

# Hepatitis C

Kako razumjeti tihog ubojicu

Činjenice, brojke i ostale medijske informacije o virusnom hepatitisu C





## Uvod

Gotovo 200 milijuna ljudi u svijetu boluje od hepatitisa C. U Europi postoji najmanje 9 milijuna ljudi zaraženih virusom. Ovo je posebno ozbiljno zbog toga što se procjenjuje kako 90% osoba zaraženo virusom hepatitisa C nije svjesno svoje infekcije jer bolest uzrokuje simptome samo u zadnjoj fazi. Činjenica je da je javna svijest o ovoj bolesti vrlo mala. Neznanje, prekomjerni strah i predrasude su također razlozi zbog kojih je hepatitis C još uvijek stigmatizirana bolest. Izlječenje je danas moguće za više bolesnika nego li ikada prije. Ipak, liječenje je često povezano sa brojnim nuspojavama i nije pogodno za sve bolesnike, a nije ni jednako dostupno u svim zemljama. Ova knjižica vam daje pregled o hepatitisu C od načina infekcije, tijeka oboljenja, preko prevencije, trenutnih mogućnosti liječenja do epidemiološke situacije i političkih dimenzija bolesti.

Tatjana Reić  
Rujan 2012

# Hepatitis C: Kratke činjenice

## Što je hepatitis C?

„Hepatitis“ znači upala jetre. Jedan od mogućih uzročnika je hepatitis C virus.

Više o hepatitis C virusu možete naučiti na stranici 4.

## Kako se mogu zaštititi?

Virus se gotovo isključivo prenosi kontaktom sa zaraženom krvlju (prijenos s krvi na krv). Pridržavanjem jednostavnih uputa može se spriječiti infekcija. Ne postoji zaštitno cjepivo. Više o putevima prijenosa i zaštiti od infekcije možete pročitati na stranici 5.

## Što čini hepatitis C opasnim?

Kod svake kronične jetrene infekcije, postoji rizik od nastanka sekundarne bolesti kao što su ciroza i karcinom jetre. Slično je s hepatitisom C. Više o razvoju kroničnog hepatitisa C možete naučiti na stranici 8.

## Jetra – koja je u stvari njena funkcija?

Jetra je uključena u puno vitalnih procesa u tijelu. Oštećenje jetre može prouzročiti komplikacije. Ako dođe do zatajenja jetre, život bolesnika može biti ugrožen. Više o jetri kao „nepoznatom organu“ možete naučiti na stranici 9.

## Zar hepatitis C nema neke simptome?

Kod puno bolesnika kronični hepatitis C napreduje bez nekih posebnih simptoma, zbog toga se često otkrije nakon nekoliko godina ili desetljeća. Više o simptomima hepatitisa C možete pročitati na stranici 9.

## Tko bi se trebao testirati?

Postoje određene skupine ljudi s povećanim rizikom. Osobe s povećanim rizikom su one koje su primile krvne proizvode prije 1990. godine, medicinsko osoblje, te intravenski ovisnici. Svatko tko pripada toj skupini trebao bi se testirati. Više o skupinama kod kojih postoji povećani rizik možete pročitati na stranici 11.

## Kako liječnik može otkriti hepatitis C?

Ako su u krvi otkrivena oba antitijela na virus i virusni genotip, tada bolesnik ima hepatitis C. Ako ih ima duže od pola godine, tada je hepatitis C postao kroničan. Više o dijagnostičkim postupcima možete pročitati na stranici 11.

## Može li se hepatitis C izliječiti?

Hepatitis C je izlječiv. Načini liječenja kroničnog hepatitisa C se neprekidno poboljšavaju što će u budućnosti značiti moguće izlječenje za još više bolesnika. Sažetak načina liječenja možete pronaći na stranici 13. Nuspojave su brojne. Više o njima možete saznati na stranici 15. Više o budućim i alternativnim načinima liječenja možete pronaći na stranici 17.

## Što ako liječenje ne djeluje?

Liječenje nije jednako učinkovito za sve bolesnike. Ponovljeno liječenje je u principu moguće, ali ne mora dovesti do izlječenja kod svih bolesnika. Više o neuspjehu liječenja možete pročitati na stranici 17.

## Transplantacija jetre. Moguće rješenje?

Transplantacija ne može pružiti izlječenje. Moguće je samo pod određenim okolnostima spriječiti infekciju davatelja organa, što je rijetko moguće u praksi. Više o hepatitisu C i transplantaciji jetre možete pročitati na stranici 19.

### **Infekcija hepatitis C virusom je postala vodeći uzročnik nastanka primarnog karcinoma jetre u Europi (1)**

*European Association for the Study of the Liver (EASL)*

## Stigma

Hepatitis C nije samo bolest povezana sa marginalnim skupinama i narkomanima. Puno bolesnika trpi posljedice predrasuda i stigmatizacije. Indirektno tome doprinose i mediji. Više o ovom problemu možete pročitati na stranici 20.

## Hepatitis C u Europi i ostatku svijeta

Gotovo 200 milijuna osoba zaraženo je hepatitisom C. Puno ih umire od posljedica bolesti. Hepatitis C je danas glavni uzročnik nastanka karcinoma jetre. Više o trenutnoj situaciji možete pročitati na stranici 23.

## Politička dimenzija hepatitisa C

Svjetska Zdravstvena organizacija (World Health Organisation – WHO) je ukazala na potrebu za boljom prevencijom. Organizacije za pomoć bolesnicima kao što je ELPA, djeluju u ime oboljelih, bore se za bolji socijalni i politički odgovor društva te potiču na brojne akcije. Više o strategijama prevencije i samopomoći možete pročitati na stranici 25.

### **European Liver Patients Association – ELPA**

**Autori:** Catharina Pfingstgraf i Ingo van Thiel

**Medicinski savjet:** Dr. Bernd Kronenberger

**Projekt:** Deutsche Leberhilfe e. V.

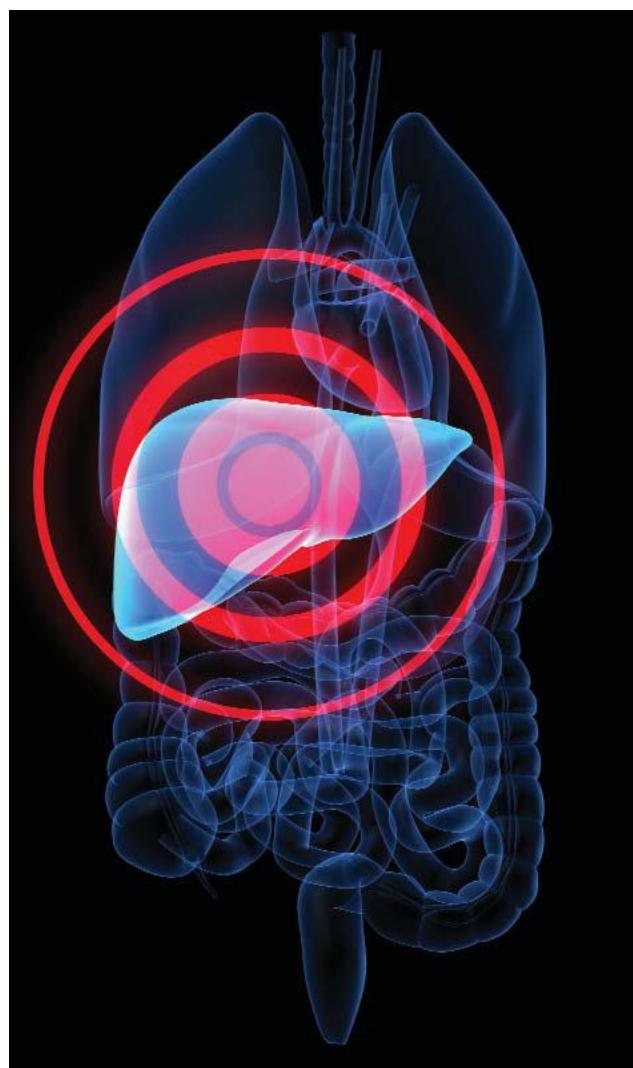
**Objavljeno:** Rujan 2012

**Kontakt (znanstvena pitanja):** [adboard@elpa-info.org](mailto:adboard@elpa-info.org)

**Kontakt (upravni odbor):** [sc@elpa-info.org](mailto:sc@elpa-info.org)

## Što je hepatitis?

„Hepatitis je opći izraz za upalu jetre koja može nastati zbog različitih uzroka. Hepatitis C je upala jetre prouzročena virusnom infekcijom. „Hepatitis“ je općeniti pojam za „upalu jetre“ te ga treba razumjeti potpuno neovisno od onog što ga je uzrokovalo. Uzročnik hepatitisa mogu biti različiti virusi (hepatitis A, B, C, D ili E) – ali također i bolesti metabolizma kao što su steatohepatitis, imunološke bolesti (autoimuni hepatitis). Upala jetre se može dogoditi zbog štetnog utjecaja okoline (alkohol, toksini, itd). To znači da nije svaki uzročnik hepatitisa zarazan (infektivan).



## Virusni hepatitis A, B i C

Virusni hepatitis je infektivni oblik hepatitisa. Hepatitis mogu uzrokovati različiti virusi. Iako svi uzrokuju upalu jetre, virusi se vrlo razlikuju jedan od drugog. Putevi prijenosa, napredovanje i ozbiljnost bolesti te njeno liječenje se razlikuju ovisno o vrsti virusa. Dok se hepatitis A i E općenito izliječe spontano putem imunološkog sustava hepatitis C postaje kroničan kod većine ljudi (do 80%). S druge strane, sasvim je suprotan slučaj kod hepatitisa B: kod odraslih osoba približno 10% zaraženih bolesnika može računati na to da će bolest postati kronična. Do sada je otkriveno cjepivo samo za hepatitis A i B (2). Označavanje virusnih oblika – na primjer hepatitis A, B, C itd. opisuje različite viruse i nema ništa sa stupnjem ozbiljnosti bolesti. Također, virus se ne može promijeniti iz jednog oblika u drugi. Virusi hepatitisa A i B su otkriveni '60-ih i '70-ih godina; hepatitis C je prvi put identificiran kao odvojeni virus 1989. godine.

### Što u stvari virus hepatitisa C radi u tijelu?

Jednostavno rečeno, proces se najlakše može opisati na slijedeći način:  
Kada virus hepatitisa C uđe u krvotok, on „traži put“ do jetre i ulazi u jetrene stanice. Jednom kada dođe u jetru, počinje se razmnožavati. Virus koristi jetrene stanice za razmnožavanje, ali on sam direktno ne nanosi štetu. Imunološki sustav zatim otkriva stanice zaražene virusom i uništava ih. Ova akcija uništavanja se izražava kao upala jetre. To je akutni hepatitis C. Ako imunološki sustav uspije u uništavanju virusom zaraženih stanica i samog virusa, onda možemo govoriti o spontanom izlječenju. Na taj način približno 20-50% zaraženih osoba uspije preboljeti akutni hepatitis C.

Antitijela protiv virusa ostaju prisutna i nakon završetka infekcije. Ipak, kod većine bolesnika (do 80%) hepatitis C postane kroničan. Infekcija je kronična ako ostaje u tijelu duže od šest mjeseci i ako je HCV-RNA u krvi pozitivna.

U slučaju kroničnog hepatitisa C imunološki sustav ne uspijeva potpuno otkriti i uništiti sve zaražene stanice. Neuspješno uništenje virusa, uzrokuje upalu jetre što dovodi do uništavanja i zdravih stanica.

Dugotrajna upala postupno dovodi do stvaranja ožiljaka na jetri. U finalnom stadiju ožiljno tkivo kompletno zamjeni jetreno tkivo što se naziva ciroza. Jednom kada hepatitis C postane kroničan, liječenje je neophodno. U većini slučajeva opisani proces kod bolesnika prođe nezapaženo, pa mogu proći godine ili desetljeća dok se hepatitis C ne dijagnosticira. To je upravo ono što čini hepatitis C „prijetećim“. Akutna faza često napreduje bez ikakvih simptoma ili se pojave samo ne-specifični simptomi. Kronična faza je također rijetko popraćena bilo kojim određenim simptomima (3). Zbog toga što prolazi nezapažena od strane oboljele osobe može dovesti do oštećenja jetre. Dijagnoza bolesti se često potvrdi kasno i slučajno. Do tada se komplikacije kao što su fibroza ili ciroza jetre mogu već razviti. To je prvi šok za puno bolesnika. Usput, ne dovodi svaki kontakt sa virusom hepatitisa C do infekcije. Da li će se virus nastaniti u jetri također ovisi o broju prenesenih virusa. Nije svaka tjelesna tekućina jednako zarazna i nije svaki put prijenosa jednako rizičan. Za hepatitis C, prijenos sa krvi na krv predstavlja najveći rizik. Trebalo bi se izbjegavati svaki kontakt sa zaraženom krvlju.

#### **Prijenos krvlju**

Za infekciju sa hepatitis C virusom zaražena krv (ili virus koji je u njoj) mora ući u krvotok druge osobe. Takva krvna infekcija je moguća na primjer od nečistih igala i medicinskih instrumenata; do 1990. godine virus se često prenosio transfuzijama krvi i/ili ostalim krvnim proizvodima.



## 2. Prijenos i zaštita od infekcije

### Putevi prijenosa

Hepatitis C se prenosi gotovo jedino putem kontakta krvi sa krvi. Ako zaražena krv uđe u krvotok druge osobe, to može prouzročiti infekciju hepatitisom C. Hepatitis C se može prenijeti:

### a) Krvlju i krvnim proizvodima

Tek se od 1991. godine sustavno provodi provjera na prisustvo hepatitis C virusa u krvi i krvnim proizvodima davatelja.. Prije 1991. godine virus hepatitisa C se puno puta prenosio putem zagađenih transfuzija krvi i ostalih krvnih proizvoda ili krvne plazme kao što su koagulanti (na primjer za bolesnike sa hemofilijom/ hemofiličare) ili imunoglobuline (na primjer anti-D imunoprofilaksa za resus-negativne trudnice). Smatra se kako je danas u Europi sigurna transfuzija krvi i krvnih proizvoda.



