%, због чега популација затвореника чини значајан део од укупног броја особа иницираних са ХЦВ. Неколико година по изрицању казне преко 90% затвореника враћа се у своје заједнице. Зато је важно да се њихов боравак у затвору искористи за скрининг и лечење ХЦВ инфекције ДДА лековима. На тај начин може се излечити највећи број затвореника са ХХЦ, смањити укупни број оболелих, смањити трансмисија ХЦВ у општу популацију и смањити будући трошкови повезани са терминалним стадијумом обољења јетре. Осим што се чини добро појединцу, на овај начин се смањују трошкови управљања ХЦВ инфекцијом у здравственом систему државе и поправља се здравље нације. У већини затворских система лечи се мали део затворске популације са ХХЦ, па је неопходно обезбедити приступ стручњака у затворске установе и тако повећати број лечених болесника. То би био још један корак ка ерадикацији ХЦВ [10, 20].

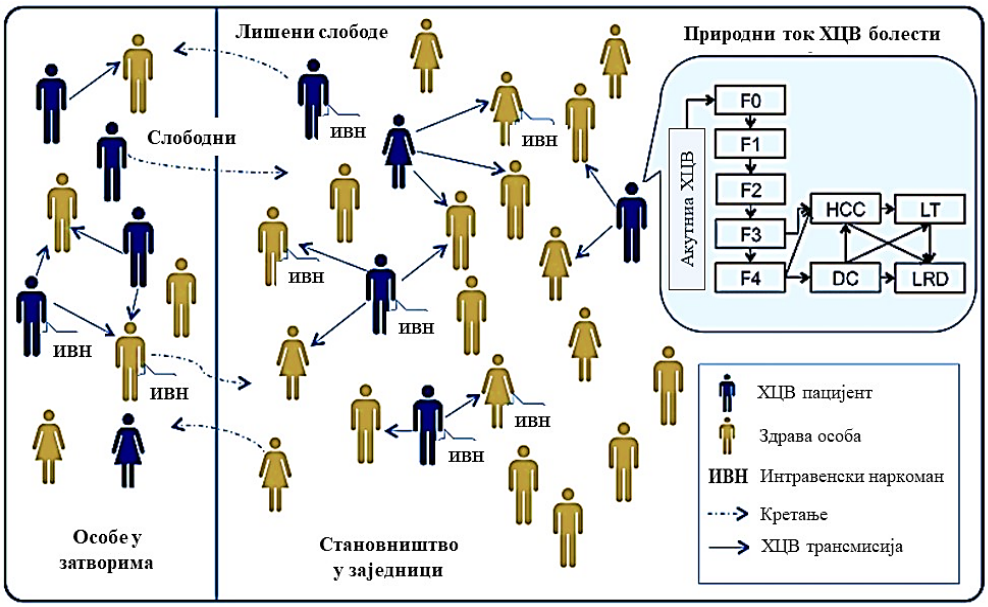


Слика 2. Утицај дужине лечења ХХЦ и преосталог времена боравка у затвору код затворске популације, укључујући и затворенике са ХЦВ инфекцијом

Трајање боравка у затвору се у великој мери разликује од појединца до појединца. На слици 2 се види да је велики број особа којима је остало мало времена до пуштања из затвора, док је број појединаца којима је остао дуг временски период боравка у затвору мали (врх криве). Ранији третман пегинтерфероном и рибавирином могао је да добије само мали број затвореника са ХХЦ, јер за многе није било довољно времена пре пуштања на слободу. Примена ДДА лекова значајно је скратила време трајања лечења ХХЦ, па је самим тим експоненцијално повећала број затвореника са ХЦВ који би могао завршити терапију до пуштања на слободу [20].

Пангенотипским ДДА лековима, којима су обухваћени сви ХЦВ генотипови може се лечити веома много пацијената са ХХЦ. Мало је нежељених дејстава, па корист од лечења увелико надмашује ризик, чак и код болесника са фиброзом. Пошто је дужина примене ДДА лекова у већини случајева 8-12 недеља, дужина боравка пацијената са ХХЦ у казнено поправним институцијама је мала препрека за примену терапије, што је приказано на слици 2 [10].

Приближно 30% Американаца са ХЦВ инфекцијом проведе део године у затворској установи, што ствара одличне услове за спровођење ХЦВ скрининга у САД, а сматра се да је слично и у другим деловима света. ХЦВ скрининг би омогућио планирање ДДА терапије код пацијената са ХХЦ из ове популације, чиме би се, ако не спречила, значајно смањила и успорила ХЦВ трансмисија на општу популацију [20].



Слика 3. Схема модела преноса и прогресије ХЦВ болести у затворима и у општој популацији

Схема модела преноса и прогресије ХЦВ болести на слици 3 приказује затворску и општу популацију и кретање појединаца између ове две групе. Свака особа се дефинише демографски, стадијумом ХЦВ болести и употребом ИВН. Особе са ХЦВ инфекцијом могу пренети болест другима у свом непосредном окружењу. Природни ток хроничне ХЦВ болести приказан је у горњем десном углу слике.

Увођењем у терапију ХХЦ високоефикасних ДДА лекова, који имају мало контраиндикација, и за које је трајање лечења 8-24 недеља, излечење се постиже у преко 90% случајева. Једина сметња примене за сада је висока цена ДДА, која је често критикована. Поједини аутори сматрају да је лечење ХХЦ у затворима изводљиво и исплативо упркос високој цени ДДА. Епидемиологија ХЦВ болести у затвореничкој популацији је динамична. Пошто је ХЦВ инфекција веома распрострањена међу затвореницима неопходно је стално правити нова ажурирања њене серопреваленце. У различитим затворима, различитим регионима серопреваленца међу затвореницима ХЦВ инфекције креће се од 7,5-40%. У САД је у току једног дана у затворима било 1,5 милиона затвореника, а укупно је 260.000 њих имало антитела према ХЦВ [10, 20]. Сматра се да би спровођењем скрининга у затворима у наредних тридесетак година могло дијагностиковати 41.900-122.700 нових случајева ХХЦ. Овакви поступци могли би спречити 5.500-12.700 нових ХЦВ инфекција које би узроковали затвореници отпуштени из затвора, при чему би се око 90% спречених инфекција десило ван затвора. Скрининг би спречио 4.200-11.700 смртних случајева повезаних са обољењем јетре [20].

Терапија хроничног хепатитиса Ц код МСМ популације. Реинфекција ХЦВ је „Ахилова пета“ у напорима за ерадикацију ХЦВ. Стопа пријављене реинфекције код ХИВ позитивних МСМ је око 25% у неким регионима Европе [38]. Међутим, пренос сексуалним путем ХЦВ није ограничен само на МСМ са ХИВ инфекцијом. Млађи МСМ, као и хетеросексуални људи са ХИВ инфекцијом могу бити изложени повећаном ризику од ХЦВ инфекције сексуалним путем. У једној немачкој студији стопа поновне инфекције ХЦВ код МСМ ХИВ инфицираних била је 14,3 на 100 особа годишње, при чему је средње време до ХЦВ реинфекције било 63 недеље. Сексуални пренос ХЦВ је чешћи код особа са предходном ХИВ инфекцијом.

У студији *Boerekamps-a* и сарадника [41] приказани су резултати лечења 80 МСМ са акутном ХЦВ Г1 (64%) или ХЦВ Г4 (36%) инфекцијом. Примењен је *elbasvir/grazoprevir* током осам недеља. Њих 91% имало је ХИВ инфекцију, а код 24% је већ раније лечен ХХЦ. Подаци о СВР12 били су доступни за 63 од 80 учесника, а стопа СВР12 била је 98% (62/63), са само једним рецидивом ХЦВ инфекције.

Glecaprevir/pibrentasvir је недавно одобрен за лечење ХХЦ. Он има широко индикационо поље у трајању терапије од 8 недеља и високу баријеру за резистенцију [10]. У клиничким испитивањима, овај режим није успео у око 2% болесника. И комбинација *sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir* показала је високу ефикасност у лечењу ХХЦ инфекције [11]. Код пацијената код којих примена *glecaprevir/pibrentasvir* није дала СВО, терапија је поновљена применом *sofosbuvir* + *glecaprevir/pibrentasvir* са рибавирином 12 или 16 недеља. Комбиновану терапију испитаници су добијали 12 недеља ако нису били инфицирани генотипом 3 ХЦВ, ако нису имали цирозу и нису добијали инхибиторе ХИВ НС5А или НС3 пре изостанка ефекта третмана са *glecaprevir/pibrentasvir.* Остали су добијали терапију 16 недеља и сви су имали НС5А РАС (78%) или НС3 РАС (22%) пре ретретмана. СВО је био 96%. Ови резултати сугеришу да је могућ успешан ретретман код особа код којих терапија *glecaprevir/pibrentasvir* не успе [41].

Терапија хроничног хепатитиса Ц код болесника на хемодијализи и после трансплантације бубрега. Код одраслих особа ХЦВ инфекција је удружена са повећаним ризиком од развоја хроничне болести бубрега. Преваленца ХЦВ у пацијената на дијализи и са трансплантацијом бубрега достиже 8%, док је у општој популацији до 4%. Код бубрежних болесника ХЦВ инфекција је фактор ризика за различите коморбидитете. Код болесника са трансплантацијом бубрега чешће се јављају шећерна болест, кардиоваскуларне и малигне болести, одбацивање трансплантата и различите инфекције. ХЦВ инфекција скраћује преживљавање пацијената на дијализи и са трансплантацијом бубрега, па је лечење ХХЦ код ових болесника веома важно. Оптимални режим примене ДДА лекова у овој популацији још увек није дефинисан, иако је комбинација два или више ДДА лекова била праћена са СВО12 код 95-100%, укључујући и

пацијенте који су имали трансплантиран орган [13]. Примена *grazoprevir/elbasvir* комбинације код 224 пацијента са ХЦВ Г1 током 12 односно 16 недеља резултирала је СВО12 код готово свих пацијената, па и оних на хемодијализи. Нежељени ефекти ДАА терапије јављају се релативно често али су изузетно благи, док се тешки могу јавити код 1% пацијената.

Терапија пацијената са благом до умереном ХЦВ фиброзом јетре применом ДДА лекова спроводи се пре трансплантације бубрега. Када се трансплантација бубрега не може да одлаже, а добије бубрег од ХЦВ позитивног донора, ДДА терапија се даје одмах после одлуке о трансплантацији. Терапија ДДА ствара могућности да ХЦВ негативни примаоци могу добити бубрег од ХЦВ позитивног донора. Још увек није јасно показано који је терапијски режим ДДА најефикаснији. Код генотипа 1а/1б или 4 одлично су се показали *sofosbuvir/ledipasvir* у комбинацији [13].

Терапија хроничног хепатитиса Ц код болесника са хемоглобинопатијама. Искуства са применом ДДА лекова у овој популацији болесника су ограничена, јер су они искључени из кључних клиничких испитивања [21-24]. Пацијенти са хемоглобинопатијама и ХЦВ инфекцијом инфицирани су углавном трансфузијама крви, пре него што је 1992. године уведен обавезан скрининг давалаца крви. Преваленца хроничне ХЦВ инфекције међу пацијентима са таласемијом пред сам крај 20. века била је од 4% у Турској до 85% у Италији. Она се прогресивно смањивала током последњих 20 година, али је и даље већа него у општој популацији. Прогресија фиброзе јетре код пацијената са хемоглобинопатијама и ХЦВ инфекцијом је повезана са степеном преоптерећења гвожђем, па уклањање гвожђа и ерадикација ХЦВ могу спречити компликације ХХЦ. Терапија ДДА лековима ХХЦ код пацијената са хемоглобинопатијама је индикована и безбедна, али њихов учинак у тој популацији још увек није довољно познат. *Origa* и сарадници [36] су применили ДДА терапију у 139 пацијента са хемоглобинопатијама (39 са таласемијом мајор) и ХХЦ са узнапредовалом фиброзом јетре током 12 недеља. СВО12 је био 93,5%. У епидемиолошким студијама проценат пацијената са таласемијом и хроничном ХЦВ Г1б инфекцијом често прелази 50%, а у Италији је већи од 60%. ХЦВ инфекција повезана је са већим ризиком од развоја цирозе (преко 30%), ХЦЦ и других компликација, посебно код нелечене ХЦВ болести јетре. Зато је ЕАСЛ 2016. године дала смернице у којима препоручује ДДА протоколе за третман ХЦВ инфекције код пацијената са хемоглобинопатијама [36].

Екстрахепатичне манифестације и примена ДДА. Код пацијената са ХХЦ може доћи до појаве читавог спектра екстрахепатичних манифестација. Могу се регистровати аутоантитела без клинички испољене болести или са аутоимунским болестима: есенцијална криоглобулинемија мешовитог типа, васкулитис, мембранопролиферативни гломерулонефритис и друга оштећења бубрега, лимфопролиферативне болести, дијабетес, неуролошке и психијатријске болести, кардиоваскуларне болести и порфирија кутанеа

тарда. ХЦВ показује тропизам за матичне ћелије костне сржи и циркулишуће моноците доприносећи стварању имунских комплекса, који се таложе на ендотелу ситних крвних судова. Појава и тежина екстрахепатичких манифестација не корелира са тежином обољења јетре али ерадикација ХЦВ омогућава излечење екстрахепатичних манифестација ХХЦ, па ови пацијенти имају предност при добијању ДДА терапије [5].

Терапија ХХЦ са ДДА у болесника са ко-факторима за обољење јетре

Резултати примене ДДА лекова у терапији ХХЦ нису увек задовољавајући, посебно у присуству кофактора за обољење јетре (метаболички синдром, конзумација алкохола, ко-инфекција са вирусом хумане имунодефицијенције и вирусом хепатитиса Б) [38, 40, 41].

ХЦВ/ХИВ ко-инфекција. Хронична ХЦВ и ХИВ ко-инфекције су један од фактора који утиче на исход лечења ХХЦ. Европска метаанализа из 2014. године показала је да пацијенти са хроничном ХЦВ инфекцијом, који користе ИВН, имају ХИВ ко-инфекцију у распону од 0-70% (просечно 3,9%). Ко-инфекција ХЦВ/ХИВ код пацијената са ХХЦ може ометати спонтано очишћење од ХЦВ инфекције, мада остаје да се кроз епидемиолошке студије и даље процењује у којој је то мери. Аутори једне проспективне студије природног тока и лечења акутног хепатитиса Ц код ХИВ позитивних особа процењивали су стопу спонтаног елиминисања ХЦВ код 464 ХИВ серопозитивних учесника са акутном ХЦВ инфекцијом. У студију су у 98% случајева били укључени МСМ пацијенти. ХИВ инфекција код ових испитаника била је добро контролисана антиретровирусном терапијом, а ниво РНК ХИВ у плазми био је испод 200 *k/mL* код више од 90%. Генотип 1а ХЦВ је био у 74% пацијената, а генотип 4 ХЦВ у 18% болесника. Стопа спонтаног клиренса ХЦВ била је 12%. Средње време од инфекције до почетка терапије ХЦВ било је 11 недеља код учесника са перзистентном виремијом. Само троје од 12 МСМ болесника имало је повишене нивое трансаминаза у време када је доказана ХЦВ виремија, што нас подсећа да инфекција ХЦВ може постојати и ширити се на здраву популацију и у одсуству повишених вредности трансаминаза. Ово је важно ради што ранијег отпочињања ДДА терапије акутне ХЦВ инфекције.

