

Preporuke za liječenje hepatitisa C 2025. godine

Indikacije za liječenje

Prema preporukama EASL-a, AASLD-a i SZO sve do sada neliječene ili neuspješno liječene pacijente s kroničnim hepatitisom C, koji žele biti liječeni i koji nemaju kontraindikacija za liječenje, treba razmotriti za liječenje.

- Liječenje je indicirano u svih bolesnika s kroničnim hepatitisom C.
- Liječenje se ne preporučuje u pacijenata s očekivanim ograničenim životnim vijekom

Način i ograničenja propisivanja terapije Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje

Na prijedlog bolničkog specijaliste infektologa ili gastroenterologa, bolesnicima koji zadovoljavaju kriterije propisane od strane HZZO-a i kojima je terapija preporučena u skladu sa ovim smjernicama, terapijski protokol i trajanje liječenja odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove. Lijek propisuje liječnik obiteljske medicine na recept Zavoda prema kriterijima temeljem važećeg odobrenja. Na 1 recept se može propisati samo 1 kutija lijeka dostatna za 28 dana liječenja. Ukupni broj propisanih pakiranja (kutija) lijeka ne smije prelaziti odobrenu količinu navedenu u Odobrenju Bolničkog povjerenstva za lijekove.

Preporučena obrada bolesnika s kroničnim hepatitisom C

U sklopu obrade bolesnika s hepatitisom C potrebno je učiniti:

- **HCV RNK PCR – viremija i genotip virusa**
- **Markeri hepatitisa B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc), Anti-HIV**
- **Osnovnu laboratorijsku obradu:** KKS, ureja, kreatinin, Na, bil, AST, ALT, GGT, ALP, uk. proteini, albumini, PV, INR, GUK, lipidogram, AFP u bolesnika s uznapredovalom fibrozom)
- U slučaju indikacije (i/ili sumnje na ekstrahepatalne manifestacije) obrada se dodatno proširuje (npr. TSH, T4, krioglobulini, autoimuni markeri, metaboličke i nasljedne bolesti jetre)
- **UZV abdomena**
- **Fibroelastografiju jetre** ili komplementarnu neinvazivnu procjenu stadija fibroze **prije odluke o liječenju**

Procjena stadija fibroze prema nalazu fibroelastografije:

F1	<7.0 kPa
F2	7.0 - 9.5 kPa
F3	≥ 9.5 kPa
F4	≥12.5 kPa

Za procjenu stadija fibroze je dovoljan jedan nalaz ukoliko je pretraga bila adekvatno učinjena, osim u slučaju graničnih nalaza i ciroze kada se preporuča ponoviti pretragu u kraćem vremenskom periodu.

PREPORUKE ZA LIJEČENJE

1. LIJEČENJE BOLESNIKA S KRONIČNIM HEPATITISOM C BEZ CIROZE ILI S KOMPENZIRANOM CIROZOM

Genotip	Stadij fibroze	Prethodno liječenje	Sofosbuvir / velpatasvir	Glekaprevir / pibrentasvir
Genotip 1a, 1b, 2, 4, 5 i 6	F1- F3	Naivni	12 tjedana	8 tjedana
		Prethodno liječeni		
	Kompenzirana ciroza (CPA)	Naivni		12 tjedana
		Prethodno liječeni		
Genotip 3	F1 – F3	Naivni	12 tjedana	8 tjedana
		Prethodno liječeni		16 tjedana
	Kompenzirana ciroza (CPA)	Naivni	12 tjedana + RBV ili 24 tjedana bez RBV	12 tjedana
		Prethodno liječeni		16 tjedana

Napomena: Prethodno neuspješno liječeni pacijenti pegiliranim interferonom+ribavirinom + sofosbuvinom ili sofosbuvinom i ribavirinom liječe se prema preporukama za prethodno neuspješno liječene pacijente prema genotipu virusa kako je navedeno u tablici. Prethodno neuspješno liječeni bolesnici kombinacijama direktno djelujućih lijekova liječe se kako je dalje navedeno.

Prilikom odabira režima liječenja potrebno je razmotriti komorbiditete i ostalu kroničnu terapiju koju bolesnik uzima te provjeriti interakcije lijekova na <http://www.hep-druginteractions.org/> gdje se nalaze i redovno obnovljene preporuke.

Kod bolesnika s genotip 3 infekcijom i kompenziranom cirozom jetre, premda su opisane studije s kraćim protokolima, za sada ne preporučujemo kraće trajanje liječenja od navedenog u Tablici 1.

2. LIJEČENJE BOLESNIKA S DEKOMPENZIRANOM CIROZOM JETRE

Pacijenti s dekompenziranom cirozom bez hepatocelularnog karcinoma, a prije transplantacije, liječe se neovisno o genotipu:

- kombinacija sofosbuvira i velpatasvira uz dodatak ribavirina doziranog prema tjelesnoj težini kroz 12 tjedana. Ribavirin se može započeti s dnevnom dozom od 600mg uz postepeno povišenje doze prema toleranciji.
- kombinacijom sofosbuvira i velpatasvira bez ribavirina u bolesnika s kontraindikacijom za primjenu ribavirina, liječe se 24 tjedna.

Kod bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre potrebno je razmotriti transplantaciju jetre te odluku o optimalnom vremenu za provođenje DAA terapije donijeti sa transplantacijskim timom ovisno o postavljenoj indikaciji za transplantaciju i očekivanom vremenu do iste. Ovi bolesnici imaju prioritet za dijagnostičku obradu, predtransplantacijsku evaluaciju te žurnu odluku o antivirusnom liječenju.

