

# Suvremeno liječenje kroničnih virusnih hepatitisa

---

**Uroš, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:948438>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Uroš**

**Suvremeno liječenje kroničnih virusnih  
hepatitisa**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Lucije Virović Jukić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## Popis kratica

ALP – alkalna fosfataza

ALT – alanin aminotransferaza

anti-HBc – protutijelo na hepatitis B antigen jezgre (*engl.* antibody to hepatitis B core antigen)

anti-HBs – protutijelo na hepatitis B površinski antigen (*engl.* antibody to hepatitis B surface antigen)

AST - aspartat aminotransferaza

cccDNA – kovalentno zatvorena kružna DNA (*engl.* covalently closed circular DNA)

DAA – direktno djelujući protuvirusni lijekovi (*engl.* Direct-Acting Antivirals)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (*engl.* deoxyribonucleic acid)

EASL - Europsko udruženje za istraživanje bolesti jetre (*engl.* European Association for the Study of the Liver)

ETV – entekavir

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (*engl.* Food and Drug Administration)

GFR – brzina glomerularne filtracije (*engl.* glomerular filtration rate)

GGT - gama-glutamil-transferaza

HAV – hepatitis A virus

HBeAg – hepatitis B e antigen

HBIG – hepatitis B imunoglobulin

HBsAg – hepatitis B površinski antigen (*engl.* hepatitis B surface antigen)

HBV – hepatitis B virus

HCC – hepatocelularni karcinom (*engl.* hepatocellular carcinoma)

HCV – hepatitis C virus

HCV RNA – hepatitis C virus ribonukleinska kiselina

HDAg – hepatitis D antigen

HDV – hepatitis D virus

HEV – hepatitis E virus

HIV - virus humane imunodeficijencije

IgM – imunoglobulin M

IgG – imunoglobulin G

kPa – kilopaskal

MELD – model za završni stadij jetrene bolesti (*engl.* Model For End-Stage Liver Disease)

METAVIR – meta-analiza histoloških promjena u virusnom hepatitisu ( *engl.* Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis)

NA - analozi nukleotida/nukleozida (*engl.* nucleoside analogues)

PegIFN $\alpha$  - pegilirani interferon alfa

PV – protrombinsko vrijeme

SVR – trajni virološki odgovor (*engl.* sustained virological response)

TAF - tenofovir alafenamid fumarat

TDF – tenofovir disoproxil fumarat

## Sadržaj

Sažetak .....	
Summary .....	
1. Uvod .....	1
2. Virus hepatitisa B .....	2
2.1 Epidemiologija, klinička slika i dijagnostika .....	2
2.2 Liječenje .....	5
2.2.1 Indikacije .....	5
2.2.2 Dostupne terapije .....	6
2.2.2.1 Pegilirani interferon- $\alpha$ .....	6
2.2.2.2 Analози nukleotida/nukleozida .....	7
2.2.2.3 Kombinirana terapija .....	9
2.2.3 Ciljevi terapije i kliničko praćenje .....	9
2.2.4 Liječenje posebnih skupina .....	13
2.3 Zaključak .....	16
3. Virus hepatitisa C .....	17
3.1 Epidemiologija, klinička slika i dijagnostika .....	17
3.2 Liječenje .....	19
3.2.1 Indikacije .....	19
3.2.2 Dostupne terapije i ciljevi liječenja .....	19
3.2.2.1 Liječenje bolesnika s genotipom 1 .....	22
3.2.2.2 Liječenje bolesnika s genotipom 2 .....	25
3.2.2.3 Liječenje bolesnika s genotipom 3 .....	25

3.2.2.4 Liječenje bolesnika s genotipom 4 .....	26
3.2.2.5 Liječenje bolesnika s genotipom 5 i 6 .....	26
3.2.3 Kliničko praćenje .....	27
3.2.4 Liječenje posebnih skupina .....	28
3.3 Zaključak .....	31
4. Virus hepatitisa D .....	32
5. Zaključak .....	34
Zahvale .....	35
Literatura .....	36
Životopis .....	51

## Sažetak

Naslov rada: Suvremeno liječenje kroničnih virusnih hepatitisa

Autor: Ana Uroš

Najčešći uzročnici kroničnih virusnih hepatitisa su virus hepatitisa B, virus hepatitisa C te virus hepatitisa D koji može dovesti do infekcije samo uz istovremenu infekciju virusom hepatitisa B. Klinička prezentacija kroničnih virusnih hepatitisa je slična i vrlo često infekcije prolaze asimptomatski ili uz prisutne blage i nespecifične simptome, te stoga infekcije često bivaju utvrđene ili slučajno u sklopu obrade zbog nekog drugog stanja ili kod osoba s već prisutnim posljedicama kroničnog hepatitisa u smislu razvoja ciroze jetre sa komplikacijama. Glavni cilj liječenja kroničnog hepatitisa je izlječenje. Razvojem novih, direktno djelujućih protuvirusnih lijekova taj je cilj moguće ostvariti kod većine pacijenata s kroničnim hepatitisom C. Primjena direktno djelujućih protuvirusnih lijekova je potpuno promijenila terapiju kroničnog hepatitisa C omogućujući eradikaciju virusa u gotovo svih oboljelih uz ograničeno trajanje terapije i bez značajnih nuspojava koje su često otežavale donedavno korištenu interferonsku terapiju. Liječenje kroničnog hepatitisa B temelji se na primjeni interferona ili analoga nukleotida/nukleozida. Kod hepatitisa B nažalost često nije moguće postići potpuno izlječenje zbog perzistiranja kovalentno zatvorene kružne DNK (cccDNA) virusa koja mu omogućuje umnažanje unatoč primijenjenoj terapiji. Perzistencija cccDNA zahtijeva dugoročnu, najčešće doživotnu terapiju analogima nukleotida/nukleozida. Unatoč činjenici da ne postiže izlječenje u smislu eradikacije virusa, liječenjem kroničnog hepatitisa B moguće je ostvariti druge terapijske ciljeve, odnosno smanjiti i zaustaviti replikaciju virusa i spriječiti razvoj komplikacija bolesti u smislu ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Terapija kroničnog hepatitisa D nije značajno napredovala u odnosu na terapije usmjerene protiv drugih uzročnika kroničnog virusnog hepatitisa i još uvijek se dominantno temelji na primjeni interferona, i to s ograničenim uspjehom. Međutim, postoje obećavajuće naznake da će u budućnosti i ovim bolesnicima biti dostupne raznovrsnije i uspješnije terapijske opcije.

Ključne riječi: kronični virusni hepatitis, liječenje, direktno djelujući protuvirusni lijekovi, interferon, analozi nukleotida/nukleozida



## Summary

Title: Current treatment of chronic viral hepatitis

Author: Ana Uroš

Chronic viral hepatitis is most commonly caused by hepatitis B virus, hepatitis C virus or hepatitis D virus which can cause infection only in the presence of hepatitis B infection. Patients infected with hepatitis viruses show similar presentations; they are often asymptomatic or present with only mild and nonspecific symptoms, and are therefore often diagnosed accidentally during diagnostic procedures for other conditions or in patients with already developed complications of advanced liver disease. The main goal of treatment is to eradicate the virus and cure the disease. With the recent development of new treatment options this goal is possible to achieve in most of patients infected with chronic hepatitis C. The development of direct-acting antiviral drugs has completely changed the landscape of HCV treatment achieving viral eradication in almost all infected individuals with limited duration of treatment and without significant side-effects that represented significant burden during the interferon era. The therapy for chronic hepatitis B which is based on the use of interferon or nucleotide/nucleoside analogues, unfortunately often cannot completely eradicate the virus and cure the disease due to persistence of covalently closed circular viral DNA (cccDNA) which enables replication of the virus despite the treatment. The persistence of cccDNA demands long-term, often lifelong therapy with nucleotide/nucleoside analogues. Even though the therapy can't cure chronic hepatitis B, it can achieve other therapeutic goals like suppressing viral replication and preventing the development of complications like cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The therapy for chronic hepatitis D hasn't advanced significantly compared with therapies for other causes of chronic viral hepatitis and is still mostly based on the use of interferon and with limited success. However, there are promising indications that more diverse and more successful therapeutic options will be available to patients with chronic hepatitis D in the future.

Key words: chronic viral hepatitis, treatment, direct acting antiviral drugs, interferon, nucleotide/nucleoside analogues

## 1. Uvod

Hepatotropni virusi, odnosno virusi koji primarno inficiraju jetru, predstavljaju najčešće uzročnike virusnih hepatitisa. Osim ovih virusa, hepatitis može nastati i u sklopu sistemske infekcije uzrokovane brojnim drugim virusima, među kojima najčešće Epstein-Barr virusom i citomegalovirusom. Među poznate i dobro opisane hepatotropne viruse spadaju virus hepatitisa A (HAV), hepatitisa B (HBV), hepatitisa C (HCV), hepatitisa D (HDV) te hepatitisa E (HEV). HAV i HEV uzrokuju prvenstveno akutnu infekciju (iako ima sve više dokaza o mogućnosti kronične HEV infekcije u imunosuprimiranih bolesnika), dok infekcije HBV-om i HCV-om osim akutne bolesti mogu različitom učestalošću dovesti i do kronične infekcije. HDV treba zasebno istaknuti budući da se radi o defektnom virusu koji može dovesti do infekcije jetre jedino ukoliko već postoji infekcija HBV-om ili u slučaju istovremene zaraze i HBV-om i HDV-om.

Neovisno o uzročniku, akutni virusni hepatitis može proteći asimptomatski, odnosno bez značajnih tegoba kod inficiranih pojedinaca, ali se može prezentirati i tipičnom kliničkom slikom. Nakon perioda inkubacije, koji je različitog trajanja ovisno o tipu virusa, javljaju se nespecifični simptomi među kojima dominiraju generalizirani umor, gubitak apetita te mučnina. Nakon nekoliko dana uslijedi ikterična faza s karakterističnom žutom diskoloracijom bjeloočnica i kože uz moguću tamnu obojanost mokraće te svijetlu stolicu. Potom može uslijedit oporavak ili može doći do razvoja kronične infekcije.

Kod većine oboljelih kronični virusni hepatitis najčešće je asimptomatski; stoga oboljeli često ne znaju da su zaraženi te bivaju slučajno otkriveni prilikom dijagnostičke obrade nekih drugih kliničkih stanja. Rjeđe oboljeli navode neke od općih i nespecifičnih simptoma. Opasnost kroničnog hepatitisa ponajviše proizlazi iz mogućnosti progresije bolesti prema cirozi te u krajnjem slučaju može doći i do završne faze jetrene bolesti i razvoja hepatocelularnog karcinoma. Stoga je od neizmjerne važnosti postaviti dijagnozu i na vrijeme započeti s liječenjem.

## 2. Virus hepatitisa B

### 2.1 Epidemiologija, klinička slika i dijagnostika

Hepatitis B virus je DNA virus iz obitelji Hepadnaviridae. Građen je od unutarnje jezgre u kojoj se uz virusnu DNA nalazi enzim polimeraza i protein virusne jezgre, tzv. HBcAg (od engl. Hepatitis B core antigen), te vanjskog površinskog omotača koji je većim dijelom građen od proteina S, tzv. HBsAg (od engl. Hepatitis B surface antigen).

Hepatitis B virusom uzrokovana infekcija jetre je rasprostranjena po cijelom svijetu. Procjenjuje se da je otprilike 240 milijuna ljudi na svijetu kronično zaraženo HBV-om (1, 2). Međutim, postoje značajne razlike između pojedinih regija svijeta koje možemo podijeliti s obzirom na prevalenciju HBV-a na zemlje s visokom prevalencijom (HBsAg prevalencija >8%), one s umjerenom prevalencijom (2-8%) i niskom prevalencijom (<2%) (2, 3). Hrvatska spada među zemlje s niskom prevalencijom infekcije (3). Broj novooboljelih u Hrvatskoj je u kontinuiranom padu, godine 2018. zabilježena su 72 nova slučaja zaraze hepatitisom B što je dvostruko manje u odnosu na 2006. godinu (4).

Do zaraze virusom hepatitisa B najčešće dolazi spolnim kontaktom sa zaraženom osobom, parenteralnim putem (uporabom kontaminiranih igala, tetoviranjem i sličnim postupcima uz korištenje nesterilnog pribora) te transplacentarnim prijenosom sa zaražene majke. U Hrvatskoj je različita prevalencija kroničnih nositelja virusa hepatitisa B, od 0,01% među djecom do 18 godina starosti do 0,7% u općoj odrasloj populaciji, a najviša je oko 3% među intravenskim ovisnicima o drogama (3).

Infekcija virusom hepatitisa B može dovesti do razvoja akutnog ili kroničnog hepatitisa. Rizik za progresiju u kronični oblik značajno ovisi o dobi zaražene osobe. Preko 90% HBV-om zaražene dojenčadi će razviti kronični oblik infekcije, u usporedbi s <10% odraslih (5).

Nakon inkubacijskog perioda, koji može varirati od 4 tjedna do 6 mjeseci, akutna infekcija će se prezentirati općim simptomima (umor, febrilitet, mučnina, opći algički sindrom) nakon kojih će se javiti karakteristična žuta obojenost bjeloočnica i kože, a zatim će uslijediti postupni oporavak (6). Akutni hepatitis B može se prezentirati i ekstrahepatalnim manifestacijama koje su imunološki posredovane i među koje najčešće spadaju stanja nalik serumskoj bolesti (febrilitet, osip, mijalgije, artralgije), glomerulonefritis, nodozni poliarteritis, krioglobulinemija te razne kožne i neurološke bolesti (7).

Kod kronične infekcije će simptomi najčešće biti blagi ili mogu u potpunosti izostati, što može rezultirati u nepravodobnom postavljanju dijagnoze kod oboljelog. Kronični hepatitis B može dovesti do trajnih i teških posljedica po zdravlje oboljelog: ciroze jetre sa svim njezinim

komplikacijama te razvoja hepatocelularnog karcinoma (HCC). Bolesnici se ponekad otkriju tek pojavom simptoma dekompenzacije bolesti: žutice, ascitesa, krvarenja iz varikoziteta jednjaka ili jetrene encefalopatije. Razvoj HCC-a može dovesti do naglog pogoršanja jetrene funkcije i dekompenzacije bolesti. Stoga se svim bolesnicima s poznatom cirozom jetre preporuča probir na HCC ultrazvučnim pregledom svakih 6 mjeseci. Probir na HCC preporučuje se i dijelu bolesnika s kroničnim hepatitisom B bez razvijene ciroze, a koji prema tzv. PAGE-B kriterijima imaju srednji ili visoki rizik za razvoj HCC-a (1, 8). PAGE-B klasifikacija temelji se na dobi bolesnika, spolu i broju trombocita te predstavlja validiranu metodu za procjenu petogodišnjeg rizika za razvoj hepatocelularnog karcinoma u bolesnika sa kroničnim hepatitisom B (9, 10). Pacijenti koji prema PAGE-B kriterijima imaju nizak rizik za razvoj HCC-a mogu biti izuzeti iz nadzora (11), a kod ostalih pacijenata preporučuje se vršiti probir ultrazvukom (8).

Tijek kronične infekcije hepatitis B virusom može se pratiti kroz 5 faza (5, 12). U prvoj fazi, hepatitis B e-antigen (HBeAg) -pozitivnoj kroničnoj HBV infekciji, prisutna je visoka viremija, odnosno visok titar HBV DNA, ali unatoč tome je razina aminotferaza u normalnom rasponu (5, 12). Upravo zbog navedenih značajki ta je faza ranije bila poznata kao imunotolerantna faza (5). Ova faza je češća te duže traje kod pojedinaca koji su zaraženi perinatalno (12). U nastavku infekcija progredira u HBeAg-pozitivni kronični hepatitis u kojem dolazi do porasta aminotferaza te u kojem su prisutni znaci nekroze hepatocita (12), koji mogu biti utvrđeni neinvazivnim ili invazivnim metodama. Nakon ove faze tijekom infekcije varira među oboljelima, ali kod većine dolazi do HBeAg serokonverzije i ulaska u fazu HBeAg–negativne kronične infekcije te rijetko i do gubitka HBsAg-a (1). U tu fazu se svrstavaju pojedinci s niskom viremijom (HBV DNA <2000 IU/mL) i bez prisutnih znakova upale jetre, odnosno s normalnom razinom aminotferaza (13). Preostali bolesnici, odnosno oni koji uz negativan HBeAg imaju razinu HBV DNA >2000 IU/mL i povišene aminotferaze, pripadaju fazi HBeAg-negativnog kroničnog hepatitisa B (13). Kod razvijenog HBeAg-negativnog kroničnog hepatitisa B iznimno rijetko dolazi do HBsAg serokonverzije (ulaska u petu fazu) što ujedno predstavlja i krajnji cilj terapije, odnosno izlječenje (14).