ХЦВ/ХБВ ко-инфекција. Последњих година у литератури се срећу подаци о реактивацији ХБВ, примарно код *HBsAg* позитивних пацијената са хроничном ХЦВ инфекцијом који се лече ДДА лековима. Када је статус непознат због реактивације ХБВ може доћи до погоршања ефекта *glecaprevir/pibrentasvir* и *sofosbuvir/velpatasvir*. Сви пацијенти са активном ХБВ инфекцијом се лече код хепатолога, док пацијенти са ранијом ХБВ (анти *HBc*+, *HBsAg*- са или без анти *HBs*) инфекцијом се могу лечити и код других специјалиста. Резултати скорашње мета студије на 1600 пацијената указују да се реактивација ХБВ јавља код 1,4% пацијената са ранијом ХБВ инфекцијом

ако се лече ДДА лековима због ХЦВ инфекције [38]. Према томе ризик од реактивације ХБВ је мали. Ипак, пацијенте са ранијом ХБВ инфекцијом треба упозорити и контролисати на могућу појаву реактивације ХБВ.

Закључак

Досадашња клиничка искуства са применом ДДА лекова код пацијената са ХХЦ показала су да се они добро подносе, да су безбедни и високоефикасни са СВО између 90 и 100%. На избор врсте и комбинације ДДА лекова и трајање лечења могу утицати генотип ХЦВ, функција јетре и бубрега, раније лечење ХЦВ болести и потенцијалне интеракције лекова. Доступне су комбинације различитих класа ДДА за одређене генотипове, али се све чешће користи пангенотипска терапија хроничне ХЦВ болести. Сви терапијски режими ДДА лековима који се препоручују постижу стопе СВО више од 95% уколико се примењују правилно.

Главни циљ лечења ХХЦ применом ДДА лекова је спречавање прогресије болести и развоја озбиљних компликација у виду декомпензоване цирозе јетре и ХЦЦ. Међутим, да би се постигла ерадикација ХЦВ морају се лечити сви пацијенти са ХЦВ инфекцијом. Посебан изазов за лекаре представља лечење пацијената са ХХЦ применом ДДА лекова у популацији корисника ИВН и затворској популацији. Ово је од посебне важности због интензивног контакта ових особа са општом популацијом и могуће трансмисије ХЦВ инфекције. Нажалост, широм света, па и у нашој земљи огроман број људи није свестан своје ХЦВ инфекције односно нема дијагнозу. Поред тога велики број пацијената са ХХЦ нема приступ савременом третману па су процене да су тренутне стопе лечења ХХЦ свега 7-26% широм света.

У нашој земљи примена ДДА лекова у терапији ХХЦ, набављених преко Републичког фонда за здравствено осигурање, је веома ограничена. Због високе цене ових лекова терапија се одобрава само пацијентима са најтежим облицима ХЦВ болести. Чешће се лечење ХХЦ спроводи тако што пацијенти сами купују лекове „на црном тржишту“. У циљу елиминације ХЦВ инфекције неопходно је планирати универзално тестирање на ХЦВ, посебно у популацијама које имају факторе ризика за добијање ХЦВ инфекције, и направити национални план за лечење што већег броја пацијената са ХХЦ.

Литература

1. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:344–55.
2. Xu F, Moorman AC, Tong X, Gordon SC, Rupp LB, Lu M, et al. All-cause mortality and progression risks to hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. Clin Infect Dis 2016;62:289–97.
3. WHO. Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed With Chronic HCV Infection: 2018. Geneva, Switzerland: WHO 2018. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/ handle/10665/273174/9789241550345. Accessed, December 20, 2019
4. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of

hepatitis C 2018. J Hepatol 2018;69(2):461–511.
5. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Dig Liver Dis 2014;46(suppl 5):165–73.
6. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available from: http://www.hcvguidelines.org. Accessed December 20, 2019
7. WHO. WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing: February 2017. Geneva, Switzerland: WHO; 2017. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254621/. Accessed December 20, 2019
8. Kapadia SN, Marks KM. Hepatitis C management simplification from test to cure: a framework for primary care providers. Clin Ther 2018;40(8):1234–45.
9. Eckman MH, Ward JW, Sherman KE. Cost effectiveness of universal screening for HCV infection in the era of direct-acting, pangenotypic treatment regimens. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17(5):930–9.
10. Spaulding AS, Kim AY, Harzke AJ, Sullivan JC, Linas BP, Brewer A, et al. Impact of New Therapeutics for Hepatitis C Virus Infection in Incarcerated Populations. Top Antivir Med 2013;21(1):27–35.
11. Koustenis RF, Anagnostou O, Kranidioti H, Vasileiadi S, Antonakaki P, Koutli E, et al. Direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C in people who use drugs in a real-world setting. Ann Gastroenterol 2020;33:195–201.
12. Dieterich DT, Ahn J, Bacon B, Bernstein D, Bourlière M, Flamm C, et al. A Simplified Algorithm for the Management of Hepatitis C Infection. Gastroenterol Hepatol (NY) 2019;15(5, Suppl 3):3–11.
13. Calogero A, Sagnelli E, Kreta M, Angeleti S, Peluso G, Ingkollingo P, et al. Eradication of HCV infectio with direct – acting anti viral therapy in renall allograft precipiens. Biomed research international 2019;2019:4674560. doi. org/10.1155/2019/4674560.
14. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2(3):161–76.
15. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatology 2014;59:318–27.
16. Suryaprasad AG, White JZ, Xu F, Eichler BA, Hamilton J, Patel A, et al. Emerging epidemic of hepatitis C virus infections among young nonurban persons who inject drugs in the United States, 2006-2012. Clin Infect Dis 2014;59(10):1411–9.
17. Vutien P, Jin M, Le MH, Trinh S, Huang JF, Y ML, et al. Regional differences in treatment rates for patients with chronic hepatitis C infection: systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017;12(9):e0183851.
18. Ly KN, Jiles RB, Teshale EH, Foster MA, Pesano RL, Holmberg SD. Hepatitis C virus infection among reproductive-aged women and children in the United States, 2006 to 2014. Ann Intern Med 2017;166(11):775–82.
19. Giraudon I, Hedrich D, Duffell E, Kalamara E, Wiessing L. HCV infection among people who inject drugs: epidemiology and coverage of prevention measures in Europe. In: Hikman M, Martin KN, editors. Hepatitis C among drug users in Europe – epidemiology, treatment and prevention. Luxembourg: EMCDDA; 2016.
20. He T, Li K, Roberts MS, Spaulding AC, Ayer T, Grefenstette JJ, et al. Prevention of Hepatitis C by Screening and Treatment in U.S. Prisons. Ann Intern Med 2016;164(2):84–92.
21. Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, Strat YL, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. J Hepatol 2018;69(4):785–92.
22. Messori A, Badiani B, Trippoli S. Achieving sustained virological response in hepatitis C reduces the long-term risk of hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis employing relative and absolute outcome measures. Clin Drug Investig 2015;35:843–50.
23. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. J Hepatol 2018;68(3):563–76.
24. Banerjee D, Reddy KR. Review article: safety and tolerability of direct-acting anti-viral

agents in the new era of hepatitis C therapy. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:674–96.
25. Liu Z, Wei X, Chen T, Huang C, Liu H, Wang Y. Characterization of fibrosis changes in chronic hepatitis C patients after virological cure: A systematic review with meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2017;32:548–57.
26. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir/velpatasvir in adolescents and children with chronic HCV infection. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03022981 Accessed December10, 2019
27. ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in pediatric subjects with genotypes 1-6 chronic HCV infection. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067129 Accessed December10, 2019.
28. Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA, Backus LI. Real-world effectiveness of daclatasvir plus sofosbuvir and velpatasvir/sofosbuvir in hepatitis C genotype 2 and 3. J Hepatol 2019;70(1):15–23.
29. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al; Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. N Engl J Med 2015;373(27):2599–607.
30. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. N Engl J Med 2015;373(27):2608–617.
31. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatyan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. N Engl J Med 2018;378(4):354–69.
32. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16(3):417–26.
33. Brown RS, Hezode C, Wang S, Buti M, Chuang WL, Aguilar H, et al. Preliminary efficacy and safety of 8-week glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 1–6 infection and compensated cirrhosis. Hepatology 2018;68(S1).
34. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramj A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. N Engl J Med 2017;376(22):2134–46.
35. Gane E, Poordad F, Zadeikis N, Valdes J, Lin CV, Liu W, et al. Safety and Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults with Chronic Genotype 1–6 Hepatitis C Virus Infections and Compensated Liver Disease. CID 2019;69(10):1657–64.
36. Origa R, Ponti ML, Filosa A, Lanza AG, Piga A, Saracco GM, et al. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral drugs is safe and effective in patients with hemoglobinopatihies. Am J Hemato*l* 2017;92:1349–55.
37. Jacobson IM, Lawitz E, Kwo PY, Hezode C, Peng CY, Howe AYM, et al. Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated analysis. Gastroenterology 2017;152:1372–82.
38. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, Coppola N, Preda N, Y MN, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3(3):172–80.
39. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre Phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2017;17:1062–8.
40. Sandmann L, Schulte B, Manns MP, Maasoumy B. Treatment of Chronic Hepatitis C: Efficacy, Side Effects and Complications. Visc Med 2019;35(3):161–70.
41. Boerekamps A, van den Berk GE, Lauw FN, Leyten EM, van Kasteren ME, van Eaden A, et al. Declining hepatitis C virus (HCV) incidence in Dutch Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex men With Men After Unrestricted Access to HCV Therapy. Clin Infect Dis 2018;66(9):1360–65.

THE IMPORTANCE OF TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C WITH DIRECTLY ACTING ANTIVIRAL DRUGS IN THE PREVENTION OF HCV INFECTION

Dragan Mikić

Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Military Medical Academy,
University of Defense, Military Medical Academy Medical Faculty, Belgrade, Serbia
Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society, Belgrade, Serbia

With over 70 million chronically infected people worldwide, hepatitis C virus (HCV) is a major cause of chronic liver disease. Every year, 2-5 million newly infected persons are registered. In 20-30% of patients, the course of the disease is progressive with fatal clinical consequences in the form of decompensated liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, the most common causes of liver transplantation.

Therapy with directly-acting antiviral (DAA) drugs for chronic hepatitis C (CHC) is well tolerated. These drugs have a very good safety profile with small percentage of side effects. In addition, their use is followed by stable virological response (SVR) that exceeds 90%. DAA therapy can be tailored to almost any patient. Unfortunately a huge number of people worldwide, including our country are not aware of their HCV infection. It is estimated that current CHC treatment rates are only 7-26% worldwide.

Although there is no vaccine against HCV infection, the WHO has announced the eradication of HCV by 2030 thanks to the effectiveness of DAA therapy. The proposed plan is to identify 90% of patients with HCV infection, to treat 80% of CHC patients with the use of DAA drugs, and to reduce the mortality rate from the consequences of HCV infection by 65%.

In the population using intravenous narcotics (IVN), antibodies to HCV are registered in 15-84% of those tested. Therefore, treatment of CHC with the use of DAA drugs in order to prevent HCV infection in the population of IVN users is among the most important steps in the process of HCV eradication. HCV infection among prisoners worldwide reaches 40%. That is why the prison population makes up a significant part of the total number of people infected by HCV and treatment of CHC in prisoners with the use of DAA can reduce overall HCV transmission.

In our country, the use of DAA drugs in the treatment of CHC covered by Republic Health Fund is very limited. Due to the high cost of these drugs, therapy is approved only for patients with the most severe forms of HCV disease. Very often, CHC treatment can only be given if patients provide DDA drugs by themselves “on the black market”. Therefore, it is necessary to plan universal

testing for HCV and make a plan for the treatment of as many patients with HHC.

Keywords: chronic hepatitis C, direct acting antiviral drugs, prevention of HCV infection

Проф. др Драган Микић
Војномедицинска академија
Клиника за инфективне и
тропске болести
Црнотравска 17
11 000 Београд
drmikic@gmail.com

ХЕПАТИТИС Ц ВИРУСНА ИНФЕКЦИЈА, ТРУДНОЋА, ТРАНСМИСИЈА ВИРУСА ОД МАЈКЕ НА ДЕТЕ И ЛЕЧЕЊЕ

Милотка Фабри[1, 2, 3], Маја Ружић[2,4], Дуња Јаковљевић[3]

[1]Универзитет Привредна академија у Новом Саду
[2]Клиника за инфективне болести, Клинички центар Војводине, Нови Сад
[3]Фармацеутски факултет Нови Сад, Привредни универзитет, Нови Сад
[4]Катедра за инфективне болести, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Србија

Сажетак

У свету је све већи број оболелих од хепатитис Ц вирусне (*HCV*) инфекције у герминативној доби. *HCV* инфекција смањује фертилитет како жена тако и мушкараца. Жене са *HCV* инфекцијом раније губе функције јајника, а тиме и способност зачећа. Превремена менопауза узрокована *HCV* инфекцијом доводи до бројних компликација везаних за смањену секрецију естрогена, једна од значајнијих је прогресија фиброзе јетре у менопаузи. *HCV* утиче на лошији квалитет сперме. *In vivo*, али и *in vitro* зачећа су тежа. *HCV* позитивне гравидне жене имају ризик за дијабетес мелитус, интрахепатичну холестазу у трудноћи, еклампсију, спонтани побачај због смрти плода и погоршање болести јетре након порођаја. *HCV* позитивне мајке рађају гестацијски недонешену децу, децу са мањом порођајном тежином, и не ретко децу којој је по рођењу потребна механичка вентилација плућа. *HCV* се преноси са мајке на дете. Највећи ризик за пренос инфекције је у току порођаја у директном контакту новорођенчета са крвљу мајке. 25-50% деце са вертикалном трансмисијом вируса остају носиоци *HCV*, после 30 година развијају хронични хепатитис Ц, а у старијој животној доби цирозу јетре са или без компликација.

Хепатитис Ц је данас излечива болест. Проблеми фертилитета везани за *HCV* се решавају елиминацијом вируса. Лекови из групе антивирусних директно делујућих медикамената нису показали тератогена својства на животињама, студије о безбедносном профилу ових лекова за мајку и дете су у току. Лечење деце са *HCV* инфекцијом се може започети са навршеном

трећом годином живота чиме се превенира развој ретког али могућег хроничног хепатитиса у дечијој и адолесцентној доби, цироза јетре и компликације цирозе код одраслих.

Кључне речи: хепатитис Ц вирусна инфекција, фертилитет, трудноћа, вертикална трансмисија вируса

Увод

Процењује се да је преваленција хепатитис Ц вирусне (*HCV*) инфекције у свету око 1,6% са широким варијацијама у појединим регионима. Међу оболелима од хроничног хепатитиса Ц (*CHC*) је велики број младих људи у герминативном добу. *HCV* је примарно хепатотропан, међутим, вирус насељава мононуклеарне ћелије периферне крви, може се наћи у бубрезима, оваријумима, тестисима, семеној течности и многим другим ткивима. Самим тим *HCV* директно или путем умањених функција хроничне болести јетре утиче на фертилитет оба пола, трудноћу, исход трудноће и на трансмисију вируса са мајке на дете. У поређењу са хепатитис Б вирусом (*HBV*) и вирусом хумане имунодефицијенције (*HIV*), сексуална трансмисија *HCV* је ретка. Разлог за то је вероватно у ниској концентрацији вирусних партикула у гениталним течностима и ткивима, а можда и у недостатку одговарајућих циљних ћелија гениталног тракта. Хетеросексуалним путем се инфекција преноси у 0-3%. Ризик за трансмисију се повећава при појави гениталних улцерација, хематурији, или у току менструалног крварења. Чешћи је пренос вируса са мушкарца на жену. Преваленција анти-*HCV* позитивних трудница у Европи и Америци је 0,2-2,4%, а у земљама Далеког истока до 8% [1]. Преваленција вертикалне трансмисије је око 5%. У Европи је преваленција *HCV* инфекције код деце до 2 године 0,1-0,2%, а код тинејџера 0,4% [2].

