

Hepatitis C

Dragan Palmović

Klinika za infektivne bolesti Zagreb

Stručni rad
UDK 616.36-002
Prispjelo: listopad 1997.

Hepatitis C virusna infekcija veliki je zdravstveni i socioekonomski problem.

U radu se opisuje transmisija, prevalencija, klinički aspekt

te liječenje hepatitisa C (osvrst na indikacije, kontraindikacije, popratne pojave, kao i odgovor na terapiju alfa-interferonom).

Ključne riječi: hepatitis C

Hepatitis C je infektivna bolest jetre, koja u svom akutnom, te napose kroničnom obliku, predstavlja veliki zdravstveni i ekonomski problem u većini zemalja. Smatra se da čak 1% svjetske populacije ima kronični hepatitis C, a ovaj postotak varira proporcionalno socioekonomskom statusu populacije. Prema mišljenju stranih stručnjaka, u nas do 2% pučanstva vjerojatno boluje od te bolesti, no čak 20% njih može postupno razviti cirozu jetre. Kontinuirano konzumiranje alkohola može ubrzati ovaj proces. U 2% do 7% bolesnika sa cirozom jetre razvit će se hepatocelularni karcinom, no isti je zapažen i u bolesnika sa kroničnim hepatitisom C, bez međurazvoja ciroze jetre. Sposobnost hepatitisa C virusa, (HCV) da u visokom postotku izbjegne imunološki odgovor domaćina nakon primoinfekcije (preko 50%), nemogućnost kultivacije, sklonost stvaranju mutanata, uz mnogo genotipova, (najmanje šesti), znatno otežavaju mogućnost razvoja cjepiva. Ostale mjere zaštite, slične onim koje se primjenjuju za sprečavanje širenja HBV i HIV infekcije, nisu dostatne za zaustavljanje tihe epidemije HCV infekcije širom svijeta (1, 2, 3, 4, 5).

Epidemiološki gledano, glavni način prenosa HCV među ljudima predstavlja parenteralni kontakt s inficiranom krvlju ili krvnim produktima (imunoglobulini, krioprecipitat, plazma itd.) Stoga se kronični hepatitis C može očekivati u svih onih koji su u nas primali transfuzije krvi prije 1994. godine, odnosno prije početka testiranja davaoca krvi na anti-HCV. Iako jednokratno testiranje krvi ne osigurava 100% detekciju HCV infekcije, broj bolesnika s akutnim posttransfuzijskim hepatitisom C značajno je pao širom svijeta kao i u nas. Visokorizične grupe populacije za stjecanje HCV ostaju: intravenozni narkomani, bolesnici na hemodijalizi i plazmaferezi, hemofilicari, homoseksualci, osobe podvrgnute tetovaži, akupunkturi, kirurškim, ginekološkim i stomatološkim zahvatima, endoskopskim zahvatima, bušenju uški, zahvatima kod pedikera i kozmetičara, te, naravno, svi oni koji prirodom svog svakodnevnog posla dolaze u kontakt sa krvlju ljudi. U toj

grupi su medicinske sestre, bolničari, laboranti, liječnici, čistačice koje odnose krvavi materijal, policajci, profesionalni vojnici, sportaši u kontaktnim sportovima: zatvorski čuvari, njegovatelji mentalno retardiranih osoba; primaoci organa i bolesnici sa težim kroničnim bolestima (4, 5).

Iako točan postotak rizika prenosa HCV infekcije seksualnim, perinatalnim ili bliskim kućnim kontaktima nije poznat, računa se da do 25% bračnih ili seksualnih partnera, te do 15% djece, može biti inficirano.

Konačno, čak u 40% inficiranih ne može se zasad identificirati jasan rizični faktor, iako u toj grupi dominira nizak socioekonomski status (4).

S kliničkog aspekta, glavni problem prepoznavanja bolesnika predstavljaju uglavnom anikterični oblici akutnog hepatitisa C, te bolesnici s kroničnim hepatitisom C zbog blagih /umor/, povremenih /umor, mukli bolovi pod oba rebrana luka/, ili nikakvih simptoma bolesti. Bez obzira na to, nerijetko se može naći visok stupanj patohistološke aktivnosti procesa! Potrebno je naglasiti da čak i u bolesnika s cirozom jetre zbog HCV infekcije često nema nikakvih simptoma, ili su također blagi (umor), tek daljnjom progresijom ciroze jetre (patohistološki tipovi po Childovoj klasifikaciji B i C) nastupaju hematemeza, melena, ascites, encefalopatija često u kombinaciji. Prema tome, na bolničkim odjelima, gdje se liječe bolesnici s virusnim hepatitisom, onih s akutnim hepatitisom C, gotovo i nema, jer su ikterični oblici vrlo rijetki. Do 1994. godine u našoj Klinici liječili smo godišnje desetak takvih bolesnika, a uglavnom se radilo o akutnom, posttransfuzijskom hepatitisu C. Zadnjih godina broj ikteričnih bolesnika s akutnim hepatitisom C ne premašuje dva do tri, a radi se o bolesnicima podvrgnutim kirurškim zahvatima bez primjene krvi ili intravenoznim ovisnicima. S druge strane, najmanje jedna trećina svih akutnih virusnih hepatitisa su posljedica HCV infekcije, no kako su anikterični, to se vrlo rijetko prepoznaju i liječe. Problem bolesnika s kroničnim hepatitisom C vrlo je složen, jer bi testiranje svih navedenih rizičnih grupa popu-