### b) Zajedničkom uporabom narkomanskog pribora i igala

Virus hepatitisa C se učestalo prenosi zajedničkim korištenjem igala narkomana. Čak i dijeljenje slamki (kada se narkotik uzima kroz nos) može dovesti do infekcije hepatitisom C.



### c) Kontakt sa zaraženom krvlju (na primjer ozljede sa iglama)

To posebno vrijedi za medicinske djelatnike koji zbog prirode svog posla dolaze u kontakt sa krvi. U odnosu na ostale radne grupe te osobe imaju povećani rizik od infekcije hepatitisom C. Slučajne ozljede sa zagađenim iglama i kanilama pripadaju u najčešće puteve prijenosa infekcije.



### d) Medicinski i kirurški postupci

Mogući su putevi prijenosa infekcije za vrijeme operacija ili/i ostalih medicinskih ili zubnih intervencija ako primjerice zagađeni instrumenti nisu sterilizirani ili su nedovoljno sterilizirani. Procjenjuje se da se danas u Europi kod ovih postupaka radi o vrlo niskom riziku. U ovoj instanci rizik se danas u Europi procjenjuje kao vrlo nizak (4)

### e) Upotreba nesterilnih instrumenata kod tetoviranja, piercinga, akupunkture

Virus hepatitisa C se lako može prenijeti upotrebom nečistih instrumenata za tetoviranje ili boja koje se upotrebljavaju više puta; kada se provodi piercing ili čak kod ponovne upotrebe igala za akupunkturu.



### Prijenos se rijetko događa putem:

#### a) Seksa

Seksualni prijenos hepatitis C virusa je moguć, ali manje vjerojatan nego li kod hepatitisa B. Hepatitis C se rijetko prenosi u monogamnim heteroseksualnim odnosima. Rizik prijenosa virusa se ipak povećava prakticanjem analnih seksualnih odnosa koji mogu prouzročiti oštećenje sluzne membrane ili u slučaju odnosa za vrijeme menstruacije. Preporuča se upotreba kondoma ukoliko postoji bilo koja ozljeda u području genitalija ili ostale popratne infekcije (na primjer herpes ili HIV). Kondomi se također preporučuju kod učestale promjene seksualnih partnera.

## Hepatitis C se ne može prenijeti putem:



- Grljenja, maženja, ljubljenja
- Rukovanja
- Kašljanja, kihanja
- Zajedničke upotrebe toaleta ili kupaonice
- Zajedničke upotrebe bazena ili sauna
- Hranjenjem iz istog tanjura sa istim priborom za jelo, pijenjem iz iste čaše
- Hranom koja je pripravljena od strane osobe zaražene virusom hepatitisa C.
- Držeći dijete na krilu ili u rukama
- Odjećom

Virus se teško može prenijeti u svakodnevnom zajedničkom životu i u kontaktu sa osobom zaraženom hepatitisom C virusom. Ne postoji razlog za izbjegavanje osobe oboljele od hepatitisa C zbog straha od infekcije, ili za promjenu ponašanja prema njoj. Mora se samo izbjegavati kontakt s njegovom/njezinom krvlju.

## Kako se možete zaštititi od infekcije?

Hepatitis C se prenosi preko zaražene krvi. Sve zaštitne mjere se direktno odnose na prevenciju kontakta sa krvi.

Oštri i zašiljeni predmeti za osobnu higijenu se ne bi trebali zajednički koristiti.

Ne dijelite škare za nokte, žilete.

Ne dijelite četkice za zube. Zacijelite rane koje krvare.

Nosite zaštitne rukavice.

**Napomena:** Infekciju ne može prouzročiti krv koja teče preko neoštećene kože. Samo ako je kožna barijera probijena, oštećena površina kože i postojanje malih rana, tada je moguća infekcija virusom hepatitisa C. Kako bi se zaštitili od ostalih prenosivih bolesti trebali bi općenito izbjegavati bilo kakav direktan kontakt sa krvi.



Narkomani bi uvijek trebali koristiti svoje igle i pribor.

Osobe koje učestalo mijenjaju seksualne partnere i homoseksualno aktivni muškarci uvijek bi trebali koristiti kondome, te izbjegavati odnose za vrijeme menstruacije.(6)

## Preporuke

- Pranje odjeće ili posuđa se može obavljati sasvim normalno. Nije potrebno prokuhavanje.

- Treba pripaziti pri rukovanju sa osušenom krvi: virus može preživjeti van tijela nekoliko dana, zavisno od okoliša, a ponekad pod određenim uvjetima čak i duže. Nije potpuno jasno koliko dugo u tom vremenu virus ostaje infektivan. Preporuča se upotreba antiseptičkog dezinfekcijskog sredstva ili otopine alkohola kao što je 1-propanol.

## Ne postoji cjepivo za hepatitis C

Zaštita od infekcije hepatitisom C cijepljenjem nažalost još nije moguća. Za sada je na raspolaganju samo zaštitno cjepivo protiv virusnog hepatitisa A i B. Cjepivo za hepatitis A i B preporuča se i za pacijente sa hepatitisom C zbog toga što dodatna infekcija ovim virusima može značajno pogoršati razvoj bolesti.

### Poruke koje treba upamtiti:

- „Hepatitis“ = upala jetre. Postoji više mogućih uzročnika uključujući virusni hepatitis
- Hepatitis C: općenito kronična upala jetre prouzročena infekcijom hepatitis C virusom
- Usprkos velikom stupnju oštećenja jetre, bolest uobičajeno napreduje bez simptoma.
- Glavni putevi prijenosa: kontakt sa inficiranom krvi (prijenos sa krvi na krv)
- Predmeti koji mogu doći u kontakt sa krvlju se ne bi trebali zajednički koristiti sa drugim osobama (četkice za zube, škarice za nokte, žileti, igle,!)
- Gotovo da ne postoji opasnost od infekcije u svakodnevnom životu.
- Zaštita od hepatitisa C cijepljenjem nije još moguća.

## Napredovanje bolesti

Kako se bolest izražava? Koje su posljedice infekcije virusom hepatitisa C za jetru?

**Prvi stadij – akutni hepatitis:** Period prvih 6 mjeseci nakon infekcije se zove akutni hepatitis C. Za to vrijeme imunološki sustav se intenzivno bori protiv virusa. U 20-50% slučajeva ovo može dovesti do spontanog izlječenja. Nakon infekcije period inkubacije traje između 6 i 9 mjeseci. Po isteku ovog vremena mogu se pojaviti prvi simptomi (na primjer ; iscrpljenost, blaga mučnina, ponekad i žutilo kože ili oči). Hepatitis C može također napredovati bez simptoma. Ako se akutna infekcija brzo otkrije i liječi sa peginterferonom šanse za oporavak su vrlo dobre, približno 90% (8).

**Drugi stadij – Kronični hepatitis:** Kod 50-80% pacijenata imunološki sustav sam po sebi ne može eliminirati virus unutar šest mjeseci. Tada upala jetre postaje kronična.

**Treći stadij – Fibroza:** Neliječeni kronični hepatitis C tijekom godina ili desetljeća može dovesti do stvaranja ožiljaka na jetri. Dok se u početku uništene jetrene stanice mogu zamijeniti novima, kasnije tijekom bolesti, prazan prostor se popunjava vezivnim tkivom koje nema funkciju (ožiljno tkivo). Ovo povećano stvaranje ožiljnog tkiva na jetri se naziva fibroza. Fibroza je stanje koje prethodi cirozi.

**Četvrti stadij – Ciroza jetre:** Kada je stvaranje ožiljnog tkiva toliko uznapredovalo da nastaju strukturne promjene sa pojavom nodula, govorimo o cirozi jetre. U početku jetra može još dugo obavljati svoju funkciju usprkos ožiljnom tkivu i može kompenzirati oštećenje („kompenzirana ciroza“). Kasnije ipak dolazi do ograničavanja funkcije jetre („dekompenzirana ciroza“). Komplikacije koje čak mogu uključivati karcinom jetre postaju ozbiljna prijetnja.

- Slobodna tekućina u peritonealnoj šupljini (ascites)
- Krvarenje iz proširenih vena u trbuhu i jednjaku (pozadinsko ili varikozitetno krvarenje jednjaka)
- Poremećaj rada mozga, zbunjenost, moguća i koma (hepatična encefalopatija)
- Zatajenje jetre Kod neliječenog hepatitisa C, do 40% pacijenata razvije cirozu (9). Kod hepatitisa C proces od infekcije do ciroze traje približno 30 godina.

**Peti stadij: Karcinom jetre:** Karcinom jetre je moguća posljedica kronične jetrene bolesti i većinom se događa kod bolesnika sa hepatitisom C zato što jetra postane cirotična. Karcinom jetre je jedan od najtežih oblika karcinoma za liječenje i općenito nema dobru prognozu. Vjerojatnost smrtnog ishoda unutar prvih pet godina od postavljanja dijagnoze je 33%. (10). Liječenje operacijom, ablativnim zračenjem ili transplantacijom je nažalost jedino moguće kod manjeg broja bolesnika. Ostali postupci liječenja kao što su kemoembolizacija ili upotreba lijekova kao što su sorafenib mogu produžiti preživljavanje ali neće u potpunosti izliječiti tumor.

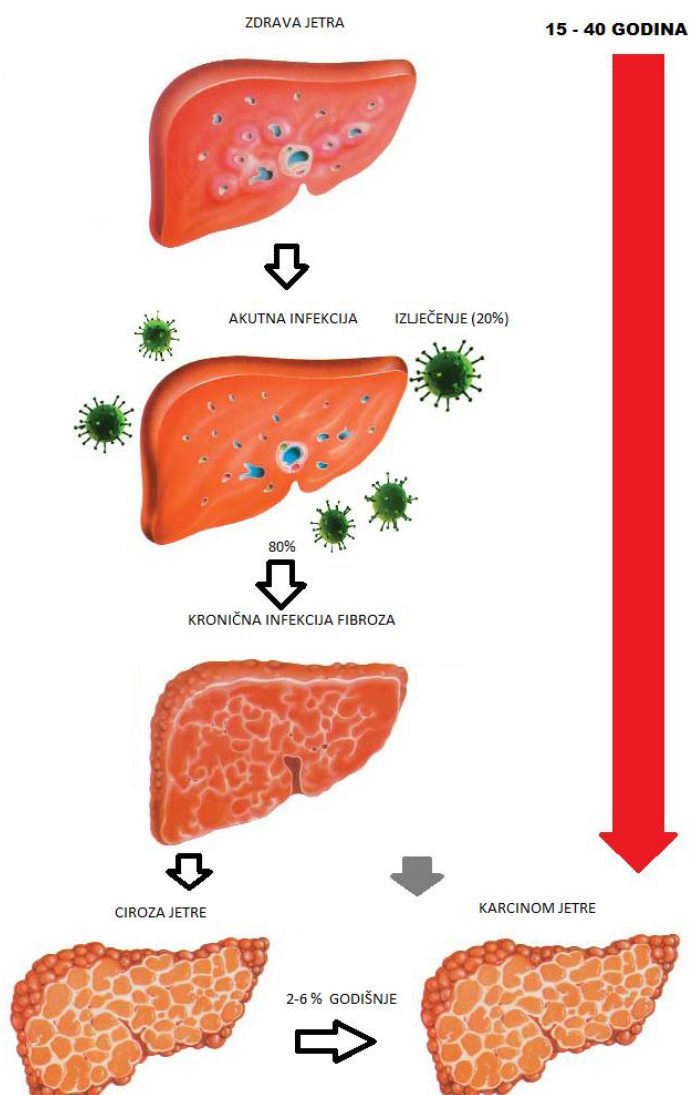


## Važna napomena

- Tijek bolesti je često neovisan o simptomima!  
Infekcija kroničnog hepatitisa C može napredovati brže ili sporije bez obzira jesu li simptomi prisutni ili ne.

- Količina virusa (HCV-RNA) koja je otkrivena u krvi nema utjecaja na razvoj kroničnog hepatitisa C!  
Oštećenje jetre može napredovati brže ili sporije bez obzira koliko je visoka ili niska količina virusa, (11)

Izuzetak: Kod bolesnika koji su imali transplantaciju jetre bolest često slabije napreduje unatoč većoj količinom virusa hepatitisa C. (12)



## Jetra: Koju funkciju ima u tijelu?

Niti jedan organ ne obavlja toliko funkcija kao jetra. Život nije moguć bez jetre. Ona je uključena u sve vitalne funkcije tijela. Od procesa prerade i pripreme hranjivih sastojaka, vitamina i minerala preko detoksikacije tijela do regulacije hormonalne ravnoteže i nivoa šećera u krvi.

### Glavna funkcija jetre:

- Jetra prerađuje hranjive sastojke iz krvi tako da ih tijelo može pohraniti,
- Žuč koja se formira u jetri je neophodna za probavu lipida.
- Jetra detoksicira tijelo. Metaboličkim putem dolazi do pretvorbe proizvoda i toksina u netoksične tvari koje se mogu izlučiti putem bubrega ili crijeva.
- Važni hranjivi sastojci se pohranjuju u jetri (šećer, lipidi, vitamini) i otpuštaju u tjelesne organe i stanice po potrebi.
- Jetra kontrolira razinu hormona u krvi tako što aktivira ili deaktivira hormone. Razina šećera u krvi se također regulira u jetri.

## Zbog čega upalu jetre ne osjetimo kao bol?

Bol, upozoravajući signal koji je prisutan kod puno bolesti ne pojavljuje se kod kronične bolesti jetre. U samoj jetri ne postoji živčano tkivo koje bi moglo prenijeti signale boli. Uništavanje jetrenih stanica i srodna upala ne uzrokuju nikakvu bol kod bolesne osobe.