Утицај хепатитиса Ц на фертилитет

HCV инфекција утиче на плодност оба пола. Истраживања, посебно у оквиру *in vitro* фертилизације (*IVF*) указују да *HCV* позитивне жене имају слабију функцију оваријума. Уочено је да *HCV* позитивне жене у репродуктивном добу имају ниво анти-*Mullerian* хормона (АМН – хормон кога синтетишу гранулоза ћелије фоликула јајника) као жене у менопаузи. Како је АМН поуздан маркер оваријалне резерве, јасно је да *HCV* инфекција утиче на брже старење јајника а самим тим и на мању плодност. У *CHC* и без значајније фиброзе долази до смањеног синтетисања соматомедина *IGF-1* (инзулину сличан фактор раста) који има јако тропно дејство на оваријум [3]. *HCV* инфекција и дисфункција јетре могу бити повезани са нижим нивоима тестостерона [4]. Резултати студија указују да су број сперматозоида, покретљивост и морфолошке карактеристике сперматозоида

значајно ниже код мушкараца са *HCV* инфекцијом у поређењу са спермом мушкараца без *HCV* инфекције [3]. Један од елемената спречавања, али и лечења неплодности *HCV* позитивних мушкараца и жена је благовремено лечење *CHC*. Осим на фертилитет, код жена елиминација вируса има утицај на спречавање појаве превремене менопаузе (узроковане *HCV* инфекцијом) па тиме и последице које носи губитак естрогена (убрзање фиброзе, остеопороза).

Значај HCV инфекције у *in vitro* фертилизацији. *HCV* нема реверзну транскриптазу и не може се интегрисати у геном домаћина. Искључена је репликација у сперматозоиду, а присуство вируса у ејакулату, семеној течности и сперматозоиду се објашњава присуством у семеној плазми и адсорпцијом вируса на мембрану сперматозоида. Одговарајућим процедурама (прања сперме) у припреми сперматозоида за *IVF*, могуће је одстранити *HCV*, што значи да *HCV* инфекција није контраиндикација за *IVF*. Уколико је мушкарац *RNA HCV* позитиван, у припреми за *IVF* сперма се мора подвргнути одређеним селекционираним процедурама издвајања мобилних сперматозоида, чиме се у великој мери одстрањује и *HCV*. Мобилни сперматозоиди се деле у две порције. Једна половина се замрзне на -80°*C*. У другој половини се ради *PCR* детекција *RNA HCV*. Само ако је *RNA HCV* недетектабилна, смрзнути сперматозоиди се користе за оплодњу, тиме се минимализира ризик од вирусне контаминације.

Хепатитис Ц вирусна инфекција и трудноћа

Патогенеза *HCV* инфекције у трудноћи остаје непотпуно разјашњена. Током трудноће мајчин имунски систем мора истовремено развити толеранцију на плод (очеве алоантигене) и одржавати активни имунитет против *HCV* како би заштитио и мајку и дете од инфекције. Модулација имунитета мајке се разликује у различитим фазама трудноће.

Акутни хепатитис Ц у трудноћи се изузетно ретко виђа. У литератури се наилази само на појединачне приказе случајева акутног хепатитиса Ц који су имали клинички ток као и код негравидних жена. Хронични хепатитис Ц је у трудноћи најчешће асимптоматски, открива се случајно у оквиру биохемијских анализа узетих у току трудноће. Рутински скрининг трудница на анти-*HCV* се за сада не ради. Међутим, пораст *HCV* инфекције међу младим одраслим особама, укључујући жене у герминативној доби, указује на значај универзалног скрининга [5]. Индикације за лечење *CHC* у току трудноће су изузетно ретке, трудноћа најчешће нема негативан утицај на *CHC*. Али, ако се *CHC* јави са екстрахепатичним манифестацијама попут криоглобулинемије, васкулитиса, гломерулонефритиса или тироидитиса, гравидитет може битно утицати на погоршање преегсистирајуће болести. Познавање *HCV* статуса труднице у многим случајевима може утицати на промену избора инвазивних дијагностичких процедура и смањити ризик трансмисије инфекције на дете.

Утицај трудноће на хронични хепатитис Ц

У току *HCV* инфекције хепатоцелуларно оштећење је већим делом имунопосредовано те се због модулираног имунског одговора у трудноћи, посебно у другом и трећем триместру, ниво аланин аминотрансферазе у серуму смањује а виремија расте. Да ли се непосредно после порођаја, при поновном успостављању адекватног имунског одговора (у фази високе виремије) јавља прогресија болести, за сада се не зна тачно. Рађене су мање студије које имају опречне резултате [6, 7].

Утицај *HCV* инфекције на ток и исход трудноће

Трудноћа код жена са *CHC* без цирозе најчешће пролази без компликација, али понекад *HCV* инфекција може неповољно утицати на здравље мајке, исход трудноће и на новорођенче. Као и код хроничног хепатитиса Б, труднице са *CHC* имају повећан ризик за дијабетес, посебно жене са већом телесном тежином у току гравидитета. Интрахепатична холестаза у трудноћи је двадесет пута чешћа код трудница са *CHC*. Чешћи су спонтани побачаји због смрти плода у првим месецима трудноће. Код гравидних жена са хроничном *HCV* инфекцијом учесталија је превремена руптура водењака. Поређењем деце *HCV* негативних мајки са децом *HCV* позитивних уочено је да се деца *HCV* позитивних рађају са мањом гестацијском старости, имају мању телесну тежину на рођењу, мањи *Apgar* скор, чешћу потребу за механичком вентилацијом плућа и чешће се смештају у јединице интензивног лечења [3, 8, 9].

Препоруке за лечење *HCV* инфекције у трудноћи

За сада још нема довољно великих клиничких студија о безбедности лекова из групе *DAA* (енгл. *Direct Acting Agents*) у трудноћи. У појединачним случајевима успешно је примењен софосбувир сам или у фиксној комбинацији са ледипасвиром [10, 11]. Подаци за безбедносни профил пангенотипских лекова у трудноћи нису доступни. Рибавирин је контраиндикован код оба пола шест месеци пре зачећа и у току трудноће због добро познатог тератогеног дејства. Код жена које остају трудне у току терапије *DAA*, терапија се може наставити уз претходну процену ризика и користи терапије [12, 13].

Вертикална трансмисија *HCV*

Преваленција деце са *CHC* је значајно мања у односу на одрасле. Процењује се да у свету има 3,5 до 5 милиона деце са *CHC* [14]. Највећи ризик за *HCV* инфекцију деце је вертикална трансмисија вируса. Трансмисија *HCV* од мајке на дете се догађа у око 5%. Трансмисија је чешћа код мајки

са *HIV* коинфекцијом или високом виремијом (>6 *log10 IU/mL*), креће се до 25% [15].

Инфекција може настати у току трудноће (интраутерино), или пак перинатално и постнатално. Интраутерина инфекција плода је екстремно ретка. Како и у ком моменту трудноће долази до инфекције плода за сада се не зна, али највероватније је да се трансмисија одиграва преко плаценте. Најчешћи пут трансмисије *HCV* је у току порођаја, у порођајним путевима где је дете у директном контакту са крвљу и гениталним секретима мајке. *RNA HCV* се доказује у цервикалном секрету 27% породиља са *HCV* инфекцијом. За разлику од *HBV* инфекције где се постнатална инфекција у контакту мајке и детета догађа код 40% деце у првих 18 месеци живота, постнатална *HCV* инфекција је изузетно ретка.

Ризик за вертикалну трансмисију *HCV*. Осим високе виремије (*HCV RNA* > 10^6 *kop/ml*) и коинфекције са *HIV*, трансмисија вируса зависи од самог вируса (*quasispeciesa*) тако да је код одређених вируса трансмисија могућа и код сасвим ниске виремије [16]. Ризик за пренос инфекције се повећава уколико се у серуму мајке, непосредно пред порођај, јави патолошка активност аланин аминотрансферазе >2 пута у односу на горњу границу референтне вредности. Губитак крви >500 грама у току порођаја повећава ризик за инфекцију новорођенчета. Трансмисија *HCV* је чешћа уколико је временски интервал од руптуре водењака до рођења детета дужи од 6 сати [17]. Пренос инфекције зависи од нивоа и типа антитела *HCV* у серуму мајке. Врста порођаја (вагинални или царски рез) не смањује значајно ризик за пренос *HCV* те се за сада царски рез не индикује у превенцији вертикалне трансмисије. Међутим, мишљења о смањењу ризика за трансмисију *HCV* начином порођаја су супростављена уколико мајка има коинфекцију *HCV/ HIV*. Ризик за трансмисију *HCV* и *HIV* се значајно смањује уколико се царски рез уради пре прскања водењака [18]. За сада то није потврђено у довољно великим рандомизираним студијама. И даље се воде дебате да ли пренаталне инвазивне дијагностичке процедуре (узимање хорионских ресица, амниоцентеза) повећавају ризик за трансмисију вируса. Студије на ограниченом броју трудница минимализују могућност трансмисије вируса амниоцентезом [19]. Инвазивни фетални мониторинзи повећавају ризик за трансмисију вируса, док је епизиотомија још увек предмет дебате [19, 20]. Ретке су, али могуће назокомијалне *HCV* инфекције новорођенчета. Особље породилишта и педијатар-неонатолог морају бити упознати са *HCV* статусом мајке.

Дојење и трансмисија вируса. *HCV* се доказује у колоструму и млеку у 15-50% *HCV* позитивних мајки, али у веома ниским концентрацијама, тако да се инфекција не може пренети дојењем. Према препорукама *CDC* (енгл. *Centers for Diseases Control and Prevention*) *HCV* инфекција није контраиндикација за дојење уколико су брадавице без рагада и улцерација.

Око 25% до 50% деце са вертикалном трансмисијом вируса спонтано губе *HCV RNA* до четврте године живота, мада се спонтана елиминација може јавити и касније током детињства [1, 14, 21].

Препоруке званичних водича за дијагностику, праћење и лечење оболелих са *HCV* инфекцијом налажу да се сва деца рођена од *HCV* позитивних мајки тестирају на антитела *HCV* после 18-тог месеца живота. Раније тестирање се не препоручује јер пасивно пренесена антитела мајке могу да перзистирају у серуму детета до 18-тог месеца. Децу која су анти-*HCV* позитивна после 18-тог месеца живота треба тестирати на *RNA HCV* после треће године живота како би се потврдила хронична *HCV* инфекција или спонтана елиминација вируса. Тестирање на присуство вирусних партикула у серуму детета се може радити раније, у првој години живота (почев од другог месеца старости), али оптимални термин тестирања за сада није утврђен. Значај раног тестирања *HCV RNA* се може размотрити уколико постоји забринутост да ли ће доћи до спонтаног ишчезавања вируса или уколико постоји потреба за раном дијагнозом хроничне болести јетре. Присутна *HCV RNA* током прве године живота у поузданој су корелацији са анти-*HCV* позитивношћу после 18-тог месеца живота [22]. Уколико се код детета са налазом *HCV RNA* у серуму потврди хронична *HCV* инфекција, иницијалном дијагностиком треба искључити друге узроке болести јетре, проценити тежину (стадијум) *CHC* и утврдити постојање евентуалних екстрахепатичних манифестација *HCV* инфекције, које су код деце изузетно ретке. Ултрасонографију абдомена и лабораторијске анализе (тромбоцити, билирубин, аминотрансферазе, албумин и протромбинско време) треба понављати сваких 6-12 месеци. Деца са *CHC* су најчешће без значајнијих клиничких манифестација: хепатомегалија се јавља у око 10%, трајна или повремена патолошка активност аминотрансфераза код 50% *HCV* позитивне деце [23]. Патолошка активност аминотрансферза најчешће није у корелацији са тежином болести јетре. Прогресија *CHC* је код деце и адолесцената спорија у поређењу са одраслим, али фиброза јетре временом напредује, и компликације се могу јавити током ране одрасле доби [14]. *HCV* позитивна цироза и примарни хепатоцелуларни карцином су ретки, али могући, посебно код деце са коморбидитетима (стеатоза јетре, леукозе, трансплантације ткива или органа) и следственом хепатотоксичном или имуносупресивном терапијом. За очекивати је да ће благовремена рана антивирусна терапија са *DAA* код деце са CHC значајно смањити појаву касних компликација *HCV* инфекције.

Антивирусна терапија код деце са *HCV* инфекцијом

Антивирусна терапија *HCV* инфекције је до сада била ограничена на узраст ≥12 година, али недавно је *FDA* (енгл. *US Food and Drug Administration*) одобрила примену *DAA* код деце ≥3 године и тиме омогућила промену ставова када започети лечење *CHC*. Могућност спонтане елиминације *HCV*, споро напредовање болести у детињству и адолесцентном периоду, одлагање цирозе и компликација цирозе за старију животну доб, и нежељена дејства терапије интерфероном код деце су биле главни разлог и оправдање за одлагање лечења. Данас, у ери терапијских режима без интерферона,

терапија *HCV* инфекције се саветује што раније по постављеној дијагнози. Рана куративна терапија са *DAA* током детињства засигурно смањује компликације *HCV* болести јетре и превенира пренос инфекције, што чини стуб стратегије Светске здравствене организације за елиминацију хепатитиса до 2030. године. Посебно треба истаћи да се излечењем хепатитиса Ц пре пубертета смањује број *HCV* позитивних мајки и могућност вертикалне трансмисије инфекције на дете. Универзални пренатални скрининг хепатитиса Ц, уколико буде у склопу смерница за *HCV* инфекцију, ће олакшати бољу идентификацију новорођене деце која су изложена ризику од вертикалне трансмисије и које треба тестирати на *HCV* [18].

Препоруке за лечење деце ≥ 3 године без цирозе или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*). Пангенотипски лек *glecaprevir* (300 *mg*)/*pibrentasvir* (120 *mg*) је за сада одобрен за узраст ≥12 година те се код млађе деце морају примењивати терапијски режими у односу на генотип *HCV*: за генотипове 1, 4, 5 и 6 препоруке су *ledipasvir/sofosbuvir* (дозирани у односу на телесну тежину) у трајању од 12 недеља; за генотип 2 и 3 *sofosbuvir* плус *ribavirin* (дозиран у односу на телесну тежину) у трајању од 12 недеља, код деце са компензованом цирозом лечење се продужава на 24 недеље [12].

Закључак

Велики број младих људи у герминативном добу има *HCV* инфекцију, самим тим преношење инфекције са мајке на дете је озбиљан здравствени проблем. У циљу превенције вертикалне трансмисије и даљег ширења инфекције никако не сме бити одустајање од потомства. *CHC* утиче на смањење фертилитета оба пола те се често прибегава вантелесној оплодњи. *IVF* није контраиндикована уколико су један или пак оба пола *HCV* позитивна. Инвазивне процедуре у току трудноће треба избегавати, мада не постоје докази да се инфекција преноси амниоцентезом. Висока виремија мајке носи ризик за перинатални пренос вируса. Труднице се за сада не лече антивирусном терапијом, али први резултати студија појединих медикамената из групе *DAA* на анималним моделима и појединачних студија на мањем броју гравидних жена указују да је лечење безбедно за мајку и дете. Начин порођаја и дојење немају утицаја на трансмисију вируса, док инвазивни фетални мониторинзи повећавају ризик за трансмисију вируса .