Osobama s postavljenom sumnjom na hepatitis B infekciju određuju se serološki markeri u koje spadaju HBsAg, protutijelo na hepatitis B površinski antigen (anti-HBs), HBeAg, protutijelo na hepatitis e antigen (anti-HBe) te IgM i IgG protutijela na antigen jezgre hepatitisa B (anti-HBc). Pozitivan HBsAg u serumu u razdoblju dužem od 6 mjeseci govori u prilog kroničnoj infekciji (15). Pri procjeni osoba s kroničnim hepatitisom B bitno je odrediti i razinu HBV DNA, prisutnost HBeAg ili anti-HBe te razinu aminotferaza, alanin aminotferaze (ALT) i aspartat aminotferaze (AST), u svrhu procjene faze infekcije. Naime, faza infekcije ima značajan utjecaj pri donošenju odluke o započinjanju liječenja te pri

odabiru terapije (12). Sa svrhom procjene težine jetrene bolesti, osim određivanja aminotransferaza, važno je odrediti i ostale jetrene enzime: alkalnu fosfatazu (ALP) i gama-glutamil-transferazu (GGT), bilirubin te albumine i protrombinsko vrijeme (PV) kao pokazatelje sintetske funkcije jetre. Pri početnoj procjeni stadija jetrene bolesti također se radi neinvazivna procjena stupnja fibroze koja je zamijenila donedavno puno češće izvođenu biopsiju jetre (12). U tu se svrhu koriste metode elastografije među kojima se najčešće primjenjuje metoda tranzijentne elastografije poznata pod tvorničkim nazivom FibroScan (16). Metode elastografije temelje se na višem otporu tkiva jetre na deformaciju koji je rezultat veće tvrdoće, odnosno fibroze jetre (16). Iako neinvazivne metode neupitno nose manji rizik nuspojava u odnosu na biopsiju jetre, postoje ograničavajuće okolnosti za njihovu primjenu. Naime, iako su relativno pouzdane u isključivanju ili potvrđivanju ciroze, manje su pouzdane u diferenciranju među pojedinim stadijima fibroze (17). Također, prisutnost kolestaze ili stanja koji dovode do kongestije jetre, kao što je kongestivno srčano zatajivanje, smanjuju pouzdanost nalaza (16, 17). Oprezan treba biti i kod trudnica budući da je i u trudnoći prisutan povećan dotok krvi u jetru koji može dovesti do pogrešno određenog stupnja fibroze (18). I povišena vrijednost aminotransferaza, naročito alanin aminotransferaza više od 5 puta iznad gornje granice, može dovesti do pogrešno određenog stadija fibroze, a pretragu ponekad ometa i prisutnost ascitesa (16, 17). Naposljetku, biopsiju je također potrebno razmotriti kod bolesnika kod kojih se ne može isključiti istovremeno prisutan i drugi uzrok jetrene bolesti (16).

## 2.2 Liječenje

### 2.2.1 Indikacije

Pri odlučivanju o započinjanju terapije kao glavni pokazatelji služe nam razina HBV DNA, razina alanin aminotransferaze te stupanj ili stadij fibroze jetre; pri tome je razina HBV DNA kao odraz replikacije virusa najsnažniji pretkazatelj progresije bolesti (1). Indikacija za započinjanje liječenja postoji kod svih bolesnika s razvijenim HBeAg-pozitivnim kroničnim hepatitisom, odnosno s razinom HBV DNA većom od 2000 IU/mL, s razinom ALT-a iznad gornje granice normale te s prisutnim barem umjerenim znacima jetrene bolesti na biopsiji (1, 19). Također se s terapijom započinje bez odgađanja kod svih pojedinaca s razvijenom cirozom i detektabilnom HBV DNA, neovisno o razini ALT-a (1, 19).

Ranije se smatralo da osobe s HBeAg-pozitivnom kroničnom infekcijom imaju minimalni rizik progresije bolesti (20). Stoga se u tim slučajevima nije preporučalo započinjanje s terapijom, nego samo kliničko praćenje. Međutim, postoje istraživanja koja govore u prilog tome da visoka razina HBV DNA povisuje rizik od razvoja hepatocelularnog karcinoma neovisno o razini ALT-a (21). U skladu s time sadašnja je preporuka da su sve osobe s HBeAg-pozitivnom kroničnom infekcijom starije od 30 godina potencijalni kandidati za terapiju (1, 20). Zapocinjanje terapije također je potrebno razmotriti i kod osoba s obiteljskom anamnezom hepatocelularnog karcinoma, neovisno o razini aminotransferaza (20).

Temeljitu procjenu stanja i individualnu procjenu potrebe za terapijom zahtijevaju i pojedinci s razinom HBV DNA >2000 IU/mL, a normalnom razinom ALT-a. Donošenje odluke o započinjanju terapije kod njih će se temeljiti na procjeni stupnja fibroze. Osobe kojima se elastografijom utvrdi jetrena tvrdoća preko 9kPa, koja upućuje na prisutnost značajne fibroze, također se smatraju kandidatima za terapiju (1, 12).

## 2.2.2 Dostupne terapije

Trenutno su dostupna dva pristupa terapiji, odnosno dvije različite terapijske opcije za kronični hepatitis B: terapija pegiliranim interferonom alfa (PegIFN $\alpha$ ) te terapija analogima nukleotida/nukleozida (NA) (22). Svaka od njih ima svoje prednosti i nedostatke koje je potrebno razmotriti kod pristupa pojedinom bolesniku, ali u primjeni trenutno dominiraju analozi nukleotida/nukleozida.

### 2.2.2.1 Pegilirani interferon- $\alpha$

Interferoni predstavljaju skupine proteina s različitim učincima, a poznate su tri glavne skupine interferona:  $\alpha$ -,  $\beta$ -, i  $\gamma$ -interferon. Osim što posjeduju protuvirusnu aktivnost, sudjeluju u regulaciji rasta i stanične diferencijacije, inhibiciji angiogeneze te pojačanju ekspresije antigena glavnog kompleksa histokompatibilnosti. Uz to posjeduju i širok spektar imunomodulatornih aktivnosti, djeluju na kaskadu citokina te imaju protuupalna svojstva (23). U liječenju bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom primjenjuje se  $\alpha$ -interferon. Njegov mehanizam djelovanja nije do kraja poznat; osim direktnog protuvirusnog učinka kod hepatitisa B je važniji imunomodulatorni mehanizam, odnosno stimulacija staničnog imunog odgovora na HBV. Danas je u liječenju hepatitisa standardni interferon- $\alpha$  zamijenjen pegiliranim interferonom- $\alpha$ . Kod njega je interferon kovalentno vezan za molekulu polietilen glikola (PEG), koja smanjuje brzinu apsorpcije lijeka nakon supkutane injekcije, te bubrežni i stanični klirens interferona. Time je omogućeno jednostavnije doziranje lijeka (jednom tjedno u odnosu na tri puta tjedno za konvencionalni interferon), a pegilirani interferon također zadržava stabilniju koncentraciju u krvi u usporedbi sa standardnim preparatom. Na taj se način postiže bolji terapijski učinak, a ujedno i smanjuje učestalost i težina nuspojava u odnosu na standardni interferon.

Prednosti terapije PegIFN $\alpha$  leže u mogućnosti postizanja dugotrajne imunološke kontrole s ograničenim trajanjem terapije (20). Naime, trajanje terapije PegIFN $\alpha$  je 48 tjedana dok je u velike većine slučajeva terapija s NA doživotna (24). Prednost primjene interferona nalazi se u činjenici da brže i u većem postotku oboljelih dovodi do HBeAg serokonverzije (22). U 29-32% slučajeva se 6 mjeseci nakon prekida jednogodišnje terapije PegIFN $\alpha$  registrira HBeAg serokonverzija (25). Također, terapija PegIFN-om u većem postotku dovodi do gubitka HBsAg-a, u usporedbi s analogima nukleotida/nukleozida (22, 24, 25). Usprkos navedenim prednostima primjena PegIFN $\alpha$  ima i nedostatke, među kojima je najvažnija učestala pojava značajnih nuspojava do kojih dolazi u otprilike 30% pacijenata (22). Među prijavljivanim nuspojavama dominiraju simptomi nalik gripi (povišena temperatura, mijalgije, artralgijske),

umor, gubitak na težini, depresija, lokalne reakcije na mjestu primjene terapije te neutropenija i trombocitopenija (22). Primjena PegIFN $\alpha$  je također povezana s povećanim rizikom za dekompenzaciju ciroze (1, 22). Uzimajući u obzir navedene neželjene ishode, primjena PegIFN $\alpha$  je kontraindicirana u osoba s uznapredovalom bolesti jetre, kod teže depresivne epizode, pozitivne obiteljske anamneze na teže psihijatrijske poremećaje, kod trudnica te kod aktivnih autoimunih poremećaja (22). Jedna od dodatnih ograničavajućih okolnosti kod odabira PegIFN $\alpha$  je potreba za supkutanom primjenom lijeka (24).

Ukoliko se uzimajući u obzir sve prednosti i nedostatke interferona ipak razmatra njegova primjena kod određenog pacijenta, potrebno je prije započinjanja terapije procijeniti izgled njegovog uspjeha. Kod HBeAg-pozitivnih pacijenata pretkazatelji dobrog odgovora na terapiju interferonom su mlađa dob, ženski spol, visoka razina ALT-a, niska razina HBV DNA te HBV genotipovi A i B (20, 26). Kod HBeAg-negativnih pacijenata vrijede skoro isti pretkazatelji; ovdje genotipovi B i C ukazuju na veću vjerojatnost pozitivnog odgovora (22). Ograničavajuću okolnost kod primjene ovih pretkazatelja čini fluktuacija razine serumske HBV DNA i ALT-a (22). Kod onih bolesnika koji nemaju pozitivne pretkazatelje odgovora na terapiju interferonom te kod onih kod kojih postoje kontraindikacije za njegovu primjenu, poželjno je izabrati analoge nukleotida/nukleozida kao bolju terapijsku strategiju.

### **2.2.2.2 Analozni nukleotida/nukleozida**

Analozni nukleotida/nukleozida predstavljaju drugi pristup terapiji kroničnog hepatitisa B. U usporedbi s terapijom PegIFN-om, čija je strategija postizanje dugoročne imunološke kontrole, terapija NA temelji se na inhibiciji replikacije virusa (22). Svoje djelovanje NA ostvaruju inhibicijom aktivnosti DNA polimeraze, enzima neophodnog za replikaciju HBV-a (27). Analozni nukleotida/nukleozida s djelovanjem na virus hepatitisa B su: lamivudin, telbivudin, adefovir dipivoxil, entekavir, tenofovir disoproksil fumarat i tenofovir alafenamid. Entekavir (ETV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) i tenofovir alafenamid fumarat (TAF) su danas najčešći izbor za liječenje kroničnog hepatitisa B. Glavna prednost ETV-a, TDF-a i TAF-a je visoka barijera na rezistenciju koja im omogućava učinkovitost i nakon dugogodišnje primjene. Kod većine HBeAg-pozitivnih, a i negativnih pacijenata, nakon dugotrajne terapije analogima nukleotida/nukleozida postiže se supresija replikacije HBV DNA koja će postati nemjerljiva (nedetektibilna) u serumu (25). Kao što je prethodno navedeno terapija NA je u većini slučajeva doživotna. Potrebi za dugotrajnom terapijom doprinosi jako mali postotak pacijenata koji postižu HBsAg serokonverziju, ali ipak je glavni uzrok doživotne terapije izostanak djelovanja na cccDNA (25). CccDNA, tj. kovalentno zatvorena kružna DNA, služi kao predložak za transkripciju virusne mRNA te budući da NA nemaju učinka na cccDNA time niti ne sprječavaju ekspresiju virusnih gena (25). Potreba za



doživotnom terapijom sa sobom povlači i veliko financijsko opterećenje kod primjene NA (22). Usprkos tome NA su dobar terapijski izbor radi mogućnosti postizanja virusne supresije u obliku nedetektabilne HBV DNA uz dobru podnošljivost, odnosno minimalnu pojavu nuspojava (20). Upravo ta učinkovita supresija smanjuje rizik za razvoj komplikacija kroničnog hepatitisa među koje spada i potencijalni razvoj hepatocelularnog karcinoma (20). Primjena NA je povezana i s mogućim smanjenjem stupnja fibroze (28). Analizi nukleotida/nukleozida su također terapija izbora kod bolesnika s razvijenom cirozom budući da bi kod njih primjena PegIFN $\alpha$  mogla dovesti do pogoršanja kliničke slike (22).

Pri odabiru između pojedinih NA razmatraju se i potencijalna neželjena djelovanja, pogotovo kada se uzme u obzir potreba za dugotrajnom terapijom. Entekavir je lijek čija je dugotrajna primjena povezana s rijetkom pojavom nuspojava i to dominantno nazofaringitisa i glavobolje (22). Međutim, opisani su slučajevi koji su povezali primjenu entekavira kod osoba s dekompenziranom cirozom i pojavu laktatne acidoze (29). Budući da su svi opisani pacijenti imali uznapredovalu bolest jetre izraženu kao Model for End Stage Liver Disease (MELD) zbroj preko 22 boda, preporuča se oprez kod primjene entekavira u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre i visokim MELD zbrojem (22). Pri odabiru TDF-a treba voditi računa o bubrežnoj funkciji pacijenta. Naime, iako klinička istraživanja provedena pri registraciji TDF-a nisu pokazala njegov značajniji učinak na rad bubrega, istraživanja provedena nakon dužeg perioda primjene su ukazala na potencijalni nefrotoksični učinak i to primarno kod bolesnika s koinfekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) (22, 30). Budući da istraživanja pokazuju različite rezultate u vezi potencijalnog nefrotoksičnog djelovanja TDF-a kod određenih pacijenata preporuča se TDF zamijeniti entekavirom ili TAF-om (31). Prema EASL smjernicama primjena drugih analoga nukleotida/nukleozida umjesto TDF-a preporučena je kod bolesnika starijih od 60 godina, kod brzine glomerularne filtracije (GFR) <60 mL/min, kod albuminurije >30 mg/24h, kod razine fosfata <2,5 mg/dl te kod pacijenata na hemodijalizi (1). S obzirom na potencijalni nefrotoksični učinak TDF-a bolesnicima je potrebno nadzirati bubrežnu funkciju određivanjem GFR i razine fosfata u serumu svaka 3 mjeseca tijekom prve godine terapije TDF-om, a kasnije svakih 6 mjeseci ukoliko ne dođe do pogoršanja funkcije bubrega (1). Osim djelovanja na bubrege primjena TDF-a je povezana i s potencijalnim štetnim djelovanjem na koštani sustav u obliku smanjenja gustoće kostiju (30). S obzirom na taj potencijalni štetni učinak i na potrebu za doživotnom primjenom analoga nukleotida/nukleozida, EASL smjernice preporučuju umjesto tenofovir disoproxil fumarata izabrati ETV ili TAF kod pacijenata s već razvijenom osteoporozom, kod pacijenata s anamnezom učestalih prijeloma te kod onih koji dugotrajno uzimaju steroide ili bilo koji drugi lijek koji smanjuje gustoću kostiju (1). Tenofovir alafenamid fumarat je najnoviji odobreni NA za uporabu kod pacijenta s kroničnim hepatitisom B.

Njegova primjena ima manji utjecaj na bubrežne parametre u odnosu na TDF, štoviše primjena TAF-a ne zahtijeva prilagodbu doze lijeka sve dok je klirens kreatinina  $\geq 15$  ml/min (1, 32).

### **2.2.2.3 Kombinirana terapija**

Budući da PegIFN $\alpha$  svojim imunomodulirajućim djelovanjem dovodi do većeg postotka serokonverzije HBeAg-a i HBsAg-a, a analozi nukleotida/nukleozida svojim djelovanjem na replikaciju virusa efikasno smanjuju razinu HBV DNA, sve je više govora o uporabi kombinirane terapije sa svrhom eradikacije virusa (33). Postoje tri mogućnosti kombinacije terapije: istovremena primjena PegIFN $\alpha$  i NA, dodavanje NA nakon određenog perioda primjene PegIFN $\alpha$  ili obratno, te terapija u kojoj se nakon određenog perioda primjene PegIFN $\alpha$  zamjenjuje s NA ili obratno (33). Unatoč brojnim mogućnostima koje donosi ovakav oblik terapije potrebne su detaljnije studije kako bi se odredila optimalna strategija i trajanje kombinirane terapije PegIFN $\alpha$  i NA te je njihova primjena za sada u okviru kliničkih ispitivanja (33).