lacije na anti-HCV bio zasad nerješiv ekonomski problem (2, 3). Tako u praksi otkrivamo "vrh sante leda" (davaoci krvi, slučajno otkrivene patološke vrijednosti alaninamino-transferaze /ALT/ u serumu, testiranje nakon uboda na igle i drugih incidenata sa krvlju). Nažalost, razvoj kroničnog hepatitisa C i njegov gotovo asimptomatski tijek do razvoja ciroze jetre može biti kraći od pet godina. Doista, u naših bolesnika biopsijom jetre prije početka liječenja interferonom nerijetko se nađe ciroza jetre i u dvadesetgodšnjaka.

Obzirom da nošenje HCV kroz period od tridesetak godina donosi i do sto puta veći rizik razvoja karcinoma jetre, jasno je da rano otkrivanje takvih ljudi i adekvatno liječenje mogu znatno smanjiti taj rizik. Kako, međutim, sada podmiriti ogromne materijalne troškove masovnog testiranja rizične populacije i poznate medicinske činjenice o razvoju ciroze i eventualno karcinoma jetre u oko 20% inficiranih sa HCV ostaje velik problem i mnogo bogatijih zemalja od naše (1, 2, 3, 4, 5).

Liječenje bolesnika s akutnim, te napose kroničnim hepatitisom C, treba provoditi poštujući striktno indikacije i kontraindikacije, te doze i dužinu liječenja. Cilj takvog liječenja je sprečavanje razvoja ciroze i karcinoma jetre, koji su najčešći razlozi za primjenu vrlo skupe transplantacije jetre da bi se izbjegla smrt bolesnika.

Jedino liječenje alfa-interferonom ima dokazanu vrijednost u bolesnika s kroničnim hepatitisom C (1, 2, 3). Mjerenjem biokemijskog (vrijednosti ALT u serumu) i virološkog (vrijednosti HCV RNK u serumu) odgovora do 50% liječenih, dobro reagira tijekom terapije, no prekidom liječenja u mnogih (preko 50%!) dolazi do relapsa bolesti, tako da dugotrajni kompletan odgovor ne prelazi 15% do 25%. Ukoliko se, pak, ne poštuju striktno kontraindikacije za liječenje (ovisnici o alkoholu, drogi, normalne vrijednosti ALT, negativan nalaz HCV RNK u serumu i MNOGE druge), tada navedeni nizak postotak kompletnog trajnog odgovora na vrlo skupo liječenje, postaje zanemariv!

U ovom času preporuča se u bolesnika s kroničnim hepatitisom C primjena alfainterferona u pojedinačnoj dozi od 3 milijuna jedinica triput tjedno, kroz 12 mjeseci. Svaki drugi pokušaj (više doze, češće davanje, duža primjena) ograničen je samo na strogo kontrolirane znanstvene projekte! Ukoliko nakon tri mjeseca terapije nema biokemijskog niti virološkog efekta, tada se preporuča prekid liječenja navedenim načinom. Daljnju odluku o ovim bolesnicima može donijeti samo meritorni stručnjak (1, 2, 3, 4, 5).

Malobrojni kontrolirani pokusi u bolesnika s akutnim hepatitisom pokazali su da se postotak prelaza u kroničnu infekciju znatno smanjuje primjenom alfa-interferona. U bolesnika s kroničnom HCV infekcijom, koji imaju kontinuirano normalne vrijednosti ALT u serumu terapija alfa-interferonom, zasad se ne preporuča. U djece s kroničnim hepatitisom C rezultati liječenja alfa-interferonom su slični onima u odraslih. U bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji imaju vaskulitis, krioglobulinemiju ili glomerulonefritis, ove ekstrahepatalne manifestacije se često