Најадекватнија мера превенције вертикалне трансмисије је лечење *HCV* инфекције пре гравидитета.

Литература

1. Arshad M, El-Kamary SS, Jhaveri R. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the-newborn period-are they opportunities for treatment? J Viral Hepat 2011;18:229–36.
2. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011;17: 107–15.
3. Karamolahi S, Salman Yazdi R, Zangeneh M, Jamshidi Makiani M, Farhoodi B, Sedighi

Gilani MA. Impact of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection on sperm parameters of infertile men. Int J Reprod Biomed 2019;17:551–6.
4. Chaudhury Ch, Mee T, Chairez Ch, Laughlin M, Silk R, Gross Ch, et al. Testosterone in Men With Chronic Hepatitis C Infection and After Hepatitis C Viral Clearance. CID 2019;69:571–6.
5. Watts T, Stockman L, Martin J, Guilfoyle S, Vergeront JM. Increased risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus among Medicaid recipients - Wisconsin, 2011-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017;66 (42):1136–9.
6. Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, Bréchot C, Pol S. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case-control study. Lancet 2000;356:1328–9.
7. Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. BMJ 1998;317:437–41.
8. Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, Sandison TG, Phipps WT, Hawes SE. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort. Am J Obstet Gynecol 2008;199:38.e1–9.
9. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, Upala S, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2017;41:39–45.
10. Chappell CA, Krans EE, Bunge K, et al. A phase 1 study of ledipasvir/sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus [abstract 87]. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA; 2019
11. Yattoo GN. Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during pregnancy [Abstract]. Hepatol Int 2018;12(Suppl. 2):S292–S293.
12. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Available at: https://www.hcvguidelines.orgexternal icon Accessed June 17, 2020
13. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018;69:461–511.
14. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:477–87.
15. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2014;59(6):765–73.
16. Gerotto M, Resti M, Dal Pero F, Migliorato I, Alberti A, Bortolotti F. Evolution of hepatitis C virus quasispecies in children with chronic hepatitis C. Infection 2006;34:62–5
17. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. J Infect Dis 2005;192:1880–9.
18. Hughes BL, Page ChM, Kuller JA, Society for Maternal-Fetal Medicine. HCV in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2017;43:B2–B12.
19. Gagnon A, Davies G, Wilson RD, et al. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiencyvirus infections. J Obstet Gynaecol Can 2014;36:648–53.
20. Garcia-Tejedor A, Maiques-Montesinos V, Diago-Almela VJ, et al. Risk factors for vertical transmission of hepatitis C virus: a single center experience with 710 HCV-infected mothers. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;194:173–7.
21. Indolfi G, Mangone G, Bartolini E, Moriondo M, Azzari C, Resti M. Hepatitis C viraemia after apparent spontaneous clearance in a vertically infected child. Lancet 2016;387:1967–8.
22. Honegger JR, Crim L, Gowda C, Sanchez PJ. Polymerase chain reaction (PCR) for detection of vertically acquired hepatitis C virus (HCV) infection in early infancy [Abstract 2215]. Open Forum Infect Dis 2018;5(Suppl. 1):S654
23. Rerksuppaphol S, Hardikar W, Dore GJ. Long-term outcome of vertically acquired and post-transfusion hepatitis C infection in children. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:1357–62.

HEPATITIS C VIRUS INFECTION, PREGNANCY, TRANSMISSION OF THE VIRUS FROM MOTHER TO CHILD AND TREATMENT

Milotka Fabri[1,2,3], Maja Ružić[1,2], Dunja Jakovljević[3]

[1] University Business Academy in Novi Sad
[2] Clinic for Infectious Diseases, Clinical Centre Vojvodina, Novi Sad
[3]Faculty of Pharmacy Novi Sad, University Business Academy in Novi Sad
[4]Department of Infectious Diseases, School of Medicine, University of Novi Sad, Serbia

There is an increasing number of patients with hepatitis C in prenatal population worldwide. Hepatitis C virus infection reduces fertility in both women and men. Women with HCV infection lose ovarian function earlier, and thus the ability to conceive. Premature menopause caused by HCV infection leads to numerous complications related to decreased estrogen secretion, one of the more significant being the progression of menopausal liver fibrosis. In male, HCV affects decrease sperm quality. In vivo, but also in vitro conceptions are more difficult. Pregnant women with chronic hepatitis C are at risk for diabetes mellitus, intrahepatic cholestasis in pregnancy, eclampsia, miscarriage due to fetal death, and worsening of postpartum liver disease. Newborns of mother with chronic hepatitis C are more often premature, with lower birth weight, or need mechanical lung ventilation after birth. HCV is transmitted from mother to child. The greatest risk of HCV transmission is during perinatal period in direct contact of the newborn with the mother's blood. 25-50% of children with vertical transmission of the virus remain carriers of HCV, develop chronic hepatitis C after the age of 30, and liver cirrhosis. Hepatitis C is a curable disease today. Fertility problems related to HCV are solved by eliminating the virus. Direct-acting antiviral drugs have not shown teratogenic properties in animals, and studies on the safety profile of these drugs on pregnancy and newborns are ongoing. Treatment of children with HCV infection can be started at the age of three, which prevents the development of rare but possible chronic hepatitis in children and adolescents, liver cirrhosis and complications of cirrhosis in adults.

Keywords: hepatitis C virus infection, fertility, pregnancy, vertical HCV transmission, treatment

Проф. др Милотка Фабри
Фармацеутски факултет Нови Сад
Трг младенаца бр 5
21000 Нови Сад
fabri@eunet.rs

НАША ИСКУСТВА У ЛЕЧЕЊУ ХРОНИЧНОГ ХЕПАТИТИСА Ц ЛЕКОВИМА СА ДИРЕКТНИМ АНТИВИРУСНИМ ДЕЈСТВОМ

Жељко Мијаиловић[1,2], Ивана Раковић[1,2], Маријана Анђић[3]

[1]Катедра за инфективне болести, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Србија
[2]Клиника за инфективне болести, Клинички центар Крагујевац, Србија
[3]Одсек за фармацију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Србија

Сажетак

Увод. Применом комбиноване терапије пегилованим интерфероном и рибавирином (ПР) постигнута је стопа стабилног вирусолошког одговора (СВО) од 50-80%, а нежељени ефекти терапије су били прилично чести – преко 80%. Висок проценат болесника који нису одговорили на стандардну терапију као и висок проценат болесника са нежељеним ефектима лечења, наметнули су потребу примене нових антивирусних лекова, директно делујућих антивирусних агенаса (ДАА). Тиме је значајно повећан проценат СВО (92-100%) и значајно редукован проценат нежељених ефеката.

Методе. Истраживање је обухватило 61 болесника, подељених у 2 групе: први, лечени о трошку РФЗО (18) и други, који су купили генеричке лекове (43). Терапија се сводила на примену неких од ДАА протокола, у трајању 12 до 24 недеље. Основни циљ испитивања је био да утврдимо демографске карактеристике испитаника, карактеристике саме ХЦВ инфекције, ефикасност и безбедност терапије а секундарни да утврдимо евентуално присуство фактора позитивне предикције за добијање СВО.

Резултати. У првој испитиваној групи, стабилан вирусолошки одговор је имало 6 испитаника (75%) а у другој 28 (93%). Сви нежељени ефекти (анемија) су били последица конкомитантне употребе рибавирина. Мали испитивани узорак био је основни разлог немогућности израде адекватне мултиваријантне логистичке регресионе анализе и издвајања независних фактора предикције.

Закључак. Нови терапијски протоколи (ДАА) обезбеђују знатно бољу ефикасност и безбедност у лечењу хроничног хепатитиса Ц. Неопходно је у држави Србији омогућити већи удео болесника који ће се лечити на овај начин, као и примењивати пангенотипске протоколе за лечење генотипова различитих од 1 и 4.

Кључне речи: хронични хепатитис Ц, савремена терапија

Увод

Инфекција хепатитис Ц вирусом (ХЦВ) представља глобални здравствени проблем и заузима значајно место према морбидитету и морталитету у хуманој медицини широм света. Процењује се да је овим вирусом хронично инфицирано преко 70 милиона људи широм света. Сваке године се региструје 2-5 милиона новоинфицираних [1].

Око 20-30% оболелих има прогресиван ток болести са озбиљним клиничким последицама. Међу свим узрочницима хроничне болести јетре тј. хроничног хепатитиса, ХЦВ је најчешћи и присутан је са учесталошћу од 25-50% [2]. Истовремено, ХЦВ је један од најзначајнијих фактора ризика за настанак хепатоцелуларног карцинома, који је по учесталости на петом месту међу свим малигнитетима код мушкараца и осмом међу женама [3]. На тај начин, доводећи до терминалне болести јетре са инсуфицијенцијом њене функције, ХЦВ је најчешћи узрок трансплантације јетре и око 40% болесника којима се обави трансплантација јетре је инфицирана овим вирусом [4].

Уназад више деценија, дошло је до значајне еволуције терапије хроничног хепатитиса Ц (ХХЦ). До пре неколико година златни стандард у лечењу ХХЦ је била примена комбиноване терапије пегилованим интерфероном и рибавирином (ПР). На овај начин, добијена стопа стабилног вирусолошког одговора (СВО) је износила 50-80%, зависно од генотипа, а нежељени ефекти терапије су били прилично чести − преко 80% [5,6]. Висок проценат болесника који нису одговорили на стандардну терапију као и висок проценат оних са нежељеним ефектима лечења, наметнули су потребу примене нових антивирусних лекова, директно делујућих антивирусних агенаса (ДАА). Тиме је значајно повећан проценат СВО (92-100%) и значајно редукован проценат нежељених ефеката. Постоји више терапијских протокола, тј. различитих комбинација протеазних и полимеразних инхибитора (софосбувир, ледипасвир, елбасвир, гразопревир, омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир), са или без примене рибавирина, у одговарајућим дозама, различитим начином примене и режимом апликације. Терапијски протоколи који се данас примењују, према препорукама Европског удружења за изучавање болести јетре (*The European Association for the Study of the Liver – EASL)*: глекапревир 100 *mg*/пибрентасвир 40 *mg* (*Maviret*®)*,* 3 таблете/дневно; софосбувир 400 *mg*/велпатасвир 100 *mg* (СОФ/ВЕЛ) (*Epclusa*®)*,* 1 таблета

дневно; софосбувир 400 *mg*/ледипасвир 90 *mg* (СОФ/ЛДВ) (*Harvoni*®), 1 таблета/дневно; гразопревир 100 *mg*/елбасвир (ГРЗ/ЕЛБ) (*Zepatier* ®), 1 таблета/дневно; омбитасвир 12,5 *mg*/паритапревир 75 *mg*/ритонавир 50 *mg* (*Viekiraks*®) + Дасабувир 250 *mg* (*Eksviera*®) (ОБВ/ПТВ/р/ДСВ)(3Д), 4 таблете/дневно. Терапија траје, зависно од протокола, 8-24 недеља [7]. У Републици Србији нови терапијски протоколи су почели рутински да се примењују од краја 2017 године и то: СОФ/ЛДВ, ГРЗ/ЕЛБ и 3Д протоколи. Оно што је интересантно, је да се у нашој земљи интензивно користе и генерички лекови и то СОФ/ВЕЛ (*Velasof®)* и СОФ/ЛДВ (*Ledifos*®). Наиме, ради се о протоколима које болесници сами обезбеђују, који, на жалост, нису подвргнути систему контроле и који нису званично регистровани. Ради се о вишеструко јефтинијим терапијским протоколима. На годишњем нивоу, број болесника који се лече о трошку Републичког фонда за здравствено осигурање (РФЗО) је око 60 а број оних који се лече генеричким лековима и неколико стотина.

Циљеви истраживања су били:

1. Одредити демографске, епидемиолошке и вирусолошке карактеристике хроничне ХЦВ инфекције,
2. Утврдити ефикасност примењене терапије, кроз постизање стабилног вирусолошког одговора као жељеног терапијског исхода, као и њену безбедност.
3. Евентуално утврдити постојање предикторних фактора за настанак стабилног вирусолошког одговора.

Болесници и методе

Студија је ретроспективно испитивање и проспективно праћење болесника. Истраживање је спроведено у Инфективној клиници Клиничког центра у Крагујевцу. Студијом су обухваћени сви болесници који су на овој клиници лечени од хроничног хепатитиса Ц применом ДАА у периоду од 2017. године. Демографски и клинички подаци болесника су пажљиво екстраховани из њихових историја. Сви, у студију укључени болесници, су лечени неким од претходно наведених терапијских протокола. Протокол студије је одобрио Етички одбор Клиничког центра у Крагујевцу. Подаци су прикупљени на основу тзв. „згодног“ узорка, односно подаци су прикупљени од свих болесника који су лечени у датом периоду, а који су испунили критеријуме за укључивање. У студију су укључени сви болесници старији од 18 година са дијагнозом хроничног ХЦВ, која је потврђена детектабилним анти-ХЦВ антителима (*ELISA, Western blot*) и детектабилном ХЦВ РНК у серуму (*Real Time, PCR cobas® HCV Test*) са осетљивошћу >12 *IU/ml*. Генотип ХЦВ је одређиван помоћу *cobas® HCV GT 4800 System*. Стадијум болести је код већине болесника одређиван биопсијом јетре и степеновањем по *Knodell* скору, а у извесног броја

испитаника и транзиентном еластографијом (*FibroScan® Echosens 502 touch*). Сви болесници су примали неки од терапијских протокола: СОФ/ЛДВ /490 *mg/1* таблета/дневно или ЕБВ/ГЗР/150 *mg/1* таблета/дневно или ОБВ/ ПТВ/р+ДСВ /387,5 *mg*/4 таблете/дневно са или без примене рибавирина (800 - 1200 *mg* дневно у зависности од телесне тежине пацијената, орално). Терапија је спровођена 12-24 недеља. Један од најважнијих критеријума за укључивање био је завршен период праћења пацијената (3 месеца од завршетка терапије), када смо болесницима одређивали присуство ХЦВ РНК у серуму. Такође, да би болесници били укључени у истраживање морали су да имају потпуну медицинску документацију. У испитивање нису укључени пацијенти са непотпуном документацијом у здравственом картону, млађи од 18 година, као ни они који нису завршили период праћења. Истраживање је обухватило 61 болесника, подељених у 2 групе: прву су чинили болесници лечени о трошку РФЗО (18) и другу они који су купили генеричке лекове (43).

Статистичка обрада података. За статистичку анализу добијених података коришћен је програмски пакет *SPSS* за *Windows* (верзија 20.0.) Централна тенденција, варијабилност и учесталост анализирани су према врсти прикупљених података, разврстаним по групама које су формиране. Униваријантна бинарна логистичка регресија истраживала је индивидуални утицај независних променљивих на бинарно зависну променљиву СВО, после три месеца терапије. Мултиваријантна бинарна регресиона анализа истраживала је ефекат независних предиктора (модел 1) који су показали да је униваријантна анализа остварила значајан утицај на зависну променљиву СВО (да/не) после 3 месеца терапије. Статистичка значајност одређивана је на нивоу $p < 0,05$.

Резултати и дискусија

Карактеристике испитаника приказане су у табели 1. То се пре свега односи на демографске карактеристике, факторе ризика, стадијум болести, генотип вируса, претходну примену терапије, као и исход лечења.

