

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Igor Begović**

**KRONIČNA INFEKCIJA HEPATITIS C VIRUSOM U DJECE LIJEČENE NA  
KLINICI ZA INFEKTOLOGIJU: EPIDEMIOLOGIJA, KLINIČKE OSOBINE I  
TERAPIJSKI PRISTUP**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2014./2015.**

**Mentor: prof.dr.sc. Ivo Ivić**

**Split, srpanj 2015.god.**

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. POVIJESNI PREGLED .....	2
1.2. EPIDEMIOLOGIJA .....	3
1.3. VIROLOGIJA HCV .....	4
1.4. HCV GENOTIPOVI.....	5
1.5. PUTEVI PRIJENOSA BOLESTI .....	7
1.6. KLINIČKE KARAKTERISTIKE HEPATITISA C U ODRASLIH .....	8
1.7. KLINIČKE KARAKTERISTIKE HEPATITISA C U DJECE .....	10
1.8. DIJAGNOSTIKA HEPATITISA C .....	12
1.9. POSEBNOSTI DIJAGNOSTIKE HEPATITISA C U DJECE.....	14
1.10. PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU HEPATITIS C VIRUSA.....	15
1.11. LIJEČENJE HEPATITISA C.....	16
1.12. SPECIFIČNOSTI LIJEČENJA HEPATITISA C U DJECE .....	18
1.13. NUSPOJAVE LIJEČENJA HEPATITISA C .....	19
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	20
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	22
<b>4. REZULTATI</b> .....	24
<b>5. RASPRAVA</b> .....	38
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	42
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....	44
<b>8. SAŽETAK</b> .....	48
<b>9. SUMMARY</b> .....	50
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	52

*Zahvaljujem se svom mentoru prof.dr.sc. Ivi Iviću koji mi je mnogo pomogao pri izradi ovog rada.*

*Zahvaljujem se svojim roditeljima, sestri Dori, djevojci Ani te cjelokupnoj rodbini i prijateljima na podršci koju sam imao tokom cijelog studiranja.*

*Posebno hvala prijateljima Krešimiru i Ivanu koji su mi u ljeto 2009. godine pomogli pri spremanju prijemnog ispita.*

## **1. UVOD**

## 1.1. POVIJESNI PREGLED

Sredinom 60-tih i 70-tih godina znanstvenici su razvili testove za otkrivanje virusa hepatitisa A i B iz krvi, međutim mnogi od uzoraka krvi uzetih za analizu kod postransfuzijskog hepatitisa bili su negativni na oba virusa. S obzirom da je način prijenosa bio isti, znanstvenici su nerazjašnjene slučajeve klasificirali kao non A i non B hepatitis. Smatra se da je približno 90%-95% slučajeva, prethodno klasificiranih kao non A i non B zapravo hepatitis C virus (HCV). Daniel W. Bradley i Michael Houghton iz centra za kontrolu bolesti identificirali su virus 1989. Godine 1990. počeo je probir donora krvi na HCV, ali tek 1992. godine test je usavršen te je bilo moguće u potpunosti ukloniti HCV iz donirane krvi (1).

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Infekcija HCV-om velik je javnozdravstveni problem diljem svijeta. Smatra se da je u svijetu hepatitis C virusom zaraženo više od 185 milijuna ljudi, odnosno približno 3% svjetske populacije ima kroničnu infekciju HCV-om (2,3) . Godišnje se zarazi dodatnih 3-4 milijuna ljudi. Virusni hepatitis je najčešći uzrok bolesti jetre u svijetu. Nakon akutne infekcije sa HCV virusom 50%-85% ljudi ne uspijeva eliminirati virus te bolest prelazi u kroničnu fazu sa 350000 smrti godišnje i 955000 invaliditeta zbog komplikacija kao što su ciroza i karcinom jetre (3). U Sjedinjenim Američkim Državama prevalencija HCV infekcije iznosi 1.8% a češća je među crncima i osobama latinsko američkog porijekla nego u ostaloj populaciji što se dovodi u vezu s lošijim ekonomskim statusom te nižom naobrazbom (4). Prevalencija infekcije u europskim zemljama kreće se od 0,5% - 2%, a u nekim dijelovima Afrike prelazi 4% (u Egiptu čak 15%). 2011. godine stopa novootkrivenih slučajeva hepatitisa C u EU je iznosila 8.2 na 100000 stanovnika, najviše u dobi od 25-44 godine (15,8 na 100000). Stopa potvrđenih infekcija bila je niža u djece mlađe od 4 godine (2 na 100000), ali gotovo jednaka u adolescenata i mlađih od 24 godine (13 na 100000) (5).

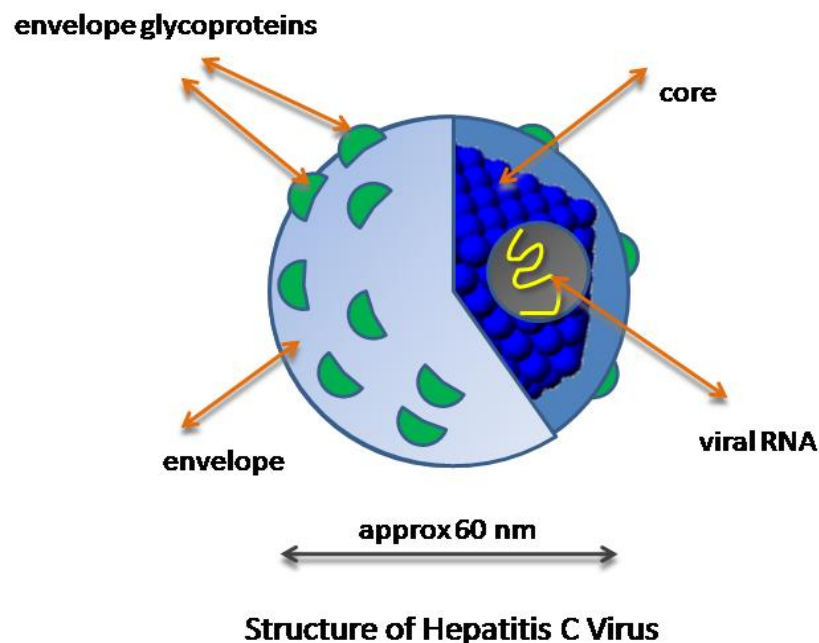
Hrvatska je zemlja niske prevalencije (manje od 2%). Na temelju podataka o seroprevalenciji anti-HCV protutijela u različitim podskupinama stanovništva procjenjuje se da je u Hrvatskoj između 35000 i 45000 stanovnika kronično zaraženo virusom hepatitisa C. Seroprevalencija anti HCV protutijela u dobrovoljnih darivatelja krvi koji prvi put doniraju krv je u kontinuiranom blagom padu te zadnjih godina iznosi 0,1%. Neke podskupine, ponajprije intravenski korisnici droga imaju znatno višu prevalenciju HCV protutijela te ona iznosi do 65% (6).

Procjenjuje se da je u Sjedinjenim Američkim Državama između 25000 i 50000 djece zaraženo HCV virusom, a prevalencija iznosi 0,2-0,4% (7). Prevalencija u zdrave egipatske djece iznosi od 1,4%-5,8%. Pretpostavlja se da je razlog takvoj visokoj prevalenciji higijenski neispravna parenteralna antishistosomalna terapija koja se koristila od 60-tih do 80- tih godina 20. stoljeća (3). Prevalencija u djece u Europi kreće se od 0,1%-0,4% (8). Vertikalni način prijenosa HCV infekcije je najčešći način prijenosa u djece i godišnje se u Sjedinjenim Američkim Državama javi približno 7500 novih slučajeva, dok se diljem svijeta godišnje rađa 60000 zaražene djece (3,9).

Približno 5% -10% djece rođene od majki s kroničnom HCV infekcijom će dobiti virus (7). Desetogodišnji troškovi vezani uz HCV infekciju u djece procjenjuju se na 199 do 336 milijuna \$ (9).

### 1.3. VIROLOGIJA HCV

HCV je jednolančani, pozitivno usmjereni RNK-virus s ovojnicom koji ima sličnu genomsku strukturu kao pestivirusi i flavivirusi pa se svrstava u porodicu Flaviviridae (10,11). Genom mu se sastoji od 9600 baza koje kodiraju poliprotein od 3000 aminokiselina, a umnaža se pomoću virusne RNK polimeraze (11). HCV kao i mnogi RNK virusi ima visok stupanj sposobnosti mutacija pa se brzo prilagođava na imunosne pritiske domaćina, a time i na antivirusno liječenje (10). Stvaraju se mutanti koji se međusobno razlikuju u oko 10% slijeda genske sekvence, tzv. kvazispecijesi (11). Takva genska plastičnost pridonosi brzom adaptaciji virusa na nove selektivne pritiske pa ima važne implikacije i na budućnost prevencije infekcije cijepljenjem (10).