### **2.2.3 Ciljevi terapije i kliničko praćenje**

Ciljevi terapije kod kroničnog hepatitisa B su normalizacija aminotransferaza i gubitak HBV DNA te idealno gubitak HBsAg-a, a sve sa svrhom ostvarivanja krajnjeg cilja, a to je spriječiti progresiju oštećenja jetre i razvoj ciroze, odnosno terminalne faze jetrene bolesti. Analozi nukleotida/nukleozida, usprkos uspješnom i brzom postizanju gubitka HBV DNA, sporo i rijetko dovode do HBsAg serokonverzije (34). Primjenom interferona češće dolazi do HBsAg serokonverzije, ali nažalost još uvijek ne u onolikom postotku koliko bi bilo poželjno.

Odgovor na terapiju interferonom prati se određivanjem razine HBV DNA te kvantifikacijom HBsAg-a (20). Važno je pratiti početni odgovor na terapiju da bi se prepoznali oni koji nisu postigli odgovarajući odgovor. Prebacivanjem na primjenu analoga nukleotida/nukleozida kod njih se može izbjeći pojava neželjenih nuspojava vezanih uz primjenu interferona te im se pravodobnom promjenom terapije može spriječiti daljnja progresija jetrene bolesti (20). Određivanjem razine HBsAg-a 12 i 24 tjedna nakon početka terapije može se predvidjeti poželjan odgovor na terapiju (1, 20). Pravila za prekid terapije interferonom i prebačaj na NA sažeto su prikazana u tablici 1. Kod HBeAg-negativnih pacijenata trenutno nema jasno definiranih indikacija osim za genotip D (22).

Tablica 1. Indikacije za prekid terapije interferonom

Prilagođeno prema: European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67:398-370. (1)

<b>BOLESNICI</b>	<b>KRITERIJI</b>
HBeAg (+) bolesnici s infekcijom HBV genotipom B ili C	HBsAg >20.000 IU/ml 12 tjedana nakon početka terapije
HBeAg (+) bolesnici s infekcijom HBV genotipom A ili D	Izostanak bilo kakvog pada razine HBsAg-a 12 tjedana nakon početka terapije
HBeAg (+) bolesnici, neovisno o genotipu	HBsAg >20.000 IU/ml 24 tjedna nakon početka terapije
HBeAg (-) bolesnici s infekcijom HBV genotipom D	Izostanak bilo kakvog pada razine HBsAg-a i/ili pad razine HBV DNA <2 log IU/ml 12 tjedana od početka terapije

Ukoliko mjerenja nakon 12 i 24 tjedna terapije pokazuju povoljan odgovor, razinu HBV DNA i razinu HBsAg-a treba odrediti i nakon 12 mjeseci terapije te 6 i 12 mjeseci nakon prekida terapije sa svrhom praćenja njene učinkovitosti (1). U istim vremenskim razdobljima je potrebno određivati i razinu HBeAg-a, a kod pacijenata koji postignu HBeAg serokonverziju uz nedetektabilnu razinu HBV DNA svakih 12 mjeseci potrebno je određivati HBsAg (1). Tijekom terapije interferonom važno je pažljivo pratiti i jetrene enzime i pokazatelje jetrene funkcije te kompletnu krvnu sliku radi praćenja eventualnih nuspojava.

Nakon provedene terapije interferonom do HBeAg serokonverzije dolazi u 25-30% pacijenata, dok u oko 4% slučajeva dolazi i do gubitka HBsAg-a (22, 24, 35). Smanjenje razine HBV DNA na <2000 IU/ml postiže se u oko 25-30% bolesnika (24, 35).

Kod terapije bazirane na NA odgovor na terapiju prati se određivanjem razine HBV DNA, a cilj terapije izražen kao nemjerljiva (nedetektabilna) HBV DNA može se postići u 70-80% pacijenata nakon 12 mjeseci terapije (20). Stoga, u svrhu procjene odgovora na terapiju, HBV DNA treba određivati svaka 3-4 mjeseca tijekom prve godine terapije, a kasnije svakih 6-12 mjeseci (1). Primarni izostanak odgovora na terapiju definira se kao pad HBV DNA manji od 1 log nakon 3 mjeseca terapije (20). Ukoliko je pad HBV DNA veći od 1 log, ali je unatoč tome DNA još uvijek detektabilna 12 mjeseci nakon početka terapije, riječ je o parcijalnom virološkom odgovoru (20). Usprkos tome treba imati na umu da je kod pacijenata s početnom visokom viremijom ponekad potreban period duži od 12 mjeseci za postizanje nemjerljive viremije, te ukoliko se prati kontinuirani pad razine HBV DNA nema potrebe za promjenom terapije (20). Kod primarnog izostanka odgovora na terapiju uzrok je rijetko u rezistenciji virusa, a u većini slučajeva je uzrok zapravo neredovito uzimanje terapije od

strane bolesnika, te je prvo potrebno ispitati njegovu suradnju (20). Testiranje na prisutnost mutacija vezanih uz rezistenciju na terapiju stoga se provodi kada ne postoji nikakvo drugo objašnjenje izostanka odgovora na terapiju. Jedan od razloga zašto se odmah ne pomišlja na rezistenciju na novije analoge nukleotida/nukleozida je njezina rijetka pojava, štoviše na primjenu TDF-a ili TAF-a nema zabilježenih kliničkih slučajeva rezistencije (36). Ukoliko dođe do pojave rezistencija na terapiju ETV-om indiciran je prijelaz na TDF ili TAF (1).

Osim određivanja razine HBV DNA, kod primjene NA svaka se 3-4 mjeseca tijekom prve godine terapije trebaju određivati jetreni pokazatelji (primarno ALT), a kasnije svakih 6 mjeseci (1). Također ukoliko razina HBV DNA postane nedetektabilna, i na kontrolama takva i ostane, određuje se i HBsAg svakih 12 mjeseci sa svrhom utvrđivanja moguće serokonverzije (1).

Unatoč tome što je kod većine oboljelih terapija s NA doživotna, postoje slučajevi kada je moguće razmotriti obustavu terapije. Prekid terapije je indiciran kod rijetkih slučajeva kada se postigne gubitak HBsAg-a (1). Nadalje, kod HBeAg-pozitivnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B, prekid terapije je moguće razmotriti ukoliko se postigne HBeAg serokonverzija uz nedetektabilnu HBV DNA, ali tek nakon minimalnog perioda konsolidacijske terapije u trajanju od 12 mjeseci (1, 20). Uz navedene zahtjeve treba uzeti u obzir i dob bolesnika, stupanj fibroze i obiteljsku anamnezu na HCC (20). Prekid terapije nije moguć kod bolesnika s već razvijenom cirozom (20). Kod pojedinaca kod kojih se prekine s terapijom potreban je daljnji nadzor određivanjem HBV DNA i ALT-a kako bi se u slučaju pogoršanja na vrijeme reagiralo (20). Takva testiranja je potrebno raditi minimalno svaka 3 mjeseca kroz prvu godinu nakon prekida terapije (37). U usporedbi s HBeAg-pozitivnim slučajevima kod HBeAg-negativnih se uglavnom smatra da je prekid terapije moguć jedino ako dođe do HBsAg serokonverzije (1, 38). Međutim budući da HBeAg-negativni kronični hepatitis B postaje najčešći oblik kroničnog hepatitisa B i s obzirom na troškove koje sa sobom nosi doživotna terapija više se istraživača počelo baviti mogućnošću prekida terapije i kod te skupine bolesnika (38). Kao i kod HBeAg-pozitivnog kroničnog hepatitisa B, prekid nije moguć kod pacijenata s cirozom (38). Također, prekid se ne može razmatrat ukoliko nije moguće provoditi učestali nadzor mjerenjem razine HBV DNA i ALT-a barem tijekom prve godine nakon prekida terapije (1). Ukoliko su navedeni kriteriji ispunjeni, prekid terapije je moguće pokušati ako je HBV DNA ostala nedetektabilna u periodu od minimalno 3 godine (1, 37). Porast interesa za prekid terapije kod HBeAg-negativnih hepatitisa rezultat je saznanja da prekid terapije može dovesti do stabilne imunološke kontrole te čak u nekim slučajevima dovesti do HBsAg serokonverzije (39). S obzirom na to, nakon prekida terapije može se tolerirati blagi porast HBV DNA i ALT-a (39). Iako kriteriji za ponovno uvođenje terapije u slučaju značajnog porasta aminotransferaza i HBV DNA još nisu jasno definirani, moguće je

primijeniti iste kriterije koji se koriste za uvođenje terapije kod onih koji nisu prethodno liječeni (1). Uz sve navedeno treba imati na umu da je bilo i fatalnih slučajeva nakon prekida terapije i stoga je ova mogućnost rezervirana samo za mali broj bolesnika i to uz intenzivno praćenje od strane stručnjaka specijaliziranih za liječenje kronične HBV infekcije (39).

Kod svih pacijenata kod kojih se prekine terapija, bilo da je riječ o terapiji interferonom ili NA, kao i kod pacijenata na dugoročnoj terapiji postoji mogućnost razvoja hepatocelularnog karcinoma. Stoga je sustavni nadzor na HCC preporučen kod svih bolesnika s cirozom, ali i onih bez ciroze s povećanim rizikom za razvoj karcinoma, neovisno o primijenjenoj terapiji (1, 40).

## 2.2.4 Liječenje posebnih skupina

Jedna od mogućih posljedica kronične infekcije hepatitisom B je razvoj ciroze. Kao što je i prethodno navedeno svi bolesnici s kroničnim hepatitisom B i razvijenom cirozom zahtijevaju terapiju neovisno o razini HBV DNA i vrijednostima aminotransferaza (41). U bolesnika u kojih dođe do dekompenzacije bolesti potrebno je razmotriti mogućnost transplantacije jetre (1). U međuvremenu terapiju izbora za dekompenziranu cirozu čine ETV ili TDF budući da su se oni pokazali učinkovitom i relativno sigurnom terapijskom opcijom kod ove skupine bolesnika (1, 42, 43). Štoviše, njihova primjena može dovesti do značajnog poboljšanja jetrene funkcije što može omogućiti da neki bolesnici budu uklonjeni s liste za transplantaciju jer im ista više nije potrebna (42). Primjena TAF-a još nije preporučena jer se radi o novijem lijeku koji nije dugo u kliničkoj primjeni, a studije koje su ispitivale njegovo djelovanje i sigurnost primjene nisu uključivale pacijente s dekompenziranom cirozom (44). Neovisno o uspješnosti terapije pacijenti s dekompenziranom cirozom moraju dugoročno ostati pod nadzorom zbog mogućeg razvoja hepatocelularnog karcinoma (1).

Ukoliko primjenom terapije ne dođe do poboljšanja kliničkog stanja i transplantacija jetre preostane jedini izbor, od iznimne je važnosti prevenirati reinfekciju jetrenog presatka HBV-om. Bez primjene odgovarajućih mjera gotovo je sigurno da će doći do ponovne pojave HBsAg-a (44). Stoga se primjenom hepatitis B specifičnog imunoglobulina (HBIG) uz NA nastoji svesti ta mogućnost na najmanju moguću razinu. Ne postoji univerzalni dogovor oko trajanja primjene HBIG-a (45). Prekid primjene HBIG-a i nastavak NA monoterapije je moguć samo kod pažljivo odabranih pacijenata za koje se smatra da imaju nizak rizik za reinfekciju (44). S obzirom na to, oni kojima se u vrijeme transplantacije detektira HBV DNA neće biti kandidati za prekid primjene HBIG-a. Nadalje, prekid primjene ne treba razmatrati niti kod bolesnika s HDV koinfekcijom budući da kod njih u slučaju reinfekcije postoje vrlo ograničene mogućnosti liječenja (1, 44). Ukoliko se nakon individualne procjene utvrdi da osoba ima nizak rizik za infekciju, prekid primjene HBIG-a i nastavak s monoterapijom NA predstavlja siguran i djelotvoran način prevencije povratka infekcije (46).

Posebnu skupinu oboljelih čine i bolesnici s koinfekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV). Toj skupini često pripadaju ovisnici o intravenskim drogama budući da se i HBV kao i HIV mogu prenijeti kontaminiranim iglama. Sve HBsAg-pozitivne osobe je prije započinjanja terapije analogima nukleotida/nukleozida potrebno testirati na HIV infekciju (1). Svim HIV-pozitivnim osobama s HBV koinfekcijom je indicirana antiretrovirusna terapija neovisno o broju CD4 stanica (47). Terapija bi trebala uključivati TDF ili TAF i ne bi se trebala prekidati zbog visokog rizika za dekompenzaciju jetre uzrokovanu HBV reaktivacijom (47). Važnost ranog početka terapije je u činjenici da, iako do HBsAg serokonverzije kod osoba s HIV

koinfekcijom dolazi rjeđe u odnosu na HBV monoinfekciju, njome se vjerojatnost serokonverzije ipak povećava (48).

Djeca također čine posebnu skupinu oboljelih budući da je kod vertikalnog prijenosa veći rizik za razvoj kronične infekcije te radi duljeg trajanja faze HBeAg-pozitivne kronične hepatitis B infekcije (49). Dugo trajanje navedene faze infekcije i asimptomatski tijek su razlozi zašto se kod djece većinom preporučuje konzervativni pristup, odnosno nadzor bez započinjanja medikamentoznog liječenja (1). Kandidate za terapiju je potrebno pažljivo odabrati. Kod HBeAg-pozitivne djece terapija se preporučuje ukoliko je razina HBV DNA > 2000 IU/ml, aminotransferaze povišene 2 ili više puta u trajanju dužem od 6 mjeseci te ukoliko histološki nalaz ukazuje na umjerenu ili jaku upalu ili fibrozu (49, 50). Iste indikacije vrijede i za HBeAg-negativne slučajeve uz iznimku da su aminotransferaze povišene minimalno 12 mjeseci (49). Kod djece čije stanje zahtijeva liječenje odabir terapije predstavlja izazov zbog ograničenog broja istraživanja koja su ispitivala primjenu uobičajne terapije za HBV u mlađim dobnim skupinama. Interferon je odobren za primjenu kod djece u dobi od  $\geq 12$  mjeseci, a lamivudin kod djece u dobi  $\geq 2$  godine (50, 51). Prednost lamivudina je u oralnoj primjeni, ali otežavajuću okolnost čini značajna mogućnost nastanka rezistentnih sojeva (49, 52). Bolja alternativa lamivudinu za primjenu u djece u dobi od  $\geq 2$  godine je entekavir koji ostvaruje bržu virološku supresiju uz manju mogućnost nastanka rezistencije (53, 54). Tenofovir je također visoko učinkovit lijek s minimalnom mogućnosti nastanka rezistencije, ali nije odobren za primjenu kod osoba mlađih od 12 godina (50).

Posebnu pozornost treba obratiti i trudnicama, zbog mogućnosti vertikalnog prijenosa infekcije s trudnice na dijete. Iako danas sve rjeđe dolazi do takvog oblika prijenosa zahvaljujući imunoprofilaksi novorođenčadi, prijenos je ipak moguć kod trudnica s visokom viremijom (55, 56). Rizik za prijenos je povećan kod razine HBV DNA majke >6 log IU/ml i eksponencijalno raste s porastom viremije (55, 57). Stoga je, u tim slučajevima, potrebno poduzeti dodatne mjere. Tenofovir i telbivudin su se pokazali sigurnim i efikasnim u primjeni kod trudnica (56), ali prednost treba dati tenofoviru radi manje mogućnosti nastanka rezistencije (1). Prema EASL smjernicama iz 2017. godine tenofovir treba dati trudnicama s razinom HBV DNA >200.000 IU/ml ili razinom HBsAg >4 log IU/ml u razdoblju između 24. i 28. tjedna gestacije i nastaviti s primjenom sve do 12 tjedana nakon poroda (1). Tenofovir primijenjen 24. tjedan gestacije uspješno smanjuje razinu HBV DNA kod majke smanjujući na najmanju moguću mjeru mogućnost zaraze potomka bez štetnog djelovanja na majku (58). Zbog nedostatka podataka oko sigurnosti primjene TDF-a i mogućih djelovanja na fetus, američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) ga kategorizira u klasu "B" i savjetuje primjenu samo u nužnim situacijama.