Просечна старост болесника који су се лечили о трошку РФЗО (прва група) износила је 57,11±9,56, а оних који су се лечили генеричким лековима (друга група) 47,58±12,67 година. У првој групи испитаника, највише је било оних у интервалу 60-69 година, а у другој групи у интервалу 40-49 година. *Kowdley* и сар. [8] у својој мета-анализи наводе мушки пол као независни предикторни фактор настанка релапса након осмонедељног лечења СОФ/ЛДВ, наивних пацијената са генотипом 1а.

У првој групи болесника (РФЗО) најзначајнији фактор ризика за настанак ХЦВ инфекције била је трансфузија крви код 6 болесника (33%) а факторе ризика није наводило 7 болесника (39%). У другој групи (генерика) најзначајнији фактор ризика је била интравенска злоупотреба психоактивних супстанци – 9 болесника (21%), док је без фактора ризика било 28 болесника (66%).

Табела 1. Карактеристике испитаника

		РФЗО *N*=18	ГЕНЕРИКА *N*=43	*Sig.* *p*<0,05
Године		57,11±9,56	47,58±12,67	0,006*
Пол	Мушки	10/18 (55,56%)	26/43 (60,50%)	0,00*
	Женски	8/18 (44,44%)	17/43 (39,50%)	0,00*
Генотип	1	1/18 (5,56%)	9/43 (20,93%)	0,00*
	1а	8/18 (44,44%)	17/43 (39,53%)	0,117
	1б	9/18 (50%)	6/43 (13,95%)	0,00*
	2		2/43 (4,65%)	-
	3		2/43 (4,65%)	-
	4		1/43 (2,33%)	-
	1а и 3		1/43 (2,33%)	-
	Непознат		5/43 (11,63%)	-
Степен фиброзе	*Fibroscan, KPa*	24,74 ±11,96	9,34KPa±7,02	0,016*
	$Ф_0$		7/43 (16,28%)	-
	$Ф_1$		10/43 (23,26%)	-
	$Ф_2$		2/43 (4,65%)	-
	$Ф_3$		4/43 (9,30%)	-
	$Ф_4$	18/18 (100%)	8/43 (18,60%)	0,00*
	Непознат		12/43 (27,91%)	-
Виремија (*IU/ml*)	*Min*	110 000	2 930	-
	Max	24 000 000	10 854 000	-
	Средња вредност	4,666,938±7387975,784	1,551,640± 2461781	0,01*
Фактори ризика	ИВУ ПАС	3/18 (16,67%)	9/43 (20,93%)	1,00
	Трансфузија	6/18 (33,33%)	4/43 (9,30%)	1,00
	Хемодијализа	2/18 (11,11%)	1/43 (2,33%)	1,00
	Тетоважа	-	1/43 (2,33%)	-
	Непознато	7/18 (38,89%)	28/43 (65,11%)	1,00
Тип протокола	СОФ/ЛДВ	5/18 (27,8%)	13/43 (30,2%)	
	ЕБВ/ГЗР	6/18 (33,3%)		-
	ОБВ/ПТВ/р+ДСВ	7/18 (38,9%)		-
	СОФ/ВЕЛ		30/43 (69,8%)	-
СВО	Да	6/8 (75%)	28/30(93,33%)	0,00
	Не	2/8 (25%)	2/30 (6, 67%)	0,12
Претходна терапија	Без терапије	18/18 (100%)	15/43 (34,9%)	0,01*
	Релапс		5/43 (11,6%)	-
	Нелечени		23/43 (53,5%)	-
Период праћења		10/18 (55,5%)	13/43 (30,2%)	

Сви болесници, лечени о трошку РФЗО су били носиоци генотипа 1 и то: генотип 1а – 8 болесника (44%), генотип 1б – 9 болесника (50%) и генотип 1 – 1 болесник (6%). У групи болесника лечених генеричким лековима расподела генотипа је била хетерогенија: генотип 1 – 9 болесника (21%), генотип 1а – 17 болесника (40%), генотип 1б – 6 болесника (14%), генотип 2 – 2 болесника (5%), генотип 3 – 2 болесника (5%), генотип 4 – 1 болесник (2%), мешовити генотип (1а/3) -1 болесник (2%), непознати генотип – 5 болесника (12%). Интересантно је, да је у другој групи испитаника, било и оних који нису желели даураде генотипизацију, с обзиром да су желели да употребљавају пангенотипски лек.

Најнижа вредност виремије у првој испитиваној групи износила је 110.000 *IU/ml*, највиша 24.000.000 *IU/ml*, са просечном вредношћу 4,666,938±7387975.784 *IU/ml*. У другој испитиваној групи најнижа виремија је износила 2.930 *IU/m*l, највиша 10.840.000 *IU/ml* а просечна вредност 1,551,640± 2461781 *IU/ml*. Дакле, значајно више вредности виремије у првој испитиваној групи.

У првој испитиваној групи сви болесници (100%) су имали стадијум цирозе јетре, која је потврђена високим вредностима на транзиентној еластографији. Просечна вредност је износила 27,74±11,96 *KPa*, и упућивала је на изразито узнапредовалу болест јетре. У другој групи без фиброзе је било 7 болесника (16%), са лаком фиброзом 10 болесника (23%), са умереном фиброзом 2 (5%), са тешком фиброзом 4 болесника (9%) и са цирозом јетре 8 болесника (19%). Чак 12 болесника (28%) није имало верификовани стадијум болести јетре, с обзиром да су имали компензовану болест јетре, да раније нису лечени стандардном терапијом и да су били мотивисани да, пре свега, користе генерички лек (Графикон 1).

Графикон 1. Расподела испитаника лечених генеричким лековима према стадијуму болести

У првој групи испитаника сви су били раније неуспешно лечени стандардном ПР терапијом (нул респондери)(100%). У другој групи, 15 болесника (35%) су били нул респондери, 5 (12%) релапсери а 23 (53%) раније нису лечени, тзв. наивни болесници. Бројне су студије, које су приказале боље терапијске резултате код претходно нелечених у односу на претходно неуспешно лечене пацијенте [9-15].

У првој групи болесника 5 (28%) је лечено СОФ/ЛДВ, 6 болесника (33%) је лечено ЕБВ/ГЗР, а 7 болесника а (39%) ОБВ/ПТВ/р/ДСВ. У другој групи болесника 13 (30%) је лечено СОФ/ЛДВ а 30 болесника (70%) СОФ/ВЕЛ.

Стабилан вирусолошки одговор је у првој групи постигнут код 6 (75%) а у другој групи код 28 (93%) болесника. Нул респондера је било 2 (25%) у првој групи, односно 2 (7%) у другој групи испитаника. То су болесници који су након завршеног периода праћења од 12 недеља остали позитивни на ПЦР тестирању. Код свих болесника који нису одговорили на ДАА терапију радило се о изузетно тешким болесницима, са стадијумом компензоване цирозе јетре и знацима манифестне портне хипертензије. Један од болесника прве групе (РФЗО) чак је претходно неуспешно лечен и тројном терапијом ПР + боцепревир. Само један од болесника друге групе (генерика) претходно није лечен. Код ових болесника нисмо били у могућности да урадимо тест резистенције тј. утврдимо постојање „са резистенцијом удружене супституције“ (*RASs*) у *NS5A* регији [16]. Сасвим је сигурно да се ради о врло ефикасним терапијским режимима који обезбеђују значајно већи СВО у односу на стандардну терапију болесника [17]. Са друге стране само 5 болесника (13%) је имало анемију лакшег степена због примене конкомитантног лека, рибавирина. Ниједан од болесника, који нису добијали рибавирин, није имао било какве друге нежељене реакције. Дакле, и у једној и у другој групи болесника постигли смо високе стопе СВО (посебно у групи са генеричким лековима), а са друге стране радило се о веома безбедним терапијским протоколима.

Мултиваријантном логистичком регресијом нису се издвојили независни фактори предикције који би могли да утичу на крајњи циљ тј. стабилни вирусолошки одговор

Оно што представља основну мањкавост нашег рада је мали узорак испитаника и значајан пул пацијената у периоду праћења. То је условило немогућност било каквог валидног поређења и закључивања, те сходно томе и остваривање трећег циља у нашем раду, тј. издвајања предикторних фактора за настанак СВО.

Закључак

Примена ДАА протокола представља несумњиви напредак у лечењу болесника са хроничним хепатитисом Ц у нашој држави. То се односи како на ефикасност, тако и на безбедност примењене терапије. Међутим, у нашој земљи, овај вид лечења је сведен само на мали број пацијената (око 60 болесника годишње) који се лече о трошку РФЗО, са врло

нереалним критеријумима за њихово укључивање. Наиме, ради се о најтежим, претходно неуспешно леченим (ПР) пацијентима, у стадијуму тешке цирозе јетре и/или са присутним другим, тешким екстрахепатичким манифестацијама, терминалном бубрежном слабошћу и сл. То је резултирало куповином генеричких лекова из земаља средњег и далеког Истока, који нису регистровани у нашој држави и који не пролазе било какве процедуре контроле квалитета.

Литература

1. Shiffman R, Gunn N. Impact of hepatitis C therapy on metabolism and public health. Liver Int 2017;37(suppl.1):13–8.
2. Saeed U, Waheed Y, Ashraf M. Hepatitis B and hepatitis C viruses: a review of viral genomes, viral induced host immune responses, genotypic distributions and worldwide epidemiology. Asian Pac J Trop Dis 2014;2 (4):88–96.
3. Castello G, Scala S, Palmieri G, et al. HCV-related hepatocellular carcinoma: From chronic inflammation to cancer. Clin Immunol 2010;134(3):237–50.
4. Verna EC, Brown RS. Hepatitis C virus and liver transplantation. Clin Liver Dis 2006;10(4):919−40.
5. Zeuzem S, Berg T, Moeller B. Expert opinion on the Treatment of Patients with Chronic Hepatitis C. J Vir Hepat 2009;16 (2):75–90.
6. Delić D, Mitrović N, Popović N, Urošević A, Pešić I, Simonović J, et al. Kombinovana antivirusno-imunomodulatorna terapija: primena pegilovanog interferona alfa-2a I ribavirina kod bolesnika s hroničnim hepatitisom C. Srp Arh Celok Lek 2012;140 (9-10):612–8.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2108;69(2):461–511.
8. Kowdley KV, Sundaram V, Jeon C, Qureshi K, Latt NL, Sahota AK, et al. 8 weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. Hepatology 2017;65:1094–103.
9. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1889–98.
10. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1483–93.
11. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. Ann Intern Med 2015;163:1–13.
12. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. Gastroenterology 2017;152:164–75, e164.
13. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. N Engl J Med 2015;373:2599–607.
14. Tsai N, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Flamm S, Kowdley K, et al. Utilization of DAA therapies ledipasvir/sofosbuvir and sofosbuvir/velpatasvir in patients with genotype 1 HCV: real-world experience from the TRIO network. J Hepatol 2017;66:S726.
15. Landis CS, Sulkowski MS, Reau N, Lutchman GA, Vainorius M, Welzel TM, et al. Safety and efficacy of velpatasvir and sofosbuvir-based regimens for the treatment of HCV genotype 1–6: results of the HCVTARGET study. Hepatology 2017;66:587A.
16. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. Gastroenterology 2016;151:70–86.
17. Mijailović Ž, Čanović P, Baskić D, Vuković V, Petrović S, Gavrilović J, Gajović O, Nešić Lj, Živić J. Our experience in treating patients with chronic hepatitis C, IV congress of Ser-

bian Infectologists, Kopaonik, 5-8 October 2017, Book of abstracts, ISBN 978-86-81048-00-9, p. 31.

Списак скраћеница

ДАА - директно-делујући антивирусни агенси
СВО - стабилан вирусолошки одговор
ХЦВ - хепатитис Ц вирус
РНК - рибонуклеинска киселина
ПЦР - реакција ланчане полимеризације
СОФ - софосбувир
ЛДВ - ледипасвир
ВЕЛ - велпатасвир
ОБВ - омбитасвир
ПТВ - паритапревир
р - ритонавир
ДСВ - дасабувир
ПР - пегиловани интерферон, рибавирин

OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C WITH DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS

Željko Mijailović[1,2], Ivana Raković[1,2], Marijana Andjić[3]

[1]Department of Infectious Diseases, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia
[2]Clinic for Infectious Diseases, Clinical Centre Kragujevac, Serbia
[3]Department of Pharmacy, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia

Introduction. The use of combination therapy-pegilated interferon and ribavirin (PR) achieved a sustained virological response (SVR) from 50-80%, and adverse effects of therapy were quit common-over 80%. High percentage of patients who did not responded to standard therapy as well as a high percentage of patients with treatment adverse effects imposed the need for new antiviral drugs, direct-acting antiviral agents (DAA). This significantly increased the percentage of SVR (92-100%) and significantly reduced the percentage of adverse effects.

Methods. The study included 61 patients, divided into two groups: treated at the expense of Republican Health Insurance Fund (RHIF) (18) and the second, who bought generic drugs (43). Therapy included some of the DAA protocols, in duration from 12 to 24 weeks. Primary endpoint of the study was to determine the demographic characteristics of patients, characteristics of HCV infection, efficiency and safety of therapy and secondary to determine the possible presence of factors of positive prediction for obtaining SVO.

Results. In the first study group, 6 patients (75%) had SVR and in second 28 (93%). All side effects (anemia) were due to concomitant use of ribavirin. It was not possible to analyze multivariate logistic regression analysis and predictors of SVR due to a small test sample.

Conclusion. New therapeutic protocols (DAA) provided significantly better efficiency and safety in the treatment of chronic hepatitis C. In Serbia, it is necessary to enable a greater proportion of patients who will be treated with DAAs, as well as to apply pangenotipic protocols for the treatment of genotypes other than 1 and 4.

Keywords: chronic hepatitis C, actual therapy

Проф. др Жељко Мијаиловић
Факултет медицинских наука, Крагујевац
Светозара Марковића 69
34000 Крагујевац
drmijailovic70@gmail.com

ИСКУСТВА КЛИНИЧКОГ ЦЕНТРА ВОЈВОДИНЕ У ЛЕЧЕЊУ ХЕПАТИТИС Ц ВИРУСНЕ ИНФЕКЦИЈЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ ЈЕТРЕ

Маја Ружић[1,2], Марта Побор[1], Зоран Милошевић[2,3], Милотка Фабри[4]

[1]Клиника за инфективне болести, Клинички центар Војводине
[2]Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет
[3]Клиника за абдоминалну, ендокрину и трансплантациону хирургију, Клинички центар Војводине
[4]Фармацеутски факултет Нови Сад, Универзитет Привредна академија у Новом Саду

Сажетак

Од момента открића вируса почетком ‘90-тих година, кроз наредне четири деценије, хепатитис Ц вирусна инфекција (*HCV*) је била водећи узрок трансплантације јетре у свету. Центар за трансплантацију јетре Клиничког центра Војводине започео је са радом на Видовдан, 28. 6. 2008. године кадаверичном трансплантанцијом јетре болесници са *HCV* цирозом јетре и хепатоцелуларним карциномом (*HCC)*. До сада је на листи чекања за трансплантацију јетре у Клиничком центру Војводине било 99 болесника, од којих је 36 (36%) оболелих имало *HCV* инфекцију: 18 болесника је трансплантирано (3 болесника са *HCC*), 13 је преминуло чекајући трансплантацију, 4 болесника су искључена са листе због побољшања, а 2 болесника још увек чекају на нови орган. Од укупно 40 трансплантираних 43% чине болесници са *HCV* инфекцијом. Преживљавање свих трансплантираних болесника износи 68,2%. Већина трансплантација је урађена у периоду када терапија лековима из групе директно делујућих агенса (*DAA*) није била доступна, реинфекција графта је била очекивана, а самим тим и већа смртност - 33,3% наспрам 22,8% умрлих међу трансплантиранима због других индикација. Од укупно 14 (77,7%) болесника који су преживели први месец после трансплантације, код два болесника (14,2%) ре-инфекција графта је протекла под клиничком сликом фиброзирајућег холестазног хепатитиса, док је рекурентни хронични хепатитис (*CHC*) дијагностикован код преосталих 11 болесника

(61,2%). Два болесника са рекурентним *CHC* лечена су *PegIFN alfa-2b* и рибавирином унутар годину дана од трансплантације јетре, постигнут је стабилан вирусолошки одговор (*SVR*) и они су стабилни. Код 3 од 11 (27,3%) болесника се развија декомпензована цироза јетре и умиру унутар наредних 7 година под сликом терминалне инсуфицијенције јетре (*ESLD*). У ери *DAA* терапије лечили смо 6 болесника са рекурентним *CHC* и сви су постигли *SVR.* Три болесника су преминула, један због декомпензоване цирозе јетре узроковане конкомитантном примарном билијарном цирозом, а два због развоја малигнитета.

