

KROONILISE C-HEPATIIDI RAVIJUHEND

Benno Margus¹, Riina Salupere², Tiina Prükk², Kristi Ott³ - ¹Ida-Tallinna Keskhaigla, ²Tartu Ülikooli Kliinikum, ³Lääne-Tallinna Keskhaigla.

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

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

1. Kroonilise C-hepatiidi loomulik kulg.

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

1.2. Kroonilise C-hepatiidi kulg on üldjuhul aeglaselt progresseeruv. Maksatsirroos tekib 5-20% haigeist 20-25 aasta jooksul, seda soodustab vanus haigestumisel (eakamail kiirem progresseerumine), alkoholi kasutamine, ülekaalulisus koos maksasteatoosiga, meessugu, samaaegne HIV- infektsioon või B-hepatiit.

1.3. Kroonilisest C-hepatiidist arenenud maksatsirroosi tõttu tekib aastas 1-2% tsirroosihaigeil hepatotsellulaarne vähk.

2. Kroonilise C-hepatiidi diagnoosimine.

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

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

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

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

3. Kroonilise C-hepatiidi haigete viirusevastase ravi üldpõhimõtted.

3.1. Ravi eesmärgiks on viiruse kadumine verest, seda hinnatakse kvalitatiivse HCV-RNA testiga, mis sel puhul on negatiivne. Püsiv viroloogiline ravitulemus (SVR – *sustained virological response*) on saavutatud, kui HCV-RNA on 24 nädalat pärast ravi lõppu negatiivne.

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

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

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

Krüoglobulineemia kaasnemisel on viirusevastane ravi näidustatud.

3.4. Ravi võib alustada ka juhul, **kui transaminaasiväärtus on püsivalt normaalne** (kahel või enamal määramisel 6 kuu jooksul) või vähem kui 1,5 korda suurenenud, kuid maksakoe histoloogilisel uuringul on tõestatud kroonilisele põletikule viitavad muutused ja fibrooskoe esinemine. Sellistel juhtudel on ravi alustamise otsus individuaalne, sõltudes ka tõsiste kõrvaltoimete ohust, prognoositavast raviefektist, kaasuvatest haigustest.

Neil haigeil, kes ei ole allunud varasemale α -interferooni monoravile või ka kombineeritud ravile α -interferooni ja ribaviriiniga, võib rakendada kombineeritud ravi **pegüleeritud α -interferooni ja ribaviriiniga**. Haigeil, kes ei ole allunud kombineeritud ravile pegüleeritud α -interferooni ja ribaviriiniga, ei ole otstarbekas ravikuuri korrata.

3.5. Kroonilist C-hepatiiti põdevatel alla 3aastastel **lastel** on viirusevastane ravi vastunäidustatud; 3-17aastastel lastel võib kasutada kombineeritud ravi α -interferooni ja ribaviriiniga, mille efektiivsus ei erine täiskasvanuil saadud tulemustest. Annustamisel tuleb lähtuda vanusest.

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

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

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

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

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

4.1. Ravi viiruse 1. genotüübi korral.

4.1.1. Kombineeritud ravi kestus on 48 nädalat. Pegüleeritud interferooni manustatakse subkutaanselt üks kord nädalas, α 2a-interferooni raviannus on 180 μ g nädalas, α 2b-interferooni raviannus aga 1,5 μ g/kg nädalas; ribaviriini manustatakse suu kaudu kaks korda

päevas, raviannus on 1000 mg päevas (kehakaal ≤ 75 kg) või 1200 mg päevas (kehakaal > 75 kg).

4.1.2. Enne ravi alustamist ja 12. ravinädala lõpus on vaja teha HCV-RNA kvantitatiivne test. Kui 12. ravinädala lõpuks ei ole HCV-RNA negatiivne või tema kontsentratsioon ei ole langenud rohkem kui 100 korda (varane virooloogiline ravitulemus - EVR, *early virological response*), on otstarbekas ravi lõpetada. Ravi lõpus ja 24 nädalat pärast ravi lõppu on vajalik HCV-RNA kvalitatiivne test, et hinnata püsivat virooloogilist ravitulemust (SVR).

4.2. Ravi viiruse 2. ja 3. genotüübi korral.

4.2.1. Ravi kestus on 24 nädalat, ribaviriini raviannus on 800 mg päevas, pegüleeritud interferooni raviannus on $\alpha 2a$ -interferooni kasutamisel 180 μg nädalas, $\alpha 2b$ -interferooni kasutamisel 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nädalas.