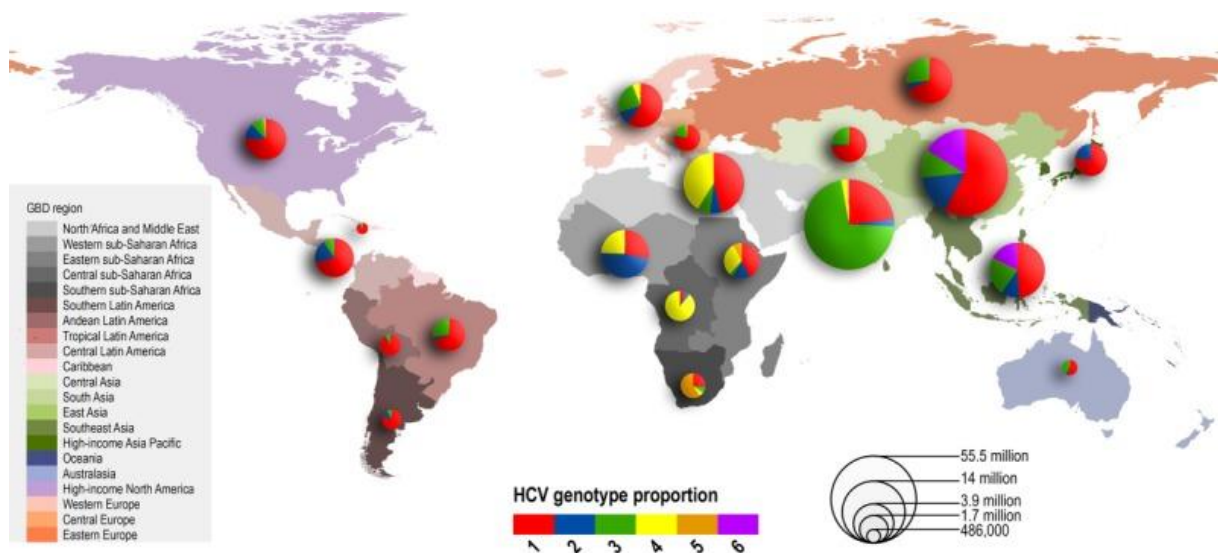


Slika 1. Građa hepatitis C virusa

Preuzeto s : [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/96/HCV\\_structure.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/96/HCV_structure.png)

## 1.4. HCV GENOTIPOVI

Genotipizacija HCV je korisna za procjenu odgovora na antiviralnu terapiju i za određivanje optimalnog trajanja terapije (9). Do sada je pronađeno 6 genotipova i više od 100 podtipova. Genotipovi 1 i 3 su rašireni diljem svijeta, genotip 4 se nalazi uglavnom u Egiptu, Bliskom istoku, srednjem dijelu Afrike, a genotip 5 u Južnoj Africi te genotip 6 u Aziji (3). Genotip 1 ima najveću prevalenciju u svijetu, čineći 46.2% svih slučajeva HCV, od čega jedna trećina otpada na istočnu Aziju. Genotip 3 je drugi najčešći genotip na svijetu te čini 30.1% svih slučajeva HCV (2). U Europi se najčešće nalazi u mladim bolesnika (12). Genotipovi 2, 4 i 6 zajedno čine 22,8%, dok genotip 5 čini manje od 1%. Dok se genotipovi 1 i 3 pojavljuju neovisno o ekonomskom statusu, najveći broj genotipova 4 i 5 se javlja u siromašnim zemljama (2). Genotip 1b ima najveću prevalenciju u Europi, a 1a u Sjedinjenim Američkim Državama. Kod intravenskih korisnika droga u Europi najčešće se nalazi genotip 3a (3).



Slika 2. Relativna prevalencija genotipova HCV-a po regijama. Veličina dijagrama je proporcionalna broju seropozitivnih slučajeva.

Preuzeto s : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303918/figure/fig01/>



Prema desetogodišnjoj retrospektivnoj studiji provedenoj u četiri regije u Hrvatskoj (Zagreb i okolica, Split, Slavonija i Rijeka) glavnina HCV infekcija je uzrokovana genotipom 1 (58.8% ) i genotipom 3 (35.6%). Postotak pacijenata s podtipom 1b i 1a je bio 37.4% i 13.1%. Genotipovi 2 i 4 su bili prisutni u malom postotku (2.2% i 3.4%) dok genotipovi 5 i 6 nisu zabilježeni. Analiza je pokazala regionalne razlike u distribuciji genotipova HCV .

U Splitskoj regiji je zabilježen sličan postotak podtipova 3a i 1b dok je većina infekcija u drugim regijama bila uzrokovana podtipom 1b. Infekcije genotipovima 2 i 4 su bili prisutni u manje od 5% pacijenata u svim regijama (13).

Određivanje genotipa HCV kod djece je važan čimbenik pri odluci o načinu liječenja infekcije. Genotipovi 1a i 1b imaju manju vjerojatnost izlječenja nego genotipovi 2 ili 3. Pacijenti s genotipom 2 ili 3 imaju visoku stopu odgovora na terapiju baziranu na interferonu (80-90%), zbog čega većina autoriteta preporuča terapiju bez prethodne biopsije jetre (7).

## 1.5. PUTEVI PRIJENOSA BOLESTI

HCV se najčešće prenosi krvlju ili zaraženim tjelesnim tekućinama, posebice prilikom intravenskog korištenja droga, što čini 70% svih slučajeva u razvijenim zemljama (3,7). Prije 1992. godine zaraženi krvni pripravci bili su najčešći način prijenosa HCV-a, ali trenutno samo izloženost intravenskim drogama značajno doprinosi prijenosu HCV-a kod odraslih u SAD-u, ponajviše zbog dijeljenja zaraženog pribora (7,9). U zemljama u razvoju glavni uzrok prijenosa HCV su nedovoljno testiranje krvi i krvnih produkata, što se još uvijek bilježi među egipatskom djecom. Nepravilno i višestruko korištenje bolničkog pribora je i dalje prijetnja u mnogim dijelovima Afrike (3). Tetoviranje i bušenje tijela (piercing) su potencijalni načini prijenosa te čine povećani rizik za prenošenje HCV kod odraslih (9). Rizik prijenosa kod heteroseksualnog odnosa je nizak, dok je veći kod muških homoseksualaca (3).

Najčešći način prijenosa kod djece je vertikalni, s majke na dijete (7). Jedna velika studija je pokazala da je rizik prijenosa HCV s majke na dijete bio 1,7% ako je majka imala pozitivna HCV antitijela, 4,3% kad je majka imala pozitivan HCV RNA i 7,1% ako je HCV RNA test bio pozitivan najmanje dvaput tijekom trudnoće ili neposredno prije poroda. Konkomitantna HIV infekcija povećava rizik prenošenja HCV 2-3 puta. Visoki titar HCV u majke ( $>600000$  IU/ml) povećava rizik prenošenja HCV s majke na dijete (9). Osim njih, rizik povećavaju i trajanje poroda, spol djeteta, HCV genotip, amniocenteza, invazivno monitoriranje djeteta i fetalna anoksija (3). Za nekoliko faktora se smatralo da utječu na prijenos virusa s majke na dijete, ali nije potvrđeno da povećavaju rizik prijenosa. Elektivni carski rez se ne preporučuje za žene zaražene HCV jer ne smanjuje prijenos virusa s majke na dijete. Kod vaginalnog poroda preporučuje se izbjegavanje ozljeda perianalne regije. Dojenje ne dovodi do prijenosa virusa (9). Prijenos unutar obitelji je moguć, ali specifični imunosni odgovor može biti zaštitni čimbenik u neke djece (3).

## 1.6. KLINIČKE KARAKTERISTIKE HEPATITISA C U ODRASLIH

Akutna se infekcija u kliničkoj praksi rijetko prepoznata, jer samo trećina bolesnika ima nespecifične simptome poput umora, mučnine, tupe boli pod desnim rebrenim lukom, a ikterus se javlja u svega 20% oboljelih (11). Inkubacija bolesti traje prosječno 7-8 tjedana, ovisno o količini virusa u inokulumu (12). Pojava virusnog genskog materijala u krvi (HCV RNK) može se detektirati već 10-14 dana nakon infekcije, povišene aminotransferaze nekoliko tjedana poslije, a anti HCV antitijela nakon 8-9 tjedana (11,12). Fulminantni tijek akutnog hepatitisa C iznimno je rijedak (12). Najčešći prirodni tijek akutne infekcije HCV om je asimptomatski prijelaz u kronični hepatitis C (11). Približno u 70% odraslih bolest progredira u kroničnu infekciju u odnosu na 50-60% u djece (7). Kronični hepatitis C se javlja s tri različite kliničke slike: kronični hepatitis s normalnim vrijednostima alanin aminotransferaze (ALT), blagi kronični hepatitis, te umjereni i teški kronični hepatitis (12).