Кључне речи: трансплантација јетре, хепатитис Ц, директно дејствујући антивирусни лекови

Хепатитис Ц вирусна (*HCV*) инфекција је системско, генерализовано обољење са доминацијом инфламаторног процеса у јетри. У 80% случајева *HCV* инфекције развија се хронични хепатитис (*CHC*), који код 20 % болесника прогредира у цирозу јетре, на чијој основи код 10% болесника долази до развоја примарног хепатоцелуларног карцинома (*HCC*) [1]. Од момента откриће вируса почетком ‘90-тих година, кроз наредне четири деценије, *HCV* инфекција је била водећи узрок трансплантације јетре у свету [2]. Откривањем високо ефикасних лекова из групе директно делујућих агенса (*DAA*) на листи чекања за трансплантацију јетре је дошло до значајног смањења броја оболелих код којих је терминална инсуфицијенција јетре (*ESLD*) (60%) или *HCC* (41%) узрокован *HCV*. Увођењем у терапијске протоколе *DAA* у Европи се годишње „уштеди“ до 600 органа, шта више, повећава се број расположивих кадаверичних органа с обзиром да оболели од хроничне *HCV* инфекције могу бити донори органа и ткива [3].

Хепатитис Ц вирусна инфекција у Војводини

HCV инфекција тиња у хуманој популацији у облику „тихе“ епидемије, са процењеном укупном преваленцијом од 1,8% [4]. Преваленција *HCV* инфекције је различита у појединим регионима света и одређена је социјално-економским условима, односно зависи од сигурности здравственог система у погледу превенције јатрогене трансмисије и спровођења образовних програма превенције сексуално и крвно трансмисивних болести [5]. Преваленција у Р. Србији износи око 1 до 2% и приближна је земљама из окружења (Бугарска, 1,4%, Румунија 4,9%, Мађарска 0,75%) [6]. Током друге половине 20-тог века трансмисија *HCV* инфекције је доминантно била путем заражених продуката крви и крвних деривата. У популацији интравенских зависника епидемија *HCV* инфекције на овим просторима почиње уласком у 21. век. У бази података Клинике за инфективне болести Клиничког центра Војводине (КЦВ) укупан број оболелих од *HCV* инфекције износи око 1800, што наравно не осликава праву инциденцију

HCV у Војводини, већ указује на проблеме благовременог откривања и дијагностике ове „неме“ инфекције [7]. Уколико се анализира структура оболелих и удео лечених, јасно је да на територији Војводине не можемо бити задовољни доступношћу терапије, како у ери терапије интерфероном (*IFN*), тако ни данас, у ери *DAA* терапије. Удео болесника са цирозом јетре, у укупном броју *HCV* инфицираних регистрованих у Клиници за инфективне болести КЦВ је око 20%. Ова група оболелих у ери *IFN* терапије није или је ретко могла бити лечена, уз веома низак постотак постигнутог стабилног вирусолошког одговора (*SVR*) (30%) [8]. Последично због *HCV* инфекције, инциденција *CHC* је незадрживо расла. На нашем узорку од укупно регистрованих (1800), *CHC* је потврђен код 58 болесника (3%) [9].

Центар за трансплантацију јетре Клиничког центра Војводине

Центар за трансплантацију јетре КЦВ започео је са радом на Видовдан, 28. 6. 2008. године кадаверичном трансплантанцијом јетре болесници са HCV цирозом јетре и *HCC*. До сада је на листи чекања за трансплантацију јетре у КЦВ било 99 болесника. У основи *ESLD HCV* инфекција је нађена код 36 (36%): 18 болесника је трансплантирано (3 болесника са *HCC*), 13 је преминуло чекајући трансплантацију, 4 болесника су искључена са листе због побољшања, а 2 болесника још увек чекају на нови орган. У групи оболелих са хроничном хепатитис Б инфекцијом (*CHB*) побољшање јетрене функције је такође регистровано као један од разлога да болесник буде „скинут“ (*drop out*) са листе чекања за трансплантацију, док је код болесника са не-вирусном етиологијом *ESLD* смртни исход био једини разлог „скидања са листе“.

Ефекат директно делујућих антивирусних лекова на трансплантацију јетре

Напредак молекуларне биологије омогућио је потпуно разумевање животног циклуса и молекуларне структуре *HCV*. У последњих 10-так година развијена је разноврсна палета *DAA* лекова, супстанци које делују на специфичне неструктурне протеине *HCV* доводећи до прекида на различитим нивоима животног циклуса вируса: *NS3/4A* инхибитори протеаза (*PIs*), *NS5B* инхибитори нуклеозид полимераза (*NPIs*), *NS5B* инхибитори не-нуклеозид полимераза (*NNPIs*), и *NS5A* инхибитори . Принцип савремених терапијских режима *CHC* је комбинација две или три групе лекова којима се постиже максимални ефекат на супресију вирусне репликације, уз минимални развој резистенције. Највећу добробит од увођења терапијских протокола без интерферона имају болесници са узнапредовалом фиброзом (*“bridging”* фиброзом и цирозом). Иако имају нешто нижу стопу *SVR* у односу на оболеле са мањим степеном фиброзе, лечење ове групе болесника је довело до тектонских поремећаја на листама за трансплантацију јетре [10]. Последњих година запажа се значајан пад

броја оболелих са *HCV* инфекцијом на листама за трансплантацију јетре: *ELITA (European Liver and Intestine Transplant Association)* пријављује пад са 22% на 17%, *UNOS (United Network for Organ Sharing)* са 37% на 24 %, а Шпанија са 21% на 11 % [11]. Довољно да *Terault* и *Pegaux* 2018. у *Journal of Hepatology* готово са одушевљењем ускликну „Краљ је свргнут...“ [12]. Смањење броја оболелих са *HCV* инфекцијом на листама за трансплантацију јетре је пре свега резултат смањења броја оболелих са декомпензованом цирозом. Иако препоруке за већину медикамената из групе *DAA* декомпензовану цирозу *CP B* и *C* (*Child Pugh B* и *C*) апострофирају као релативну контраиндикацију, у пракси је доказано да се овим лековима постиже значајно побољшање. Антивирусном терапијом оболелих са *ESLD* избегнута је трансплантација код 30% болесника са CP B и 10 % *CP C HCV* цирозом јетре. [10]. За сада су одобрени терапијски протоколи код болесника са декомпензованом цирозом јетре засновани на софосбувиру (софосбувир/ледипасвир, софосбувир/велпатцвир или софосбувир/даклатавир са или без рибавирина у трајању од 24 или 12 недеља), док су протоколи засновани на *PIs* контраиндиковани (глецапревир, гразопревир, паритапревир, симепревир, и воксилапревир) [13].

HCV инфекција као индуктор *HCC* и даље остаје значајан узрок трансплантације јетре. Иако редукован, ризик од развоја *HCC* код болесника који су постигли *SVR* терапијом *IFN* је и даље присутан, износи 1% годишње [14]. Развој *HCC* је свакако последица иреверзибилних промена у сигналним механизмима унутар ћелије, које настављају своју малигну алтерацију и након елиминације вируса. Међутим, након увођења *DAA* у стручној јавности су се појавили контроверзни, али свакако узнемирујући подаци о порасту преваленције *HCC* након елиминације вируса. Изгледа да је висока потенција *DAA* у спречавању вирусне репликације брзим губитком *HCV* успостављеног имунског одговора „мач са две оштрице“. Међутим, овај одговор је удружен и са одговором на друге вирусне инфекције (реактивација вируса из фамилије *Hepardnavirde* под *DAA*), али и малигне експанзије. Експанзија малигних клонова *HCC* након успешне терапије *CHC* са *DAA* би се могла објаснити упоредним (*“bystander”*) губитком имунолошке контроле [15].

DAA терапија је отворила „Хамлетовско“питање које се ставља пред хепатологе: лечити болесника пре или после трансплантације јетре? Иако излечење *HCV* инфекције пре трансплантације спречава реинфекцију графта и може побољшати преживљавање на листи чекања на трансплантацију, анти-вирусна терапија пре трансплантације понекад није оптимална стратегија за све кандидате за трансплантацију [13]. Једно је сигурно, болесници са терминалном болешћу јетре узрокованим *HCV* инфекцијом морају бити упућени трансплантационом хепатологу који ће донети одлуку о приступу лечења за сваког болесника понаособ на основу следећег:

1. **Вероватноћа да се са *DAA* постигне клиничко побољшање.** Код оболелих у стадијуму *CP B* и *CP C* цирозе јетре *SVR* се постиже у око 80 до 90% лечених. Међутим, само 17 до 33% излечених болесника у стадијуму декомпензоване цирозе јетре има клиничко побољшање које ће омогућити 5 годишње преживљавање без трансплантанције јетре [16]. Узимајући у обзир да је смртност оболелих са *MELD* (*Model For End-Stage Liver Disease*) скором изнад 20 око 20% унутар три месеца, поставља се питање да ли одложити трансплантацију јетре 12 недеља (колико траје лечење) уз ризик да се код 20% болесника не постигне *SVR*. За сада је став да се лечење пре трансплантације спроводи код оболелих са *MELD* скором мањим од <16, *CPS* (*Child Pugh Score*) *A*, и одсутним знацима компликација портне хипертензије (енцефалопатије на првом месту) [17].

2. **Потенцијални развој резистенције на *DAA*.** Уколико се улази у ризик терапије пре трансплантације мора се имати на уму и потенцијални развој резистенције на *DAA*, што додатно компликује терапију реинфекције графта [18].

3. **Доступност органа.** Суочени са дефицитом органа, напредни трансплантациони системи (нпр. *UNOS*) су прихватиле анти *HCV* позитивне доноре, као погодне даваоце реципијентима који су постигли *SVR* након *DAA* терапије. То је довело до експанзије лечења болесника пре трансплантације јетре, што је код многих потенцијалних реципијената резултирало „*MELD purgatory*" ефектом терапије – елиминацијом вируса долази до смањивања *MELD* скора што „удаљава" болеснике од трансплантације неопходне због заосталих компликација цирозе [19].

4. **Контраиндикација за лечење.** Поред контраиндикација за лечење протеазним инхибиторима, одабир *DAA* лекова код оболелих од декомпензоване цирозе јетре додатно је компликован бубрежном инсуфицијенцијом у оквиру хепато-реналног синдрома [20].

Према протоколима већине трансплантационих центара *DAA* терапија се пре трансплантације индикује пацијентима са цирозом јетре у стадијуму *CP A* и *B* и *MELD* скора <20, пацијентима предвиђеним за донорску трансплантацију од живог даваоца, и оболелима са нижим *MELD* скором који имају *HCC* [21].

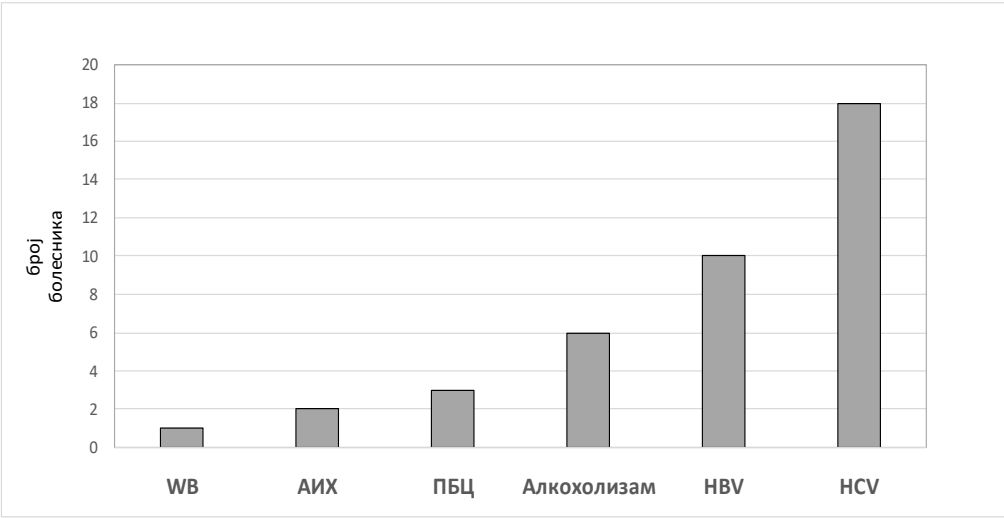
Врло су занимљиве студије које указују на могућност превенције реинфекције графта увођењем *DAA* терапије непосредно пре трансплантације - једна доза софосбувир/ледипасвир 24 часа пре трансплантације и наредне четири недеље након трансплантације, *SVR* је постигнут код 88% болесника [22]. Код једног нашег болесника са *HCV* цирозом јетре и *HCC* (*MELD* 17+6), трансплантација је урађена у четвртој недељи терапије софосбувир/велпатасвир, лечење је настављено трећи

постооперативни дан. Лечење је спроведено по протоколу 12 недеља, протекло је без икаквих компликација и постигнут је *SVR*.

Искуства Клиничког центра Војводине у лечењу *HCV* инфекције болесника са *ESLD* пре и после трансплантације јетре

Нажалост, због недоступности *DAA* терапије у Р. Србији, од укупно 36 оболелих са *HCV* инфекцијом који су били на листи за трансплантацију јетре у КЦВ, лечење *DAA* терапијом пре трансплантације је спроведено само код 6 болесника, 5 је постигло *SVR*, а један болесник није имао одговор на терапију. Од 5 болесника са постигнутим *SVR*, 4 су „скинута“ са листе због значајног смањења *MELD* скора (побољшања).

У протеклих 12 година у трансплантационом центру КЦВ хепатитис Ц вирусна инфекција није била препрека за трансплантацију јетре (Графикон 1).