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

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

4.4. Kõrvaltoimete ilmnedes tuleb lähtuda ravimitootja soovitudest.

5. Kroonilise C-hepatiidi haigete jälgimine.

5.1. Vere transaminaaside aktiivsust, hemoglobiini väärtust ning trombotsüütide ja neutrofiilide absoluutarvu tuleb määrata 2., 4., 6. ravinädalal ning edasi 4-nädalase vahega. Kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taset on vajalik määrata enne ravi alustamist, hiljem iga 12 ravinädala järel ning 24 nädalat pärast ravi lõppu.

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

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

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

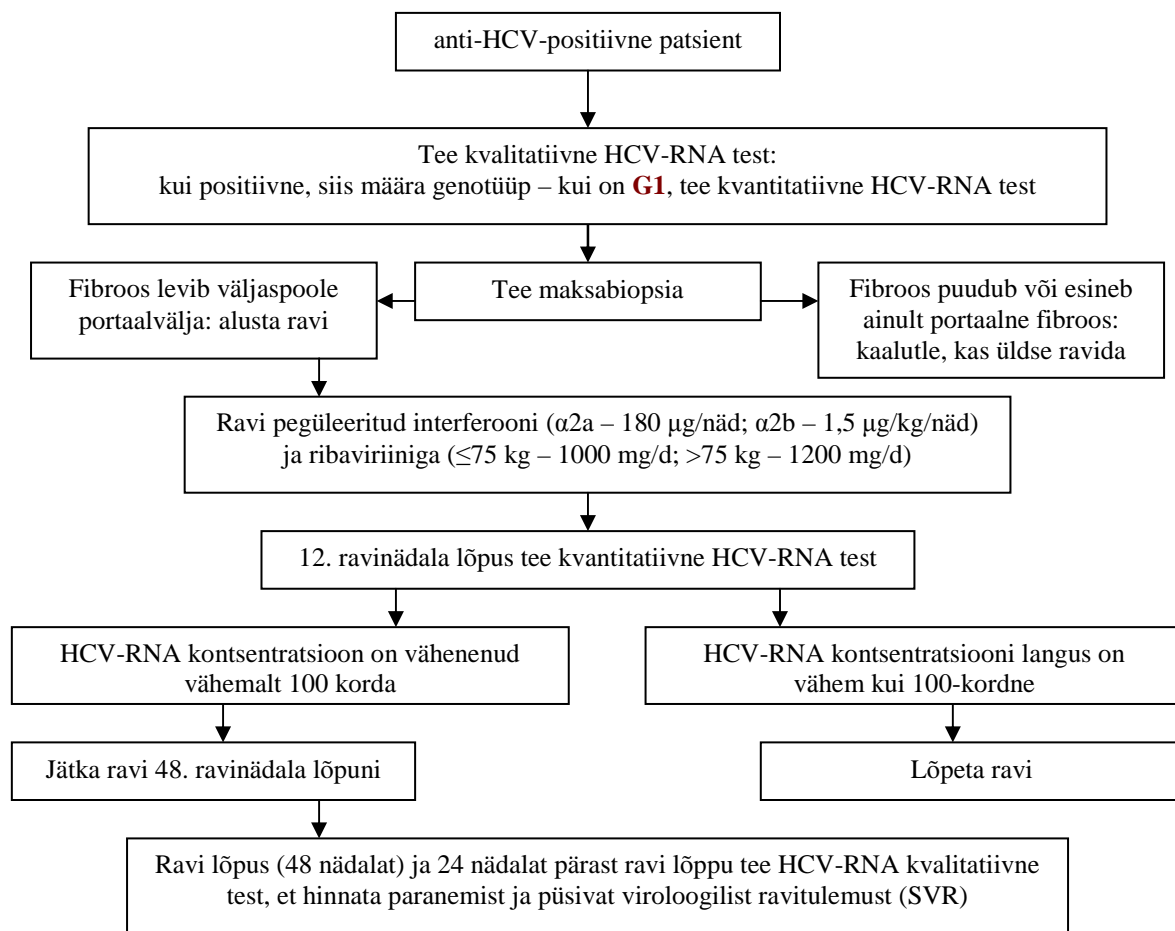
5.5. Kroonilisest C-hepatiidist tekkinud maksatsirroosi korral on hepatotsellulaarse vähi sõeluuring vajalik. Selleks on soovitatav vähemalt kord aastas teha ultraheliuuring ning määrata alfa-fetoproteiin (AFP) veres.