Kronični hepatitis s normalnim vrijednostima ALT-a obično se slučajno detektira u davatelja krvi ili tijekom sistematskih pregleda. Ta skupina čini 25% bolesnika sa kroničnim hepatitisom C. Bolesnici su najvećim dijelom asimptomatski, međutim, oko 90% ih ima histološke znakove blagog kroničnog hepatitisa (11,12).

Blagi kronični hepatitis praćen je blagim ili fluktuirajućim povišenjem ALT-a. Bolesnici obično nemaju simptoma, no mogu se tužiti na umor. Biopsija jetre pokazuje blagu nekroinflamatornu leziju i blagu fibrozu. Ova skupina čini 50% bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Progresija bolesti je spora i rizik od razvoja ciroze nizak (11).

Umjereni i teški kronični hepatitis C nalazi se u 25% bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Većina bolesnika nema simptoma, a prisutni umor ne korelira s težinom bolesti (11). Iako se u ovoj grupi bolesnika opaža viši ALT nego u ostalim dvjema grupama, ALT nije pouzdan prognostički faktor u individualnog bolesnika (12). Biopsija jetre pokazuje značajnu nekroinflamatornu leziju uz uznapredovalu fibrozu, katkad i cirozu (11).

Osim umora, bolesnici s kroničnim hepatitisom C mogu se tužiti na mučnine, anoreksiju, nelagodu u trbuhu, depresiju te poteškoće u koncentriranju. Razvojem ciroze jetre pojavljuju se sve komplikacije te faze bolesti poput ascitesa, gastrointestinalnog krvarenja i encefalopatije. Ikterus se rijetko vidi prije ulaska u dekompeziranu fazu bolesti.

Nakon pojave komplikacija portalne hipertenzije i zatajenja sintetičke funkcije jetre i/ili hepatocelularnog karcinoma, očekivani mortalitet je 2-5% na godinu, tako da su upravo ti bolesnici najčešći kandidati za transplataciju jetre (12). Najčešće ekstrahepatalne komplikacije hepatitisa C su: porfiring cutanea tarda, miješana krioglobulinemija, vaskulitis, sindrom sicca, autoimunosna bolest štitnjače, te membranoproliferativni glomerulonefritis (11).

## 1.7. KLINIČKE KARAKTERISTIKE HEPATITISA C U DJECE

Akutna HCV infekcija u djece najčešće je asimptomatska, ali može se prezentirati i slikom simptomatskog hepatitisa sa žuticom koja se javlja u manje od 20% slučajeva. Infekcija HCV-om progredira u kronični hepatitis u 50-60% pacijenata što je manje nego u odraslih (70%) (5). Od 5-10% djece koja se zarazi virusom prilikom rođenja, 25%-75% će ih spontano eliminirati virus do 2. ili 3. godine. Djeca koja se zaraze virusom u kasnoj školskoj dobi i adolescentnim godinama preko transfuzije imaju tijekom bolesti sličan odraslima (7). Vjeruje se da djeca sa kroničnim hepatitisom C imaju povoljan tijek bolesti u djetinstvu, a najveći dio bolesnika čine asimptomatski bolesnici. Kada djeca dosegnu odraslu dob, progresija fibroze je češća i može se dogoditi u par godina. Progresija kroničnog hepatitisa u cirozu je varijabilna i javlja se u otprilike 2% djece (14). Djeca koja su HCV dobila vertikalnim prijenosom su uglavnom u prve 4 godine života bez simptoma (5). Novorođenčad zaražena vertikalnom transmisijom ima veliku šansu spontane eliminacije virusa (25%-40%). Najveći broj ih eliminira virus do druge godine života, ali neka djeca to uspiju i do 7 godina nakon vertikalne transmisije (9).

Glavnina djece s kroničnim hepatitisom C je klinički dobro. U jednoj velikoj europskoj studiji pokazano je da je samo 14% djece imalo blage simptome. Sva djeca u studiji su imala blagi kronični hepatitis na biopsiji jetre, a samo je jedno od 224 djece imalo cirozu. Na prirodni tijek bolesti u djece i adolescenata utječu određeni faktori. Nađeno je da djeca sa genotipom 3 imaju veću šansu za spontanu eliminaciju virusa od djece zaražene genotipom 1 (9,15). Medicinska stanja koja su povezana sa povećanim rizikom za teži oblik bolesti su pretilost, transfuzije krvi, infekcija HIV-om i HBV-om, te djeca koja su preživjela rak. Rizično ponašanje poput intravenskog korištenja droga i alkohola su također rizični faktori za teži oblik bolesti (9).

Djeca zaražena HCV-om rastu i razvijaju se normalno, većinom bez simptoma. U otprilike 10% djece moguća je prisutnost hepatomegalije (15). Tijekom vremena mogu imati normalne, blago povišene ili jako povišene transaminaze s različitim stupnjem viremije (7). U analizi 504 anti-HCV pozitivne talijanske djece, ALT je bio normalan u trećine, 35% je imalo fluktuirajuće razine, a 8.5% povišene 5 puta iznad normale.

Čini se da su u neliječene djece niže razine ALT-a povezane sa perzistencijom virusa (5). Dugogodišnji ishod za zaraženu djecu je općenito dobar (7). Tijekom 22 godine do 2010. godine u Sjedinjenim Američkim Državama 110 djece je bilo transplantirano zbog dekompezirane bolesti jetre. Do 2013. godine su zabilježena samo 2 hepatocelularna karcinoma u djece, te još 2 slučaja koji su stekli kroničnu hepatitis C infekciju kao adolescenti (3).

## 1.8. DIJAGNOSTIKA HEPATITISA C

Testiranje za HCV počinje određivanjem specifičnih protutijela probirnim enzimskim imunotestovima ili brzim tzv. point of care (POC) testovima. Prednost POC testova je što omogućuju dijagnostiku HCV infekcije izvan standardnih zdravstvenih ustanova. Sve osobe s pozitivnim probirnim testom treba testirati na prisutnost HCV RNK ili antigena virusne kapside. Metoda PCR-a u stvarnom vremenu za detekciju i kvantifikaciju HCV RNK ostaje metoda izbora za određivanje virusne kinetike tijekom liječenja kroničnog hepatitisa C. Osim za genotip 1 (1a i 1b) ne postoje dostatni dokazi o potrebi uvođenja subtipizacije ostalih genotipova HCV-a u obveznu preterapijsku obradu bolesnika s kroničnim hepatitisom C (16). Polimorfizam IL-28B gena bolesnika je važan prediktor postizanja SVR-a tijekom dvojne i trojne terapije kroničnog hepatitisa C te važan prediktor virusne kinetike u bolesnika liječenih individualnim pristupom u liječenju, pogotovo nakon uvođenja inhibitora NS3/4A proteaze HCV-a boceprevira i telaprevira 2011. godine (16,17). Stoga se određivanje IL28B preporučuje u preterapijskoj obradi bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Biološka i klinička značajnost polimorfizma IL-28B gena dokazana je i u bolesnika s HIV/HCV koinfekcijom. Zbog značajne prognostičke vrijednosti u svih se bolesnika u preterapijskoj obradi preporuča određivanje stadija fibroze, za što se mogu koristiti biopsija jetre ili neinvazivne metode. Biopsija nije potrebna u bolesnika u kojih je izgledan visok postotak eradikacije virusa što se posebno odnosi na bolesnike s G2 i G3 infekcijom, odnosno na G1 naivne bolesnike u slučaju planiranja liječenja trojnom terapijom. U neinvazivnoj dijagnostici preporučuje se metoda elastografije i jedna od seroloških metoda. Od seroloških metoda najviše su evaluirane APRI i Fibrotest, a od fizikalnih metoda tranzijentna elastografija (fibrosken). Prijelomne elastografske vrijednosti u kroničnom hepatitisu C (KHC) za histološki stadij fibroze po Metavir metodi od  $F \geq 2$  je 7,6 kPa, za  $F \geq 3$  10,9 kPa i za  $F \geq 4$  (ciroza) 15,3 kPa (16). U bolesnika liječenih kombinacijom PEG IFN-alfa i ribavirina, trajni virološki odgovor (SVR, engl.-sustained viral response) definiran je kao nemjerljiva HCV RNK u serumu bolesnika 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Uvođenjem trojne terapije kombinacijom PEG IFN-alfa, ribavirina i inhibitora proteaze uspostavljeni su novi kriteriji osjetljivosti molekularnih testova koji se koriste za praćenje virusne kinetike i procjenu uspjeha liječenja. Donja granica detekcije (LLOD-lowest level of detection) molekularnih testova definirana je kao koncentracija HCV RNK pri kojoj manje od 5% biološkog uzorka koji sadrži poznatu količinu HCV RNK stvara nemjerljivi signal, odnosno kao najmanja koncentracija HCV RNK

koje se može detektirati u uzorku s vjerojatnošću od 95%. Donja granica kvantifikacije (LLOQ- lowest level of quantification) testa je najniža koncentracija HCV RNK unutar validiranog kvantifikacijskog raspona testa. S obzirom na jednostavniju interpretaciju rezultata, u praćenju virusne kinetike tijekom trojne terapije preporučuje se korištenje molekularnih testova s identičnim LLOD i LLOQ za HCV RNK (17).