WB Wilson-ова болест, АИХ-аутоимунски хепатитис, ПБЦ – примарна билијарна цироза

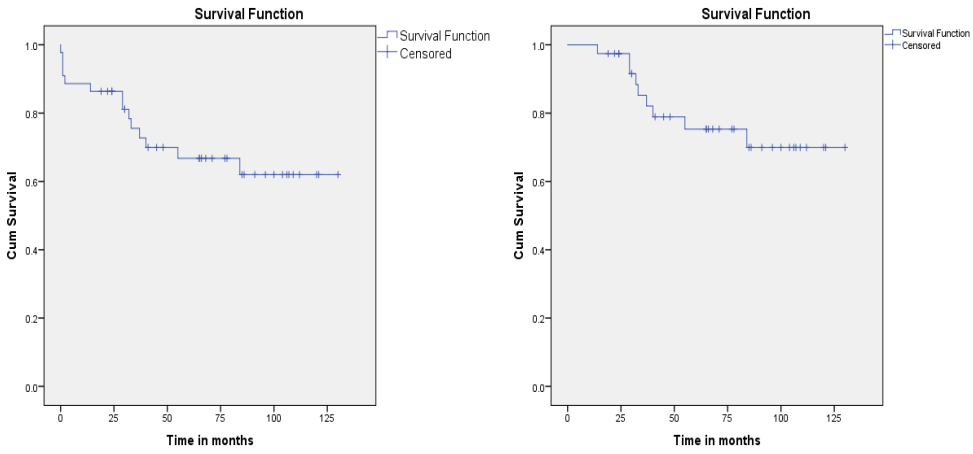
Графикон 1. Индикације за трансплантацију јетре у Клиничком центру Војводине (2008-2019)

Свесни чињенице да је петогодишње преживљавање графта и примаоца органа значајно ниже у односу на трансплантиране због других индикација (75% *vs*. 85%), од укупно 40 трансплантираних, трансплантирано је 18 болесника са *HCV* инфекцијом (43%). Укупно преживљавање свих трансплантираних болесника је 68,2% (Графикон 2).

Највећа стопа смртности (12%) је била унутар прва два месеца после трансплантације. Ако се из даље анализе искључе болесници умрли у раном посттрансплантационом периоду стопа преживљавања износи 77% у периоду праћења до 12 година. У прве четири године смртност се одржавала у стопи од око 10% годишње до коначне стабилизације након пете године. Морталитет код наших трансплантираних болесника са *HCV* инфекцијом

је већи у односу на морталитете код болесника трансплантираних због других индикација: 33,3% у односу на 22,8%. Већина трансплантација је урађена у периоду када терапија *DAA* није била доступна, реинфекција графта је била очекивана, а самим тим и већа смртност.

А Б



А) Када су обухваћени сви пацијенти, укупно преживљавање у овом тренутку износи 68,2%. Преживљавање након првих месец дана износи 90,9%, а након 2 месеца 88,6%. Након тога, први смртни случај забележен је у 14. месецу након трансплантације, што је једини смртни случај током прве две године праћења. Потом у трећој години бележе се 3, а у четвртој 2 смртна случаја, што чини да је преживљавање након 2 године од трансплантације 86,4 %, након треће 72,7% , а након четврте године 69,9% док је само 1 болесник преминуо након 4 или више година од трансплантације. Б) Када се из даље анализе искључе болесници који су *surgical lost*, стопа преживљавања у периоду праћења износи 77%.

Графикон 2. *Kaplan-Mayer* крива преживљавања болесника након трансплантације јетре у Клиничком центру Војводине (2008 до 2019)

HCV реинфекција графта након трансплантације јетре

После трансплантације *HCV* позитивних пацијената реинфекција графта је скоро неминовна и настаје већ у току саме операције, у време реперфузије. Неколико сати после трансплантације рибонуклеинска киселина *HCV* (*HCV RNA*) се губи из серума везивањем вируса за специфичне рецепторе графта. Већ у другој недељи долази до наглог пораста виремије (*HCV RNA*) у серуму, која највише вредности достиже у прва четири месеца после трансплантације. Годину дана поселе трансплантације виремија је 10 до 20 пута веће у односу на виремију пре трансплантације [22].

Код већине трансплантираних акутни хепатитис Ц графта настаје између 4. и 12. недеље од операције и праћен је постепеним порастом виремије. У даљем току реинфекције активност серумских трансаминаза и *HCV RNA* опада, али спонтана елиминација вируса није забележена. Клинички ток, тежина и исход реинфекције графта варира од асимптоматског хепатитиса

до тешког фиброзирајућег холестазног хепатитиса. Фиброзирајући холестазни хепатитис се јавља код мање од 10 % трансплантираних болесника и код већине се завршава губитком графта шест месеци од појаве првих знакова. Одликује се екстремно високом виремијом већ у другој посттрансплантационој недељи. Екстремно висока виремија се јавља као последица одсуства специфичног одговора на *HCV*. Одсуство Тх2 интрахепатичног цитокинског одговора (*IL-10* и *IL-4*), указује на директно цитопатогено дејство *HCV* које је у основи фиброзирајућег холестазног хепатитиса. Биохемијске карактеристике фиброзирајућег холестазног хепатитиса су хипербилирубинемија >6 *mg/L* и активност алкалне фосфатазе и гама глутил трансферазе пет пута веће у односу на горњу границу референтних вредности, уз одсуство билијарне опструкције. Патохистолошки фиброзирајући холестазни хепатитис се одликује одсуством лобуларне инфламације и лимфоидних агрегата уз интензивно центризонално балонирање хепатоцита, дукталном реакцијом, холестазом и перипорталном синусоидалном фиброзом [23]. У досадашњој пракси смо се са овако неповољним исходом рекурентног хепатитиса срели код два болесника: болесница трансплантирана због декомпензоване цирозе јетре узроковане *HCV* генотипом 1б је преминула унутар три месеца; други болесник трансплантиран због декомпензоване цирозе јетре узроковане *HCV* генотипом 1а је жив (три године након трансплантације), али са субкомпензованом цирозом графта. Код прве болеснице је одлука о трансплантацији донешена без обзира на присуство негативних предикторних фактора како реципијента (старија животна доб, криоглобулинемија, шећерна болест, велика БМИ, висока *HCV* виремија, претходно неуспешно лечење *PegIFN* и рибавирином), тако и донора (старији донор, стеатоза графта). Негативни фактори за преживљавање графта и реципијента су присутни и у пострансплантационом периоду, лечење је изискивало „пулсне“ дозе кортикостероида. Трансплантирана је 2011. године када је у свету *DAA* терапија била још увек у повоју и нама недоступна. Примена доступне антивирусне терапије пегилованим интерфероном у раном лечењу ре-инфекције је била ограничена не само тешким општим стањем болеснице, већ и претходним лошим вирусолошким одговором на *PegIFN* и рибавирин. Код болесника који је преживео, изузев старости од 60 година, нисмо пре трансплантације имали значајних негативних предикторних фактора, али је већ у шестој недељи било јасно да долази до развоја фиброзирајућег холестазног хепатитиса. Како је транпслантација урађена 2015. године у ери *DAA*, три месеца од трансплантације је уведена терапија софосбувир/лединавир/рибавирин. По увођењу терапије већ у четвртој недељи је дошло до смиривања активности аминотрансфераза и пада виремије. Међутим, у шестој недељи антивирусне терапије (4 месеца након трансплантације), долази до реактивације *CMV* инфекције. Из терапије се искључује рибавирин, уводи се ганцикловир и наставља софосувир/ледиппасвир у трајању од 24 недеље. Контролни *PCR HCV RNA* 12 недеља по завршеној терапији је био

позитиван. Вирусолошки одговор није постигнут, али је фудројантни ток реактивације *HCV* инфекције супримиран, и болесник је заправо преведен у фазу развоја хроничног посттрансплантационог хепатитиса Ц. Хронични хепатитис Ц се хистолошки верификује код 75-80% после годину дана, 90-95% после пет година након трансплантације. Прогресија хроничног хепатитиса Ц у цирозу је убрзана: 30% развија цирозу графта унутар пет година, 42% болесника са цирозом има декомпензацију јетре после годину дана. Индикаторима брзе прогресије хроничног хепатитиса Ц графта се сматрају портна хипертензија (*HVPG* >6 *mmHg*) и сигнификантна фиброза (фиброза <2) годину дана после трансплантације. Једина терапијска могућност за декомпензовану цирозу јетре насталу након трансплантације је ре-трансплантација после које је без антивирусне терапије неминовна реинфекција и још бржа прогресија хроничног хепатитиса [24]. На природни ток рекурентног хепатитиса Ц утичу многобројни фактори везани за: даваоца органа, време исхемије графта, примаоца органа, *HCV,* имуносупресију, инфекције и билијарне компликације. Тачан механизам којим поједини фактори утичу на прогресију рекурентног хепатитиса Ц није у потпуности разјашњен, али познато је да је за фиброзу одговорна активација хепатичних звездастих ћелија у току првих месеци после трансплантације. Активација звездастих ћелија може бити покренута различитим механизмима: утицајем слободних радикала у оквиру оксидативног стреса (графт старијег даваоца органа) и проинфламаторних цитокина (ослобођених током масивне репликације *HCV*, инфекције цитомегаловирусом или хуманим херпес вирусом 6), као и перзистентном холестазом као последицом билијарних компликација [25]. Године старости даваоца органа су један од најзначајнијих фактора који утичу на ток рекурентног хепатитиса Ц. Ризик за губитак графта код трансплантираних због последица *HCV* инфекције се повећава више од два пута уколико је давалац старији од 60 година. Стеатоза јетре даваоца може довести до примарног изостанка функције графта без обзира на узроке због којих је трансплантација јетре рађена. Резултати студија о утицају стеатозе јетре даваоца на рани настанак цирозе трансплантираних због *HCV* инфекције су контраверзни иако се зна да стеатоза може бити индукована *HCV*, те да убрзава прогресију хроничног хепатитиса Ц и код нетрансплантираних болесника. Факторе ризика за брзу прогресију рекурентног хепатитиса Ц у цирозу носи и сам прималац органа: старија животна доб, шећерна болест (посебно настала након трансплантације јетре) и женски пол. Женски пол примаоца и старост даваоца органа имају синергистички утицај на рапидну прогресију фиброзе рекурентног хепатитиса Ц [26]. Као и код оболелих који нису трансплантирани, на природни ток хроничног хепатитиса Ц утиче и полиморфизам гена за интерлеукин 28 Б (*ILB28*). У новијим студијама се бележи негативан утицај *ILB28* генотипа ТТ примаоца органа на исход рекурентног хепатитиса Ц, посебно уколико је генотип даваоца *ILB28 SS.* Потврђено је и да су јак уроћени одговор ћелија природних убица (*NK*) уз присуство снажног мултиспецифичног *CD4* Т ћелијског одговора

у раном посттрансплантационом периоду предиктори благог рекурентног хепатитиса Ц [27]. Екстрахепатичне манифестације хепатитис Ц вирусне инфекције, присутне код 1/3 пацијената са хроничним хепатитисом Ц [7], могу утицати на ток рекурентног хепатитиса Ц. Од посебног значаја за развој тешког рекурентног хепатитиса је криоглобулинемија која је често и први знак *HCV* реинфекције после трансплантације јетре (пурпура, гломерулонефритис, васкулитиси, итд.). Криоглобулинемија повећава ризик за тромбозу хепатичних артерија, те тиме може директно утицати на преживљавање графта [27]. Висок ниво *HCV RNA* у серуму пре и непосредно после трансплантације повећава ризик прогресије у цирозу, као и ризик ране смрти после трансплантације јетре. Значај генотипа *HCV* за настанак и ток рекурентног хепатитиса је контроверзан, али све је више студија које потврђују да су генотипови 1б и 4 лоши предиктори исхода рекурентне инфекције [28].

Раније студије су минимализирале значај имуносупресивне терапије на *HCV* репликацију и исход рекурентног хепатитиса Ц. Али, ако се зна да репликацију и ширење *HCV* спречавају *NK* ћелије (природне убице) и макрофаги, а да дендритичне ћелије индукују антивирусни *CD4* и *CD8* Т ћелијски одговор, јасно је да се имунски одговор после трансплантације безусловно мења имуносупресијом. Данас се кортикостероиди и имуносупресивни лекови сматрају главним директним или индиректним фактором ризика за настанак тешког хепатитиса Ц или цирозе после трансплантације јетре. Имуносупресија је одговорна за акутно или хронично одбацивање графта, прогресију фиброзе код рекурентног хепатитиса Ц, настанак инсулин резистентне шећерне болести и последичну стеатозу јетре, као и за успех антивирусне терапије индиковане у лечењу хроничног хепатитиса Ц после трансплантације (интеракције антивирусних лекова и имуносупресива) [29]. Високе („пулсне“) дозе кортикостероида које се дају у терапији акутног одбацивања графта доводе до нагле и масовне репликације *HCV* која резултира тешким рекурентним хепатитисом, неретко фиброзирајућим холестазним хепатитисом, губитком графта или раном цирозом после трансплантације. Контраверзни су резултати студија о утицају укупних доза кортикостероида на рекурентни хепатитис Ц. Резултати велике рандомизоване студије *Klintmalm*-а и сарадника [29] указују да нема разлике у исходу трансплантираних са *HCV* који су по протоколу добијали кортикостероиде и оних код којих су кортикостероиди искључени. *Vivarelli* са сарадницима [30] чак сугерише да вишегодишња примена малих доза кортикостероида заправо може да штити од брзе прогресије фиброзе у оквиру рекурентног хепатитиса Ц. Да ли нагли прекид или нагла редукција дозе кортикостероида има значаја на реактивацију хепатитиса (деструкција хепатоцита у фази имунске реконструкције) такође је предмет актуелних дебата. Данас је све већи број трансплантационих центара који прихватају протоколе без кортикостероида [31].

Дејство појединих имуносупресива на рекурентни хепатитис Ц се разликује, али за сада нема стандардизованог протокола лечења после

трансплантације *HCV* позитивних прималаца органа. Оптимална стратегија је избор и доза имуносупресива којом се постиже равнотежа између акутног или хроничног одбацивања графта и минималног ефекта имуносупресије на рекурентни хепатитис Ц. Калцинеурински инхибитори (циклоспорин и такролимус) се данас сматрају најповољнијим у имуносупресивној терапији *HCV* позитивних прималаца органа. У избору да ли такролимус или циклоспорин ставови се разликују. Такролимус је у односу на циклоспорин снажан имуносупресив, смањује епизоде акутног одбацивања графта, а тиме и потребе за пулсним дозама кортикостероида. Међутим, циклоспорин индиректно и директно супримира репликацију *HCV*. Циклоспорин А сигнификантно инхибира Т-регулаторну функцију и тиме индиректно делује на *HCV*. Такође, индиректно повећава дејство *HCV* протеина језгра, за који је доказано да утиче на супресију специфичног Т-ћелијског одговора и доприноси вирусној перзистенцији. Циклоспорин А директно утиче на репликацију *HCV*, блокирањем циклофилина инхибира синтезу *RNA* полимеразе. Најновије студије не налазе разлику у исходу рекурентног хепатитиса Ц у односу на такролимус и циклоспорин [32, 33].