Bol se u području jetre javlja ako je proširena jetrena ovojnica, a posebno ako je jetra natečena.

## Simptomi akutnog i kroničnog hepatitisa C

Simptomi koji su u većini slučajeva povezani sa infekcijom virusom hepatitisa, požutjelom kožom i mukoznom membranom (Lat. Icterus) se rijetko događaju kod hepatitisa C. Također, ni kod ostalih oblika virusnog hepatitisa, ne možete se jednostavno osloniti na uobičajeno žutilo.

Kod akutnog i kroničnog hepatitisa C, samo se kod nekih bolesnika pojavljuju simptomi kao što su umor, bol u ekstremitetima, mučnina, nadutost, osjećaj punoće, bol u epigastriju („žličici“) gubitak apetita, blijeda stolica i taman urin.

Ovo su rijetki i ne-specifični simptomi.

Bolesnici i liječnici često ne interpretiraju te simptome kao znakove za potencijalnu hepatitis C infekciju nego ih češće smatraju posljedicom prekomjernog rada ili stresa. Čak i kada liječnik ima laboratorijski provjerene vrijednosti krvnih pretraga, dijagnoza infekcije hepatitisom C je sigurna samo ako je ciljano tražen virus. Jetrene vrijednosti kao što su ALT i AST su često povišene ali to nije slučaj kod svih bolesnika. Kod nekih bolesnika hepatitis C može biti bez simptoma kroz puno godina; tek se kasnije pojave prvi simptomi. Kao rezultat toga, kronični hepatitis C često prolazi neotkriven kroz dugi vremenski period, pa se stoga razvije oštećenje jetre. U vrijeme kada se potvrdi infekcija hepatitisom C puno bolesnika je već razvilo ozbiljne, dugoročne posljedice bolesti. Ne zove se bez razloga hepatitis C „tihim ubojicom“.

### Poruke koje treba upamtiti:

Kronične bolesti jetre imaju sličan tijek kada se ne liječe

- Dugoročne posljedice su ciroza jetre i rak jetre
- Oštećenja jetre bez simptoma čine hepatitis C „tihim ubojicom“.
- Virus hepatitisa C može također potaknuti simptome i razvoj bolesti ostalih organa.

Ove se bolesti nazivaju „ekstrahepatične manifestacije“.

## Kada virus utječe na ostale organe – ekstrahepatične manifestacije hepatitisa C

Iako je hepatitis C virusna bolest jetre, ona može također izazvati i bolest ostalih organa. Ove bolesti i/ili simptomi izvan jetre se nazivaju „ekstrahepatične manifestacije“. Prema Francuskoj studiji, tri četvrtine bolesnika sa hepatitisom C imaju najmanje jedan ekstrahepatični poremećaj (13-16). Slijedeće komplikacije se relativno često događaju.

- Bol u mišićima i zglobovima
- Oštećenja bubrega
- Depresija i tjeskoba
- Promjene na koži i mukoznim membranama
- Manjak energije i umor

Mogući ali rjeđi simptomi su anemija (snižena razina crvenih krvnih stanica), dijabetes melitus – šećerna bolest (općenito tip 2), bolesti kože i štitnjače.



## Tko bi se trebao testirati na hepatitis C?

Opće je pravilo da se testiranje na hepatitis C preporuča slijedećim osobama: (17)

- Osobe koje su primale krv, krvne proizvode ili organe prije nego što je uvedeno odgovarajuće testiranje na hepatitis C (općenito prije 1991. godine)
- Sadašnji ili bivši narkomani (intravenozni/nazalni)
- Bolesnici koji su već dugo vremena na dijalizi
- Zdravstveni djelatnici
- Djeca majki zaraženih sa hepatitisom C
- Osobe zaražene HIV-om
- Osobe sa povišenim vrijednostima jetrenih enzima ili ostalim bolestima jetre

## 7. Postavljanje dijagnoze: Kako se hepatitis C otkriva?

### Prvi korak: Utvrditi postojanje antitijela Test na HCV antitijela

Kod hepatitis C infekcije u krvi se može utvrditi postojanje antitijela protiv virusa u periodu od šest do devet tjedana nakon infekcije. Antitijela nisu dio virusa: njih je stvorio imuni sustav kao imunološki odgovor. Pozitivni rezultat testa samo dokazuje da je ta osoba bila u kontaktu sa virusom. Ako smo utvrdili postojanje antitijela, nije moguće razlikovati akutni i kronični hepatitis C nego treba napraviti slijedeći dijagnostički test.

### Drugi korak: Otkriće samog virusa HCV RNA test

Ako je virus još uvijek aktivan u krvi se utvrđuje postojanje virusa (HCV-RNA- kvalitativno). Utvrđuje se i visina viremije odnosno količina virusa (HCV-RNA – kvantitativno) kao i genotip virusa (genotipizacija). Za to se koristi vrlo osjetljiv test koji je poznat kao PCR (polymerase chain reaction): pozitivan rezultat testa znači da u vrijeme testiranja virus cirkulira u krvotoku. Ako je HCV RNA detektiran u krvi, prisutna je infekcija hepatitisa C.

## Izuzeci: nedavna infekcija

Kod infekcije koja se dogodila nedavno, ne mogu se utvrditi antitijela. Za osobe sa smanjenim imunitetom (npr. HIV/AIDS), antitijela se mogu pojaviti tek kasnije ili se uopće ne moraju ni pojaviti. Suprotno od toga, novorođenčad majki inficiranih sa HCV mogu imati HCV antitijela u krvi, a bez da su sama inficirana.

U tim slučajevima provodi se jednom HCV-RNA test nezavisno o testu antitijela. Za ovaj test treba više vremena, skuplji je od testa antitijela ali općenito daje bolje rezultate i to najranije dva tjedna nakon infekcije.

„Dijagnostika šanse“ – ostali znaci u krvi koji upućuju na hepatitis C infekciju. Kod velikog broja bolesnika ne postoji ciljano traženje virusa hepatitisa C. Pretraga krvi se može provesti zbog zdravstvenih problema ili zbog rutinske provjere. Znaci upale jetre se uglavnom mogu pronaći u krvi sa hepatitis C infekcijom. Uništavanjem jetrenih stanica dolazi do otpuštanja određenih tvari u krv a koje se potom mogu otkriti u neuobičajeno visokim koncentracijama. Dvije važne jetrene vrijednosti koje se provjeravaju su AST i ALT. Povećanje jetrenih vrijednosti je znak upalnog procesa u jetrenom tkivu. Idući korak koji mora provesti liječnik je specifično traženje uzroka (na primjer virusa hepatitisa C).

## 8. Pozitivni hepatitis C test: Što dalje?

Ako je uzročnik hepatitisa C (HCV-RNA) otkriven u krvi, moguće je provesti različite naknadne testove te temeljem njih donijeti odgovarajuće odluke.

### Akutni ili kronični hepatitis C?

Akutni hepatitis C smatra se lako lječivim. Znanstvenici procjenjuju kako je do 90% bolesnika koji mogu biti podvrgnuti liječenju u mogućnosti eliminirati virus (19). Ako se akutni hepatitis C ne liječi on postaje kroničan kod većine bolesnika (50-80%). Smatra se da je hepatitis C kroničan ako je virus (HCV-RNA) prisutan u krvi 6 mjeseci nakon prve dijagnoze.

## Koliko teško on oštećuje jetru?

Nakon dijagnoze uvijek treba provoditi testiranje na hepatitis C kako bi se utvrdilo do kojeg stupnja je oštećeno jetreno tkivo. Posebno stoga, jer o stanju jetre ovisi koja će vrsta liječenja biti pogodna za bolesnika. Ako su se desile posljedice poput ciroze jetre ili čak karcinom jetre, one će imati odlučujuću ulogu u izboru liječenja, prognozi za bolesnika i njegovim/njezinim očekivanjima.

Koriste se različiti postupci / tehnike kako bi se istražilo stanje jetrenog tkiva:

### - Ostale krvne vrijednosti:

Kao dopuna jetrenim vrijednostima, AST i ALT, određuju se ostale vrijednosti u krvi, na primjer GGT, PV, INR, trombociti, serumski albumini i bilirubin. Ove vrijednosti pomažu u procjeni funkcionalne sposobnosti jetre.

### - Biopsija jetre (invazivna tehnika):

Biopsija jetre se smatra vrlo korisnom metodom za utvrđivanje opsega upale jetre i mogućim nastalim ožiljnim jetrenim tkivom (stupanj fibroze). (20) Kod biopsije tkivo se pod lokalnom anestezijom direktno uzima iz jetre i proučava pod mikroskopom. Kod većine bolesnika sa hepatitisom C, na tkivu se mogu utvrditi znakovi kronične upale.

Ta je metoda invazivna (jer se ozljeđuje tkivo), bolna za većinu bolesnika, te se smatra da nije potpuno bez rizika. Komplikacije, poput krvarenja mogu se dogoditi kod malog broja oboljelih.

### - Elastografija (neinvazivna tehnika):

Elastografija je relativno novi postupak kojim se može procijeniti stupanj nastalog ožiljnog tkiva na jetri. Ovisno o brzini kojom se zvučni valovi mogu proširiti kroz jetreno tkivo, može se izvesti zaključak o konzistentnosti tkiva i prema tome procijeniti stupanj nastanka ožiljnog tkiva. Elastografija u određenim slučajevima može zamjeniti biopsiju, posebno u kombinaciji s rezultatima nalaza krvi. (21,22) Ipak, ovaj uređaj nije svugdje raspoloživ. Kod određenih slučajeva je ispitivanje tkiva putem biopsije još uvijek neophodno.

## Kolika je viremija?

Količina virusa prisutnih u krvi je opisana kao viremija (HCV-RNA), a mjeri se u međunarodnim jedinicama (IU) po ml krvne plazme. Što je veća viremija, više virusa je utvrđeno u krvi.

Visina viremije nema utjecaj na razvoj kroničnog hepatitisa C. Bolesnici sa visokom viremijom ne

moraju obavezno imati brži razvoj bolesti. U suprotnom slučaju, ne smatra se da bolesnici s niskom viremijom nemaju virus. (23). Mjerenje viremije je ipak važno, kako za tijek liječenja tako i za odluku koji oblik liječenja treba primjeniti. Prije početka liječenja, mora se odrediti početna (osnovna) viremija. Ona također služi kao važna referentna točka.



## Kojim genotipom je pacijent zaražen?

Postoje različiti genotipovi hepatitis C virusa. Trenutno je poznato 6 različitih genotipova hepatitis C virusa. Svaki genotip nosi različitu genetsku informaciju. U svijetu se HCV genotipovi pojavljuju sa različitom učestalošću u zavisnosti od regije. U Europi su najrašireniji genotipovi 1, 2 i 3 dok je genotip 1 najučestaliji HCV genotip. Virusni genotip je presudan za odabir lijekova i dužinu liječenja. Da sada su genotipovi 2 i 3 bili najlakši za liječenje i češće su doveli do izliječenja nego li genotipovi 1 i 4. Šanse za uspješno liječenje genotipa 1 su se nedavno značajno poboljšale. Uskoro se očekuje još više učinkovitih načina liječenja za genotipove 4, 5 i 6.

## Poruke koje treba upamtiti:

- Infekcija hepatitisom C: antitijela (HCV-AB) i virus (HCV-RNA) se utvrđuju u krvi
- Kronični hepatitis C: virusna RNA je još prisutna u krvi nakon 6 mjeseci
- Oštećenja jetre su većinom potvrđena nalazom krvnih pretraga i biopsijom

## Liječenje hepatitisa C

### Pregled i povijest (24)

1974 godine istraživači su bili zbudjeni jetrenom infekcijom nastalom nakon transfuzije krvi a kojoj nisu mogli biti uzroci niti hepatitis A niti hepatitis B. (25). Virus hepatitisa C koji je bio odgovoran za nastanak bolesti je prvi put identificiran 1988/89 godine. (26). Do tada je bio poznat kao „nonA, non-B hepatitis“. Hepatitis C je izlječiv. Liječenje hepatitisa C je doživjelo veliki napredak u zadnja dva desetljeća. U 90-im godinama prošlog stoljeća, infekcija hepatitisa C je najprije bila liječena samo interferonom alfa. Ovo liječenje je imalo vrlo male izgleda za potpuno izlječenje. Kasnije, 90-ih godina interferon alfa se primjenjivao u kombinaciji sa ribavirinom. Šanse za izlječenje su se povećale približno na 40% .

Nekoliko godina kasnije, upotrebom pegiliranog interferona učinkovitost liječenja se opet povećala. Liječenjem pegiliranim interferonom 40-80% bolesnika može se nadati izlječenju. Napredak liječenja bio je i još je uvijek izrazito ovisan o virusnom genotipu hepatitisa C. Pacijenti sa genotipom 1, koji je najučestaliji u Europi, imaju približno samo 40-50% šanse za izlječenje sa kombiniranim načinom liječenja peginterferonom alfa i ribavirinom. S druge strane, bolesnici sa genotipom 2 ili 3 imaju približno 70-80% šanse da se riješe virusa nakon liječenja. Bolesnici sa genotipom 1 imaju tako znatno poboljšane izgleda za izlječenje. Medicinske agencije u Europi i SAD su u 2011 godini dale odobrenja za dva inhibitora proteaze. Oba inhibitora proteaze djeluju samo protiv genotipa 1 i

uvijek se moraju kombinirati sa peginterferonom alfa i ribavirinom („trojna terapija“). U puno Europskih zemalja trojna terapija je trenutni standard liječenja za bolesnike sa genotipom 1. Poboljšani izgledi za izlječenje su ipak popraćeni sa puno nuspojava i interakcija te ostalih terapeutskih rizika kao što je razvoj virusa otpornih na lijekove. Trojna terapija je vrlo složena. Ona zahtijeva precizno planiranje, veliku disciplinu i blisku suradnju liječnika i bolesnika. Kako bi se pratile nuspojave, najbolje je da se liječenje odvija kao dio interdisciplinarnе suradnje sa ostalim specijalistima (primjerice psihijatrima i dermatolozima). Nadalje, liječenje nije pogodno za sve bolesnike.