## 1.9. POSEBNOSTI DIJAGNOSTIKE HEPATITISA C U DJECE

Serološka dijagnostika hepatitisa C u dobi do 18 mjeseci je nepouzdana zbog mogućih majčinih pasivno prenesenih protutijela. Određivanje HCV RNA u prvih nekoliko mjeseci života slabe je osjetljivosti. Zbog navedenog te činjenice da je u dojenačkoj dobi najveća mogućnost spontane eliminacije virusa, testiranje djece majki s HCV infekcijom može se odgoditi do nakon prve godine života. Za one koji se odluče testirati prije potrebno je učiniti HCV RNA, ako je moguće nakon 6. mjeseca života zbog bolje osjetljivosti. Ako se testira ranije, treba uzeti u obzir slabiju osjetljivost, te negativan nalaz još jednom kasnije provjeriti (8). Lažno negativan rezultat može se dogoditi u imunokompromitiranih pacijenata (hemodijaliza) unatoč aktivnom repliciranju (5). Pozitivan nalaz također je potrebno provjeravati nakon godine dana, s obzirom na mogućnost spontane eliminacije (8). Kroničnu infekciju hepatitis C virusom karakterizira detektabilna HCV RNA kroz najmanje 6 mjeseci (5).

## 1.10. PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU HEPATITIS C VIRUSA

Pozitivan anti-HCV probirni test ukazuje da je osoba bila u kontaktu sa HCV, ali je nemoguće na temelju samo anti-HCV protutijela razlučiti da li je riječ o aktivnom ili preboljelom hepatitisu C. U takvih bolesnika potrebno je odmah učiniti testiranje na prisutnost HCV RNK bez potvrdnog testiranja na anti-HCV. Dokaz HCV RNK u serumu bolesnika odraz je aktivne replikacije virusa u jetri, dakle znak aktivne infekcije (17). Najnoviji test koji se koristi za potvrdu infekcije HCV-om je određivanje HCV Ag. Pretraga ima manju osjetljivost od određivanja HCV RNK, ali više od 50% anti-HCV pozitivnih bolesnika će biti HCV Ag pozitivno. Pretraga je jeftinija i lakše se izvodi (18). Za dokaz preboljenog anti-HCV pozitivnog hepatitisa C, potrebno je testiranje na prisutnost HCV RNK najmanje dva puta tijekom 8-12 mjeseci. Ukoliko je u oba određivanja HCV RNK negativna, podrazumijeva se da je HCV infekcija spontano eliminirana. Potvrdne anti-HCV testove (RIBA, imunoblot) treba koristiti samo kao dodatne testove koji će potvrditi ili isključiti znanje reaktivnih rezultata probirnih enzimskih imunotestova u osoba koje su HCV RNK negativne (17).

## 1.11. LIJEČENJE HEPATITISA C

Mirovanje i jetrena dijetalna prehrana kod bolesnika s akutnim hepatitisom C rutinski se primjenjuju. Njihov učinak na tijek bolesti nije potvrđen, ali mirovanje može imati epidemiološko značenje, a s druge strane osjećaj umora može zahtijevati mirovanje (10). Evaluacija djelotvornosti antivirusne terapije kod akutnog hepatitisa C otežana je činjenicom da u većine bolesnika akutna faza bolesti prolazi nezapaženo (11). Liječenje akutnog hepatitisa C provodi se pegiliranim interferonom (PEG IFN) alfa-2a ili alfa-2b u trajanju 24 tjedna ako je HCV RNK detektibilna u serumu dulje od 12 tjedana od početka bolesti. U terapiji kroničnog hepatitisa C mnoga su pitanja otvorena, pa i ona glavna: koga liječiti, kada početi liječenje i kako liječiti. Prediktori dobrog učinka terapije su niska razina viremije, mlađa dob, ženski spol, genotipovi HCV-a 2, 3 i 5, normalne vrijednosti gama-glutamil transpeptidaze (GGT), kraće trajanje bolesti, normalne vrijednosti željeza u serumu (10). Terapija kroničnog C hepatitisa ima dva cilja. Prvi je postići trajni virološki odgovor (SVR) koji je definiran kao stalna odsutnost HCV RNK u serumu 6 mjeseci ili više nakon završetka terapije. Drugi cilj je prevencija progresije do ciroze, hepatocelularnog karcinoma i dekompenzirane bolesti jetre koja zahtjeva transplantaciju. Liječenje kroničnog hepatitisa genotipa 1 provodi se kombinacijom pegiliranog interferona i ribavirina sa ili bez dodavanja inhibitora proteaze (boceprevir ili telaprevir) u trajanju od 48 tjedana. Liječenje kroničnog hepatitisa C genotipa 2 ili 3 provodi se kombinacijom pegiliranog interferona te i ribavirina u trajanju od 24 tjedna (19).

Terapija se preporuča za bolesnike:

1. s akutnom infekcijom
2. s povišenim vrijednostima ALT-a
3. s normalnim vrijednostima ALT-a i stupnjem fibroze  $F \geq 2$
4. koji su u prethodnoj terapiji bili nonresponderi i relapseri G1

5. s kompenziranom cirozom jetre
6. na programu kronične hemodijalize

Terapija dolazi u obzir i u bolesnika:

1. s teškim ekstrahepatičnim manifestacijama HCV infekcije
2. s HBV koinfekcijom
3. s HIV koinfekcijom
4. s transplantiranom jetrom

Terapija se ne preporuča u bolesnika :

1. s fulminantnim hepatitisom
2. s normalnim ALT om bez prisutne fibroze
3. s transplantiranim bubregom
4. za vrijeme trudnoće
5. osoba koje nisu minimalno 6 mjeseci apstinirale od alkohola i iv. primjene opojnih droga

## 1.12. SPECIFIČNOSTI LIJEČENJA HEPATITISA C U DJECE

Suportivna terapija glavni je oblik liječenja za akutni hepatitis C u djece. Rani početak antivirusne terapije još nije definiran (20).

Pokazalo se da je kombinirana terapija pegiliranim interferonom i ribavirinom za kronični hepatitis C jednako učinkovita kao i u odraslih (21). Kontrolirane studije koje su uključile preko 300 djece pokazale su terapijski uspjeh kombinirane terapije u 50-60% djece s genotipom 1 i 4, a 80%-90% s genotipom 2 i 3, što je bolje u odnosu na prethodne modalitete liječenja (8). Prediktori boljeg terapijskog odgovora su rani virološki odgovor, niže razine HCV RNK, ne-vertikalni prijenos HCV-a, odsustvo steatoze jetre i blaga upala jetre prilikom biopsije. Steatoza se češće viđa u pretilo djece sa HCV u koje je zabilježen i slabiji odgovor na terapiju (14). Terapija se ne preporuča u mladima od 3 godine ponajprije zbog utjecaja na rast, a također ju je bolje izbjeći u fazi zamaha rasta, tj. u pubertetu. Prema međunarodnim preporukama, terapiju treba započeti u djece s kroničnim hepatitisom C (pozitivna HCV RNK preko 6 mjeseci), kod koje je ustanovljena značajna fibroza, a starija su od 3 godine. U djece koja imaju blagu upalu i fibrozu, pogotovo s genotipom 1 ili 4 u koje se očekuje slabija uspješnost liječenja, terapija se može odgoditi i nastaviti s praćenjem dijeteta. Iako se ranije smatralo da su stalno povišene transaminaze nužan preduvjet za početak terapije, današnje preporuke odluku temelje ponajprije na težini histoloških promjena, jer su transaminaze najčešće fluktuirajućeg tijeka i nisu dovoljno dobar pokazatelj bolesti.