Privremena ili trajna imunosupresivna terapija može predstavljati opasnost za bolesnike koji su preboljeli ili imaju kontroliranu HBV infekciju. Kod njih može doći do HBV reaktivacije karakterizirane porastom razine HBV DNA ili do ponovne pojave HBsAg nakon prethodne serokonverzije (59). Stoga svi HBsAg-pozitivni pacijenti trebaju primati profilaksu s ciljem sprječavanja HBV reaktivacije. U tu se svrhu preporučuje primjena analoga nukleotida/nukleozida, prvenstveno ETV-a, TDF-a i TAF-a, dok se ponekad u slučaju potrebe za kraćom profilaksom iznimno koristi i lamivudin. Kod HBsAg-negativnih, a anti-HBc pozitivnih osoba treba procijeniti rizik za reaktivaciju i postupiti u skladu s rizikom (59). Sa svim HBsAg-negativnim bolesnicima se u slučaju detekcije HBV DNA postupa kao da su HBsAg-pozitivni (1). Ukoliko se ne detektira HBV DNA, HBsAg-negativni, a anti-HBc pozitivni pacijenti se s obzirom na rizik za reaktivaciju infekcije mogu svrstati u one s visokim, umjerenim i niskim rizikom (60). Kod visokog rizika za reaktivaciju preporučena je primjena profilakse u trajanju od minimalno 18 mjeseci nakon prestanka imunosupresivne terapije (61). Pacijente s umjerenim i niskim rizikom je dovoljno nadzirati uz započinjanje terapije ukoliko se ukaže potreba (1). Nadzor podrazumijeva mjerenje HBV DNA i/ili određivanje HBsAg svakih 1-3 mjeseca te započinjanje terapije ukoliko dođe do serokonverzije ili pojave HBV DNA (1).

Kod osoba s kroničnim hepatitisom B i bubrežnim oštećenjem treba biti oprezan kako uz terapiju ne bi došlo do dodatnog oštećenja već narušene bubrežne funkcije. Zbog narušene ekskretorne funkcije bubrega, ovisno o stupnju oštećenja može biti potrebna prilagodba doze nekih lijekova. Istraživanja su pokazala da primjena TDF-a u odnosu na ETV dovodi do statistički značajnog porasta serumske razine kreatinina i smanjenja GFR, međutim upitna je klinička značajnost tog porasta (62, 63). Prema smjernicama EASL-a, preporučeno je kod bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom i  $GFR < 60$  ml/min prednost dati ETV-u ili TAF-u u odnosu na TDF (1). Kod pacijenata s  $GFR < 50$  ml/min treba prilagoditi doze TDF-a i ETV-a u ovisnosti o razini GFR, dok kod primjene TAF-a nije potrebna prilagodba ukoliko je razina  $GFR > 15$  ml/min (1).

Zaključno možemo reći da posebne skupine pacijenata kao što su bolesnici s teško oštećenom jetrenom ili bubrežnom funkcijom, djeca, trudnice, starije osobe i bolesnici s pridruženim bolestima predstavljaju terapijski izazov, međutim uz dostupne terapije i ove je skupine moguće uspješno i sigurno liječiti pravilnim odabirom lijeka i pažljivim praćenjem tijekom terapije.



### **2.3 Zaključak**

Iako je infekcija virusom hepatitisa B značajan uzrok pobola i smrtnosti u svijetu, danas imamo na raspolaganju terapije kojima je moguće ostvariti kontrolu bolesti. Primjenom analoga nukleotida/nukleozida moguće je u oko 70-80% pacijenata postići nemjerljivu razinu HBV DNA nakon 12 mjeseci terapije (20). Potpuno izlječenje, tj. gubitak HBsAg-a, postiže se značajno rjeđe zbog perzistencije cccDNA za koju trenutno dostupne terapije nisu dovoljno učinkovite. Međutim, sadašnje terapijske opcije većinom uspješno sprječavaju razvoj komplikacija bolesti, prvenstveno razvoj ciroze jetre i HCC-a. Osim razvoja terapije, u borbi protiv bolesti značajno je doprinijelo i obavezno cijepljenje djece koje se u Hrvatskoj provodi već u novorođenačkoj dobi. Izazov za budućnost čini razvoj terapije koja bi uspješno uklonila cccDNA iz hepatocita.

### 3. Virus hepatitisa C

#### 3.1 Epidemiologija, klinička slika i dijagnostika

Hepatitis C virus je mali RNA virus koji pripada obitelji Flavivirusa. Do sada je opisano 8 genotipova i gotovo 90 različitih podtipova virusa (64). Genotipovi se međusobno razlikuju po genomu, različitoj zemljopisnoj proširenosti, ali i odgovoru na terapiju. Genom HCV-a sastoji se od jednolančane RNA i nosi dugački okvir za čitanje (od engl. open reading frame) koji je odgovoran za sintezu dugog poliproteina. Djelovanjem virusnih i staničnih proteaza na poliprotein nastaju strukturni proteini: nukleokapsidni protein (od engl. core) i glikoproteini E1 i E2; te nestrukturni proteini koji su važni za razmnožavanje virusa i predstavljaju ciljno mjesto djelovanja modernih protuvirusnih lijekova (65).

Prevalencija infekcije virusom hepatitisa C je manja nego hepatitis B infekcije, ali također obuhvaća značajan dio svjetske populacije. Otprilike 71 milijun osoba je kronično inficirano HCV-om (66). Hrvatska spada u zemlje s niskom prevalencijom infekcije, raspona od 0,5% kod trudnica do oko 0,9% u općoj populaciji (3). Prevalencija je značajno viša u pojedinim rizičnim skupinama, među kojima se posebno ističu ovisnici o intravenskim drogama kod kojih prevalencija infekcije prema novijim procjenama iznosi 30-40%. U Hrvatskoj dominira genotip 1 HCV-a, a po zastupljenosti ga slijede genotipovi 3 i 4, dok su ostali genotipovi rijetki (67, 68). Zadnjih godina pada broj novoizaraženih; od 2009. godine u Hrvatskoj je manje od 200 prijavi novooboljelih od hepatitisa C godišnje, a 2018. godine je prijavljeno 186 slučajeva (4).

Hepatitis C virus može uzrokovati akutnu i kroničnu infekciju. Većina zaraženih ima inicijalno asimptomatski tijek infekcije koja najčešće pređe u kronični oblik, dok samo oko 20-30% zaraženih uspije spontano eradicirati virus unutar 6 mjeseci od zaraze bez primjene terapije (69). Nakon perioda inkubacije kod 20% inficiranih mogu se javiti simptomi i znaci infekcije (umor, gubitak apetita, mučnina, febrilitet, žuta obojanost kože i sluznica), dok će kod ostalih 80% zaraženih infekcija ostati asimptomatska (69).

Iako je HCV hepatotropan virus, u svojem tijeku može različitim mehanizmima, većinom imunološki posredovanim, dovesti i do niza sustavnih poremećaja i bolesti koje se zajednički nazivaju ekstrahepatalnim manifestacijama kroničnog hepatitisa C (70). Među najznačajnije ekstrahepatalne manifestacije spadaju esencijalna miješana kriglobulinemija i kriglobulinemijski vaskulitisi, B-stanični non-Hodgkinov limfom, razne kožne bolesti, oštećenje bubrega, raznolike autoimune bolesti, inzulinska rezistencija i šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti, depresija te poremećaji neurokognitivnih funkcija (71).

Određivanjem anti-HCV protutijela u serumu otkrivaju se osobe koje su zaražene ili su bile inficirane virusom hepatitisa C (69). Kod sumnje na mogući lažno negativan nalaz, npr. kod značajne imunosupresije, u sklopu inicijalne obrade se određuje i HCV RNA, a isto vrijedi i za akutnu infekciju (66). U ostalim se slučajevima tek nakon pozitivnog nalaza anti-HCV protutijela određuje HCV RNA sa svrhom razlikovanja preboljele od aktivne infekcije. Prisutnost HCV RNA u serumu oboljelih 6 mjeseci nakon nastanka infekcije govori u prilog kronične infekcije HCV-om (66, 69).

Nakon postavljanja dijagnoze kronične infekcije hepatitis C virusom potrebno je odrediti genotip HCV-a. Za genotipizaciju se koriste testovi koji mogu razlikovati i podtipove određenog genotipa (npr. 1a ili 1b), budući da će kod određenih genotipova i podtipa imati utjecaja na izbor i trajanje terapijskog protokola (66, 72). Osim, obilježja HCV infekcije (određivanje genotipa i podtipa HCV-a te razine viremije), u sklopu obrade potrebno je odrediti stupanj oštećenja jetre i ispitati eventualnu prisutnost drugih čimbenika koji mogu dodatno doprinijeti oštećenju jetre. Sa svrhom određivanja mogućih značajnih komorbiditeta, kod svakog bolesnika s postavljenom dijagnozom kroničnog hepatitisa C potrebno je ispitati prisutnost HBV i HIV koinfekcije, naviku konzumacije alkohola, prisutnost srčanih, bubrežnih, autoimunih, malignih i metaboličkih bolesti, a posebno je važno obratiti pažnju na mogućnost postojanja ekstrahepatalnih manifestacija infekcije (66). Za procjenu stupnja oštećenja jetre, odnosno stadija fibroze, posljednjih se godina umjesto biopsije jetre koriste neinvazivne serološke i elastografske metode. Od elastografskih metoda najčešće se koristi tranzijentna elastografija (poznatija pod tvorničkim nazivom FibroScan), koja mjerenjem brzine mehaničkih i ultrazvučnih valova određuje otpor, odnosno čvrstoću jetre. Budući da čvrstoća jetre korelira sa stupnjem fibroze jetre, ovom se metodom dobiva podatak koji je važan ne samo za odabir terapijskog protokola, nego i za određivanje prognoze bolesti (17). S obzirom na rezultat pretrage, bolesnik se razvrstava u jedan od četiri moguća stadija fibroze (F0-F4) po METAVIR klasifikaciji, gdje stadij F0 i F1 znači odsutnu ili blagu (početnu) fibrozu. Prisutnost značajne fibroze (F2 ili F3) ili ciroze (F4) će značajno utjecati ne samo na odabir terapije i prognozu pacijenta nego i na potrebu za dodatnom obradom (u slučaju ciroze) te naknadnim nadzorom i praćenjem nakon završetka terapije (17, 66).

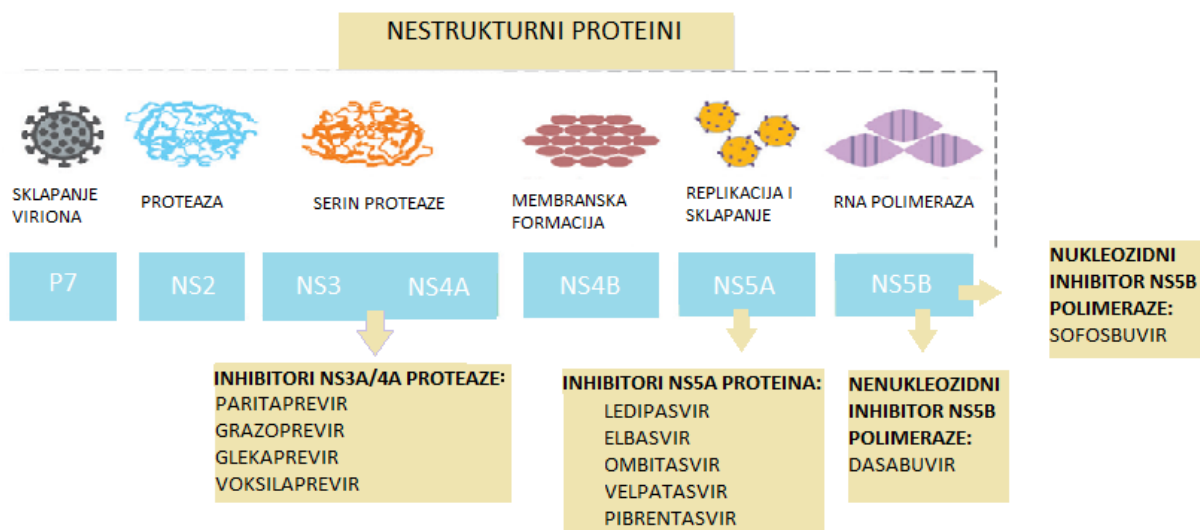
## 3.2 Liječenje

### 3.2.1 Indikacije

Sve osobe s kroničnim hepatitisom C, do sada ne liječene ili neuspješno liječene, treba liječiti ukoliko one to žele i ukoliko za liječenje nema kontraindikacija (66). Liječenje se ne preporučuje samo kod osoba koje imaju ograničeni životni vijek zbog komorbiditeta ne povezanih s jetrenom bolesti (66, 73). Prednost u liječenju trebaju imati pacijenti sa značajnom fibrozom (Metavir F2 ili F3) ili cirozom (F4), pacijenti s povratnom infekcijom nakon transplantacije jetre, pacijenti s HBV ili HIV koinfekcijom, pacijenti s HCV infekcijom prije i nakon transplantacije solidnih organa te pacijenti s razvijenim značajnim ekstrahepatalnim manifestacijama (73). Prednost treba dati i pacijentima s visokim rizikom za prijenos HCV infekcije, kao što su intravenski korisnici droga, žene generativne dobi koji planiraju trudnoću u budućnosti, pacijenti na hemodijalizi, zatvorenici i druge rizične skupine (66). Liječenje se može za kraće vrijeme odgoditi kod pacijenata bez razvijene ili s blagom fibrozom (Metavir F0 ili F1) i bez ekstrahepatalnih manifestacija (73). Tendencija je danas u Hrvatskoj kao i u svijetu da se liječenje kod svih bolesnika započne što ranije, bez odgađanja, a što je moguće zahvaljujući nižoj cijeni pa time i većoj dostupnosti učinkovitih lijekova.

### 3.2.2 Dostupne terapije i ciljevi liječenja

Monoterapija interferonom- $\alpha$  bila je prva odobrena terapija za liječenje kroničnog hepatitisa C. Kasnijim razvojem pegiliranog oblika interferona, posebno uz dodatak ribavirina, postignuta je veća učinkovitost liječenja sa manje izraženim nuspojavama (74). Otkriće genoma HCV-a omogućilo je razvoj suvremenijih lijekova, direktno djelujućih protuvirusnih lijekova (DAA, od engl. *direct acting antiviral drugs*), koji su revolucionirali anti-HCV terapiju. Cilj djelovanja DAA su nestrukturalni proteini važni za replikaciju HCV-a (75). S obzirom na mjesto djelovanja, direktno djelujući protuvirusni lijekovi se mogu podijeliti u 4 skupine lijekova: inhibitori NS3/4A proteaza, nukleozidni inhibitori NS5B polimeraze, nenukleozidni inhibitori NS5B polimeraze te inhibitori NS5A proteina (74). Mjesto djelovanja DAA su nestrukturalni proteini čija funkcija je neophodna za odvijanje staničnog ciklusa HCV-a (Slika 1).



*Slika 1.* Skupine direktno djelujućih protuvirusnih lijekova (DAA) prema mjestu djelovanja  
Prilagođeno prema: Asselah T, i sur. Liver Int 2016;36(Suppl 1):S57–47. (76)

Razvojem DAA ostvarena je visoka učinkovitost uz kraće trajanje liječenja te manju učestalost nuspojava, a ujedno je stvorena terapijska opcija za osobe s kontraindikacijama za primjenu interferona (77). Posljedično su DAA u potpunosti istisnuli primjenu pegiliranog interferona kao terapijske opcije za kronični hepatitis C.

Učinkovitost terapije DAA procjenjuje se određivanjem trajnog virološkog odgovora (SVR, od engl. *sustained viral response*). SVR je definiran kao nemjerljiva (nedetektabilna) HCV RNA u serumu ili plazmi određena 12 ili 24 tjedna po završetku terapije (66). Izostanak detekcije HCV RNA 12 tjedana nakon završetka liječenja (SVR 12) uvelike korelira s izostankom detekcije 24 tjedna po završetku liječenja (SVR 24) zbog čega se SVR 12 koristi kao primarna metoda procjene uspješnog odgovora na terapiju (78). Trajni virološki odgovor se, u većini slučajeva, može smatrati definitivnim izlječenjem oboljele osobe (66, 79, 80, 81).