Имајући у виду готово неминовну рекуренцију *HCV* инфекције графта након трансплантације јетре потребно је редовно пратити ниво *HCV* виремије и фиброзу јетре (пре свега неинвазивним методама, нпр фиброеластографија јетре). Биопсија јетре је метода избора код болесника код којих постоји оправдана сумња на одбацивање графта. У данашње време емпиријска *DAA* терапија *HCV* инфекције у првих месец дана након трансплантације, заправо може бити и метода разјашњења (без инвазивне дијагностике) вечите диференцијално дијагностичке дилеме – инфекција или одбацивање. Једно је сигурно, сви болесници који након трансплантације јетре имају позитивну *HCV* виремију морају бити лечени што пре, односно идеално пре појаве хепатитиса Ц графта, у раној посттрансплантационој фази, унутар месец дана од операције. Пре открића савремене терапије овакав приступ је био практично немогућ због тешког општег стања болесника, нузефеката *IFN* терапије и интеракција *IFN* са високим дозама имуносупресивне терапије. Стога је већина болесника лечена по постављању дијагнозе хроничног рекурентног хепатитиса Ц. Индикације за терапију су биле прогресија фиброзе (сигнификантна фиброза ≥2 или еластографија јетре ≥8,7 kPa) годину дана после трансплантације јетре, или/и портна хипертензија *HVPG* ≥6 *mmHg* [34, 35]. Интерферон алфа модулира продукцију имуноглобулина, инхибира Т ћелијску супресију, инхибира *NK* ћелије и цитотоксичне Т лимфоците, стимулише експресију *HLA* I и појачава одговор помагачких Т лимфоцита. Тиме је терапија интерфероном носила ризик од имунски индукованог акутног и хроничног одбацивања графта (5-10 %), али и од индукције аутоимунског хепатитиса који се може јавити после завршене терапије интерфероном (5%). У току терапије рекурентног хепатитиса Ц *PegIFN* алфа и рибавирином након трансплантације јетре, 50% болесника изискује редукцију дозе, 30% прекид терапије што у значајној мери смањује успешност антивирусне

терапије. *SVR* се постиже код 50% болесника. Могућа ерадикација вируса код 50% лечених, без обзира на релапс после терапије који настаје код 9% и бројна нежељена дејстава *IFN*, налази оправдање примене *PegIFN* алфа и рибавирина када се посматра петогодишње преживљавање [36]. На нашем узорку од укупно 14 болесника који су преживели први месец после трансплантације, код два болесника (14,2%) ре-инфекција графта је протекла под клиничком сликом фиброзирајућег холестазног хепатитиса. Један болесник је непосредно пре трансплантације имао ниску виремију (6000 *IU/ml*), а након трансплантације виремија није детектована нити је у даљем праћењу (9 година) дошло до развоја хроничног рекурентног хепатитиса Ц. Рекурентни хронични хепатитис Ц је дијагностикован код преосталих 11 болесника (61,2%). *HCV RNA* у серуму је детектована већ у прве 4 недеље од трансплантације јетре. Патолошка активност аланин аминотрансферазе (*ALT*), 5-30 пута већа у односу на горњу границу референтних вредности, се региструје у трећој или четвртој постоперативној недељи код свих трансплантираних. Током праћења *ALT* остаје повишена уз мања колебања активности. Два болесника са хроничним рекуретним хепатитисом Ц лечена пегилованим интерфероном алфа 2б и рибавирином унутар годину дана од трансплантације јетре, су постигли *SVR* и остали без клиничких знакова цирозе јетре. Код 3 од 11 (27,3%) болесника са рекуретним хепатитисом Ц се развија декомпензована цироза јетре у периоду од 1,4 и 7 година. Ови болесници нису лечени због постојања бројних контраиндикација за *IFN* терапију. Ретрансплантације нису рађене. У ери *DAA* терапије лечили смо 6 болесника са рекурентним хроничним хепатитисом Ц. Сви боленсици су постигли *SVR*. Три болесника су без клиничких знакова цирозе јетре. Три болесника су преминула, један због декомпензоване цирозе јетре узроковане конкомитаном примарном билијарном цирозом, а два због развоја малигнитета (аденокарцином плућа, карцином тестиса).

Увођењем *DAA* терапије *HCV* инфекција у трансплантационој хепатологији постаје решив проблем. Мултиваријантне анализе указују да је 1-годишњи морталитет трансплантираних болесника са *HCV* инфекцијом смањен за 34%, те да је преживљавање ових боленсика изједначено, ако не и боље у односу на трансплантиране због других индикација [37]. Остаје отворено питање правовременог увођења *DAA* терапије. Већина протокола индикује терапију *DAA* унутар 3 месеца од трансплантације, а код рапидно прогресивних фиброзирајућих холангитиса (виремија >67000000 *IU/ml* уз развој холестатског синдрома) унутар месец дана [38,39]. Свакако да је и поред релативно сигурне *DAA* терапије, лечење болесника након трансплантације јетре потребно спровести у трансплантационом центру, пре свега због потенцијалних интеракција међу лековима. Познато је да *DAA* прокотоли засновани на *PI* (глецапревир-пибрентасвир) повећавају ниво калцинеуринских инхибитора (пре свега циклоспорина, нешто мање изражено код примене такролимуса) и *mTOR* инхибитора (сиролимус и еверолимус) (Табела 1) [13].

Табела 1. Интеракције између имуносупресива и ДАА лекова у терапији ХЦВ инфекције

	Такролимус	Циклоспорин	Сиролимус	Еверолимус	Азатиоприн	Микофенолат мофетил
Софосбувир	+	+	+	+	+	+
Софосбувир/ ледипасвир	+	+	+	Пратити ниво	+	+
Софосбувир/ вепатасвир	+	+	+	Пратити ниво	+	+
Даклатасвир	+	+	+	Пратити ниво	+	+
Глацепревир/ пилбрентасвир	Пратити ниво	>100мг дн Цуцло НЕ	Пратити ниво	Пратити ниво	+	+
Елбасвир/ глазопревир	Пратити ниво	-	Пратити ниво	Пратити ниво	+	+
Омбитавир/ палитапревир-ритонавир/ дасабувир	-	-	-	-	+	Пратити ниво

HCV инфекција се код трансплантираних болесника лечи по протоколима који одговарају протоколима код нетрансплантираних болесника сходно степену фиброзе и генотипу *HCV*. За сада је доказана сигурност и ефикасност лекова: глацепревир/пибрентасвир, софосбувир-велпатасвир, ледипасвир-софозбувир (са или без рибавирина у зависности од присуства цирозе), и софосбувир-даклатасвир. Постоје назнаке да је и код развоја пост-трансплантационе цирозе јетре могуће применити наведене протоколе без рибавирина, то је посебно значајно са аспекта интеракција међу лековима [38]. И у случају болесника са декомпензованом цирозом јетре након трансплантације контраиндикована је примена режима са *PI*, елбасвир-гразопревир, и софбувир-велптасвир-воксилапревир [13].

Будућност

Са имплементацијом потентне *DAA* терапије у трансплантационој медицини се отворило питање подобности донорства особа са хроничним хепатитисом Ц. За сада већина трансплантационих центара одобрава употребу „*HCV-missmatch*“ органа (размена органа међу *HCV* позитивним), чиме је значајно проширен број донора [40].

Литература

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to hepatitis C virus seroprevalence. Hepatology 2013;57:1333–42.
2. Westbrook, Rachel H. Natural history of hepatitis C. Journal of Hepatology 2014:61(1):S58–S68
3. Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. J Hepatol 2018;69(4):810–17.
4. Petruzziello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World J Gastroenterol 2016;22(34):7824–40.
5. Dibonaventura MD, Yuan Y, Lescrauwaet B, et al. Multicountry burden of chronic hepatitis C viral infection among those aware of their diagnosis: a patient survey. PLoS One. 2014;9(1):e86070.
6. Mitrovic N, Delic D, Markovic Denic L, Nikolic N, Bojovic K, et al. The prevalence and the risk factors for hepatitis C virus infection in Serbia. J Infect Dev Ctries 2018;12:171–7.
7. Fabri M, Ružić M, Lendak D, Preveden T, Fabri I, Petrić V. Učestalost ekstrahepatičnih manifestacija hroničnog hepatitisa C i njihov uticaj na ishod lečenja Pegilovanim interferonom alfa-2a i ribavirinom. Srp Arh Cel Lek 2013;141(5-6):320–4.
8. Preveden T, Vujanovic M, Ruzic M, Kovacevic N, Doder, Tomic S. Clinical and epidemiological characteristics of chronic hepatitis C virus infection in elderly patients. Med Pregl 2014;67(suppl. 2): 39–4.
9. Ružić M, Pellicano R, Fabri M, Luzza F, Boccuto L, Brkić S, et al. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma: a narrative review. Panminerva Med 2018;60:185–91.
10. Bhamidimarri KR, Satapathy SK, Martin P. Hepatitis C Virus and Liver Transplantation. Gastroenterol Hepatol (NY). 2017;13(4):214–20.
11. Belli LS, Duvoux C, Berenguer M, Berg T, Coilly A, Colle I, et al. ELITA consensus statements on the use of DAAs in liver transplant candidates and recipients. J Hepatol 2017;67(3):585–602.
12. Terrault NA, Pageaux G-P. A changing landscape of liver transplantation: King HCV is dethroned, ALD and NAFLD take over! PlumX Metrics. See Articles, pages 810–817 and pages 966–968DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.07.020
13. Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology 2020;71:686–721.
14. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med 2013;158(5 Pt 1):329–37.
15. Llovet JM, Villanueva A. Liver cancer: effect of HCV clearance with direct-acting antiviral agents on HCC. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016;13:561–2.
16. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al, European Liver and Intestine Association (ELITA). Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. J Hepatol 2016;65(3):524–31.
17. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. J Hepatol 2017;67(6):1168–76.
18. Wyles, David L, and Anne F Luetkemeyer. "Understanding Hepatitis C Virus Drug Resistance: Clinical Implications for Current and Future Regimens." Top antivir med 2017;25(3):103–9.
19. Trotter,JamesF.ControversiesinLiverTransplantation.GastroenterolHepatol2017;13(2):133–5.
20. Ohkoshi S, Hirono H, Yamagiwa S. Direct antiviral agent treatment of decompensated hepa-

titis C virus-induced liver cirrhosis. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2015;6(4):114–9.
21. Terrault NA1, McCaughan GW, Curry MP, Gane E, Fagiuoli S, Fung JYY, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Candidates. Transplantation 2017;101(5):945–55.
22. Garcia-RetortilloM,Fornas X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics durin and immediately after liver transplantation. Hepatology 2002;35:680–7.
23. Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. Liver Transpl 2003;9:S28–S34.
24. Vinaixa C. Rubin A, Aguilera V. Berenguer M. Recurens of hepatitis C after liver transplantation. Ann Gastroenterol 2013; 26:1–10.
25. Crespo G, Londono MC, Forns X. HCV and liver transplantation. EASL Postgraduate course 2013; pp. 186–97.
26. Belli LS, Burroughs AK, Burra P, Alberti AB, Samonakis D, Camma C, et al. Liver transplantation for HCV cirrhosis: improved survival in recent years and increased severity of recurrent disease in female recipients: results of a long term retrospective study. Liver Transpl 2007;13:733–40.
27. Gane EJ. The Natural History of Recurrent Hepatitis C and What Influences This. Liver Transpl 2008;14:36–44.
28. Wali MH, Heydtmann M, Harrison RF, Gunson BK, Mutimer DJ. Outcome of liver transplantation for patients infected by hepatitis C, including those infected by genotype 4. Liver Transpl 2003;9:796–804.
29. Klintmalm GB, Washburn WK, Rudich SM, Heffron TG,Teperman LW, Fasola C, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with daclizumab in HCV(+) liver transplant recipients: 1-year interim results of the HCV-3 study. Liver Transpl 2007;13:1521–31.
30. Vivarelli M, Burra P, La Barba G, Canova D, Senzolo M, Cucchetti A, et al. Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: a prospective study. J Hepatol 2007;47:793–8.
31. Verna EC, Brown RS. Hepatitis C virus and liver transplantation. Clin Liver Dis 2006;10:919–40.
32. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, KjaerMS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: A meta-analysis. Am J Transplant 2006;6:1578–85.
33. Nakagawa M, Sakamoto N, Enomoto N, Tanabe Y, Kanazawa N, Koyama T, et al. Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. Biochem Biophys Res Commun 2004;313(1):42–7.
34. Liu Z, Chen Y, Tao R, Xv J, Meng J, Yong X. Tacrolimus-Based versus Cyclosporine-Based Immunosuppression in Hepatitis C Virus-Infected Patients after Liver Transplantation: A Meta-Analysis and Systematic Review. PLoS ONE 2014; 9(9):e107057.
35. Gonzalez S. Management of Recurrent Hepatitis C Following Liver Transplantation. Gastroenterol Hepatol 2010;6:637–45.
36. Levitsky J, Fiel MI, Norvell JP, Wang E, Watt KD, Curry MP, et al. Risk for immune-mediated graft dysfunction in liver transplant recipients with recurrent HCV infected treated with pegylatet interferon. Gastroenterology 2012;142:1132–9.
37. Cholankeril G, Li AA, March KL, Yoo ER, Kim D, Snyder H, et al. Improved Outcomes in HCV Patients Following Liver Transplantation During the Era of Direct-Acting Antiviral Agents. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16(3):452–3.
38. Crespo G, Trota N, Londoño MC, Mauro E, Baliellas C, Castells L, et al. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. J Hepatol 2018;69(1):11–7.
39. Liu J, Ma B, Cao W, et al. Direct-acting antiviral agents for liver transplant recipients with recurrent genotype 1 hepatitis C virus infection: Systematic review and meta-analysis. Transpl Infect Dis 2019; 21(2):e13047.
40. Levitsky J, Formica RN, Bloom RD, et al. The American Society of Transplantation consensus conference on the use of hepatitis C viremic donors in solid organ transplantation. Am J Transplant 2017;17:2790–802.

CHRONIC HEPATITIS C AFTER LIVER TRANSPLANTATION – THE EXPERIENCE OF CLINICAL CENTRE OF VOJVODINA

Maja Ružić[1,2], Marta Pobor[1], Zoran Milošević[2,3], Milotka Fabri[4]

[1]Clinical Center of Vojvodina, Clinic for Infectious Disease, Novi Sad, Serbia
[2] Faculty of Medicine, University of Novi Sad
[3]Clinical Center of Vojvodina, Clinic for Abdominal and Endocrinology Surgery
[4]Faculty of Pharmacy Novi Sad, University Business Academy of Novi Sad

Since the virus was discovered in the early '90s, over the next 4 decades, hepatitis C virus infection (HCV) was the leading cause of liver transplantation in the world. The Center for Liver Transplantation of the Clinical Center of Vojvodina started 28.6.2008., with cadaveric liver transplantation to women with HCV cirrhosis and HCC. So far, 99 patients have been on the waiting list for liver transplantation in Clinical Center of Vojvodine, of whom 36 (36%) had HCV infection: 18 patients were transplanted (three patients with HCC), 13 died waiting for transplantation, four patients were excluded from the list becouse the improvement, and two patients are still waiting for a new organ. Of the total 40 transplants who were transplanted, 18 had HCV infection (43%). The overall survival of all transplant patients is 68.2%. Most transplants were done in period before DAA therapy was available, so graft reinfection was expected. Data recorded higher mortality rate (33.3% versus 22.8%) among transplants due to other indications. Of the total of 14 (77.7%) patients who survived the first month after transplantation, two patients (14.2%) had graft re-infection representing by fibrous cholestatic hepatitis, while recurrent CHC was diagnosed in the remaining 11 patients (61.2%). Two patients with recurrent CHC were treated with PegIFN alfa-2b and ribavirin within one year of liver transplantation, SVR was achieved and they were stable. Three out of 11 (27.3%) patients develop decompensated cirrhosis and died from ESLD within the next 7 years. In the era of DAA therapy, we treated 6 patients with recurrent CHC and all achieved SVR. Three patients died: one due to decompensated liver cirrhosis caused by concomitant primary biliary cirrhosis (PBC) and two died due to the development of malignancy.

Keywords: liver transplantation, hepatitis C, direct acting antiviral drugs

Доц. др Маја Ружић
Медицински факултет
Хајдук Вељкова 1-7
21000 Нови Сад
ruzic.maja.ns@gmail.com