Preporučeno je liječenje kombinacijom PEG IFN alfa 2b u dozi  $60\mu\text{g}/\text{m}^2/1\times$  tjedno, supkutano, uz ribavirin 15 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze, peroralno. Za genotip 2 i 3 predviđeno trajanje terapije je 24 tjedna, a za genotip 1 i 4, 48 tjedana. Ako je HCV RNK detektabilna nakon 24 tjedna se ne preporuča produžavanje terapije, jer neće poboljšati ishod (8).

### 1.13. NUSPOJAVE LIJEČENJA HEPATITISA C

U svih je bolesnika tijekom liječenja potrebno redovito (minimalno jednom mjesečno) praćenje zbog potencijalnih razvoja nuspojava. Praćenje obuhvaća kliničku i laboratorijsku procjenu (kompletna krvna slika, aminotransferaze, bubrežna funkcija, lipidi te hormoni štitnjače) (16).

Glavna prednost pegiliranog interferona u odnosu na konvencionalni interferon je jednostavnija primjena (jednom tjedno). Najčešće nuspojave su temperatura i simptomi nalik gripi, gastrointestinalni simptomi, glavobolja, mialgija, ali mogući su i supresivni učinci na koštanu srž (neutropenija i trombocitopenija), psihijatrijski poremećaji. Interferon može inducirati poremećaj rada štitnjače, autoimune bolesti, te izazvati komplikacije na očima (retinopatija). Tijekom terapije može doći do gubitka na tjelesnoj masi i usporavanja rasta, ali se nakon prestanka liječenja i jedno i drugo obično popravljaju. Kontraindikacije za primjenu PEG IFN su razni oblici psihičkih smetnja, poput psihoza, psihoneuroza, PTSP-a, nasljedne sklonosti suicidu, teže kronične bolesti srca, pluća, bubrega, krvotvornih organa, šećerna bolest, bolesti štitnjače, autoimune bolesti.

Najozbiljnija nuspojava ribavirina je hemoliza. Druge moguće nuspojave su kronični umor, osip, svrbež te hiperuricemija. Lijek je i teratogen. Kontraindikacije za njegovu primjenu su značajna anemija i renalna insuficijencija (8).

Boceprevir i Telaprevir koji se primjenjuju u liječenju hepatitis C genotipa 1, generalno se dobro toleriraju. Najčešće nuspojave su anemija, umor, mučnina kod boceprevira te osip, umor, svrbež, mučnina kod telaprevira (22,23,24).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog diplomskog rada bili su:

1. Prikupiti podatke o glavnim rizičnim čimbenicima infekcije hepatitis C virusom djece koja se kontroliraju i liječe na Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Split.
2. Prikupiti podatke o kliničkom tijeku hepatitisa u djece s kroničnim hepatitisom C i podatke o izboru bolesnika za uvođenje antivirusne terapije.
3. Prikupiti podatke o rezultatima liječenja kroničnog hepatitisa C kombinacijom pegiliranog interferona- $\alpha$  i ribavirina u naših ispitanika

Hipoteze koje smo htjeli dokazati su:

1. Očekuje se da je u djece primjena krvi i krvnih pripravaka bila glavni put prijenosa ove infekcije do uvođenja njihovog obveznog testiranja na infekciju hepatitis C virusom 1992 godine, nakon toga razdoblja vertikalni prijenos infekcije s majke na dijete.
2. Očekuje se da je u većine djece kronični hepatitis C sve do adolescencije indolentnog tijeka s niskim stupnjem upalne aktivnosti i sporim napredovanjem fibroze, te da većini djece nije potrebno započeti liječenje prije adolescencije.
3. Očekuje se da će uspješnost liječenja kroničnog hepatitisa C u djece biti usporediva s liječenjem iste bolesti u odraslih kombinacijom kombiniranacijom pegiliranog interferona- $\alpha$  i ribavirina.



### **3. MATERIJALI I METODE**

U ovom radu prikazani su pedijatrijski bolesnici kojima je dijagnoza kroničnog hepatitisa C postavljena u dobi do 18 godina života na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. Retrospektivno su prikupljeni podaci o rizičnim čimbenicima za infekciju hepatitis C virusom, trajanju bolesti, genotipovima HCV, stupnju aktivnosti hepatitisa mjerene vrijednostima ALT, stupnju fibroze utvrđene biopsijom ili fibroskenom jetara, životnoj dobi prilikom uvođenja terapije pegiliranim interferonom- $\alpha$  i ribavirinom, te uspješnosti liječenja. Radi usporedivosti podataka u bolesnika kojima je stupanj fibroze određen fibroskenom u kPa dobivene vrijednosti također su izražene Metavir sustavom.

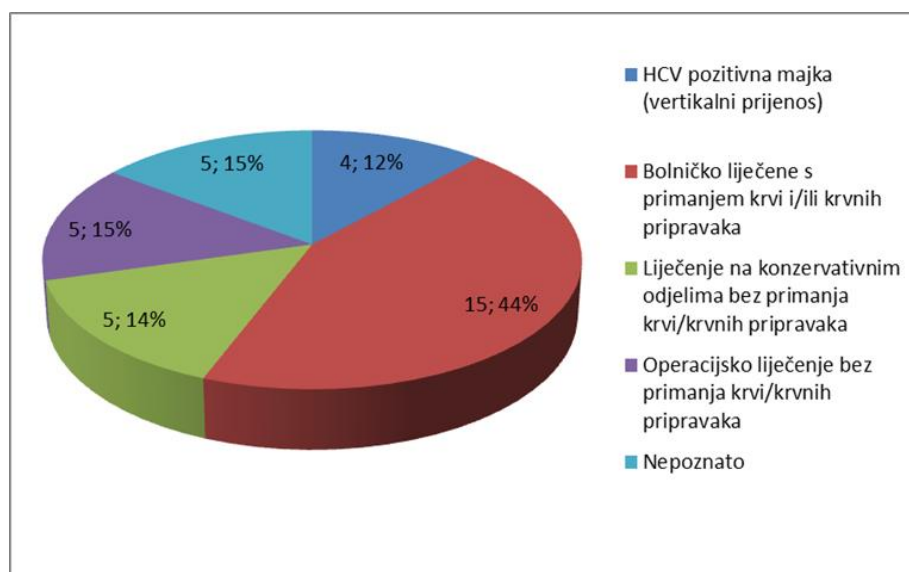
Statistička obrada podataka učinjena je pomoću  $\chi^2$ -testa.

## **4. REZULTATI**

Istraživanjem je obuhvaćeno 34 djece s infekcijom HCV-om, 17 djevojčica i 16 dječaka. Zastupljenost rizičnih čimbenika za HCV infekciju u naših ispitanika prikazana je u Tablici 1. i Slici 1. Liječenje u bolnici bio je faktor rizika u 25/34 (73,5%) bolesnika, a među njima čak 10/25 (40%) nije povezano primanjem krvi ili krvnih prerađevina. Ni u jednog od naših ispitanika intravenska ovisnost nije bila rizični čimbenik. Vertikalni prijenos je zabilježen u 4 slučaja, i to nakon 1992. godine.

Tablica 1. Pojavnost rizičnih čimbenika za infekciju HCV-om u djece s kroničnim hepatitisom C.

Rizični čimbenik	Broj bolesnika
HCV pozitivna majka (vertikalni prijenos)	4
Bolničko liječene s primanjem krvi i/ili krvnih pripravaka	15
Liječenje na konzervativnim odjelima bez primanja krvi/krvnih pripravaka	5
Operacijsko liječenje bez primanja krvi/krvnih pripravaka	5
Nepoznato	5
<b>Ukupno</b>	<b>34</b>

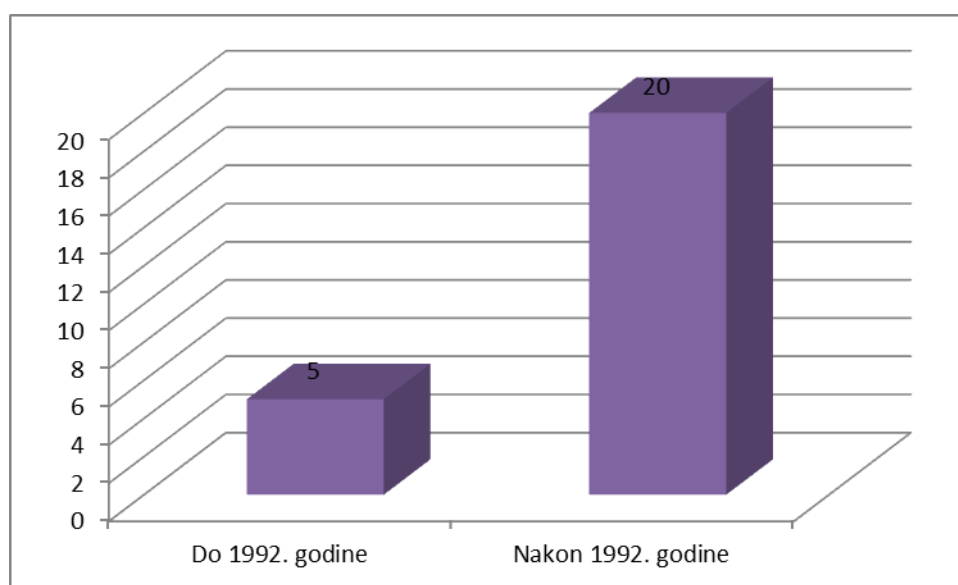


Slika 1. Pojavnost rizičnih čimbenika za infekciju HCV-om u djece s kroničnim hepatitisom C (N=34)

Raspodjela ispitanika s bolničkim liječenjem kao čimbenikom rizika prema godini izlaganju riziku prikazana je u Tablici 2 i Slici 2. Uočljivo je da je dvostruko više djece riziku primanja krvi i krvnih prerađevina bilo izloženo nakon 1992.godine, odnosno nakon što je uvedeno obvezatno testiranje krvi i krvnih pripravaka na HCV. Isto je i sa svih 10 djece koji su liječeni konzervativno ili kirurški, a nemaju podataka o dobivanju krvi ili krvnih prerađevina.