Direktno djelujući protuvirusni lijekovi u pravilu se primjenjuju u kombinacijama koje povećavaju njihovu učinkovitost, odnosno smanjuju mogućnost virusne rezistencije. DAA, odobreni za uporabu u Europi i navedeni u EASL smjernicama iz 2018. godine su: sofosbuvir, sofosbuvir u kombinaciji s ledipasvirom, sofosbuvir u kombinaciji s velpatasvirom, sofosbuvir u kombinaciji s velpatasvirom i voksilaprevirom, grazoprevir u kombinaciji s elbasvirom, glekaprevir u kombinaciji s pibrentasvirom, paritaprevir u kombinaciji s ombitasvirom i ritonavirovom te dasabuvir (66). Ribavirin je odobren kao dodatak kombinacijama direktno djelujućih protuvirusnih lijekova kod dekompenzirane ciroze i u

slučajevima kada se očekuje slabiji odgovor na terapiju (73). Navedene lijekove, odnosno kombinacije lijekova moguće je razvrstati s obzirom na opseg djelovanja na pangentipske, među koje spadaju: sofosbuvir, sofosbuvir i velpatasvir, sofosbuvir, velpatasvir i voksilaprevir te glekaprevir i pibrentasvir, a koji djeluju na sve genotipove HCV-a, te na genotip-specifične kombinacije kao što su: sofosbuvir i ledipasvir, paritaprevir, ombitasvir i ritonavir ( $\pm$  dasabuvir) te grazoprevir i elbasvir, koji imaju zadovoljavajući učinak samo na određene genotipove virusa (prvenstveno 1 i 4) (66). Kombinacije DAA lijekova koje se, prema hrvatskim smjernicama, primjenjuju u liječenju hepatitisa C pregledno su prikazani u tablici 2 (73). Dakle, budući da svi lijekovi ne djeluju na sve HCV genotipove, važno je nakon utvrđivanja postojanja kronične infekcije HCV-om prije terapije odrediti genotip i podtip HCV-a, kako bi pacijent dobio najučinkovitiju terapiju, ili alternativno primijeniti neku od pangentipskih kombinacija.

*Tablica 2.* Kombinacije lijekova koje se prema hrvatskim smjernicama primjenjuju u liječenju hepatitisa C

Prilagođeno prema: Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević". Preporuke za liječenje hepatitisa C. (73)

<b>LIJEK</b>	<b>GENOTIP</b>	<b>DOZIRANJE</b>
Sofosbuvir/velpatasvir	1, 2, 3, 4, 5, 6	1 tableta (400 mg/100 mg) 1x dnevno
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir	1, 2, 3, 4, 5, 6	1 tableta (400 mg/100 mg/100 mg) 1x dnevno
Glekaprevir/pibrentasvir	1, 2, 3, 4, 5, 6	3 tablete (300 mg/120 mg) 1x dnevno
Sofosbuvir/ledipasvir	1, 4, 5, 6	1 tableta (400/90 mg) 1x dnevno
Grazoprevir/elbasvir	1, 4	1 tableta (100/50 mg) 1x dnevno

Direktno djelujući protuvirusni lijekovi uzimaju se oralnim putem i primjenjuju u trajanju najčešće 8 do 12, a iznimno do 24 tjedna. Kod pojedinih bolesnika može biti potrebna istovremena privremena ribavirina u dozi od 1000 do 1200 mg dnevno prema tjelesnoj težini. Direktno djelujući protuvirusni lijekovi se ističu svojom visokim učinkovitošću i povoljnim sigurnosnim profilom. Nedostatak ovih lijekova je njihova još uvijek relativno visoka cijena koja im ograničava dostupnost, te mogućnost interakcija s drugim lijekovima koja može

utjecati na raspoloživost i smanjiti učinkovitost lijeka ili dovesti do povećane koncentracije i toksičnosti istovremeno primijenjenih lijekova. Stoga je važno prije početka terapije provjeriti moguće interakcije između indicirane kombinacije DAA lijekova i ostalih lijekova koje bolesnici uzimaju u terapiji. Posebno oprezan treba biti kod primjene kombinacije lijekova koje sadrže inhibitore proteaza (glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir) kod pacijenata s dekompenziranom bolešću jetre, budući da se oni primarno metaboliziraju putem jetre. Stadij jetrene bolesti se najčešće određuje na temelju Child-Pugh klasifikacije koja uzima u obzir laboratorijske vrijednosti bilirubina, albumina i protrombinskog vremena kao pokazatelje sintetske i ekskrecijske funkcije jetre, te prisutnost i težinu komplikacija portalne hipertenzije: ascitesa i encefalopatije. Prema toj klasifikaciji pojedinci svrstani u Child-Pugh klasu B i C imaju dekompenziranu bolest jetre. Kod tih bolesnika bi uobičajeno primjenjivane koncentracije inhibitora proteaze mogle djelovati toksično i stoga je primjena kombinacija lijekova koje sadrže inhibitore proteaza kod tih bolesnika kontraindicirana (66).

### **3.2.2.1 Liječenje bolesnika s genotipom 1**

Ukoliko se kod bolesnika utvrdi genotip 1 HCV-a, preporučuje se primjene jedne od četiri terapijske kombinacije: sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir i grazoprevir/elbasvir (66, 73). Prilikom izbora između navedenih kombinacija lijekova važno je uzeti u obzir komorbiditete bolesnika, kontraindikacije za primjenu pojedinih lijekova, potencijalne interakcije s drugim lijekovima i moguće nuspojave. Sofosbuvir je sastavni dio nekoliko terapijskih režima za liječenje kroničnog hepatitisa C. Njegov glavni put eliminacije iz organizma je putem bubrega te se posljedično tome njegova uporaba ne preporučuje kod pojedinaca sa značajno sniženom brzinom glomerularne filtracije (GFR <30 ml/min) (66, 82). Oprez je potreban i kod pacijenata koji zbog komorbiditeta imaju amiodaron u terapiji, naime istovremena primjena sofosbuvira i amiodarona može dovesti do životno ugrožavajućih aritmija (83). Mehanizam nastanka aritmija još nije točno poznat. Moguće je da dolazi do direktnog djelovanja sofosbuvira na ionske kanale srčanih mišićnih stanica ili do inhibicije P-glikoproteina, koji je transporter sofosbuvira, ali najvjerojatnije je uzrok međudjelovanje više čimbenika (66). Neovisno o uzroku, primjena sofosbuvira je kontraindicirana kod pacijenata koji uzimaju amiodaron, a zbog njegovog dugog poluživota preporuča se i kod pacijenata koji su ga prethodno uzimali pričekati s primjenom sofosbuvira tri mjeseca nakon prekida uzimanja amiodarona (66). Sofosbuvir se također ne bi trebao primjenjivati s lijekovima koji induciraju P-glikoprotein (rifampicin, karbamazepin, fenitoin) budući da time dovode do smanjene plazmatske koncentracije sofosbuvira (66). Primjenu kombinacije sofosbuvira i ledipasvira za infekciju HCV genotipom 1, uz gore navedene kontraindikacije vezane uz primjenu sofosbuvira, treba izbjegavati i kod pacijenata koji u terapiji imaju rosuvastatin zbog povećanog rizika za miopatiju (66), a oprez je potreban kod primjene i ostalih statina (84).

Ledipasvir je lijek čija topljivost pada s porastom pH želuca, a posljedično tome istovremena primjena visokih doza inhibitora protonske pumpe povezana je sa smanjenom učinkovitošću sofosbuvir/ledipasvir kombinacije (85, 86, 87). Stoga se uz navedenu kombinaciju ne preporučuje istovremena primjena doze inhibitora protonske pumpe veće od doze ekvivalentne 20 mg omeprazola (66). Kod pacijenta koji nisu prethodno liječeni (terapijski naivni pacijenti), preporučeno trajanje terapije kombinacijom sofosbuvira i ledipasvira iznosi 12 tjedana (66, 73). Ova se kombinacija prema trenutno važećim preporukama EASL-a može primijeniti kod bolesnika s genotipom 1 b, dok se ne preporuča za prethodno liječene pacijente s genotipom 1a kod kojih bi trebalo odabrati drugu terapijsku opciju (66). Prednost je ove kombinacije lijekova da ne sadrži inhibitor proteaze, te se može koristiti i kod bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre.

Za sljedeću dostupnu terapiju za genotip 1, kombinaciju sofosbuvira i velpatasvira, vrijede ista ograničenja kao i kod prethodno navedene kombinacije. Budući da topljivost velpatasvira također varira s promjenom pH želuca, nije preporučena istovremena primjena inhibitora protonske pumpe u dozi većoj od doze ekvivalentne 20 mg omeprazola (66). Oprezan treba biti kod HCV i HIV koinfekcije jer postoji značajna interakcija sofosbuvir/velpatasvira s antiretrovirusnim lijekom efavirenzom. Ispitivanja su pokazala da efavirenz dovodi do 50% manje izloženosti velpatasviru i posljedično do manje uspješnosti terapije (88). Stoga se kod pacijenata na terapiji sofosbuvir/velpatasvirom preporučuje primjena drugih antiretrovirusnih lijekova. Primjena sofosbuvir/velpatasvira u trajanju od 12 tjedana pokazala se učinkovito i kod neliječenih (naivnih) i kod prethodno liječenih pacijenata s HCV genotipom 1 (89). Relativno novija terapija odobrena 2017. godine za liječenje svih HCV genotipova, kod pacijenata bez razvijene ciroze ili s cirozom jetre u kompenziranom stadiju, je kombinacija sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira (90). Radi se o vrlo učinkovitoj kombinaciji čija je primjena rezervirana uglavnom za prethodno neuspješno liječene pacijente drugim kombinacijama direktno djelujućih protuvirusnih lijekova te za bolesnike s genotipom 3 koji se teže liječe (66, 73). Budući da u svojem sastavu sadrži i lijek iz skupine inhibitora proteaze, njegova primjena se ne preporučuje kod pacijenata s uznapređovalom jetrenom bolešću i oštećenom jetrenom funkcijom, koji su po Child-Pugh klasifikaciji razvrstani u Child-Pugh razred B ili C (66).

Kod pacijenata s infekcijom genotipom 1 učinkovito se pokazala i primjena kombinacije grazoprevira i elbasvira u trajanju od 12 tjedana, neovisno je li riječ o naivnim pacijentima ili o prethodno neuspješno liječenim (91, 92, 93). Manja učinkovitost zabilježena je jedino kod pacijenata s prisutnim mutacijama nestrukturnog proteina (NS) 5A, koje su povezane s rezistencijom na elbasvir koji djeluje kao inhibitor toga proteina (92). Slabija učinkovitost elbasvira kod bolesnika s genotipom 1a i prisutnom mutacijom NS5A naročito je izražena



kod bolesnika s visokom razinom viremije (HCV RNA >800,000IU/ml), stoga bi prije početka terapije u ovih bolesnika bilo poželjno provesti testiranje na prisutnost mutacija vezanih uz pojavu rezistencije. Budući da se testiranje na rezistenciju u praksi rutinski ne provodi, EASL smjernice ne preporučuju primjenu kombinacije grazoprevira i elbasvira kod pacijenata s genotipom 1a koji prije terapije imaju razinu HCV RNA >800.000 IU/ml (66). Primjena kombinacije grazoprevira i elbasvira također je kontraindicirana kod pacijenata s dekompenziranom cirozom (Child-Pugh klasa B i C) (66). Iako su objavljeni ohrabrujući rezultati primjene navedene kombinacije kod manje skupine bolesnika s HCV genotipom 1 i dekompenziranom cirozom Child-Pugh klase B, ali uz smanjenu dozu grazoprevira sa 100 na 50 mg, ova se kombinacija može primjenjivati samo u okviru kliničkog istraživanja, ali ne i u rutinskoj kliničkoj primjeni (94). Kombinacija grazoprevira i elbasvira pokazala se međutim sigurnom za primjenu kod pacijenata sa značajno oštećenom bubrežnom funkcijom (GFR <30 ml/min) (95, 96) što je prednost ove kombinacije u odnosu na terapijske režime sa sofosbuvikom.

Liječenje pacijenata s HCV infekcijom genotipom 1 moguće je i pangenotipskom kombinacijom glekaprevira i pibrentasvira koja se pokazala učinkovitom i sigurnom za primjenu kod pacijenata bez razvijene ciroze ili s kompenziranom cirozom, neovisno o razini eventualnog oštećenja bubrežne funkcije (97). Što se tiče trajanja terapije, kod pacijenata s HCV genotipom 1 bez razvijene ciroze preporuča se terapija u trajanju od 8 tjedana, dok je kod onih s razvijenom kompenziranom cirozom preporučeno terapiju produžiti na 12 tjedana (66, 98, 99). Usprkos navedenim preporukama, postoje naznake da bi terapija u trajanju od 8 tjedana mogla biti jednako učinkovita kao i ona u trajanju od 12 tjedana i kod pacijenata s kompenziranom cirozom koji prethodno nisu liječeni (terapijski naivni bolesnici) (100). Glekaprevir također spada među direktno djelujuće protuvirusne lijekove čija topljivost opada s porastom pH, ali unatoč tome kod pacijenata koji imaju visoke doze inhibitora protonske pumpe u terapiji nije zabilježena značajno smanjena učinkovitost kombinacije glekaprevira i pibrentasvira (101).

Prema važećim smjernicama EASL-a, postoji još jedna terapijska opcija za liječenje pacijenata s HCV genotipom 1. Riječ je o kombinaciji ombitasvira, ritonavira i paritaprevira uz koju se dodaje i dasabuvir. Ritonavir pri tome nema direktno djelovanje na virus hepatitisa C, nego djeluje povisujući koncentraciju paritaprevira, a dodatkom dasabuvira postiže se veća stopa trajnog virološkog odgovora (102). Primjena terapije kroz 12 tjedana pokazala se jednako učinkovita i kod pacijenata s kompenziranom cirozom (103). Oprez kod primjene ovakvog režima potreban je zbog ritonavira koji inhibicijom enzima CYP3A4 utječe na farmakokinetiku brojnih lijekova koji se metaboliziraju putem navedenog enzima (66). U većini europskih zemalja, pa tako i u Hrvatskoj, ovaj je lijek starije generacije uglavnom

napušten i zamijenjen novijom, učinkovitijom i pangenotipskom kombinacijom glekaprevira i pibrentasvira istog proizvođača.

### **3.2.2.2 Liječenje bolesnika s genotipom 2**

Izbor terapije je uži za pacijente s HCV genotipom 2 u odnosu na one s genotipom 1. Jedna od dvije moguće opcije je terapija kombinacijom sofosbuvira i velpatasvira u trajanju od 12 tjedana koja se pokazala učinkovitom i kod terapijski naivnih i kod prethodno neuspješno liječenih pacijenata s genotipom 2 (89). Ovu je kombinaciju moguće primijeniti i kod bolesnika s dekompenziranom cirozom. Drugi pangenotipski režim koji je moguće primijeniti kod genotipa 2 je kombinacija glekaprevira i pibrentasvira u trajanju od 8 tjedana kod pacijenata bez razvijene ciroze, a u trajanju od 12 tjedana kod pacijenata sa kompenziranom cirozom (66, 98). Ova je kombinacija kontraindicirana kod bolesnika s teško oštećenom jetrenom funkcijom (Child-Pugh razred B i C), ali je pogodna za bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom.

### **3.2.2.3 Liječenje bolesnika s genotipom 3**

Kod pacijenata s HCV genotipom 3 dobre je rezultate pokazala kombinacija sofosbuvira i velpatasvira u trajanju od 12 tjedana (89). Međutim, prema EASL smjernicama navedena terapija nije preporučena kod pacijenata s kompenziranom cirozom zbog nešto slabije učinkovitosti kod ove skupine bolesnika (66). Kasniji rezultati studija su pokazali da je viši postotak izlječenja moguće postići dodatkom ribavirina u terapiju te je ova kombinacija uz dodatak ribavirina odobrena za liječenje bolesnika s genotipom 3 i kompenziranom cirozom (73). Kod bolesnika koji imaju kontraindikacije za primjenu ribavirina, bolji učinak može se postići produženjem terapije s 12 na 24 tjedna. U tom smislu postoje rezultati više istraživanja koji govore u prilog efikasnosti i kod populacije bolesnika sa kompenziranom cirozom (104, 105). Alternativa pacijentima s kompenziranom cirozom može biti kombinacija sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir u trajanju od 12 tjedana kojom je moguće ostvariti zadovoljavajuće rezultate, no u Hrvatskoj je ova kombinacija rezervirana za bolesnike s neuspjehom prethodne DAA terapije (73, 90). Dobar izbor za pacijente s HCV genotipom 3 predstavlja i pangenotipska kombinacija glekaprevira i pibrentasvira. Visok udio neliječenih pacijenata bez razvijene ciroze postigne trajni virološki odgovor nakon 8 tjedana terapije glekaprevir/pibrentasvirom (99), dok se bolji rezultati kod pacijenata s razvijenom kompenziranom cirozom postižu nakon 12 tjedana terapije (106). Trajanje terapije kod bolesnika koji su prethodno neuspješno liječeni također ovisi o prisutnosti ciroze, pa se zadovoljavajući rezultati kod pacijenata bez ciroze postižu primjenom terapije u trajanju od 12 tjedana, dok je kod bolesnika s cirozom jetre (Child-Pugh A stadija) trajanje terapije

potrebno produžiti na 16 tjedana kako bi se postigla zadovoljavajuća stopa trajnog virološkog odgovora (106).

#### **3.2.2.4 Liječenje bolesnika s genotipom 4**

Kod pacijenata s infekcijom HCV genotipom 4 postoje četiri terapijske opcije, koje su uglavnom slične mogućnostima liječenja genotipa 1, a čine ih kombinacije: sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/ledipasvir te grazoprevir/elbasvir (66).