### Sažetak o aktivnim sastojcima

#### Interferon

Interferon je prirodni hormon koji se također izlučuje u tijelu kada virus ili bakterija uđu u tijelo. Interferon potiče prirodnu tjelesnu imunološku obranu. Danas se koristi pegilirani interferon koji ima oblik zaštitne oмотnice koja sprječava da se lijek prerano razgradi u tijelu. Učinkovitost se može poboljšati stalnim održavanjem razine lijeka. Umjesto prethodne tri injekcije, sada je dovoljna jedna injekcija tjedno.

#### Ribavirin

Ribavirin je anti virusni lijek, a uzima se svakodnevno u obliku tableta. Kao individualni lijek ribavirin skoro da nema učinka na virus hepatitisa C. U kombinaciji sa interferonom on puno češće dovodi do izlječenja hepatitis C virusa.

#### Inhibitori proteaze

Inhibitori proteaze su poznati kao DAA (direct acting antivirals - direktno djelujući antivirusi). Ako specifični enzim inhibira, virus više ne može proizvoditi određene sastojke koji su mu potrebni za razmnožavanje. Razmnožavanje virusa je prekinuto. Do danas su dva lijeka za liječenje kroničnog hepatitisa C dobila marketinško odobrenje u Europi (boceprevir i telaprevir). Oba inhibitora proteaze moraju se uzimati u kombinaciji sa peginterferonom i ribavirinom i djelotvorni su samo protiv genotipa 1. Virus hepatitisa C može postati otporan na inhibitore proteaze.



## Shema liječenja

Kada se danas razmišlja o liječenju bolesnika sa kroničnim hepatitisom C, izbor oblika liječenja najviše ovisi o virusnom genotipu. Jednostavno rečeno, trenutna situacija je sljedeća: bolesnici sa virusnim genotipovima 2-6 se nastavljaju liječiti dvojnou terapijom, kombinacijom peginterferona alfa i ribavirina. Bolesnici sa genotipom 1 se liječe kad god je to moguće novom trojnom terapijom. (Raspoloživi podaci: 2012)

## Sličnosti između dvojne i trojne terapije

### Aktivni sastojci: peginterferon i ribavirin

Ova dva aktivna sastojka su još uvijek osnova svake terapije za hepatitis C. (Peginterferon se ubrizgava 1x tjedno; tablete ribavirina se uzimaju dnevno.)

### Cilj liječenja:

Cilj je izlječenje (potpuno uklanjanje) virusa hepatitisa C. SVR (sustained virological response - stalan virološki odgovor), je stanje kod kojeg se postojanje virusa ne može utvrditi u krvi čak ni pola godine nakon liječenja. Pacijenti sa SVR se smatraju izliječenim. Nakon toga je malo vjerojatno de će se ponovo utvrditi postojanje virusa. Ovo izlječenje može pomoći u sprječavanju nastanka sekundarnih bolesti kao što su ciroza ili karcinom jetre.

## Napredak liječenja ovisi o odgovoru (vođenom odgovoru):

Za dvojni i trojni terapiju postoje različita pravila kod kojih postupak liječenja može biti skraćen ili čak mora biti produžen za svakog pojedinog bolesnika (na primjer prethodne bolesti, popratne bolesti, da li je bolesnik već bio liječen, virusni genotip ili pak količina virusa na početku liječenja (početna „viremija“). Iznad svega je važno mjeriti količinu virusa u određenim intervalima za vrijeme liječenja. Ako bolesnik ima dobar odgovor na liječenje, to se izražava kao brzi i stalan pad broja virusnih čestica.. U idealnom slučaju virus ne bi trebao biti utvrđen nakon samo 4 tjedna. Ipak, ako bolesnik nema reakciju ili je reakcija prespora, liječenje se može produžiti ili možda čak mora biti prekinuto. Liječenje traje između 24 i 48 tjedana za obje, dvojni i trojni terapiju. Dvojna terapija može biti produžena do maksimalno 72 tjedna. Puno bolesnika sa genotipom 1 ima brzi odgovor na novu trojni terapiju. U tom slučaju period liječenja može često biti skraćen na 24 tjedna ako ne postoje drugi razlozi protiv toga (ciroza, individualna povijest bolesti i ranije liječenje). Ovo je veliki korak naprijed u usporedbi sa prethodnom standardnom terapijom s dva lijeka koja gotovo uvijek traje 48 tjedana za bolesnike sa genotipom 1. Još uvijek su samo peginterferon i ribavirin raspoloživi za genotipove 2 i 3. U tom slučaju dovoljna su 24 tjedna liječenja za eliminaciju virusa. (Raspoloživi podaci: 2012)



## Posebne karakteristike trojne terapije (2012) (27,28)

### Samo za genotip 1:

Za sada se trojnom terapijom mogu liječiti samo bolesnici sa genotipom 1 (prethodno liječeni i prethodno neliječeni bolesnici).

### To je kombinacija tri aktivna sastojka:

Kao dodatak interferonu i ribavirinu, inhibitor proteaze se mora uzimati 3x dnevno (svakih 8 sati) (boceprevir ili telaprevir) u obliku tableta i/ili kapsula.

### Liječenje je složeno i popraćeno brojnim nuspojavama:

Trojna terapija je složenija u usporedbi sa dvojnog terapijom. Lijekovi se moraju uzimati vrlo precizno, gotovo na sat i uvijek zajedno sa hranom. Zbog kombinacije tri aktivna sastojka bolesnici moraju računati na učestalije nuspojave i interakcije (pogledajte slijedeću stranicu).



## Terapijske mogućnosti za izlječenje

Mogućnosti za izlječenje se razlikuju od osobe do osobe. Sa dvojnog terapijom mogućnosti izlječenja za bolesnike sa genotipom 2 i 3 su između 70 do 80%. Bolesnici sa genotipom 1 koji su prvi put prošli dvojnog terapiju imaju samo 40 do 50% mogućnosti za izlječenje. Mogućnosti za izlječenje bolesnika s trojnom terapijom povećavaju se na 67 do 75%. Za bolesnike koji su već bili neuspješno liječeni kombinacijom peginterferona i ribavirina, mogućnosti

izlječenja su općenito manje. Bolesnici sa genotipom 1 koji su imali relaps nakon dvojnog terapije predstavljaju izuzetak u ovome: oni imaju veće mogućnosti izlječenja trojnom terapijom nego li prethodno neliječeni pacijenti.\*

\*Mogućnosti za izlječenje trojnom terapijom variraju između 31-38% kod osoba koje nisu prethodno imale odgovor na terapiju (null-responderi) i 75-88% za osobe koje su imale relaps. Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni postižu omjer izlječenja od 67-75%. (29-33)

### Bolesnici s cirozom:

Bolesnici s cirozom jetre bez ograničavajuće funkcije jetre (kompenzirana ciroza) mogu u principu također biti liječeni (ovisno o genotipu sa dvojnog ili trojnom terapijom). Liječenje mora biti vrlo pažljivo praćeno zbog toga što su ti bolesnici podložniji ozbiljnim komplikacijama. Ovo posebno vrijedi za trojnu terapiju sa tri lijeka. Mogućnosti za izlječenje su smanjene u slučaju nastanka ciroze. Čak i nakon izlječenja od hepatitis C virusa, ciroza ostaje prisutna. Rizik nastanka karcinoma jetre ostaje stoga vrlo visok pa se jetra i njene funkcije moraju i dalje pratiti. Odluka za ili protiv liječenja, posebno kod bolesnika sa cirozom jetre je individualna i ovisi o osobnom omjeru koristi/rizika.

## Nuspojave liječenja: Moguća dilema za bolesnike:

Nuspojave terapije interferonom i ribavirinom mogu biti vrlo stresne za bolesnike. Promjene u krvnoj slici mogu utjecati na potrebu za smanjenjem doze ribavirina. Manja doza može, s druge strane, imati negativan učinak na izgled za izlječenje. Doziranje inhibitora proteaze nesmiye biti smanjeno zbog opasnosti od nastanka otpornosti; ali ako nuspojave postanu previše ozbiljne onda se logično inhibitori proteaze moraju ukinuti. Kod nekih pojedinačnih slučajeva, može biti potrebno potpuno prekinuti liječenje. Nuspojave mogu stvoriti stvarnu dilemu kod bolesnika: moraju ili izdržati nuspojave ili ugroziti uspjeh liječenja. Lista mogućih nuspojava je duga i varira od proljeva, gubitka kose do osipa na koži i nastanka depresije. Neke od nuspojava koje učestalo utječu na bolesnike su navede ispod:



### - Simptomi slični gripi

Velika većina bolesnika ima uglavnom u početnoj fazi simptome slične gripi kao što su temperatura, zimica, tresavica, te bolove u mišićima i zglobovima. Ove simptome uzrokuje aktivacija imunološkog sustava od strane interferona (kao što bi bili pokrenuti vlastitim tjelesnim interferonom sa „stvarnom“ virusnom gripom).

### - Depresija

Više od polovice bolesnika doživljava psihičke promjene za vrijeme liječenja. Kod mnogih se to izražava kroz promjene raspoloženja, agresiju ili nestrpljenje, ali pravi napadi depresije mogu biti potaknuti liječenjem (ali i samom bolešću). Podložnost depresiji se povećava za vrijeme trajanja liječenja. Ako depresija kod bolesnika nije pod kontrolom, ne može se početi ni s jednom terapijom.

### - Umor - izuzetno velika klonulost

Umor može biti nuspojava lijekova za liječenje hepatitisa C. Nedostatak volje, otežanost, nekontrolirani umor i nesаница mogu biti onesposobljavajući za bolesnika.

### - Promjene u krvnoj slici

Promjene u krvnoj slici se mogu dogoditi kao nuspojava liječenja. Može se smanjiti razina hemoglobina, crvenog krvnog pigmenta koji je odgovoran za prijenos kisika u tijelu.

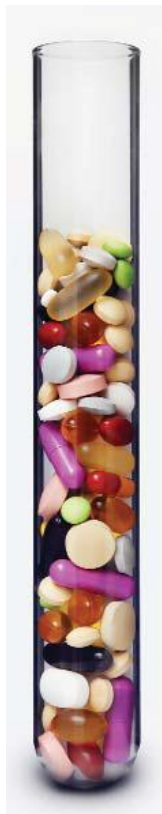
Anemija se izražava kao nedostatak daha, osjećaj umora i problem koncentracije. Stanje se može pojačati kod trojne terapije.. Ako se broj bijelih krvnih stanica (leukocita) previše smanji, posljedica je pojačana osjetljivost na infekciju. Ako je broj crvenih krvnih zrnaca (trombocita) smanjen bolesnik će eventualno razviti sklonost krvarenju.

### - Bolesti kože

Tijekom dvojne terapije mogu se dogoditi promjene na koži. Posebno, kada je uključen jedan od dva aktivna sastojka (telaprevir) reakcija kože postaje učestalija i ozbiljnija: mogu se češće događati isušivanje kože, ekcem ili čak snažan svrab (pruritus). Pojedini bolesnici mogu povremeno doživjeti ozbiljniju alergijsku reakciju sa znacima odvajanja kože, stvaranjem mjehura ili dermatophagiom. U takvim slučajevima se liječenje mora prekinuti.

### - Teratogeno djelovanje (34)

Tretman ribavirinom ima teratogeno djelovanje i može prouzročiti nastanak fetusnih anomalija. Stoga se ribavirin ne smije koristiti za liječenje trudnica a trudnoća se mora spriječiti upotrebom sigurne metode kontracepcije. Ova „zabrana reprodukcije“ se primjenjuje do sedam mjeseci nakon kraja liječenja i vrijedi za žene i muškarce liječene ribavirinom.



Prema propisanim informacijama za ribavirin žena mora odabrati sigurnu metodu kontracepcije za period liječenja uključujući i 4 mjeseca nakon završetka terapije. Muškarci moraju koristiti sigurnu metodu do 7 mjeseci nakon završetka terapije. U praksi neki liječnici zbog sigurnosnih razloga također preporučuju period čekanja do 12 mjeseci nakon završetka terapije.

### Interakcije sa ostalim lijekovima

Dva inhibitora proteaze se razlažu određenim enzimom u jetri (CYP3A4/5). Puno ostalih lijekova također razlažu isti enzimi. Ovo može dovesti do interakcije: lijekovi se brže razlažu što smanjuje njihovu učinkovitost ili se sporije razlažu pa dolazi do nagomilavanja aktivnih tvari. Predoziranjem se mogu pojaviti opasne nuspojave. Lijekovi koji mogu dovesti do interakcije variraju od antidepresiva do prirodnih sastojaka kao



što je gospina trava. Ovo također vrijedi za sok od grejpa zbog toga što sadrži naringin koji može dovesti do interakcije sa inhibitorima proteaze. Sveučilište u Liverpool-u ima registar svih poznatih interakcija sa lijekovima za hepatitis (kao što su inhibitori proteaze) na web stranici [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)

## Neuspjeh liječenja

Usprkos poboljšanim mogućnostima za izlječenje ne mogu se svi bolesnici podvrgnuti liječenju i izlječiti. Bolesnici kod kojih liječenje nije uspjelo se mogu podijeliti u slijedeće podgrupe:

### - Non-responderi i null-responderi

Ovo su bolesnici kod kojih viremija nije dovoljno brzo pala za vrijeme terapije (još je uvijek pozitivna nakon 24 tjedna) ili se uopće ne spušta (smanjenje < 2 log 10 u 12 tjednu). Non-responderi imaju ipak bolji odgovor nego null-responderi. Virus ostaje prisutan u obje grupe. Liječenje se prekida ranije.