Tablica 2. Raspodjela djece s kroničnim hepatitisom C i bolničkim liječenjem kao čimbenikom rizika prema godini izlaganju riziku

<b>Rizik u bolnici</b>	<b>Do 1992.g.</b>	<b>Nakon 1992.</b>	<b>ukupno</b>
Primanjem krvi i/ili krvnih pripravaka	5	10	15
Konzervativno liječenje bez primanja krvi/krvnih pripravaka	0	5	5
Operacijsko liječenje bez primanja krvi/krvnih pripravaka	0	5	5
<b>Ukupno</b>	<b>5</b>	<b>20</b>	<b>25</b>

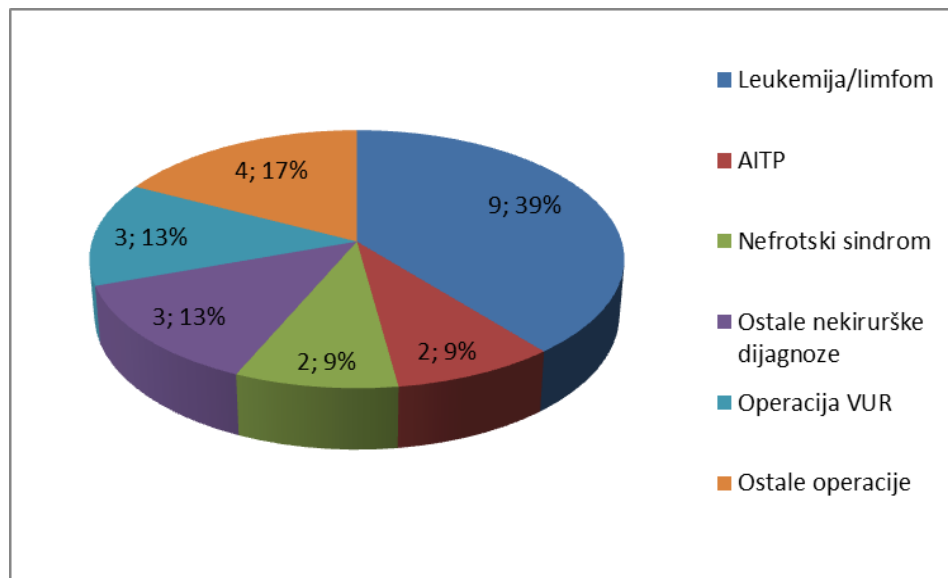


Slika 2. Raspodjela djece s kroničnim hepatitisom C i bolničkim liječenjem kao čimbenikom rizika prema godini izlaganju riziku (N=25)

Raspodjela ispitanika prema bolestima i kirurškim zahvatima zbog kojih su bolnički liječeni prikazana je u Tablici 3 i Slici 3. Zloćudne i/ili autoimune bolesti imalo je 13/23 (56,5%) djece. Kirurški zahvat kao razlog liječenja djece je bio prisutan u 7/23 (30,4%) djece.

Tablica 3. Raspodjela djece s kroničnim hepatitisom C prema bolestima i kirurškim zahvatima zbog kojih su podvrgnuti bolničkom liječenju

<b>Bolest/operacija</b>	<b>Broj bolesnika</b>
Leukemija/limfom	9
Autoimunska trombocitopenična purpura (AITP)	2
Nefrotski sindrom	2
Ostale nekirurške dijagnoze	3
Operacija VUR	3
Ostale operacije	4
<b>Ukupno</b>	<b>23</b>

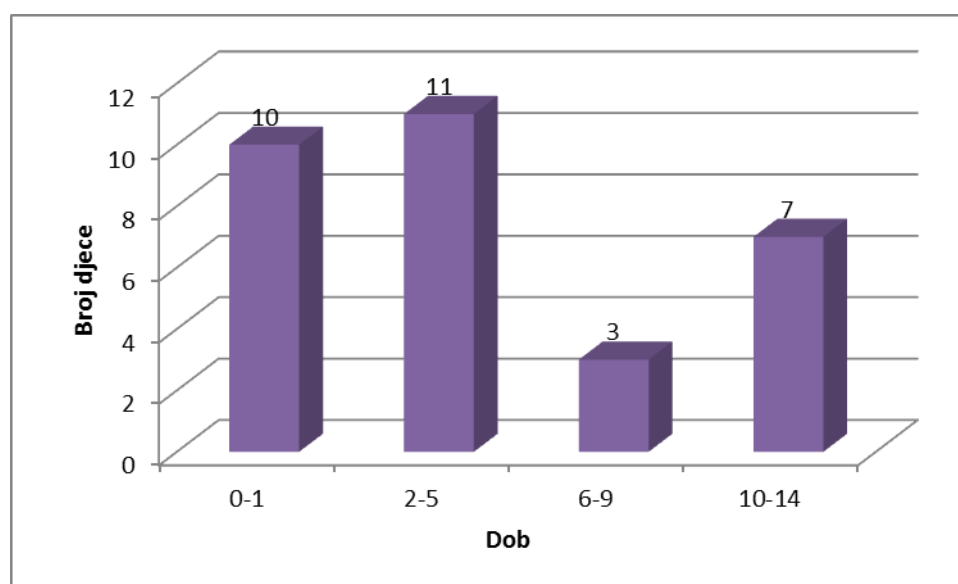


Slika 3. Raspodjela djece s kroničnim hepatitisom C prema bolestima i kirurškim zahvatima zbog kojih su podvrgnuti bolničkom liječenju (N=23)

Podaci o životnoj dobi u vrijeme najvjerojatnije infekcije pronađeni su u 31 djeteta (Tablica 4 i Slika 4). Dvostruko je više djece inficirano je tijekom prvih 5 godina života, nego nakon toga ( $\chi^2=17,29$ ,  $p<0,001$ ).

Tablica 4. Raspodjela djece prema životnoj dobi u vrijeme nastanka infekcije HCVom

Dob (godina)	Dječaci	Djevojčice	Ukupno
0-1	4	6	10
2-5	7	4	11
6-9	2	1	3
10-14	1	6	7
<b>ukupno</b>	<b>14</b>	<b>17</b>	<b>31</b>

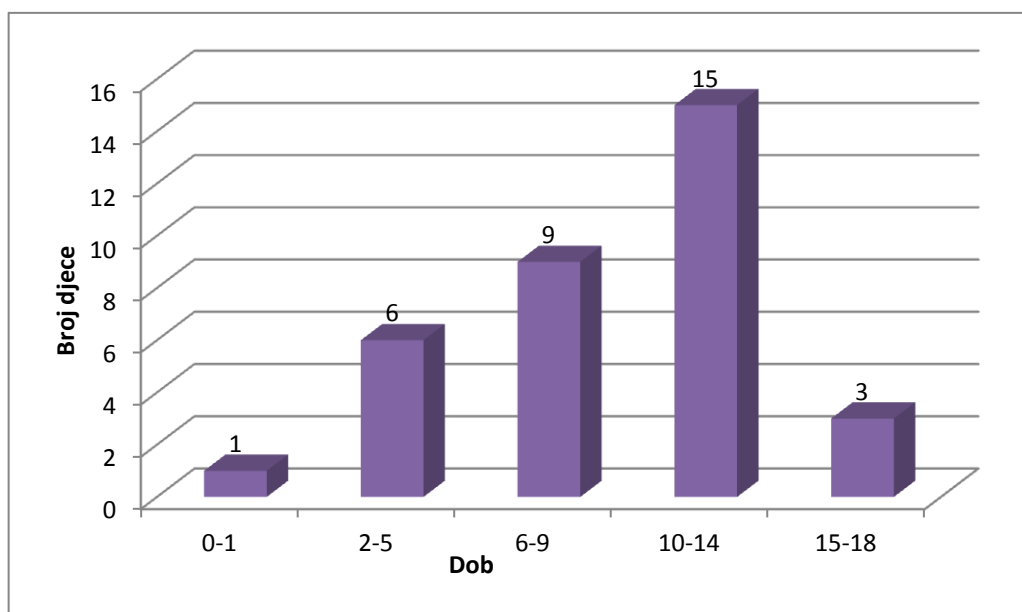


Slika 4. Raspodjela djece prema životnoj dobi u vrijeme infekcije hepatitis C virusom ( N=31)

Podaci o životnoj dobi djece u vrijeme dijagnoze prikazani su u Tablici 5 i Slici 5. Vidljivo je da je kod značajno više djece ( $\chi^2= 11,765$ ,  $p<0,001$ ) dijagnoza postavljena nakon 5 godina života.