Primjena kombinacije sofosbuvira i velpatasvira u trajanju od 12 tjedana pokazala se visoko učinkovitom i kod neliječenih (naivnih) i kod prethodno neuspješno liječenih pacijenata, neovisno o prisutnosti ciroze (89). Kraće trajanje terapije, u razdoblju od 8 tjedana, moguće je kod primjene kombinacije glekaprevira i pibrentasvira ukoliko nije razvijena ciroza, dok je kod bolesnika s kompenziranom cirozom terapiju potrebno produžiti na 12 tjedana (98, 107). Sljedeća dostupna terapija za genotip 4 je kombinacija sofosbuvira i ledipasvira kojom, sukladno EASL-ovim preporukama, prethodno neliječeni pacijenti mogu biti liječeni u trajanju od 12 tjedana, neovisno o prisutnosti kompenzirane ciroze, ali ova terapija nije preporučena za prethodno neuspješno liječene pacijente s HCV genotipom 4 (66). Iako postoje istraživanja na skupinama pacijenata prethodno neuspješno liječenih interferonom koja govore u prilog zadovoljavajuće učinkovitosti primjene sofosbuvir/ledipasvira i kod ove populacije, kombinacija sofosbuvira i ledipasvira se u važećim smjernicama EASL-a ne preporučuje za prethodno neuspješno liječene pacijente s genotipom 4, za koje postoje dostupne učinkovitije kombinacije (66, 108). Terapijsku opciju kod genotipa 4 čini i kombinacija grazoprevira i elbasvira. Po sadašnjim EASL-ovim preporukama navedena kombinacija se ne preporučuje za prethodno neliječene pacijente s početnom razinom HCV RNA >800.000 IU/ml te kod prethodno neuspješno liječenih bolesnika, neovisno o razini HCV RNA (66). Iako rezultati nekih istraživanja koja su ispitivala primjenu ove kombinacije kod neliječenih pacijenata govore u prilog zadovoljavajuće učinkovitosti neovisno o razini viremije, kao i kod prethodno neuspješno liječenih, ova se kombinacija ne primjenjuje u slučaju dostupnih boljih opcija (109, 110).

#### **3.2.2.5 Liječenje bolesnika s genotipom 5 i 6**

Kod pacijenata s infekcijom HCV genotipom 5 učinkovita je primjena kombinacije sofosbuvir/velpatasvira u trajanju od 12 tjedana te primjena glekaprevir/pibrentasvira u trajanju od 8 tjedana, uz iznimku pacijenata s cirozom kod kojih je preporučena primjena kombinacije glekaprevir/pibrentasvira u trajanju od 12 tjedana (66, 89, 98). Terapija sofosbuvikom i ledipasvirom u trajanju od 12 tjedana također se pokazala učinkovitom i kod

neliječenih i kod prethodno neuspješno liječenih bolesnika, neovisno o prisutnosti kompenzirane ciroze (111).

Jednako trajanje terapije kombinacijama sofosbuvir/velpatasvira i glekaprevir/pibrentasvira pokazalo se djelotvornim i kod pacijenata s genotipom 6 (89, 98). Također, primjena sofosbuvir/ledipasvira je ostvarila zadovoljavajuće rezultate i kod naivnih i kod prethodno neuspješnih pacijenata s genotipom 6, ali po zadnjim EASL smjernicama se ipak preporučuje potražiti drugu opciju za prethodno neuspješno liječene (66, 112).

### **3.2.3 Kliničko praćenje**

Nakon izbora i provedbe terapije, učinkovitost iste se procjenjuje određivanjem razine HCV RNA 12 tjedana nakon završetka terapije, čime se označava trajni virološki odgovor (SVR). Zahvaljujući revoluciji terapije hepatitisa C koja je postignuta direktno djelujućim protuvirusnim lijekovima, samo mali postotak od oko 2-5% liječenih ne postigne SVR (113). U takvim rijetkim slučajevima važno je najprije razmotriti moguće uzroke neuspjeha terapije (redovito uzimanje terapije, izbor pravilnog režima terapije, odgovarajuće trajanje terapije, interakcija s drugim lijekovima), a tek nakon toga razmišljati o ponovnom započinjanju liječenja (113). Primjena kombinacije sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevira u trajanju od 12 tjedana pokazala se učinkovitom u postizanju SVR-a kod pacijenata kod kojih se inicijalno primijenjena terapija pokazala neuspješnom, neovisno o genotipu HCV-a i neovisno o (ne)prisutnosti kompenzirane ciroze (114). Skupina pacijenata s HCV genotipom 3 i cirozom se ističe kao ona s nešto nižim uspjehom liječenja (115).

Nakon postizanja trajnog virološkog odgovora ne smije se zanemariti i daljnje postojanje rizika za razvoj hepatocelularnog karcinoma kod pacijenata s uznapredovalom jetrenom bolesti. U skladu s time, kod pacijenata s razvijenom uznapredovalom fibrozom ( F3 po Metaviru) i pacijenata s razvijenom cirozom (F4) potreban je kontinuirani nadzor neinvazivnim metodama svakih 6 mjeseci (66).

### 3.2.4 Liječenje posebnih skupina

Kod dijela oboljelih s uznapredovalom bolešću farmakološka terapija nažalost neće biti dovoljna terapijska metoda već će kao jedina opcija preostati transplantacija jetre. Potencijalni kandidati za transplantaciju jetre su pacijenti s dekompenziranom cirozom i/ili s hepatocelularnim karcinomom (66). Glavna dvojba kod pristupa bolesnicima s dekompenziranom cirozom je odluka o započinjanju terapije direktno djelujućim protuvirusnim lijekovima prije ili nakon transplantacije. Prednosti započinjanja terapije prije transplantacije su mogućnost eradikacije virusa i sprečavanje reinfekcije jetrenog presatka, a kod dijela bolesnika izlječenjem infekcije može doći do oporavka jetrene funkcije i značajnog kliničkog poboljšanja čime se ukida potreba za transplantacijskim liječenjem. S druge strane, dio lijekova kontraindiciran je kod bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre, te je izbor lijekova ograničen, a to je naročito problem kod pacijenata koji imaju istovremeno narušenu i bubrežnu funkciju, što je čest slučaj kod uznapredovale bolesti jetre. Također, u fazi dekompenzirane ciroze postižu se nešto lošiji rezultati liječenja, zbog čega se u terapiju često dodaje ribavirin, a njegove nuspojave mogu biti značajne u ovih bolesnika. Odgađanjem terapije nakon transplantacije s druge strane postoji problem interakcije dijela lijekova s imunosupresivima, pa i o tome treba voditi računa prilikom odluke o početku liječenja. Najveći problem zapravo nastaje s bolesnicima u teškom stanju, s visokim MELD zbrojem, kojima se liječenjem HCV infekcije stanje uspije poboljšati do te mjere da im se popravljanjem MELD zbroja smanje izgledi za transplantaciju, a oni i dalje ne budu klinički kompenzirani i zapravo, unatoč eradikaciji virusa, ostaju bolesni, s dekompenziranom cirozom jetre, ali s umanjenom šansom za transplantaciju. Stoga odluka o početku liječenja ovisi ne samo o osobinama bolesnika i težini bolesti, nego i o dostupnosti transplantacijskog liječenja, odnosno očekivanoj dužini čekanja na listi za transplantaciju. Jedno istraživanje je koristeći podatke iz baze Ujedinjene mreže za dijeljenje organa (od engl. United Network for Organ Sharing) i iz drugih istraživanja napravilo model koji je prognozirao da predtransplantacijsko liječenje produžuje život kod pacijenata s MELD zbrojem <23-27 (116). Integrirajući dostupne podatke više istraživanja, EASL preporučuje primjenu terapije prije transplantacije kod pacijenata s MELD zbrojem <18-20, ali i kod onih s višim zbrojem ukoliko je procijenjeno vrijeme čekanja na listi  $\geq 6$  mjeseci (66). Ukoliko je bolesnik kandidat za predtransplantacijsko liječenje i ima infekciju HCV genotipom 1 ili 4, učinkovitom se pokazala terapija sofosbuvikom i ledipasvirom uz dodatak ribavirina u trajanju od 12 tjedana (117, 118). Novija alternativna mogućnost pacijentima s genotipovima 1 i 4, kao i pacijentima sa svim ostalim genotipovima HCV-a, je pangenotipska terapija sofosbuvikom i velpatasvirom uz ribavirin u trajanju od 12 tjedana (119). Kod pacijenata s kontraindikacijama za primjenu ribavirina se bolji rezultati postižu produženjem terapije DAA (bez ribavirina) na 24 tjedna

(119, 120). Kod pacijenata s hepatocelularnim karcinomom također postoji dvojba oko započinjanja protuvirusne terapije prije ili nakon transplantacije. Manji postotak postizanja trajnog virološkog odgovora je zabilježen kod pacijenata koji su primili protuvirusnu terapiju prije nego kod onih koji su je primili nakon transplantacije, stoga bi odgoda terapije nakon transplantacije mogla biti korisna kod pacijenata za koje se ne očekuje da će dugo čekati transplantaciju (121). Neovisno o odluci o započinjanju terapije prije ili nakon transplantacije, za pacijente s hepatocelularnim karcinomom vrijede iste indikacije za terapiju hepatitis C infekcije kao i za one bez HCC-a (66). Ukoliko se ne postigne eradikacija HCV-a prije transplantacije, gotovo sigurno će nakon transplantacije doći do ponovne infekcije jetrenog presatka (122). Svi bolesnici s reinfekcijom nakon transplantacije trebaju biti liječeni nakon stabilizacije stanja, što se uglavnom postiže 3 mjeseca nakon transplantacije (66). Kod takvih pacijenata se kombinacija ledipasvira i sofosbuvira pokazala visoko učinkovitom, neovisno o primjeni ribavirina (123). Stoga se navedena kombinacija preporučuje u trajanju od 12 tjedana kod genotipova 1, 4, 5, 6, a uz dodatak ribavirina ukoliko je prisutna dekompenzirana ciroza (66). Alternativnu terapiju za navedene genotipove, te izbor za ostale genotipove, predstavlja kombinacija sofosbuvira i velpatasvira u trajanju od 12 tjedana koja je ostvarila dobre rezultate i kod pacijenata s kompenziranom cirozom (124). Ukoliko je kod bolesnika prisutna dekompenzirana ciroza potrebno je u terapiju dodati ribavirin (66). Učinkovita i sigurna alternativa za pacijente s kontraindikacijom za primjenu sofosbuvira je kombinacija glekaprevira i pibrentasvira primijenjena u periodu od 12 tjedana (125).

Pojavom novih lijekova značajno je olakšano liječenje bolesnika kod kojih je terapija otežana zbog komorbiditeta ili uznapredovalog stadija same jetrene bolesti.

Poseban izazov za liječenje čine pacijenti s HBV-HCV koinfekcijom. Najčešće je riječ o pacijentima s HCV superinfekcijom na postojeći kronični hepatitis B, a rjeđe o superinfekciji HBV-om na postojeći kronični hepatitis C. Rjeđi scenariji su i istovremena akutna koinfekcija ili koinfekcija s okultnim HBV-om (negativan HBsAg, pozitivna HBV DNA) (126). Kod koinfekcije je prisutna recipročna inhibicija virusnih genoma, tj. prisustvo jednog virusa ometa razmnožavanje drugog, što rezultira u dominaciji infekcije jednim virusom (127). Većinski je riječ o dominaciji hepatitis C virusa, te je u pojedinaca s koinfekcijom niža razina HBsAg-a u odnosu na one s monoinfekcijom HBV-om (128). Posljedično tome su kod nekih pacijenata koji su primali DAA sa svrhom eradikacije HCV-a zabilježeni slučajevi reaktivacije infekcije hepatitis B virusom (127, 128). HBV reaktivacija je bila češća kod pacijenata s prisutnim HBsAg-om na početku terapije nego kod onih sa pozitivnim samo anti-HBc protutijelima (129, 130). Imajući to u vidu, potrebno je prije započinjanja liječenja HCV infekcije svakog pacijenta testirati na HBV te ukoliko se detektira HBsAg u terapiju uvesti i analoge nukleotida/nukleozida, a ukoliko su prisutna samo anti-HBc protutijela provoditi nadzor

praćenjem razine alanin aminotranferaze (129). U slučaju porasta razine ALT-a potrebno je testirati na prisutnost HBsAg-a i odrediti razinu HBV DNA, te u slučaju pozitivnih nalaza uvesti terapiju NA (66). Kod pacijenata s pozitivnim HBsAg-om koji ispunjavaju kriterije za terapiju hepatitisa B, liječenje NA se započinje prije uvođenja terapije kroničnog hepatitisa C. Kod bolesnika koji imaju prisutan HBsAg, ali ne ispunjavaju kriterije za liječenje kronične HBV infekcije, preporučuje se provođenje profilakse NA u trajanju do 12 tjedana nakon prekida anti-HCV terapije (66).

Značajan komorbiditet uz hepatitis C infekciju predstavlja i prisutnost bubrežne bolesti. Kod pacijenata s GFR >30 ml/min nije potrebna prilagodba doze nijednog direktno djelujućeg protuvirusnog lijeka, međutim radi upitne sigurnosti sofosbuvira preporučeno je izbjegavati sve terapijske režime koji uključuju sofosbuvir kod pacijenata s GFR <30 ml/min (66). Prema smjernicama EASL i KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) lijek izbora za sve pacijente s GFR <30 ml/min, odnosno sa stupnjem 4 ili 5 kronične bubrežne bolesti, predstavlja kombinacija glekaprevira i pibrentasvira, neovisno o genotipu (66, 131). Ta se kombinacija pokazala visoko učinkovitom u postizanju trajnog virološkog odgovora kod pacijenata s uznapredovalom bubrežnom bolesti (132). Druga kombinacija lijekova koja je preporučena za primjenu kod genotipova 1 i 4 je kombinacija grazoprevira i elbasvira (66, 131). Primjena grazoprevira i elbasvira se pokazala sigurnom i učinkovitom kod pacijenata s infekcijom HCV genotipom 1 i sa stupnjem 4 i 5 kronične bubrežne bolesti (133, 134). Radi visoke učinkovitosti direktno djelujućih protuvirusnih lijekova i sa svrhom skraćanja vremena čekanja na listi za transplantaciju bubrega sve je više rasprava o mogućnosti transplantacije bubrega od donora s HCV infekcijom u primatelje bez prisutne infekcije. U jednom istraživanju koje je uključilo 8 nezaraženih osoba i koje su primile bubrege osoba s pozitivnom HCV RNA, profilaktična primjena grazoprevira i elbasvira započeta neposredno prije transplantacije uspješno je eliminirala HCV infekciju kod primatelja (135).

Djeca također čine posebnu skupinu pacijenata čije su mogućnosti liječenja za sada još dosta ograničene u odnosu na odraslu populaciju. Svega dvije kombinacije lijekova su odobrene za primjenu kod djece, i to samo u dobi od  $\geq 12$  godina, dok je kod mlađih preporučeno terapiju odgoditi zbog još nedovoljno provedenih istraživanja u mlađim skupinama (66). Kombinacija sofosbuvira i ledipasvira se pokazala sigurnom i učinkovitom u primjeni kod adolescenata dobi od 12 do 17 godina zaraženih HCV genotipom 1 te je ona odobrena za primjenu kod ove dobne skupine ili kod djece teže od 35 kg s infekcijom HCV genotipovima 1, 4, 5 ili 6 (66, 136). Jedno istraživanje koje je uključivalo 9 pacijenata u dobi od 8 do 17 godina s genotipovima 1 ili 4 pokazalo je da je primjena sofosbuvira i ledipasvira učinkovita i sigurna u toj dobnoj skupini (137). Efikasnost i sigurnost navedene kombinacije je potvrdilo i istraživanje koje je uključivalo 20 djece dobi od 6 do 12 godina s infekcijom HCV

genotipom 4 (138). Kod djece s genotipovima 2 i 3 istraživana je primjena sofosbuvira i ribavirina, također u dobnoj skupini od 12 do 17 godina, te su postignuti dobri rezultati s postizanjem SVR u 98% ispitivane populacije (139). Navedena kombinacija je odobrena za primjenu kod djece dobi od 12 do 17 godina s infekcijom HCV genotipovima 2 ili 3 (66). Svakako je potrebno provesti daljnja ispitivanja za potvrdu dobivenih rezultata.