### - Relapseri

Kod ovih bolesnika virus je tijekom liječenja spušten ispod razine detekcije ali se još uvijek događa *relaps* nakon završetka liječenja. Postojanje virusa se može ponovo utvrditi.

### - Pacijenti sa virusnim probojem

U rijetkim situacijama postojanje virusa tijekom liječenja privremeno nije moguće utvrditi, Virus je bio privremeno nedetektabilan za vrijeme terapije ali se može ponovo detektirati dok traje terapija. Ovo je relativno rijetko.

## Drugi pokušaj liječenja?

Bolesnici kod kojih prvo liječenje nije bilo uspješno, mogu pokušati s liječenjem još jednom. Bolesnici sa relapsom imaju veće šanse za uspjeh. Nakon dvojne terapije za genotipove 2-6, može se pokušati sa drugom dvojnog terapijom. Nadalje, za bolesnike sa genotipom 1 je moguće da nakon dvojne prijeđu na trojnu terapiju. Da li se trojna terapija može ponoviti još uvijek nije istraženo i to ostaje otvoreno pitanje.

## Novo doba u liječenju? Da, ali ne za svakoga!

Liječnici govore o novom dobu u liječenju kroničnog hepatitisa C. Nove terapijske mogućnosti (trojna terapija) povećale su mogućnost izlječenja. Ipak, liječenje se ne može primijeniti kod svih bolesnika. Ne smije se zaboraviti ni činjenica kako liječenje u Europi (i širom svijeta) nije jednako raspoloživo za sve bolesnike.

U nekim zemljama bolesnici na liječenje ponekad moraju čekati nekoliko godina što znatno odmaže u njihovoj situaciji. Postoje i ograničavajući medicinski razlozi za liječenje kod određenih skupina bolesnika. Rizik liječenja je ponekad prevelik za bolesnike kod kojih su prethodne bolesti bile povezane sa sličnim simptomima (na primjer anemija ili čak ozbiljniji, nekontrolirani napadi depresije). Isto je kod bolesnika sa ozbiljnim bolestima (na primjer tumori) ili bolesnika koji su morali uzimati lijekove, a koji imaju interakciju sa inhibitorima proteaze. Složenost liječenja, potreba stalnog uzimanja lijekova točno prema uputama (telaprevir se na primjer mora uzimati svakih 8 sati sa 20g masne hrane) ali i brojne nuspojave traže od bolesnika jaku želju za liječenjem, fizičku izdržljivost i dobar medicinski nadzor. Potencijalno jako iscrpljujuće liječenje koji općenito traje 24 do 48 tjedana treba se pažljivo isplanirati. Profesionalni, socijalni, financijski ili privatni stresni čimbenici često ne čine povoljnu polaznu točku za liječenje. Takvi ne-medicinski razlozi mogu odgoditi početak liječenja.

Zaključak: Liječenje je postalo učinkovitije. Posebno kod bolesnika sa genotipom 1 koji su sve do nedavno imali najslabije izgleda za izlječenje a sada očitio imaju bolje mogućnosti. Ipak, ozbiljne nuspojave i interakcije kao i visoka cijena liječenja još uvijek predstavljaju probleme. Zbog različitih razloga, posebno trojna terapija nije primjeniva za sve bolesnike.

## Liječenje akutnog hepatitisa C(35)

Akutni hepatitis C se za razliku od kroničnog oblika može liječiti monoterapijom (peg)interferonom. Ako se hepatitis C detektira u ranoj fazi, do 90% slučajeva se može izlječiti. Preporučeni period liječenja traje do 24 tjedna.

## Da li se svaki slučaj hepatitisa C mora liječiti?

Ne mora se svaki slučaj hepatitisa C odmah liječiti. EASL smjernice preporučuju da za bolesnike s kroničnim hepatitisom C kod kojih virusna bolest sporo napreduje o liječenju uvijek treba odlučiti na individualnoj osnovi. Želja bolesnika bi također trebala imati ulogu u odluci o liječenju.

## Liječenje: Da ili Ne?

Bez obzira da li pojedini bolesnik počinje liječenje ili ne, to je uvijek osobna odluka. Šansa za izlječenje je vrlo privlačna, ali liječenje koje u ovisnosti o okolnostima može trajati skoro godinu dana, može imati puno nuspojava i biti stresno. Ostali lijekovi mogu u skoroj budućnosti postati raspoloživi, biti će lako podnošljivi te još više povećati mogućnosti za izlječenje. Zbog toga to nije laka odluka. U praksi, svaki bolesnik trebao razmisliti o sljedećim pitanjima prije nego li se podvrgne liječenju:

### a) Da li se ja trebam podvrći liječenju?

Do kojeg je stupnja napredovala moja bolest jetre? Da li već postoji opasnost od oštećenja jetre? Da li sam fizički sposoban izdržati nuspojave i proći liječenje? Mogu li sve to psihički podnijeti? Da li će me moje društvo podržati? Mogu li kombinirati posao i liječenje? Koliko mi je važno biti „izliječen“?

### b) Mogu li podnijeti liječenje?

Mogu li se razmotriti medicinski razlozi za liječenje? Koji genotip imam? Postoje li neki fizički razlozi ili drugi lijekovi koji mogu biti protiv liječenja? Imam li pristup odgovarajućem liječenju? (geografski, financijski, ...)?

### c) Koje su mi šanse za izlječenje?

Nemaju svi bolesnici jednako dobre šanse. To zavisi o brojnim čimbenicima kao što je genotip, prethodne bolesti, životna dob. Važno je prepoznati individualne mogućnosti za izlječenje kako bi se donijela najbolja odluka.

Što je sa dodatnim i alternativnim metodama liječenja?

Kod kroničnog hepatitisa C potpuno izlječenje upotrebom alternativnih ili prirodnih pripravaka za razliku od antivirusne terapije se ne može očekivati.. Do koje su mjere određene biljke ili dodaci prehrani korisni kod hepatitisa C još je uvijek predmet rasprave. Uvijek se savjetuje poseban oprez kod pretjeranih tvrdnji o nekom izlječenju.

### Dodaci prehrani:

Dodaci prehrani su predmet diskusije. Dodatni unos vitamina i minerala kao što je primjerice kombinacija vitamina D i kalcija može biti koristan kod nedostatka vitamina ali o tome se trebate posavjetovati sa Vašim liječnikom. U većini slučajeva to nije neophodno. U idealnom slučaju, vitamini se trebaju konzumirati kao dio zdrave dijete. U visokim dozama (posebno vitamin A) može imati dodatni štetan učinak na jetru.

### Mlijeko čička (silymarin-silibinin)

Preparati od mlijeka čička su popularni kod mnogo bolesnika sa bolestima jetre jednako kao i kod bolesnika sa hepatitisom C. Dokazana je učinkovitost silibinina kao infuzijske otopine dok silymarin u obliku tableta ili kapsula ima sumnjivu učinkovitost. U 2011. godini neovisna studija je pokazala kako kapsule silymarina čak i u dozama 4 do 7 puta većim od normalnih, nemaju veći učinak od placeba: nije bilo utjecaja na jetrene vrijednosti, viremiju niti kvalitetu života. (36) Sa druge strane infuzije sa silibininom imaju snažan iako trenutani antivirusni učinak na hepatitis C. Provede se daljnja istraživanja o povezanosti interferonske terapije i transplantacije jetre.(37,38)

### Tradicionalna Kineska medicina, homeopatija, antropozofija

Metode liječenja koje variraju od konvencionalnih oblika medicinskog liječenja rijetko se izučavaju u znanstvenim studijama. Zbog toga je njihova učinkovitost stvar polemike. U slučaju da je odabran alternativni način liječenja, bolesnik bi se svakako trebao konzultirati sa kvalificiranim terapeutom. O uzimanju aktivnih tvari bilo koje vrste treba obavezno razgovarati sa liječnikom kako bi se isključili mogući štetni učinci na jetru i interakcije sa ostalim lijekovima. Ne preporučuje se često predlaganu praksa „čišćenja jetre“. Kod neobične dijete s maslinovim uljem i sokom, stolica mijenja boju i postaje teška. Bolesnici se uvjeravaju kako je izblijeđena i tvrda stolica uspješno izlučen „kamenac“. (39,40)



**Upozorenje!** Treba biti oprezan sa upotrebom mnogih takozvanih „homeopatskih mješavina“, „lijekovima za jetru“ ili „čudesnim izlječenjima“. U nekim slučajevima oni mogu izazvati ozbiljne pa čak i fatalne nuspojave (na primjer LIV.52, shosaikoto, Čudesni Minerali).41-43



## 10. Načini liječenja u budućnosti

Brojne i povremeno ozbiljne nuspojave, komplicirani napatci za uzimanje lijekova, opasne interakcije: ovo nisu jedini nedostaci trenutno raspoloživih dvojnih i trojnih terapija. Istraživanje novih oblika liječenja se nastavlja u različitim smjerovima. Koliko brzo, učinkovito i sigurno će nove terapije biti raspoložive, tek trebamo vidjeti.

### Trojne terapije sa novim DAA (na primjer inhibitori proteaze i inhibitori polimeraze)

Nadamo se kako će se razviti terapije koje će imati manje nuspojava i imati bolje izgleda za izlječenje. Neće biti ograničene samo na genotip 1, već će se moći primjenjivati uz puno jednostavnije upute za uzimanje. Vjerojatno je da će početno biti odobrene kao trojne terapije u kombinaciji sa peginterferonom i ribavirinom.

### Liječenje bez interferona sa DAA:

Sve do sada, interferon se smatrao osnovom za bilo koji oblik liječenja hepatitisa C. Zbog toga što interferon uzrokuje puno nuspojava, razvoj liječenja bez interferona bi bio veliki korak naprijed. To također vrijedi i za bolesnike kod kojih nije moguće primijeniti interferon – zbog na primjer prethodne bolesti ili uznapredovale ciroze jetre. Provođi se istraživanje o kombiniranju nekoliko direktno djelujućih antivirusa (DAA) sa ili bez ribavirina. Prvo izlječenje hepatitisa C bez interferona postignuto je u kliničkim pokusima 2011. godine. Prva terapija bez interferona bi mogla biti raspoloživa 2015. godine.

### Terapija sa četiri lijeka:

Bolesnici koji nisu odgovorili na prethodno primljenu terapiju (na primjer non-responderi i null-responderi),



mogu imati koristi od kombinacije peginterferona i ribavirina sa dva aktivna antivirusna sastojka. Moguće je skratiti sveukupan period trajanja liječenja iako će se u takvim slučajevima morati uzeti u obzir ozbiljnije nuspojave.

### Poruke koje treba upamtiti:

- Liječenje zavisi o genotipu
- Dvojna terapija je za genotipove 2-6, trostruka je za genotip 1
  - Liječenje ovisi o odgovoru
  - Liječenje je složeno i za bolesnike i za liječnike
  - Moguće su ozbiljne nuspojave. Šanse za izlječenje su i do 80%
  - Alternativne metode liječenja imale su vrlo malo testiranja i njihova djelotvornost upitna
- Istražuju se novi načini liječenja hepatitisa C

## 11. Hepatitis C i HIV (ko-infekcija)

Hepatitis C predstavlja trenutno jedan od najozbiljnijih kliničkih izazova za bolesnike sa HIV infekcijom. Skoro trećina svih osoba inficiranih sa HIV u Europi ima popratnu infekciju sa hepatitisom C virusom. (44) Popratna infekcija sa HIV virusom (ko-infekcija) ubrzava napredovanje hepatitisa C. Kako je liječenje HIV-a doživjelo veliki napredak zadnjih nekoliko godina i desetljeća, sada ima manje smrtnih slučajeva od bolesti koje su danas u Europi uobičajeno povezane sa AIDS-om, iako se broj smrtnih slučajeva uzrokovanih hepatitisom C među osobama sa HIV-om povećao. Ciroza i karcinom jetre se češće događaju kod pacijenata sa HIV i HCV. Majka koja je dvostruko inficirana ima značajno veći rizik inficiranja djeteta sa hepatitisom C prilikom poroda. Suprotno tome, čini se kako infekcija hepatitisom C ima malo učinka na razvoj HIV infekcije. Liječenje kroničnog hepatitisa C kod bolesnika istovremeno zaraženih sa HIV-om uglavnom se razlikuje od dvojne terapije, u tome što je period liječenja puno duži. Trenutno se istražuje do koje se mjerenovi lijekovi u trojnoj terapiji mogu koristiti. Moguće su ozbiljne pa čak i fatalne interakcije između lijekova za HIV i hepatitis C (na primjer didanosine i ribavirin); zbog toga liječenje

ko-infekcije moraju provoditi samo iskusni liječnici. Zbog visokog omjera dvostrukih infekcija pacijenti sa HIV-om trebali bi se sami testirati na infekciju hepatitisom C.

## Hepatitis C i transplantacije jetre

Ciroza jetre zbog hepatitisa C je učestali razlog za transplantaciju jetre. Čak se i neki karcinomi jetre, ako se dovoljno rano primijete, mogu izliječiti transplantacijom. Transplantacija je zbog toga u većini slučajeva zadnja opcija liječenja. Terapijski cilj za kronični hepatitis C je hitna eliminacija virusa prije nego što se dogodi nepopravljiva šteta za jetru. Transplantacija jetre je još uvijek visoko rizična intervencija čak i ako su omjeri mortaliteta i morbiditeta bitno bolji nakon transplantacije.