Tablica 5. Raspodjela djece prema životnoj dobi u vrijeme postavljanja dijagnoze hepatitis C virusom

Dob (godina)	Broj bolesnika
0-1	1
2-5	6
6-9	9
10-14	15
15-18	3
<b>Ukupno</b>	<b>34</b>



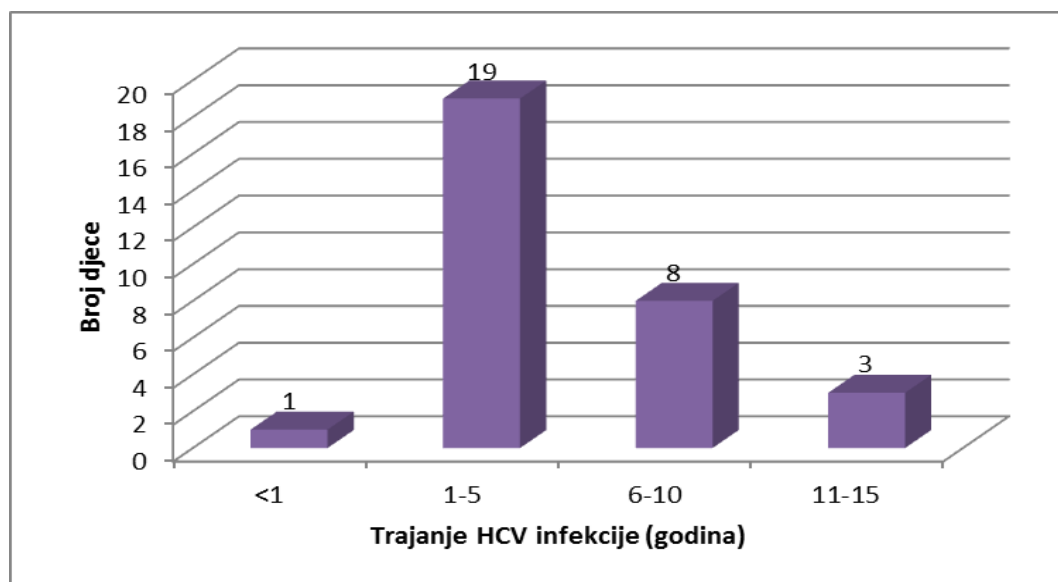
Slika 5. Raspodjela djece prema životnoj dobi u vrijeme postavljanja dijagnoze hepatitis C virusom (N=34)



Trajanju bolesti do postavljanja dijagnoze bilo je moguće odrediti u 31 djeteta (Tablica 6 i Slika 6). Prosječno vrijeme trajanje bolesti do dijagnoze bilo je 4,8 godina. Medijan godina iznosi 4,0. U značajne većine djece dijagnoza je postavljena unutar prvih 5 godina trajanja bolesti ( $\chi^2 = 25,12$ ,  $p < 0,001$ ).

Tablica 6. Raspodjela djece prema trajanju bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze kronične HCV infekcije

Trajanje bolesti (godina)	Broj bolesnika
< 1	1
1-5	19
6-10	8
11-15	3
<b>Ukupno</b>	<b>31</b>

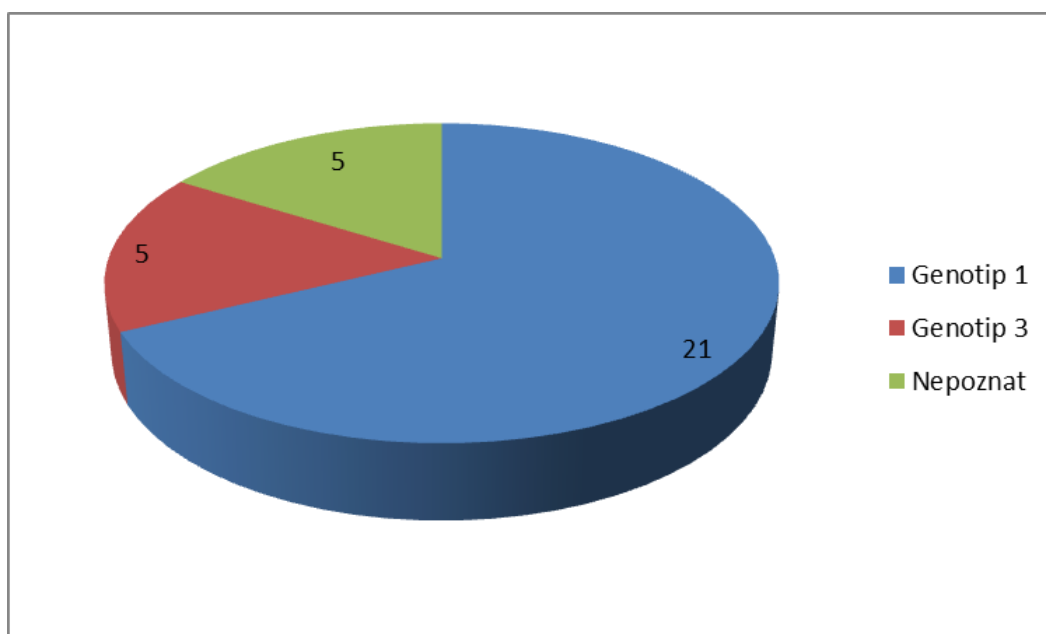


Slika 6. Raspodjela djece prema trajanju bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze kronične HCV infekcije (N=31)

Virusna RNK određena je u 31 djeteta s HCV infekcijom (Tablica 7 i Slika 7). Značajno je više djece imalo infekciju genotipom 1 HCV-a ( $\chi^2=16,516$ ,  $p<0,001$ ) nego ostalim genotipovima. U 5 bolesnika genotip nije utvrđen, u pravilu zbog tehničkih razloga poput nedostatak reagensa ili zbog kasnijeg gubitka kontakta s bolesnikom.

Tablica 7. Raspodjela PCR HCV RNK pozitivne djece prema genotipu virusa

<b>PCR HCV RNK pozitivan</b>	<b>Broj bolesnika</b>
Genotip 1	21
Genotip 3	5
Neutvrđen genotip	5
<b>Ukupno</b>	<b>31</b>



Slika 7. Raspodjela PCR HCV RNK pozitivne djece prema genotipu virusa (N=31)

Stupanj fibroze jetara određen je u 11 bolesnika, u 7 pomoću biopsije jetara, u troje pomoću fibroskena, i u jednog djeteta na oba načina (Tablica 8). Radi mogućnosti usporedbe vrijednosti fibroskena su preračunate u stupnjeve fibroze po Metaviru.

Tablica 8. Stupnjevi fibroze u djece kojoj je učinjena biopsija jetara ili fibrosken (N=11)

<b>Bolesnik</b>	<b>Biopsija jetara (Metavir)</b>	<b>Fibrosken (kPa/ Metavir)</b>	<b>Zajedno (Metavir)</b>
1		4,6/0	0
2		5,3/0	0
3		5,3/0	0
4	0		0
5	1	5,8/1	1
6	1		1
7	1		1
8	1		1
9	2		2
10		8,6/3	3
11	4		4

Podatke o trajanju kroničnog hepatitisa C i fibrozi jetara imalo je 10 djece, a jednom nedostaje podatak o trajanju bolesti do procjene (Tablica 9 i Slika 9). Prosječno trajanje bolesti do procjene fibroze bilo je 10,6 godina (raspon 6-16 godina). Medijan godina iznosi 9.5 godina.

Bez fibroze ili s blagom fibrozom (F0-1) bilo 3,6 puta više nego djece s višim stupnjevima fibroze (F2-4), ali zbog malog uzorka nije moguće odrediti statističku značajnost. Samo jedno dijete imalo je cirozu (F4), jedno visoki stupanj fibroze (F3) i jedno umjerenu fibrozu (F2).