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

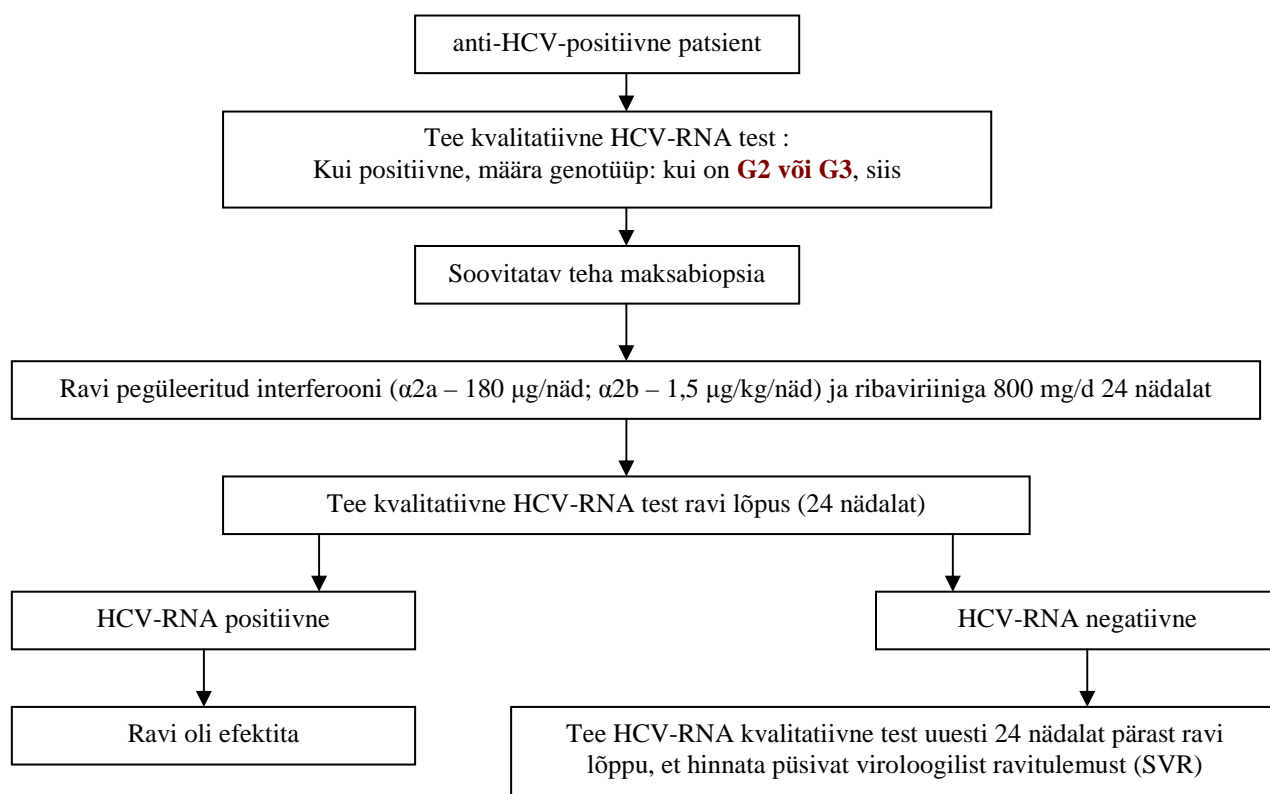
5.7. Soovitatav on vaksineerida A- ja B-hepatiidi vastu.

5.8. Vajalik on haige nõustamine viiruse levitamise osas.

6. Ravialgoritm viiruse 1. genotüübiga haigel



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



Ravijuhendi koostamisel kasutatud kirjandus:

1. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. AASLD Practical Guideline. *Hepatology* 2004;39(4):1147-71.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002;36, S1-20.
3. Short statement of the First European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis C and B in HIV Co-infected Patients. *J Hepatol* 2005;42(5):615-24.
4. An International Working Party: terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection and nodular lesions of the liver. *Am J Gastroenterol* 1994;89(8):177-81.
5. Liang TJ, Rehermann B, Seeff L, Hoofnagle LB. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C (NIH Conference). *Ann Intern Med* 2000;132:296-305.
6. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
7. Consensus Statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:825-41.
8. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:225-30.

benno.margus@itk.ee