3. LIJEČENJE PRETHODNO NEUSPJEŠNO LIJEČENIH BOLESNIKA KOMBINACIJAMA DIREKTNO DJELUJUĆIH LIJEKOVA

Prethodno neuspješno liječeni pacijenti kombinacijama direktno djelujućih lijekova, inhibitorima proteaza i/ili NS5A inhibitorima liječe se **kombinacijom sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira u trajanju od 12 tjedana**, uključujući sve genotipove virusa. Ovo liječenje nije indicirano za pacijente s dekompenziranom cirozom.

Kod bolesnika s **dekompenziranom cirozom ili prethodnim epizodama dekompenzacije** i prethodnim neuspjehom terapije kombinacijama direktno djelujućih lijekova preporučuje se liječenje **kombinacijom sofosbuvira i velpatasvira uz dodatak ribavirina u trajanju od 24 tjedna**, uključujući sve genotipove virusa. Liječenje ovih bolesnika preporuča se provoditi u centrima s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Testiranje na rezistenciju HCV-a prije ponovnog liječenja u bolesnika kod kojih je došlo do neuspjeha korisno je za donošenje odluke o odabiru ponovnog liječenja ovisno o utvrđenom profilu rezistencije te se preporuča u bolesnika s visokim rizikom i komplicirajućim faktorima (npr. ciroza jetre, komorbiditeti, potencijalne interakcije s lijekovima, višestruko liječeni bolesnici). Testiranje je dostupno i provodi se u Odjel za imunološku i molekularnu dijagnostiku Klinike za infektivne bolesti Dr. Fran Mihaljević.

Prije odluke o novom liječenju potrebno je i **procijeniti adherenciju** bolesnika prilikom inicijalne terapije.

4. LIJEČENJE REINFEKCIJE

Na reinfekciju HCV-om treba posumnjati u slučaju ponovne pojave HCV RNK nakon postizanja trajnog virološkog odgovora (SVR) kod osoba s čimbenicima rizika za infekciju. Reinfekcija se potvrđuje dokazom da je infekcija uzrokovana različitim genotipom ili pomoću sekvenciranja praćenog filogenetskom analizom ukoliko je isto dostupno. U nejasnim slučajevima (reinfekcija vs. kasni relaps), korisna može biti i analiza HCV rezistencije.

Bolest treba liječiti kao novu infekciju, a ne kao relaps prethodne te se bolesnici s reinfekcijom mogu liječiti standardnim režimima liječenja za naivne bolesnike, a koji su navedeni u Tablici 1. Pritom se preporuča razmotriti drugu kombinaciju od inicijalno korištene ukoliko je moguće.

Potrebno je redovito praćenje osoba s visokim rizikom za reinfekciju (npr. osobe koje iniciraju droge), uz periodičko testiranje nakon liječenja kako bi se na vrijeme otkrila moguća reinfekcija.

U bolesnika s visokim rizikom za reinfekciju, osobito onih s poviješću ovisnosti, psihijatrijska evaluacija i kontinuirana podrška su ključne komponente multidisciplinarnog pristupa, s ciljem postizanja i održavanja stabilne apstinencije.

5. LIJEČENJE KRONIČNOG HEPATITISA C U DJECE

Djeca starija od 12 godina s kroničnim hepatitisom C bez ciroze ili s kompenziranom cirozom (CPA) liječe se prema uputama za odrasle kroz 12 tjedana:

- a) fiksnom kombinacijom sofosbuvira (400mg) i velpatasvira (100mg) 1x1tbl dnevno ili
- b) fiksnom dozom glekaprevira (100mg) i pibrentasvira (40mg) 3 tablete jednom dnevno.

Djeca dobi od 6 do 12 godina koja imaju više od 17kg liječe se ovisno o tjelesnoj težini:

- od 17kg do 30kg fiksnom kombinacijom sofosbuvira (200mg) i velpatasvira (50mg) 1x1tbl dnevno ili oralnim granulama koje sadržavaju 50mg sofosbuvira i 12.5mg velpatasvira, 4 granule dnevno
- više od 30kg fiksnom kombinacijom sofosbuvira (400mg) i velpatasvira (100mg) 1x1tbl dnevno

6. PROCJENA TERAPIJSKE UČINKOVITOSTI I PRAĆENJE NAKON IZLJEČENJA

- Preporuča se određivanje HCV RNK na završetku liječenja (ETR) te 12 tjedana nakon završetka liječenja (SVR 12).
- Preporuča se upotreba "real-time" PCR testa koji ima donju granicu detekcije ≤ 15 IU/ml seruma.
- HCV RNK PCR nije potrebno ponavljati nakon postignutog SVR-a, osim u rizičnim skupinama (osobe koje injektiraju droge) kod kojih se preporučuje periodičko (1x godišnje) testiranje
- Anti-HCV nije potrebno ponavljati nakon provedene terapije, jer isti ostaje pozitivan doživotno i nije marker virusne replikacije
- Rutinska primjena fibroelastografije trenutno se ne preporučuje za otkrivanje regresije fibroze nakon postizanja SVR-a
 - Granične vrijednosti tvrdoće jetre mjerene fibroelastografijom koje se koriste kod neliječenih bolesnika ne bi se trebale koristiti za određivanje stadija fibroze nakon postizanja SVR-a
- Bolesnike koji su imali uznapredovalu fibrozom ($LS \geq 9.5$ kPa) prije antivirusne terapije treba nastaviti pratiti zbog rizika od HCC i portalne hipertenzije (UZV abdomena + AFP svakih 6 mjeseci) i nakon izlječenja, neovisno o rezultatima neinvazivnih testova nakon postizanja SVR-a
 - U ovoj skupini bolesnika, godišnje mjerenje tvrdoće jetre nakon postizanja SVR-a može biti korisno za precizniju procjenu preostalog rizika od komplikacija povezanih s bolešću jetre