### **3.3 Zaključak**

Nedavnim otkrićem genoma HCV-a postignut je veliki napredak u liječenju infekcije HCV-om. Tim otkrićem je omogućen razvoj direktno djelujućih protuvirusnih lijekova. Terapija DAA lijekovima se ističe visokom učinkovitošću uz minimalne nuspojave. Prednost DAA je i u kratkom trajanju terapije i u mogućoj primjeni kod pacijenata kod kojih je primjena interferona bila kontraindicirana. Nedostatak čine moguće interakcije s drugim lijekovima koje mogu smanjiti učinkovitost DAA ili dovesti do toksičnosti istovremeno primijenjenih lijekova. Stoga je uvijek prije započinjanja liječenja potrebno ispitati moguće interakcije. Direktno djelujući protuvirusni lijekovi su uveli potpunu revoluciju u liječenje hepatitisa C omogućivši gotovo 100%-tnu učinkovitost terapije o čemu se donedavno nije moglo niti sanjati.



#### 4. Virus hepatitisa D

Virus hepatitisa D je defektni RNA virus koji za stvaranje novog HDV viriona zahtijeva prisustvo HBsAg-a (140). Unutrašnjost virusa je građena od ribonukleoproteinskog kompleksa kojeg tvore RNA i strukturni protein, hepatitis delta antigen (HDAg), dok se izvana nalazi glikoproteinski omotač, HBsAg (141). Bez prisutnosti omotača novonastali ribonukleoproteinski kompleks ne može napustiti stanicu i zaraziti druge hepatocite što čini infekciju HDV-om nemoguću bez prisutnosti istovremene infekcije HBV-om (142). Donedavno se smatralo da je 15-20 milijuna ljudi u svijetu zaraženo HDV-om, ali podatci iz nedavne meta-analize povisuju tu brojku na čak 62-72 milijuna, odnosno govore u prilog tome da oko 10,58% nositelja HBsAg-a ima koinfekciju s HDV-om (142, 143). HDV infekcija je u Hrvatskoj rijetka.

Infekcija HDV-om može proći asimptomatski, ali može i dovesti do fulminantnog zatajenja jetre. Dijagnoza se postavlja određivanjem HDV protutijela i HDV RNA (144). Za razlikovanje koinfekcije od superinfekcije HDV-a na već postojeću HBV infekciju korisno je odrediti IgM anti-HBc protutijela koja će biti prisutna u koinfekciji, dok će u slučaju superinfekcije izostati (144). U slučaju superinfekcije veći je rizik prelaska u kroničnu infekciju (145).

Za razliku od terapije za kronični hepatitis B i C, terapija kroničnog hepatitisa D se znatno sporije razvijala te trenutno jedinu terapiju s dokazanom učinkovitosti čini PegIFN s pozitivnim odgovorom na terapiju u 25-30% pacijenata (146). Pozitivni odgovor na terapiju, tj. učinkovitost terapije, najčešće se definira kao negativna HDV RNA 6 mjeseci nakon prekida terapije, međutim zabilježeni su slučajevi pozitivne HDV RNA na kontrolama pacijenata koji su inicijalno 6 mjeseci nakon završetka terapije bili negativni te je stoga bolje izbjegavati termin trajni virološki odgovor kod terapije HDV infekcije (146, 147). Što se tiče trajanja terapije, jedno istraživanje koje je uključilo 99 bolesnika pokazalo je da produljenje terapije interferonom na period duži od jedne godine povećava vjerojatnost za virološki odgovor koji je bio definiran kao negativna HDV RNA 2 godine nakon prekida terapije (148). Čini se da nema definirane optimalne dužine trajanja terapije već da se ona treba prilagoditi svakom pojedinačnom bolesniku (146, 148). Dugotrajna terapija analogima nukleotida/nukleozida mogla bi djelovanjem na HBV smanjiti i replikaciju HDV-a koja nije moguća bez istovremene prisutnosti HBV-a (146). Međutim bez obzira na ovisnost hepatitisa D virusa o prisutnosti HBV infekcije, primjena protuvirusne terapije usmjerene samo protiv HBV-a nije učinkovita u eradikaciji hepatitisa D virusa (144). Istražuju se nove mogućnosti liječenja, a obećavajući rezultati se postižu lijekom naziva myrcludex B koja djeluje kao inhibitor ulaska HBV-a i HDV-a u hepatocite (145). Istraživanje provedeno na pacijentima s HDV infekcijom pokazalo je

učinkovito djelovanje navedenog lijeka na HDV RNA, pogotovo u kombinaciji s PegIFN-om (149).

Mogućnosti liječenja HDV infekcije su trenutno ograničene. Međutim, provode se istraživanja koja ispituju djelovanje različitih lijekova i postižu obećavajuće rezultate. Čini se da bi u budućnosti liječenje HDV infekcije moglo biti uspješnije i da bi moglo doći do razvoja alternative primjeni interferona.

## 5. Zaključak

Infekcije virusom hepatitisa B i hepatitisa C još uvijek čine značajan uzročni čimbenik oštećenja jetre. Iako u početku bolesti često dovode do asimptomatskog hepatitisa, daljnjim trajanjem i progresijom upale mogu dovesti do razvoja ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Stoga je cilj terapije na vrijeme spriječiti progresiju bolesti, a idealno postići i izlječenje. Zadnjih godina je terapija hepatitisa B i hepatitisa C značajno napredovala. Razvojem analoga nukleotida/nukleozida otvorile su se nove mogućnosti liječenja hepatitisa B infekcije uz otprije poznatu terapiju interferonom. Novije molekule NA imaju veću barijeru za nastanak rezistencije virusa hepatitisa B na terapiju i nakon višegodišnje primjene te povoljniji sigurnosni profil. Iako se terapijom još uvijek ne može postići eradikacija cccDNA HBV-a koja je odgovorna za perzistenciju virusa u hepatocitima i zbog koje je najčešće potrebna doživotna terapija analogima nukleotida/nukleozida, ipak se kod većine oboljelih postiže zadovoljavajući odgovor supresijom replikacije virusa i upalnog odgovora. Uspjeh terapije klinički se prati smanjenjem razine aminotransferaza, HBsAg-a i HBV DNA, koje znače kontrolu bolesti. U području terapije hepatitisa C posljednjih je godina postignut revolucionarni napredak otkrićem direktno djelujućih protuvirusnih lijekova. Obzirom da se radi o RNA virusu, kod infekcije HCV-om moguće je postići izlječenje, tj. potpunu eradikaciju virusa, što uz primjenu novih lijekova omogućuje prekid terapije nakon razdoblja od najčešće 8 do 12 tjedana. Nažalost, terapijom usmjerenom protiv HDV-a, koja se još uvijek temelji primarno na pegiliranom interferonu, još se nisu postigli zadovoljavajući rezultati, ali se kontinuirano ulažu napor u razvoj novih terapijskih mogućnosti. Osim terapije, došlo je i do poboljšanja dijagnostičkih metoda. Procjenu stupnja fibroze jetre, neophodnu za izbor odgovarajućeg terapijskog režima i za određivanje prognoze bolesti, danas je u najvećem broju slučajeva moguće učiniti neinvazivnim metodama. FibroScan, kao najčešće primjenjivana metoda tranzijentne elastografije, uvelike je zamijenila ranije neizbježnu biopsiju jetre. Izazove za budućnost još uvijek predstavljaju bolesnici otkriveni u dekompenziranom stadiju ciroze jetre, razvoj cjepiva za HCV te razvoj terapije koja će učinkovito djelovati na cccDNA HBV-a, kao i na HDV.

## **Zahvale**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Luciji Virović Jukić na svoj ukazanoj pomoći i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji na svoj podršci i vjeri koju ste uvijek imali u mene, bez vas bi sve bilo teže.

Hvala i mojim prijateljima na svim riječima podrške.

## Literatura

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:398-370.
2. MacLachlan JH, Cowie BC. Hepatitis B Virus Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 May 1;5(5):a021410. doi: 10.1101/cshperspect.a021410.
3. Kaić B, Vilibić-Čavlek T, Kurečić Filipović S, Nemeth-Blažić T, Pem-Novosel I, Višekruna Vučina V, i sur. Epidemiologija virusnih hepatitisa. *Acta Med Croatica.* 2013;67:279-273.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018.godinu. Stevanović R, Capak K, Benjak T, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2019 [pristupljeno 17.03.2020.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/10/Ljetopis\\_Yearbook\\_2018-1.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/10/Ljetopis_Yearbook_2018-1.pdf)
5. Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection – an update. *Microb Cell.* 2016;3(9):437-420.
6. Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. 9. izd. Edinburgh: Elsevier; 2017.
7. Kappus MR, Sterling RK. Extrahepatic Manifestations of Acute Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013;9(2):126–123.
8. Yilmaz N, Yilmaz UE, Suer K, Goral V, Cakir N. Screening for hepatocellular carcinoma: summary of current guidelines up to 2018. *Hepatoma Res* 2018;4:46.
9. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, i sur. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol.* 2016;64(4):800-6.
10. Voulgaris T, Papatheodoridi M, Lampertico P, Papatheodoridis G. Clinical utility of hepatocellular carcinoma risk scores in chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2020;40(3):495-484.
11. Yip TC, Wong GL, Wong VW, Tse YK, Liang LY, Hui VW, i sur. Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2019 Dec 16. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.005.
12. Buti M. Where do we stand with the diagnosis of HBV infection phase and HBV-induced liver damage in HbeAg-positive carriers? EASL postgraduate course. Viral hepatitis:

Proceedings of the The International Liver Congress 2018; 2018 Apr 11-15; Paris, France. Str. 21-16.

13. Wiegand SB, Beggel B, Wranke A, Aliabadi E, Jaroszewicz J, Xu CJ, i sur. Soluble immune markers in the different phases of chronic hepatitis B virus infection. *Sci Rep*. 2019 Oct 1;9(1):14118. doi: 10.1038/s41598-019-50729-5.

14. Lee IC, Yang SS, Lee CJ, Su CW, Wang YJ, Lan KH, i sur. Incidence and Predictors of HBsAg Loss After Peginterferon Therapy in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B: A Multicenter, Long-term Follow-up Study. *J Infect Dis*. 2018;218(7):1084-1075.

15. Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med*. 2016;4(18):338.

16. Milić S, Mikolašević I. Tranzijentna elastografija u bolesnika s kroničnim hepatitisom C. *Medix*. 2016;123:124-118

17. Grgurević I, Hrstić I, Vucelić B. Procjena težine oštećenja jetre u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom. *Acta Med Croatica*. 2013;67:301-291.

18. Stenberg Ribeiro M, Hagström H, Stal P, Ajne G. Transient liver elastography in normal pregnancy - a longitudinal cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(6):765-761.

19. Vlachogiannakos J, Papatheodoridis GV. Hepatitis B: Who and when to treat? *Liver Int*. 2018;38(Suppl 1):78-71. doi: 10.1111/liv.13631.

20. Kennedy PTF, Upkar GS. When and how to treat a highly viraemic HBeAg-positive patient, and how to monitor and guide the treatment. EASL postgraduate course. Viral hepatitis: Proceedings of the The International Liver Congress 2018; 2018 Apr 11-15; Paris, France. Str. 30-22.

21. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, i sur. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295(1):73-65.

22. Viganò M, Lampertico P. PegIFN vs. Oral therapy in HBeAg-negative CHB patients. EASL postgraduate course. EASL postgraduate course. Viral hepatitis: Proceedings of the The International Liver Congress 2018; 2018 Apr 11-15; Paris, France. Str. 140-132.

23. Tilg H. New insights into the mechanisms of interferon alfa: An immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. *Gastroenterology* 1997;112:1017-21.

24. Viganò M, Grossi G, Loglio A, Lampertico P. Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon? *Liver Int*. 2018;38(Suppl 1):83-79. doi: 10.1111/liv.13635.

25. Alonso S, Guerra AR, Carreira R, Ferrer JA, Gutiérrez ML, Fernandez-Rodriguez CM. Upcoming pharmacological developments in chronic hepatitis B: can we glimpse a cure on the horizon? *BMC Gastroenterol.* 2017;17:168.
26. Morović M, Hrستیć I. Liječenje kroničnog hepatitisa B. *Acta Med Croatica.* 2013;67:323-319.
27. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(12):2715-25. doi:10.1093/jac/dkr388.
28. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, i sur. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381(9865):468-75.
29. Mao H, Kang T. Lactic Acidosis during Entecavir Antiviral Treatment in a Patient with Hepatitis B Virus-related Decompensated Cirrhosis. *West Indian Med J.* 2015;64(2): 166–165.
30. Kayaaslan B, Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World J Hepatol.* 2017;9(5):241–227.
31. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(1):34-16.
32. Chuang WL, Agarwal K, Hwang JS, Caruntu F, Wong F, Hann HW, i sur. Continued improvement in renal laboratory parameters in CHB patients treated with tenofovir alafenamide (TAF) compared with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) over 96 weeks. *J Hepatol.* 2017;66(1):S695.
33. Su TH, Liu CJ. Combination Therapy for Chronic Hepatitis B: Current Updates and Perspectives. *Gut Liver.* 2017;11(5):603–590.
34. Mak LY, Seto WK, Fung J, Yuen M. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2020;14(1):46-35.
35. Haleboua-De Marzio D, Hann HW. Then and now: The progress in hepatitis B treatment over the past 20 years. *World J Gastroenterol.* 2014;20(2):401-13. doi: 10.3748/wjg.v20.i2.401.
36. Cathcart AL, Chan HL, Bhardwaj N, Liu Y, Marcellin P, Pan CQ, i sur. No Resistance to Tenofovir Alafenamide Detected through 96 Weeks of Treatment in Patients with Chronic

Hepatitis B Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Sep 24. doi: 10.1128/AAC.01064-18.

37. Papatheodoridi M, Papatheodoridis G. Can we stop nucleoside analogues before HBsAg loss? *J Viral Hepat.* 2019;26(8):941-936.

38. Villeret F, Zoulim F. Can we stop nucleos(t)ide analogue therapy in HBeAg- negative chronic hepatitis B patients? . EASL postgraduate course. *Viral hepatitis: Proceedings of the The International Liver Congress 2018; 2018 Apr 11-15; Paris, France.* Str. 148-141.

39. Van Bommel F, Berg T. Management of HBeAg-negative patients who stopped long-term treatment with nucleos(t)ide analogues. EASL postgraduate course. *Viral hepatitis: Proceedings of the The International Liver Congress 2018; 2018 Apr 11-15; Paris, France.* Str. 157-149.

40. Papatheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos GN, Yurdaydin C, Van Boemmel F, Buti M, i sur. Hepatocellular carcinoma prediction beyond year 5 of oral therapy in a large cohort of Caucasian patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2020 Jan 22. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.007.

41. Shiffman ML. Approach to the patient with chronic hepatitis B and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2020;40(Suppl 1):26-22.

42. Verna EC. Updated Hepatitis B Guidance: Implications for liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2018;24(4):469-465.

43. Lee SK, Song MJ, Kim SH, Lee BS, Lee TH, Kang JW, i sur. Safety and efficacy of tenofovir in chronic hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(13): 2403–2396.

44. Wang B, Agarwal K, Joshi D. Management of chronic hepatitis B before and after liver transplantation. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9(1): 84–79.

45. Chauhan R, Lingala S, Gadiparthi C, Lahiri N, Mohanty SR, Wu J, i sur. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: Current knowledge, molecular mechanisms and implications in management. *World J Hepatol.* 2018;10(3):370–352.

46. Fernández I, Loinaz C, Hernández O, Abradelo M, Manrique A, Calvo J, i sur. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(5): 701-695.



47. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines 9.0. 2017 [pristupljeno 25.03.2020.]. Dostupno na: [https://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_9.0-english.pdf](https://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf)
48. Gantner P, Cotte L, Allavena C, Bani-Sadr F, Huleux T, Duvivier C, i sur. Higher rates of HBsAg clearance with tenofovir-containing therapy in HBV/HIV co-infection. *PLoS One*. 2019 Apr 18;14(4):e0215464. doi: 10.1371/journal.pone.0215464.
49. Jaklin Kekez A. Terapija virusnog hepatitisa u djece. *Acta Med Croatica*. 2013;67:309-303.
50. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, i sur. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. 2013;59(4):829-814.
51. Hu Y, Ye Y, Ye L, Wang X, Yu H. Efficacy and safety of interferon alpha therapy in children with chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(32):e16683. doi: 10.1097/MD.00000000000016683.
52. Luo A, Jiang X, Ren H. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. *Virol J*. 2019;16:88.
53. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, i sur. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(2):377-87.
54. Lee KJ, Choe BH, Choe JY, Kim JY, Jeong S, Kim JW, i sur. A Multicenter Study of the Antiviral Efficacy of Entecavir Monotherapy Compared to Lamivudine Monotherapy in Children with Nucleos(t)ide-naïve Chronic Hepatitis B. *J Korean Med Sci*. 2018 Feb 19; 33(8):e63. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e63.
55. Chan HLY. How to manage pregnant women to minimase the risk of HBV transmission. EASL postgraduate course. *Viral hepatitis: Proceedings of the The International Liver Congress 2018*; 2018 Apr 11-15; Paris, France. Str. 32-31.
56. Seo K, Bae SH, Sung PS, Park CH, Lee HL, Kim HY, i sur. Effect of antiviral therapy in reducing perinatal transmission of hepatitis B virus and maternal outcomes after discontinuing them. *Clin Mol Hepatol*. 2018;24(4):383–374.
57. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, i sur. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol*. 2013;59(1): 30-24.