Bolesnici s kroničnim hepatitisom C podvrgavaju se transplantaciji ako im je zbog disfunkcije jetre znatno skraćena očekivana životna dob te ako je raspoloživ odgovarajući organ davatelja. U Europi organi su raspoloživi prema hitnosti (ovisno prioritetu na listi čekanja): osoba koja ima veći rizik od smrti primiti će prvi sljedeći raspoloživ organ. Kronični hepatitis C ne može biti izliječen transplantacijom. Kod gotovo svih aktivnih virusa u vrijeme transplantacije ili obnovljenom infekcijom od davatelja organa reinfekcija se događa unutar samo nekoliko sati. Bolest može imati drugačiji tijek nakon transplantacije. Suprotno tome, kod bolesnika koji se ne podvrgnu transplantaciji, bolest brže napreduje uz visoku viremiju (45) Trećina bolesnika ponovo razvije cirozu unutar pet godina.(46) Bolesnici sa transplantiranom jetrom i kroničnim hepatitisom C mogu u principu biti liječeni dvojnomo terapijom. Šanse za izlječenje dvojnomo terapijom sa dva lijeka su samo 15-25%. Posebna pažnja se mora obratiti potencijalnoj reakciji odbacivanja. Šanse za izlječenje

se mogu poboljšati ako se terapija započne prije transplantacije. Ako se viremija može smanjiti ispod limita detekcije prije transplantacije (uklanjanje HCV-RNA), kod tri četvrtine bolesnika ne dolazi do re-infekcije.(47)Ovakav pristup može se razmatrati kod samo malog broja bolesnika zbog ograničene jetrene funkcije ili u slučaju ostalih kontraindikacija prije transplantacije. Do koje mjere trojna terapija sa tri lijeka može biti uspješna za transplantirane bolesnike trenutno je predmet istraživanja. S jedne strane omjer odgovora se može poboljšati. S druge strane moramo biti svjesni opasnih interakcija koje se mogu dogoditi između antivirusnih lijekova (DAA) i imunosupresivnih lijekova. Imunosupresanti vrše supresiju imunološkog sustava i sprječavaju odbacivanje novog organa od strane tijela nakon transplantacije. Učinkovita razina nekih imunosupresanata u krvi se može nekoliko puta povećati interakcijom sa DAA. Zbog toga takvo liječenje treba provesti samo u kliničkim pokusima i specijaliziranim centrima. Novi, bolje podnošljivi oblici liječenja bili bi od velikog značaja za ove teško lječive skupine bolesnika, kao što je primjerice terapija bez interferona. Ovo je problem, jer bolesnici sa transplantiranom jetrom ne mogu sudjelovati u pokusima vezanim uz marketinšku autorizaciju zbog povećanog rizika (čak i ako to izrazito žele). To znači kako će takvi bolesnici morati pričekati neko vrijeme dok ne bude sigurno može li novi oblik liječenja poboljšati situaciju bolesnika nakon transplantacije. Vrijeme je naravno upravo ono što oni nemaju.

### Poruke koje treba upamtiti:

- Hepatitis C se događa učestalije kod osoba inficiranih HIV-om
- HIV infekcija ubrzava razvoj upale jetre
- Terapija za hepatitis C je moguća kod ko-infekcije sa HIV-om ali treba pripaziti na moguću interakciju lijekova.
- Transplantacija jetre je „zadnje sredstvo“ kod bolesti jetre
- Re-infekcija organa davatelja se može dogoditi unutar nekoliko sati.
- Izlječenje transplantacijom: ovo je moguće samo odstranjivanjem HCV-RNA prije intervencije
- Liječenje HCV infekcije je također moguće nakon transplantacije jetre



### 13. Stigmatizacija: Još uvijek veliki teret

Hepatitis C je stigmatizirana bolest. Predrasude, neutemeljena nelagoda i netočne informacije nisu učestale smo u široj populaciji i javnom mnijenju, jer su oboljeli često stigmatizirani, nego čak i kod specijalista. Mnogim oboljelima ovo pada teže od same bolesti.

#### Hepatitis C – nije samo bolest (narkomana) ovisnika

Hepatitis C može dobiti bilo tko. Istodobno, mnogi narkomani imaju tu bolest, budući da se bolest može prenijeti iglom i drugim narkomanskim priborom. Procjenjuje se da u Europi ima 70% intravenoznih ovisnika koji su bili u kontaktu s virusom hepatitisa C. No, to ne znači da vrijedi i obrnuta logika, zaraženost hepatitisom C nipošto ne podrazumijeva narkomansku prošlost ili sadašnjost. Mnogi oboljeli, bolest su dobili putem transfuzije, pripravaka od krvne plazme, putem drugih medicinskih, nesterilnih zahvata, uboda iglom, porođajem, seksualnim putem ili drugim načinima. Seksualni put kao način infekcije je relativno rijedak; rizik je povećan jedino kod ozljede sluznice ili kod



odnosa za vrijeme menstrualnog ciklusa. Kod velikog broja oboljelih način zaraze se ne može ustanoviti. Moguće je da se radilo o nekom zaboravljenom ili neprimijećenom kontaktu sa zaraženom krvlju.(49)

#### Hepatitis C – lažno dramtiziranje infektivnog rizika

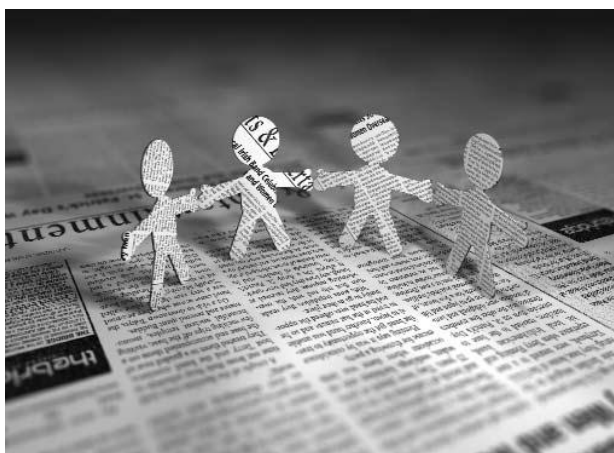
Bolesnike s hepatitisom C se često isključuje iz socijalnog kruga kolega, susjeda i poznanika. Oboljeli svjedoče o tome kako se izbjegava svaki fizički kontakt tipa zagrljaj, rukovanje – sve zbog pretjeranog straha od infekcije. Hepatitis C se ne prenosi, kao recimo gripa, kapljičnim putem, kao niti putem prljavštine kao hepatitis A. Dok nema kontakta s krvi nije moguća hepatitis C infekcija (vidjeti Poglavlje 2 „Prijenos i zaštita od hepatitisa C, strana 5).

#### Stigmatizacija nedostatkom zastupljenosti.

#### Hepatitis C u medijima

Hepatitis C nema gotovo nikakvu zastupljenost u medijima. Većina ljudi vrlo malo zna o funkciji inficiranog organa, jetri. Razvoj hepatitisa C u organizmu – može biti godinama ili čak desetljećima neprimijećen kod većine oboljelih – bolest dugo vremena ne daje nikakve simptome. Tek u završnom stadiju bolesti primijete se dramatične posljedice kao što su iskašljavanje krvi, ascites, rak jetre, zatajenje rada vitalnih organa i koma. Sve do tada hepatitis C je praktički nevidljiv. Broj oboljelih je također praktički nepromijenjen. U Europi 9 milijuna ljudi još je zaraženo hepatitisom C(56) (za usporedbu: prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije broj HIV oboljelih je oko 2.3 milijuna)(50) U Europi gotovo 90 000 ljudi svake godine umire od posljedica hepatitisa C. (51) Procjenjuje se da 90% trenutno oboljelih nema nikakvih saznanja o tome da su zaraženi.(92)

Bilo bi bilo od velike pomoći kada bi postojala veća javna svijest o hepatitisu C. Još uvijek postoji premalo diskusija o „tihom ubojici“ hepatitisu C, posebno u sredstvima javnog priopćavanja. To što se tema hepatitisa C teško i rijetko pojavljuje u medijima ,



dalje doprinosi stigmatizaciji ove bolesti Mediji bi trebali napraviti stvaran doprinos dajući hepatitisu C lice i svladavajući predrasude. Hepatitis C teoretski može utjecati na svakoga bez obzira na porijeklo, starost ili stil života, iako se svatko može učinkovito zaštititi od infekcije poduzimajući odgovarajuće mjere zaštite.

## Stigmatizacija: praktične posljedice za oboljele

Doživljavanje socijalnog isključivanja, ili strah od istog, utječe na bolesnike sa hepatitisom C, te ih suočava sa praktičnim problemima S jedne strane ih , liječnici koji se brinu o njima često savjetuju da ne budu previše otvoreni u vezi dijagnoze kroničnog hepatitisa C, te da pažljivo razmotre da li će reći radnim kolegama\*. Uvijek postoji potencijalna opasnost isključenja ili diskriminacije. S druge strane, bolesnici koji se spremaju podvrgnuti liječenju također trebaju podršku i razumijevanje okoline. 24-48 - tjedna terapija, koja može biti popraćena brojnim nuspojavama teško se može održavati tajnom. Bolesnicima koji se liječe novom trojnom terapijom,

\*Svatko zaražen virusom hepatitisa C bi to trebao reći svom (seksualnom) partneru, svakome s kime dijele kuću i svakome koji može doći u kontakt sa njihovom krvi (na primjer doktorima/stomatolozima/prvoj pomoći) o postojećom HCV infekciji tako da se svjesno mogu zaštititi od dolaska u kontakt sa inficiranom krvlju. Također, normalno postoji i pravna obaveza informiranja seksualnog partnera. Kod zapošljavanja, ako ne postoji povećani rizik infekcije na radnom mjestu tada, naravno, nije apsolutno neophodno informirati radne kolege, iako zakoni i obaveze o objavljivanju mogu varirati od zemlje do zemlje u EU.

zbog brojnih potencijalnih nuspojava, posebno se savjetuje da uključe svoj društveni krug i iznad svega da im objasne sve o mogućim promjenama raspoloženja (koje variraju od razdražljivosti do ozbiljne depresije). Više podrške bolesnicima koji već pod stresom i oblik „sistema ranog upozorenja“ na bilo koje psihološke promjene predstavljaju pozitivnu ideju. Vrlo je lako zaboraviti sredinu u kojoj puno oboljelih od hepatitisa C živi.

### Poruke koje treba upamtiti:

- Oboljeli od hepatitisa C su često stigmatizirani
- - To je posljedica neznanja, predrasuda i nepotrebnog uvećavanja rizika od infekcije
- Postoji vrlo mali stupanj svijesti o ovoj bolesti u medijima

## Život sa hepatitisom C

### Prehrana:

Nije potrebna posebna dijeta ako nije došlo do smanjenja jetrene funkcije. Preporuča se dobro balansirana dijeta. Oboljeli bi trebali izbjegavati prekomjernu težinu; apstinencija od alkohola i nikotina je važna kako se ne bi dodatno opteretila jetra.



Čini se kako kava ima pozitivan učinak na jetru. Studije su pokazale kako se dugoročne posljedice poput ciroze i karcinoma jetre događaju rjeđe, ili kasnije kod osoba sa hepatitisom C koje konzumiraju kavu. (53)



Suprotno od kave, zeleni čaj nema nikakav utjecaj na razvoj hepatitisa C. (54) oboljelima od hepatitisa C se savjetuje (sve dok je mogu tolerirati) da piju kavu. Samo se osobama sa cirozom jetre i komplikacijama savjetuje ograničeno konzumiranje određene hrane kao što je kuhinjska sol i unos prekomjerne količine tekućine zbog ascitesa. Odluka o prehrani se donosi temeljem individualnog savjetovanja s liječnikom ili nutricionistom. Dijeta s niskim udjelom proteina se danas vrlo rijetko preporuča zbog toga što dovodi do gubitka mišićne mase, te time često dovodi do pogoršanja bolesti (55) Bolesnici sa cirozom jetre mogu dobro podnositi biljne proteine, osobito proteine iz povrća, bolje nego životinjske proteine iz mesnih proizvoda.

## Lijekovi:

Neki lijekovi mogu dovesti do povećanja jetrenih vrijednosti. Svi bolesnici s kroničnom bolesti jetre trebali bi izbjegavati nepotrebne lijekove. Interakcije sa inhibitorima proteaze koji se uzimaju kao dio trojne terapije su od posebne važnosti. Za osobe koje boluju od ozbiljnih bolesti (osim hepatitisa C) situacija je posebno teška: ponekad se određeni lijekovi moraju uzimati iako će izazvati dodatni pritisak na jetru. U takvim slučajevima uvijek treba potražiti savjet liječnika.

## Posao

Ne postoje jedinstveno prihvaćeni europski propisi o hepatitisu C i radnoj sredini. Osobe s kroničnim hepatitisom C mogu općenito normalno raditi u svim profesijama i nema potrebe za promjenom posla. Ipak, postoje ograničenja u profesijama s visokim rizikom od infekcija, ili ozljeda (na primjer radnici u klaonicama) i u određenim medicinskim područjima (na primjer kirurgiji).