poboljšavaju tijekom liječenja alfa-interferonom, ali po prekidu liječenja relapsi su česti. Uloga alfa-interferona u imunosuprimiranih bolesnika s kroničnim hepatitisom C, kao i onih s dekompenziranom cirozom jetre, nejasna je. Šanse dugotrajnog kompletnog odgovora na liječenje alfa-interferonom su male u imunosuprimiranih bolesnika i onih s cirozom jetre, a nuspojave mogu biti vrlo ozbiljne. U bolesnika s hepatitisom C, nakon transplantacije organa, primjena alfa-interferona je često bez efekta, a može povećati učestalost akutnog ili kroničnog odbacivanja. Ponovno liječenje alfainterferonom bolesnika koji su imali dobar biokemijski i virološki efekt tijekom primoterapije, a potom je došlo do relapsa bolesti, dolazi u obzir višim dozama ili dužim trajanjem liječenja. U svih navedenih grupa bolesnika, liječenje se zasad provodi samo u strogo kontroliranim zdravstvenim projektima (1, 2, 3, 4, 5).

U bolesnika koji su tijekom liječenja imali kompletan biokemijski i virološki odgovor, a potom su poslije prekida terapije doživjeli relaps bolesti, primjena alfa-interferona u kombinaciji s ribavirinom, prema početnim rezultatima može značajno poboljšati konačan rezultat liječenja. Ipak, tek sada su u tijeku opsežna multicentrična ispitivanja u kojima i mi sudjelujemo ograničenim brojem takvih bolesnika, pa ova kombinacija zasad ne dolazi u obzir u široj primjeni, a napose ne u tzv. "naive" bolesnika, odnosno onih koji još nisu primili nikakvu specifičnu terapiju (3).

Nuspojave liječenja alfa-interferonom su brojne, a neke zahtijevaju promptni prekid liječenja.

Sistemni efekti: umor, febrilitet, glavobolja, mijalgija, atralgije, križobolja, gubitak apetita, mučnina, povraćanje, proljev, grčevi u trbuhu, ispadanje kose, reakcije preosjetljivosti.

Neurološki efekti: nesposobnost koncentracije, nezainteresiranost, poremetnje sna, delirijum, neorijentiranost, koma, konvulzije, patološke promjene EEG-a, smetenost, šum u ušima, vrtoglavice, smetnje vida, retinalna krvarenja, mrlje "pred očima".

Psihički efekti: razdražljivost, preosjetljivost, depresija, gubitak socijalnog kontakta, smanjeni libido, paranoidne ideje, sklonost suicidu, jaka potreba za alkoholom ili drogom.

Hematološki efekti: pad broja trombocita, leukocita i hemotokrita.

Imunološki efekti: povećana sklonost bakterijskim infekcijama (bronhitis, sinusitis, gnojenja po koži, infekcije urinarnog trakta), te rjeđe upale pluća, apsces mozga, bakterijski peritonitis i sepsa.

Autoimuni efekti: Razvoj antitijela prema interferonu, hipertiroidizam, hipotiroidizam, lichen planus, dijabetes, hemolitička anemija, trombocitopenična purpura, "lupus-like" sindrom, značajno pogoršanje hepatitisa do akutne insuficijencije jetre.

Ostali efekti: proteinurija, intersticijski nefritis, nefrotski sindrom, srčane aritmije, kongestivna srčana insuficijencija, krvarenje iz aneurizme (1, 2, 3, 4, 5).

Sve navedene nuspojave znatno su češće prva dva mjeseca liječenja!

Zaključno se mora naglasiti da izbor bolesnika za liječenje alfa-interferonom može biti samo u rukama meritornih liječnika, koji kontinuirano prate sva akutna zbivanja na tom polju, a svoja zapažanja objavljuju u relevantnim časopisima, ili aktivno sudjeluju na međunarodnim sastancima posvećenim ovom značajnom medicinskom problemu putem postera ili usmenih priopćenja.

LITERATURA

1. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778-88.
2. Schalm SW, Hansen RE, Chemello L, i sur. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from European centers. *J Hepatol* 1997; 26: 961-6.
3. Alberti A. Interferon therapy of acute hepatitis C. *Viral Hepatitis Rev* 1995; 1: 37-45.
4. Pontiaso P, Ruvoletto MG, Niccoletti M, i sur. Distribution of three major hepatitis C virus genotypes in Italy. A multicentre study of 495 patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 1995; 2: 33-8.
5. Neal KR, Dornan J, Irving WL. Prevalence of hepatitis C antibodies among healthcare workers of two teaching hospitals. Who is at risk? *BMJ* 1997; 314: 179-80.

Abstract HEPATITIS C

Dragan Palmović

Clinic of Infectious Diseases, Zagreb

Viral hepatitis C presents a major health, social and economical problem. The paper discusses transmission, preva-

lence, clinical aspects and treatment of hepatitis C reviewing indications, contra-indications, adverse effects and response to alfa-interferon treatment.

Key words: hepatitis C