58. Lin Y, Liu Y, Ding G, Touqui L, Wang W, Xu N, i sur. Efficacy of tenofovir in preventing perinatal transmission of HBV infection in pregnant women with high viral loads. *Sci Rep*. 2018 Oct 19. doi: 10.1038/s41598-018-33833-w.
59. Sagnelli C, Pisaturo M, Calò F, Martini S, Sagnelli E, Coppola N. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hemo-lymphoproliferative diseases, and its prevention. *World J Gastroenterol*. 2019;25(26):3312–3299.
60. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter JT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015;148:219–215.
61. Koffas A, Dolman GE, Kennedy PTF. Hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunosuppressive drugs: a practical guide for clinicians. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):218–212.
62. Tsai HJ, Chuang JW, Lee SW, Wu CY, Yeh HZ, Lee TY. Using the chronic kidney disease guidelines to evaluate the renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(12):1681-1673.
63. Lee HY, Oh H, Park CH, Yeo YH, Nguyen MH, Jun DW. Comparison of renal safety of tenofovir and entecavir in patients with chronic hepatitis B: Systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(23):2972–2961. doi: 10.3748/wjg.v25.i23.2961.
64. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM, i sur. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: Expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. *J Infect Dis*. 2018;218(11):1722–9.
65. Hrستیć I, Vucelić B. Biološke osobitosti hepatitis C virusa. *Medicina* 2007;43:111-107.
66. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69:511-461
67. Petruzzello A, Loquercio G, Sabatino R, Balaban DV, Ullah Khan N, Piccirillo M, i sur. Prevalence of Hepatitis C virus genotypes in nine selected European countries: A systematic review. *J Clin Lab Anal*. 2019 Jun;33(5):e22876. doi: 10.1002/jcla.22876.
68. Vince A, Židovec Lepej S, Bingulac-Popović J, Miletić M, Kuret S, Sardelić S, i sur. Distribution of hepatitis C virus genotypes and subtypes in Croatia: 2008-2015. *Cent Eur J Public Health*. 2018;26(3):163-159.

69. World Health Organization [Internet]. Hepatitis C; [ažurirano srpanj 2019; pristupljeno 02.04.2020.] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
70. Duvnjak M, Virović Jukić L. Indikacije za liječenje bolesnika s ekstrahepatičnim manifestacijama kroničnog hepatitisa C. *Medix*. 2016;123:132-126.
71. Cacoub P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(1):14–3.
72. Židovec Lepej S, Vince A. Molekularna dijagnostika u eri liječenja hepatitisa C novim lijekovima. *Medix*. 2016;123:146-141.
73. Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević". Preporuke za liječenje hepatitisa C [Internet]. 30. svibnja 2019. [pristupljeno 04.04.2020.] Dostupno na: <http://www.bfm.hr/page/hepatitis-c>
74. Poropat G, Milić S, Štimac D. Liječenje kroničnog hepatitisa C. *Medix*. 2016;123:97-92.
75. Geddawy A, Ibrahim YF, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. *J Transl Int Med*. 2017;5(1):17–8. doi: 10.1515/jtim-2017-0007.
76. Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN -free treatment and future perspectives. *Liver Int*. 2016;36(Suppl 1):S57-47. doi: 10.1111/liv.13027.
77. Vince A, Kurelac I. Kada i koga liječiti – osvrt na smjernice za liječenje kroničnog hepatitisa C. *Medix*. 2016;123:112-106.
78. Poordad F, Agarwal K, Younes Z, Cohen D, Xie W, Podsadecki T. Low Relapse Rate Leads to High Concordance of Sustained Virologic Response (SVR) at 12 Weeks With SVR at 24 Weeks After Treatment With ABT-450/Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Plus Ribavirin in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in the AVIATOR Study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):610-608.
79. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis*. 2015;15:19.
80. Pearlman BL, Traub N. Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and So Much More. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):900-889.

81. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, *i sur.* A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1593-601.
82. Poustchi H, Majd Jabbari S, Merat S, Sharifi AH, Shayesteh AA, Shayesteh E, *i sur.* The combination of sofosbuvir and daclatasvir is effective and safe in treating patients with hepatitis C and severe renal impairment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan 29. doi: 10.1111/jgh.14994. [Epub ahead of print]
83. Renet S, Chaumais MC, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, *i sur.* Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1378-1380.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.051.
84. Patel S, Andres J, Qureshi K. An Unexpected Interaction between Sofosbuvir/Ledipasvir and Atorvastatin and Colchicine Causing Rhabdomyolysis in a Patient with Impaired Renal Function. *Case Rep Med*. 2016 Aug 22. doi: 10.1155/2016/3191089. [Epub ahead of print]
85. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, *i sur.* Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated With Sustained Virologic Response. *Gastroenterology*. 2016 Aug 24; doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.004. [Epub ahead of print]
86. Tapper EB, Bacon BR, Curry MP, Dieterich DT, Flamm SL, Guest LE, *i sur.* Evaluation of proton pump inhibitor use on treatment outcomes with ledipasvir and sofosbuvir in a real-world cohort study. *Hepatology*. 2016 Dec;64(6):1893-1899. doi: 10.1002/hep.28782.
87. Wijarnpreecha K, Chesdachai S, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Efficacy and Safety of Direct-acting Antivirals in Hepatitis C Virus-infected Patients Taking Proton Pump Inhibitors. *J Clin Transl Hepatol*. 2017; 5(4): 334–327.
88. Mogalian E, Stamm LM, Osinusi A, Brainard DM, Shen G, Ling KHJ, *i sur.* Drug-Drug Interaction Studies Between Hepatitis C Virus Antivirals Sofosbuvir/Velpatasvir and Boosted and Unboosted Human Immunodeficiency Virus Antiretroviral Regimens in Healthy Volunteers. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6): 940-934.
89. Landis CS, Sulkowski MS, Reau N, Lutchman GA, Vainorius M, Welzel TM, *i sur.* Safety and efficacy of velpatasvir and sofosbuvir-based regimens for the treatment of HCV genotype 1–6: results of the HCV TARGET study. *Hepatology*. 2017;66:587A.

90. Childs-Kean LM, Brumwell NA, Lodi EF. Profile of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in the treatment of hepatitis C. *Infect Drug Resist.* 2019;12: 2268–2259.
91. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, i sur. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015 Jul 7;163(1):13-1. doi: 10.7326/M15-0785.
92. Ahmed H, Abushouk AB, Menshawy A, Attia A, Mohamed A, Negida A, i sur. Meta-Analysis of Grazoprevir plus Elbasvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Ann Hepatol.* 2018;17(1):32-18.
93. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, i sur. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology.* 2016 Oct 5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.045. [Epub ahead of print]
94. Jacobson IM, Poordad F, Firpi-Morell R, Everson GT, Verna EC, Bhanja S, i sur. Elbasvir/Grazoprevir in People With Hepatitis C Genotype 1 Infection and Child-Pugh Class B Cirrhosis: The C-SALT Study. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019 Apr;10(4):e00007. doi: 10.14309/ctg.0000000000000007.
95. Eisenberger U, Friebus-Kardash J, Guberina H, Kribben A, Witzke O, Willuweit K, i sur. Treatment With Grazoprevir/Elbasvir for Renal Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Impaired Allograft Function. *Transplant Direct.* 2018 Dec 27. Doi: 10.1097/TXD.0000000000000860. [Epub ahead of print]
96. Caro L, Wenning L, Feng HP, Guo Z, Du L, Bhagunde P, i sur. Pharmacokinetics of elbasvir and grazoprevir in subjects with end-stage renal disease or severe renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 May;75(5):675-665. doi: 10.1007/s00228-018-2585-3.
97. Gane E, Poordad F, Zadeikis N, Valdes J, Lin CW, Liu W, i sur. Safety and Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Genotype 1-6 Hepatitis C Virus Infections and Compensated Liver Disease. *Clin Infect Dis.* 2019 Oct 30;69(10):1664-1657. doi: 10.1093/cid/ciz022.
98. Fontana RJ, Lens S, McPherson S, Elkhashab M, Ankoma-Sey V, Bondin M, i sur. Efficacy and Safety of 8 Weeks of Glecaprevir/Pibrentasvir in Treatment-Naïve, HCV-Infected Patients with APRI  $\leq 1$  in a Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study. *Adv Ther.* 2019; 36(12):3470–3458.

99. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, i sur. Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med*. 2018;378:369-354.
100. Brown Jr RS, Buti M, Rodrigues L, Chulanov V, Chuang WL, Aguilar H, i sur. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1–6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol*. 2020;72(3):449-441.
101. Flamm S, Reddy KR, Zadeikis N, Hassanein T, Bacon BR, Maieron A, i sur. Efficacy and Pharmacokinetics of Glecaprevir and Pibrentasvir With Concurrent Use of Acid-Reducing Agents in Patients With Chronic HCV Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Feb;17(3):535-527. doi: 10.1016/j.cgh.2018.07.003.
102. Ahmed H, Abushouk AI, Menshawy A, Mohamed A, Negida A, Loutfy SA, i sur. Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with or without Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2017;37(11):1023-1009.
103. Chen CH, Chen CH, Lin CL, Lin CY, Hu TH, Tung SY, i sur. Real-world safety and efficacy of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir ± ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 and advanced hepatic fibrosis or compensated cirrhosis: a multicenter pooled analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):7086.
104. Esteban R, Pineda JA, Calleja JL, Casado M, Rodríguez M, Turnes J, i sur. Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018;155(4): 1127-1120.
105. Ran X, Xie H, Li W. Sustained Virologic Response Rates of Sofosbuvir and Velpatasvir in Patients with Hepatitis C Genotype 3: A Meta-Analysis. *Hepat Mon*. 2020 Feb 5. doi: 10.5812/hepatmon.98798. [Epub ahead of print]
106. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, i sur. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology*. 2018;67(2):523-514.
107. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, i sur. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10): 1068-1062.

108. Shiha G, Esmat G, Hassany M, Soliman R, Elbasiony M, Fouad R, i sur. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for 8 or 12 weeks for the treatment of HCV genotype 4 infection: results from a randomised phase III study in Egypt. *Gut*. 2019;68(4): 728-721.
109. Asselah T, Reesink H, Gerstoft J, de Ledinghen V, Pockros PJ, Robertson M, i sur. Efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 4 infection: A pooled analysis. *Liver Int*. 2018;38(9): 1591-1583.
110. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, i sur. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients with Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* 2017;152: 175–164.
111. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, i sur. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(4):459-64.
112. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, i sur. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6): 1461-1454.
113. Feld JJ. Retreatment strategies in 2018. EASL postgraduate course. EASL postgraduate course. *Viral hepatitis: Proceedings of the The International Liver Congress 2018*; 2018 Apr 11-15; Paris, France. Str. 47-43.
114. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, i sur. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2146-2134.
115. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, Diago M, Cachero A, García-Samaniego J, i sur. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. *J Hepatol*. 2019;71(4): 672-.666
116. Chhatwal J, Samur S, Kues B, Ayer T, Roberts MS, Kanwal F, i sur. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list. *Hepatology*. 2017;65(3): 788-777.
117. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, i sur. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(3):649-59.

118. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, i sur. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6): 697-685.
119. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, i sur. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373: 2628–2618.
120. Lim JK, Liapakis AM, Shiffman ML, Lok AS, Zeuzem S, Terrault NA, i sur. Safety and Effectiveness of Ledipasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(11): 1819-1811.
121. Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017;67(1):39-32.
122. Garcia-Retortillo M, Fornis X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, i sur. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology.* 2002;35(3):680-7.
123. Kwok RM, Ahn J, Schiano TD, Te HS, Potosky DR, Tierney A, i sur. Sofosbuvir plus ledipasvir for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2016;22(11):1543-1536.
124. Agarwal K, Castells L, Müllhaupt B, Rosenberg WMC, McNabb B, Arterburn S, i sur. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol.* 2018 Sep;69(3):607-603. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.039.
125. Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS Jr, Agarwal K, Angus P, i sur. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2018;68(4): 1307-1298.
126. Holmes JA, Yu ML, Chung RT. Hepatitis B reactivation during or after direct acting antiviral therapy – implication for susceptible individuals. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Jun;16(6): 672–651. doi: 10.1080/14740338.2017.1325869.
127. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, Costa X, Cotrina M, Galimany R, i sur. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B



precure and basal core promoter mutations on viral replicative interference. Hepatology. 2001;34(2):404-10.

128. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Low-level viremia and intracellular expression of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in HBsAg carriers with concurrent hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol*. 1998;36(7):2084-6.

129. Pisaturo M, Macera M, Alessio L, Calò F, Coppola N. Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation Following Pharmacological Eradication of Hepatitis C Virus (HCV). *Viruses*. 2019;11(9):850.

130. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, Coppola N, Preda CM, Yeh ML, i sur. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(3):180-172.

131. Jadoul M, Berenguer MC, Doss W, Fabrizi F, Izopet J, Jha V, i sur. Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management. *Kidney Int*. 2018;94(4):673-663.

132. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, i sur. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med*. 2017;377(15): 1455-1448.

133. Choi DT, Puenpatom A, Yu X, Erickson KF, Kanwal F, El-Serag HB, i sur. Effectiveness of Elbasvir/Grazoprevir in patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease in the United States veterans population. *Antiviral Res*. 2020 Feb;174:104698. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104698.

134. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, i sur. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015 Oct 5. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9. [Epub ahead of print]

135. Sise ME, Strohbehn IA, Chute DF, Gustafson J, Van Deerlin VM, Smith JR, i sur. Preemptive treatment with elbasvir and grazoprevir for hepatitis C–viremic donor to uninfected recipient kidney transplantation. *Kidney Int Rep*. 2020;5(4):467-459.

136. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, i sur. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2017;66(2): 378-371.

137. Quintero J, Juampérez J, Julio E, Cabello V, Mercadal-Hallya M, Soler-Palacín P, i sur. Ledipasvir/sofosbuvir combination for chronic hepatitis C infection in children and adolescents. *An Esp Pediatr.* 2019;90(3):147-141.
138. El-Shabrawi MHF, Kamal NM, El-Khayat HR, Kamal EM, AbdElgawad MMAH, Yakoot M. A pilot single arm observational study of sofosbuvir/ledipasvir (200 + 45 mg) in 6- to 12-year old children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(12):1704-1699.
139. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin CH, i sur. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology.* 2017;66(4): 1110-1102.
140. Huang CR, Lo SJ. Hepatitis D virus infection, replication and cross-talk with the hepatitis B virus. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(40):14597–14589.
141. Farci P, Niro GA. Current and Future Management of Chronic Hepatitis D. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018;14(6):351-342.
142. Mentha N, Clement S, Negro F, Alfaiate D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *J Adv Res.* 2019;17:15-3. doi: 10.1016/j.jare.2019.03.009.
143. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, Han PC, Zhang WM, Ma JF, i sur. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2018 Sep 18. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316601. [Epub ahead of print]
144. Nouredin M, Gish R. Hepatitis Delta: Epidemiology, Diagnosis and Management 36 Years After Discovery. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(1): 365.
145. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(32):4597–.4580.
146. Yurdaydin. Facts and controversies in treatment of hepatitis delta with PegIFN $\alpha$ . EASL postgraduate course. EASL postgraduate course. *Viral hepatitis: Proceedings of the The International Liver Congress 2018; 2018 Apr 11-15; Paris, France.* Str. 83-74.
147. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, i sur. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology.* 2014;60(1): 97-87.
148. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan C, Karakaya F, Çalışkan A, Kabaçam G, i sur. Interferon Treatment Duration in Patients With Chronic Delta Hepatitis and its Effect on the Natural Course of the Disease. *J Infect Dis.* 2018;217(8):1192–1184.

149. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol.* 2016;65(3):490-8.

## **Životopis**

Rođena sam 16.04.1996. u Dubrovniku. Završila sam Osnovnu školu Gruda i Gimnaziju Dubrovnik s odličnim uspjehom. Akademske godine 2014./2015. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Dobitnica sam Dekanove nagrade za postignut uspjeh u akademskoj godini 2016./2017.

Bila sam demonstrator iz kliničke propedeutike u akademskoj godini 2018./2019. i 2019./2020.