## Samopomoć: bolesnici pomažu bolesnicima

Koncept samopomoći, tj. oboljeli koji pomažu drugim oboljelima je vrijedan i koristan za mnoge kronične bolesnike pa tako i kod oboljelih od hepatitisa C. U europskim zemljama postoje brojne hepatitis C grupe za samopomoć u kojima oboljeli mogu izmijeniti informacije o bolesti, liječenju i ostalim praktičnim pitanjima, te pružiti uzajamnu podršku jedni drugima kako bi nadvladali bolest. Adresu možete zatražiti od nacionalnih udruga bolesnika. Više informacija možete pronaći na ELPA (European Liver Patients Association) web site-u: [www.elpa-info.org](http://www.elpa-info.org)

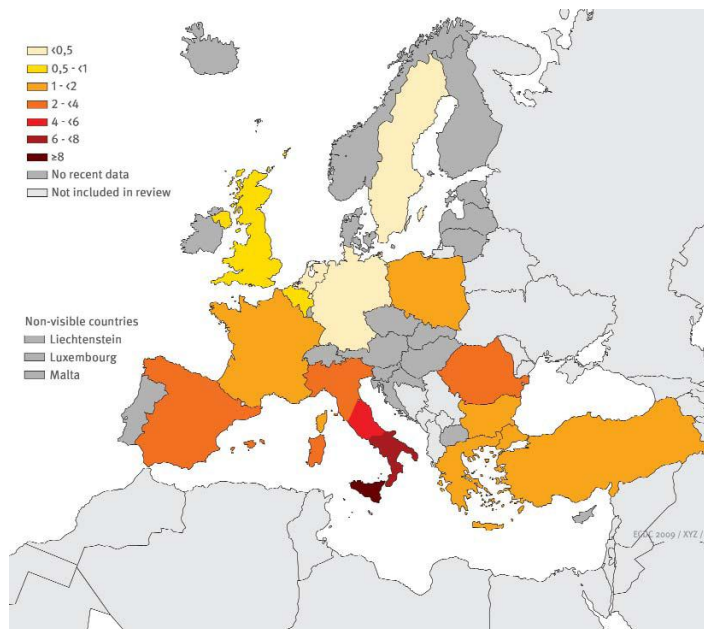
## 15. Hepatitis C statistika: Situacija u Europi i ostatku svijeta

### Europa

- U europskim zemljama je 9 milijuna ljudi inficirano virusom hepatitisa C. (56)
- 86,000 osoba umire svake godine od posljedica ove bolesti. (57)
- Svake godine se dijagnosticira 29,000 novih slučajeva hepatitisa C, a taj trend je u porastu
- Prevalencija (učestalost oboljevanja u odnosu na ukupnu populaciju) u Europi varira u



različitim zemljama od 0.1% u Belgiji do 2.6% u Italiji, dok neke regije, kao Sicilija, izvještavaju o omjeru preko 8%



*Hepatitis C prevalencija kod opće populacije  
Podjela na sjever-jug: Hepatitis C se učestalije pojavljuje u mediteranskim zemljama nego u sjevernoj Europi (ECDC 2010)(58)*

### Situacija širom svijeta (61,62)

Procjena je da je 150-200 milijuna osoba zaraženo kroničnim hepatitisom C. Približno 3-4 milijuna novih infekcija se događa svake godine. Više od 350,000 osoba umre svake godine od posljedica te bolesti. Prevalencija (omjer bolesti) varira od 0.4% u centralnoj i sjevernoj Europi preko 3.2% u Kini, 4.8% u Pakistanu do 22% u Egiptu.\* Skupo liječenje nije raspoloživo za većinu oboljelih, posebno u zemljama u razvoju.

*\*Virus hepatitisa C je bio učestalo prenošen u borbi sa shistosomijazom u Egiptu između 1950-ih i 1980-ih; pretpostavlja se da je ovo bilo zbog višestruke upotrebe nedovoljno dezinficiranih kanila. Broj oboljelih osoba se procjenjuje na 6 milijuna. Ovo objašnjava neuobičajeno visoku prevalenciju od skoro 22% u Egiptu.(63)*

### Karcinom jetre

Do velikog povećanja mortaliteta zbog karcinoma jetre došlo je između 1980.-ih i 1990.-ih godina. Širom svijeta je karcinom jetre treći najučestaliji uzrok smrti zbog karcinoma.(59) U većini slučajeva je posljedica kroničnog virusnog hepatitisa B ili C. U Italiji je 82% bolesnika sa karcinomom jetre inficirano s hepatitisom B (18%) ili C (64%). Dok je u mnogim zemljama hepatitis C proporcionalno dominantan među bolesnicima sa karcinomom jetre u Turskoj i Grčkoj je suprotan slučaj.(60)

### Problem sa statistikom

Statistički i epidemiološki podaci distribucije i frekvencije hepatitisa C moraju se uzeti u obzir na određenom mjerom opreza. Posebno je teško uspoređivati dvije zemlje. Razlog za ovo je, s jedne strane, nedovoljno raspoloživih podataka, a s druge strane različite metode prikupljanja podataka u različitim zemljama.

#### Poruke koje treba upamtiti:

- Osobe zaražene sa hepatitisom C: 9 milijuna u Europi, do 200 milijuna širom svijeta
- Hepatitis C je danas glavni uzročnik karcinoma jetre u Europi

## 16. Političke dimenzije

U Europi je 9 milijuna osoba zaraženo virusom hepatitisa C. Skoro 90,000 osoba umre svake godine od njegovih posljedica.(64) Iako je kronični hepatitis C jedna od najopasnijih infekcija bilo gdje u svijetu, učinjeno je vrlo malo napora na razini zdravstvene politike pojedinih zemalja, a ista je situacija i na pan-europskoj razini. Virusni hepatitis nije na „radaru“ donositelja političkih odluka. Virusni hepatitis nema iza sebe jake lobističke grupe, a javnost nije dovoljno svjesna opasnosti koju predstavlja ovaj „tihu ubojica“. Hepatitis C dobiva vrlo malo prostora u javnim medijima i podcijenjen je u usporedbi sa ostalim (virusnim) oboljenjima (na primjer, postoji 9 milijuna osoba inficiranih sa hepatitisom C u usporedbi sa 2.3 milijuna osoba inficiranih sa HIV-om u Europi).(65) U kontekstu prevencije i strategije kontrole bolesti postoje dvije različite strategije prevencije - primarna i sekundarna strategija.



## Strategije prevencije (zaštite) (definirane od strane SZO)(66)

### Primarna prevencija (zaštita):

Primarna prevencija (zaštita) je usmjerena direktno na spriječavanje daljnjeg širenja hepatitisa C. Prioritet ima zaštita od infekcije putem informiranja. Higijenske mjere u medicinskoj sferi također igraju važnu ulogu.

### Sekundarna prevencija (zaštita):

Sekundarna prevencija (zaštita) koncentrina je na poboljšanje situacije onih koji su već zaraženi virusom hepatitisa C. Rano dijagnosticiranje hepatitisa C, ciljano testiranje unutar rizičnih skupina, skraćivanje dužine liječenja: to su ciljevi sekundarne prevencije (zaštite).



## 17. Oboljeli i organizacije za samopomoć u Europi (67)

Aktivnosti oboljelih i organizacije za samopomoć u pojedinim europskim gradovima su brojne i raznovrsne. Sve je važnija politička funkcija koju europske organizacije za samopomoć provode na nacionalnoj razini s odgovarajućim zdravstvenim sustavom. To je zbog toga što se sami bolesnici brinu o tome i potiču aktivnosti povezane s primarnom i sekundarnom prevencijom (zaštitom).



## Sažetak njihovih glavnih funkcija:

### Podržavanje oboljelih:

Organizacije za samopomoć primarno provode podršku oboljelima i njihovim obiteljima. Političke funkcije nisu ovo promijenile. Zajedno s informacijama i savjetima, postoji naglasak na pružanju psihološke podrške. Potonje je često zanemareno od strane zdravstvenog sustava. Europske EASL smjernice za praćenje mentalnih poremećaja povezanih sa hepatitisom C, koje su potaknute zbog pritiska od strane ELPA-e, očekuju se u skoroj budućnosti.

### Edukacija kako bi se postigao veći postotak dijagnosticiranja bolesti:

Neke organizacije za samopomoć uključene su u obuku i daljnu edukaciju profesionalnih zdravstvenih djelatnika.

Liječnici opće prakse i obiteljski liječnici su ključne osobe. Iako oni nisu specijalisti za jetru, ipak imaju važnu ulogu u testiranju hepatitisa C. U suprotnosti sa činjenicom da 90% osoba zaraženih hepatitisom C nije svjesno svoje bolesti, obiteljski liječnici se nalaze u posebnom položaju. Oni dolaze u najbliži kontakt sa oboljelima i prvi su koji se suočavaju sa različitim simptomima virusnog hepatitisa. Prvi korak je upravo na njima zato što oni mogu provjeriti jetrene vrijednosti u krvnoj slici i proslijediti oboljelog na daljnje dijagnostičke postupke.

### Povećanje javne svijesti

Javna svijest o virusnom hepatitisu C je vrlo mala. Prema jednoj studiji samo je približno 20% hepatitis C bolesnika u Europi u vrijeme infekcije ikada čulo za virus hepatitisa C.

Samo četvrtina zaraženih bolesnika smatra za sebe da pripadaju rizičnoj skupini.(68) Većina njih nije znala da su osobe s povećanim rizikom. Ovi rezultati trebali bi poslužiti kao poziv na buđenje: pokazuju kako se malo zna o hepatitisu C. Programi podizanja svijesti o bolesti orijentirani su prema osobama koje pripadaju rizičnim skupinama te općenito i javnosti. Takvi programi mogu znatno pridonijeti destigmatizaciji hepatitisa C

### Poruke koje treba upamtiti:

- 90% osoba s hepatitisom C ne zna da je zaraženo
- Postotak postavljanja dijagnoze bolesti se mora povećati
- Mediji i šira javnost moraju biti svjesni „tihog ubojice“: hepatitisa C
- Organizacije / udruge za samopomoć imaju savjetodavnu i političku ulogu

**Ko-infekcija:** Istovremena infekcija sa dva uzročnika, na primjer hepatitisom C i HIV-om, za razliku od monoinfekcije (infekcija sa samo jednim uzročnikom). Kod superinfekcije postoji infekcija sa novim uzročnikom kao dopuna postojećoj kroničnoj infekciji (na primjer pacijent sa kroničnim hepatitisom C dobije dodatnu infekciju sa hepatitisom B).

**Ekstrahepatično:** Ostali organi u tijelu mogu biti oštećeni virusom preko ekstrahepatičnih manifestacija hepatitisa C (na primjer bubrezi). Simptomi kao što su

## Važni pojmovi i rječnik

**Anemija:** Predstavlja smanjenje broja eritrocita (E), hematokrita (Htc), ili sadržaja hemoglobina (Hb). Razina crvenog pigmenta u krvi (hemoglobina) može biti smanjena kod kroničnog hepatitisa C, ciroze jetre, te HCV liječenja. Dolazi do utjecaja na prijenos kisika, a to često utječe na dužinu udaha, osjećaja posustalosti i probleme sa koncentracijom.

**Biopsija:** Uzimanje uzorka jetrenog tkiva dugom kanilom pod lokalnom anestezijom i onda proučava pod mikroskopom. Kod kronične bolesti jetre biopsija se još uvijek smatra najvažnijim postupkom za utvrđivanje stupnja stvaranja ožiljnog tkiva na jetri (stupanj fibroze) te opsega upale jetre.

**Prijenos s krvi na krv (krvna oboljenja);** Hepatitis C je „krvna bolest“, bolest koje se prenosi krvlju. Dok kod ostalih krvnih bolesti, kao što su hepatitis B ili HIV, ostali putevi prijenosa igraju važnu ulogu (na primjer seksualni prijenos), virus hepatitisa C se skoro jedino prenosi zaraženom krvlju.

**Ciroza:** Kronična bolest jetre može dovesti do stvaranja ožiljnog tkiva na jetri. Proces stvaranja ožiljnog tkiva se zove ciroza. Giroza je zadnji stadij procesa stvaranja ožiljnog tkiva. To je proces kod kojeg dolazi do strukturalnog poremećaja jetrenog tkiva što može dovesti do gubitka jetrene funkcije. Česti uzroci su virusni hepatitis, alkohol, tvari koje oštećuju jetru ili metaboličke i autoimune bolesti. Jetra može nastaviti normalno funkcionirati kada je ciroza kompenzirana. U slučaju poremećaja i komplikacija radi se o dekompenziranoj cirozi.

depresija mogu biti posljedica infekcije kroničnim hepatitisom C.

**Fibroza:** Jetrene stanice mogu, kao posljedica kronične upale jetre, konvertirati nefunkcionalno vezivno tkivo. Takvi ožiljci se nazivaju fibroza. Fibroza je prethodni stupanj ciroze jetre.

**Genotip:** Trenutno je poznato 6 različitih tipova genotipa hepatitis C virusa (genotipovi 1-6) od kojih svaki ima različite podvrste (na primjer genotip 1a i 1b). Virusni genotip utječe na izbor liječenja za hepatitis C i šanse za izlječenje. Čini se vjerojatnim kako HCV genotip ima malo, ili čak nema utjecaja na razvoj bolesti.

**HCV:** kratica za hepatitis C virus. Nakon infekcije virusom hepatitisa C genotip virusa (HCV-RNA) se može detektirati u krvi. Nakon kratkog perioda imuni sustav proizvodi antitijela protiv virusa (HCV-AB), koja se potom mogu utvrditi u krvi. Ako se HCV-RNA i HCV antitijela mogu utvrditi i nakon 6 mjeseci, tada hepatitis C postaje kroničan. Ako je hepatitis C izliječen (prirodno izlječenje ili zbog tretmana), virusni genotip nije više prisutan u krvi. S druge strane, antitijela se još godinama kasnije mogu utvrditi u krvi.

**Hepatocelularni karcinom (HCC):** karcinom jetre i/ili jetrenih stanica. Ovo je maligna tumorska bolest i dugoročna komplikacija kronične upale jetre. Kronični virusni hepatitis je najučestaliji uzročnik

karcinoma jetre. Kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C, karcinom jetre se općenito događa kada je već prisutna ciroza. Sa druge strane, kod bolesnika s kroničnim hepatitisom B maligni tumor se može formirati u jetri čak i bez pojavljivanja ciroze.

**Ikterus:** žutilo kože i mukoznih membrana. Ikterus se rijetko događa kod hepatitisa C. Simptomi se češće primjećuju kod ozbiljnog akutnog razvoja bolesti ili kao posljedica ciroze jetre.

**Učestalost:** Pogledati morbiditet

**Razina detekcije:** Najniži razina detekcije je standardno mjerenje za testnu proceduru. Ono opisuje najnižu koncentraciju koja se još uvijek može detektirati od strane testnog sustava. Mjerenje HCV ispod razine detekcije se općenito deklarira kao „negativno“ što nije sasvim točno zbog toga što HCV-RNA može još uvijek u malim koncentracijama biti prisutna ispod razine detekcije. Može se pretpostaviti da je osoba izliječena tek kada je koncentracija virusa ispod razine detekcije šest mjeseci nakon završetka liječenja .

**Morbiditet:** Morbiditet je učestalost bolesti kod posebnog dijela populacije. Morbiditet je opći termin za prevalenciju (omjer onih koji su već inficirani) i učestalosti (omjer novih infekcija u određenom vremenskom razdoblju) bolesti .

Ako netko želi ispitati broj novih infekcija u određenom periodu (na primjer u jednoj godini), onda je to učestalost. Svi indeksi se referiraju na određenu populaciju; na primjer u odnosu na cijelu populaciju ili na 100,000 stanovnika.

Na primjer: u 2010. godini učestalost hepatitisa C u Njemačkoj je bila 6.5 na 100,000 stanovnika (novo dijagnosticirani slučajevi hepatitisa C se izračunavaju na bazi 6.5 stanovnika za svakih 100,000 stanovnika za vrijeme te godine).

Prevalencija hepatitisa C je bila 0.4% u Njemačkoj 2010. godine (0.4% ukupne populacije je zaraženo virusom hepatitisa C u vrijeme mjerenja).

**Mortalitet:** Omjer smrtnih slučajeva. Statistička veličina epidemiologije. Mortalitet opisuje broj smrtnih slučajeva u odnosu na populaciju. (na primjer ukupna populacija ili grupa unutar ukupne populacije kao što su „muškarci“).

Na primjer: u 2010. mortalitet za muškarce u Mađarskoj zbog ciroze jetre je bio 68 od 100,000 (za svakih 100,000 muškaraca koji su umrli u Mađarskoj u 2010. godini, ciroza jetre je bila uzrok smrti kod 68 muškaraca).

**Peginterferon:** Ovaj lijek za liječenje hepatitisa C se ubrizgava (u pravilu 1x tjedno). Inteferon stimulira imunološki sustav tako da se on može učinkovitije boriti protiv virusa hepatitisa C. Interferon se kombinira sa ribavirinom za liječenje kroničnog hepatitisa C. U novoj trojnoj terapiji (za genotip 1) interferon se kombinira sa ribavirinom i inhibitorom proteaze. Najučestalije nuspojave interferona su simptomi slični gripi, promjene u krvnoj slici i depresija.

**Prevalencija:** Pogledati morbiditet

**Inhibitori proteaze:** Inhibitori proteaze su lijekovi koji inhibiraju enzime hepatitis C virusa i tako direktno ometaju virusnu reprodukciju. U 2011. godini dva inhibitora proteaze (boceprevir i telaprevir) su odobreni od strane EMA (Europska Medicinska Agencija) za liječenje kroničnog hepatitisa C u EU. Liječenje se provodi samo u kombinaciji sa peginterferonom i ribavirinom (pogledati pod trojna terapija). Nadalje, to je moguće samo kod bolesnika sa genotipom 1.

**Odgovor:** Odgovor na terapiju. Današnji oblici liječenja kroničnog hepatitisa C vođeni su odgovorom, na primjer terapija je vođena time da li i koliko brzo bolesnik odgovori na liječenje. Razvoj viremije je presudan u liječenju hepatitisa C. Mogu se razlikovati različiti oblici odgovora:

- *Rapidni virološki odgovor (RVR Rapid Virological Response): Nedetektibilna viremija u četvrtom tjednu kao i na kraju liječenja.*
- *Rani virološki odgovor (EVR Early Virological Response): Nedetektibilna viremija u dvanaestom tjednu liječenja ili pad viremije za više od 100 puta.*
- *Završetak liječenja (EOT End of Treatment): Nedetektibilna viremija na kraju liječenja.*

- *Bez odgovora (NR – Null Response): Viremija nije smanjena ili je samo malo smanjena i uvijek ostaje*

detektabilna. Terapija peginterferonom i ribavirinomu u ovom slučaju se prekida nakon 12 tjedana zbog nedjelotvornosti.

- *Proboj (BT – Breakthrough)*: Viremija je već bila pala ispod granice detekcije. Virus je iznenada ponovo postao detektabilan za vrijeme liječenja. (Povećanje viremije nakon završetka liječenja je relaps, pogledati - *Relaps* - Ovo je ponovno pojavljivanje bolesti. Ako je bolesnik bez virusa kada je liječenje završilo (virusni genotip se ne može utvrditi ali se virus ponovo može kasnije utvrditi u krvi, tada se to naziva relaps. Danas se pretpostavlja da je bolesnik izliječen ako se nije pojavio relaps unutar 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

- *Stalan virološki odgovor (SVR - Sustained Virological Response)*: Virus nije moguće utvrditi 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Smatra se da je hepatitis C izliječen.

**Ribavirin**: Ribavirin je lijek koji se primjenjuje zajedno sa interferonom za liječenje kroničnog hepatitisa C. On povećava učinkovitost interferonske terapije. Hepatitis C se ne može liječiti samo sa ribavirinom. Anemija (manjak željeza) je učestala nuspojava ribavirina.

**SVR**: Trajni Virološki Odgovor (Sustained Virological Response): znači dugotrajno uspješno liječenje hepatitisa C. HCV-RNA se šest mjeseci nakon završetka terapije ne može utvrditi u krvi. Smatra se da je hepatitis C izliječen. Kasniji relaps je rijedak.

**Trojna terapija**: Kod trojne terapije se koriste u kombinaciji tri lijeka za borbu protiv kroničnog hepatitisa C: trenutno su to peginterferon (injekcije), ribavirin (tablete) i inhibitori proteaze (tablete). Još uvijek se samobolesnici inficirani virusnim genotipom 1 mogu liječiti trojnom terapijom. Trojna terapija značajno povećava šanse za izlječenje ali je također i povezana sa puno nuspojava. Period liječenja traje između 24 i 48 tjedana ovisno o bolesniku.

**Viremija (HCV\_RNA)**: Viremija daje informaciju o količini hepatitisa C virusa koja se može utvrditi u krvi. Većinom se mjeri u internacionalnim jedinicama (IU) po ml krvi: prethodna mjerenja su bila izražena u kopijama po ml krvi. Prednost mjerenja u IU je u tome da se rezultati mjerenja iz različitih testova

mogu uspoređivati. Veličina viremije nema veze sa napredovanjem bolesti kod kroničnog hepatitisa C (osim kod bolesnika kojima su transplantirali jetru ili bolesnika sa HIV ko-infekcijom), iako veličina viremije može imati utjecaja na izgleda za izlječenje kod liječenja.

Reference:

References

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, J Hepatol 2011; 55:245–264
2. WHO, Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action, WHO 2012
3. Santantonio T. et al. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. J Hepatol 2008; 49:625–633
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, J Hepatol 2011; 55:245–264
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, J Hepatol 2011; 55:245–264
6. See Recommendations of EASL: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, J Hepatol 2011; 55:245–264
7. Ciesek S et al.: How Stable Is the Hepatitis C Virus (HCV)? Environmental Stability of HCV and Its Susceptibility to Chemical Biocides. J Infect Dis. 2010 Jun 15;201(12):1859–66. Link: <http://jid.oxfordjournals.org/content/201/12/1859.full.pdf+html>
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, J Hepatol 2011; 55:245–264
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, J Hepatol 2011; 55:245–264
10. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7:448–458
11. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, J Hepatol 2011; 55:245–264

12. Roche B et al.: Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Viral Hepat.* 2007 Nov;14 Suppl 1:89–96.
13. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204–2212
14. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis* 2007; 39 (Suppl 1): S13–S21
15. Carta MG, Hardoy MC, Garofalo A et al. Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007; 3: 22
16. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA et al. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 2–17
17. WHO factsheet No.164, Hepatitis C, July 2012; [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en)
18. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22:1031–1048
19. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, *J Hepatol* 2011; 55:245–264
20. Ishak K. et al, Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696–699
21. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, *J Hepatol* 2011; 55:245–264
22. Friedrich-Rust et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134:960-974
23. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, *J Hepatol* 2011; 55:245–264
24. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, *J Hepatol* 2011; 55:245–264
25. Prince AM et al.: Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. *The Lancet*, Volume 304, Issue 7875, Pages 241–246, 3 August 1974
26. Houghton M (November 2009). "The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus". *Journal of Hepatology* 51 (5): 939–48.
27. Sarrazin C et al (2012) *Z Gastroenterol* 50:50-72
28. Ghany M, Nelson D, et al. AASLD Practice Guidelines. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, *Hepatology* Oct 2011; 1433–1444
29. Jacobson IM et al.: Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011 Jun 23;364(25):2405–16.
30. Zeuzem S et al.: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011 Jun 23;364(25):2417–28.
31. Poordad F et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1195–206.
32. Bacon BR et al.: Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1207–17.
33. Vierling JM et al.: Efficacy of Boceprevir in Prior Null Responders to Peginterferon/Ribavirin: The PROVIDE Study. AASLD 2011, Abstract #931.
34. see package leaflet information for Ribavirin (e.g. Rebetol® and Copegus®); available at [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
35. see EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, *J Hepatol* 2011; 55:245–264
36. Fried MW et al.: Effect of Silymarin (Milk Thistle) on Liver Disease in Patients With Chronic Hepatitis C Unsuccessfully Treated With Interferon Therapy. *JAMA*, July 18, 2012 – Vol 308, No. 3
37. Rutter K et al.: Intravenous silibinin as 'rescue treatment' for on-treatment non-responders to pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Antivir Ther.* 2011;16(8):1327–33.
38. Neumann UP et al.: Successful prevention of hepatitis C virus (HCV) liver graft reinfection by silibinin mono-therapy. *J Hepatol.* 2010 Jun; 52(6):951–2. Epub 2010 Mar 15.
39. Sies CW, Brooker J: Could these be gallstones? *The Lancet*, Volume 365, Issue 9468, Page 1388, 16 April 2005

40. Gaby AR: Nutritional Approaches to Prevention and Treatment of Gallstones. *Alternative Medicine Review* Volume 14, Number 3 2009.
41. Tojima H.: Two cases of pneumonia caused by Sho-saiko-to. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1996 Aug;34(8):904–10.
42. Schuppan D et al.: Herbal Products for Liver Diseases: A Therapeutic Challenge for the New Millennium. *Hepatology* Vol. 30, No. 4, 1999
43. FDA Warns Consumers of Serious Harm from Drinking Miracle Mineral Solution (MMS).  
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm220747.htm>
44. Thomas DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S201–S209 (I b)
45. Roche B et al.: Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Viral Hepat*. 2007 Nov;14 Suppl 1:89–96.
46. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, *J Hepatol* 2011; 55:245–264
47. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, *J Hepatol* 2011; 55:245–264
48. ECDC; Hepatitis B and C in the EU neighborhood: prevalence, burden of disease and screening policies, September 2010, [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu);
49. Karmochkine M, the GERMIVIC Study Group: A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat*. 2006;13(11): 775–82.
50. WHO Europe, HIV/Aids, facts and figures, 2012 ([www.euro.who.int](http://www.euro.who.int))
51. WHO, Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action, WHO 2012
52. Eurasian Harm Reduction Network (EHRN), “HCV Infection in Europe”, 1 Oct 2007
53. Freedman ND et al.: Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009 Nov; 50(5):1360–9.
54. Inoue M et al.: Effect of coffee and green tea consumption on the risk of liver cancer: cohort analysis by hepatitis virus infection status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jun;18(6): 1746–53.
55. Plauth M, Merli M, Kondrup J et al.: ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation, *Clin Nutr* 1997, 16: 43-55
56. WHO, Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action, WHO 2012
57. WHO, Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action, WHO 2012
58. ECDC; Hepatitis B and C in the EU neighborhood: prevalence, burden of disease and screening policies, September 2010,; [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)
59. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2012 vol. 56 j 908–943
60. ECDC; Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies, September 2010,; [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)
61. WHO: Hepatitis C, Factsheet No. 164, July 2012
62. EASL Background Media Information Viral Hepatitis, Barcelona Apr 2012; [www.easl.eu](http://www.easl.eu)
63. Strickland GT: Liver disease in Egypt: hepatitis C superseded schistosomiasis as a result of iatrogenic and biological factors, *Hepatology* 2006 *Mai*; 43(5):915–22
64. WHO, Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action, WHO 2012
65. WHO Europe, HIV/Aids, facts and figures, 2012 ([www.euro.who.int](http://www.euro.who.int))
66. WHO, Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action, WHO 2012
67. Sota Summit Conference Report, Hepatitis B and Hepatitis C, Brussels, Oct 2010
68. Piorkowsky NY. Europe’s hepatitis challenge: defusing the “viral timebomb”. *Journal of Hepatology* 51 2009; 1068–



## HRVATSKA UDRUGA LIJEČENIH I OBOLJELIH OD HEPATITISA "HEPATOS"

Besplatni info telefon  
**0800 400 405**

**Savjetovalište**  
Fra Bone Razmilovića 11, 21000 Split  
tel: 021/ 32 28 88

**Ured**  
Doverska 29, 21000 Split  
tel: 021/ 45 99 88  
fax: 021/ 45 99 89

[hepatos@hepatos.hr](mailto:hepatos@hepatos.hr)  
[www.hepatos.hr](http://www.hepatos.hr)

Pratite nas na Facebook-u i Twitteru:

**Facebook: Hrvatska udruga liječenih i oboljelih od hepatitisa "Hepatos"**

**Twitter: HULOH Hepatos @HepatosSplit**

This booklet was supported by an unrestricted grant from Abbott Laboratories.

Posebno zahvaljujemo kompaniji Roche d.o.o.  
na pruženoj stručnoj potpori pri izradi hrvatske verzije ove brošure.