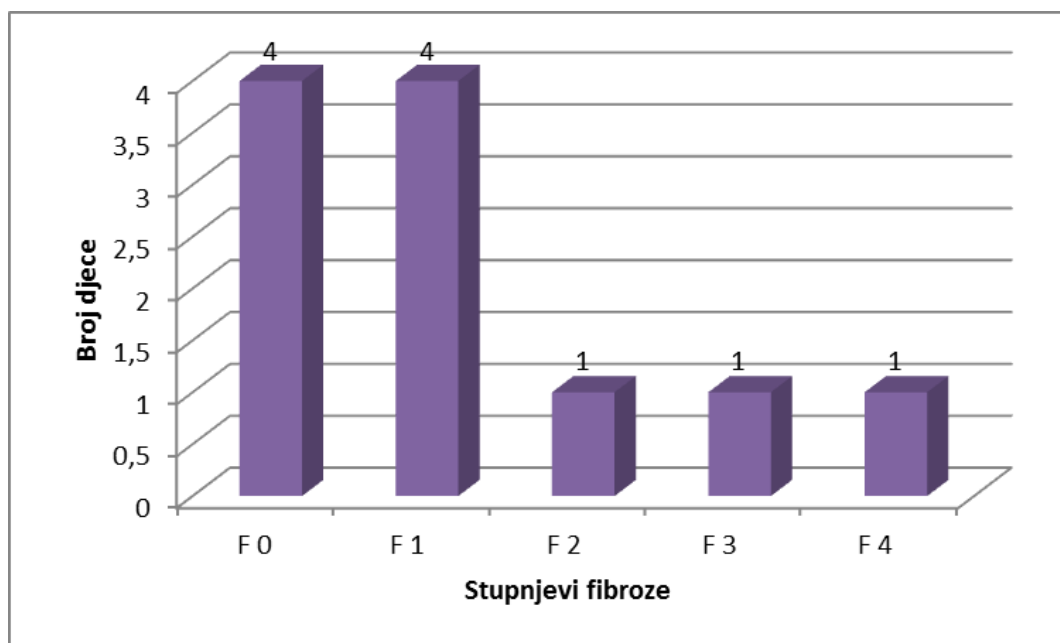
Prosječno trajanje bolesti u djece koja su imala F0-F1 bilo je 11,25 (raspon 7-16 godina). Iako zbog malog broja djece s stupnjem fibroze  $\geq$  F2 nije moguća statistička usporedba, uočljivo je da je trajanje bolesti u dva djeteta s  $\geq$  F2 upadno manje, 6 i 9 godina, nego u djece s nižim stupnjem fibroze.

Tablica 9. Raspodjela djece prema trajanju kroničnog hepatitisa C i stupnju fibroze jetara

<b>Bolesnik</b>	<b>Trajanje bolesti (godina)</b>	<b>Fibroza (Metavir)</b>
1	11	0
2	15	0
3	9	0
4	13	0
5	16	1
6	7	1
7	9	1
8	10	1
9	6	2
10	Np	3
11	9	4

Legenda

Np: nema podataka

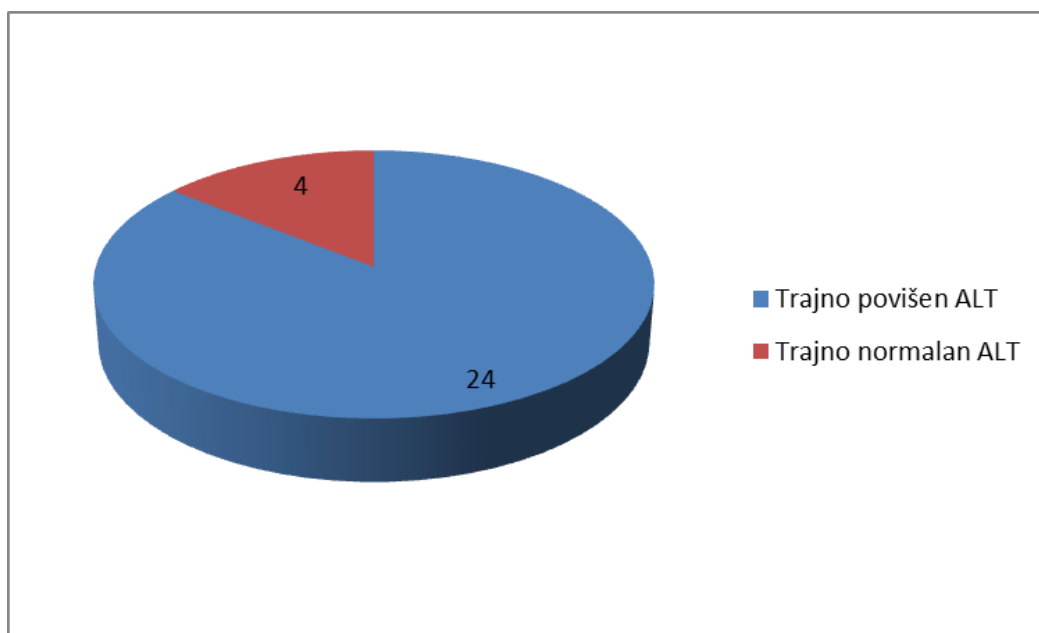


Slika 8. Raspodjela djece prema stupnju fibroze jetara (N=11)

Podaci o višekratno mjerenim vrijednostima ALT nađeni su u 28 bolesnika (Tablica 10, Slika 9). Značajno više djece imalo je trajno povišene nego trajno normalne vrijednosti jetrenih enzima ( $\chi^2=14,296$ ,  $p<0,001$ ).

Tablica 10. Raspodjela djece s kroničnom HCV infekcijom prema vrijednosti ALT

Vrijednosti ALT u najmanje 2 uzastopna mjerenja	Broj bolesnika
Trajno povišene	24
Trajno normalne	4
<b>Ukupno</b>	<b>28</b>



Slika 9. Raspodjela djece s kroničnom HCV infekcijom prema vrijednosti ALT

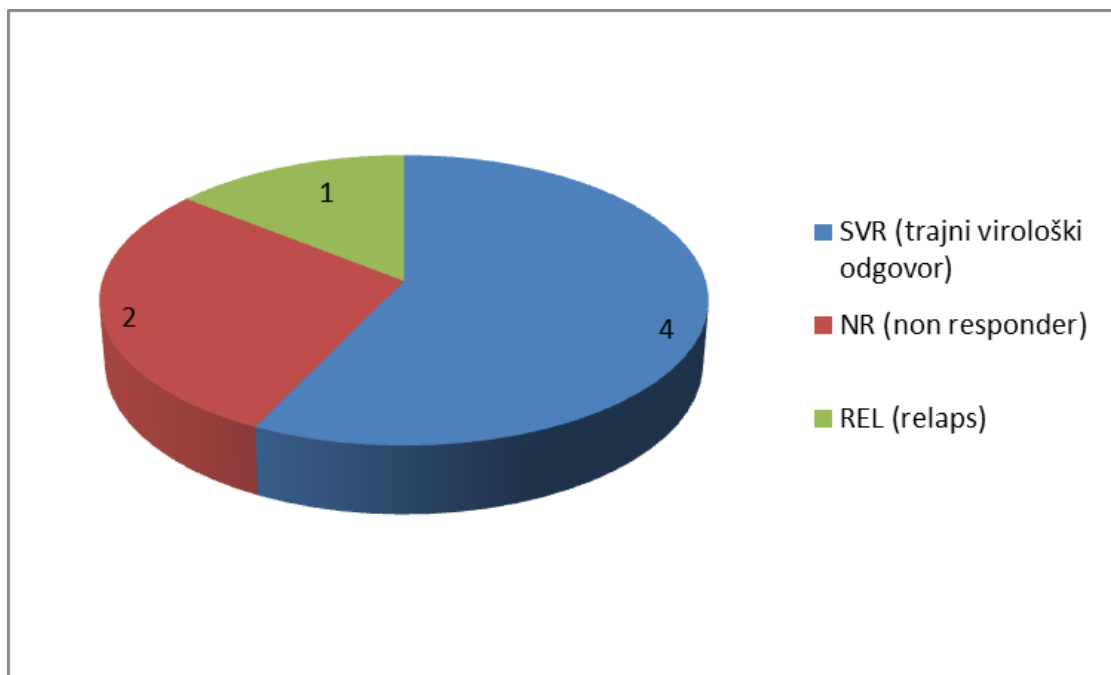
U jedanaest bolesnika provedena je kombinirana terapija pegiliranim interfernom- $\alpha$  i ribavirinom (Tablica 11). Podatke o genotipu virusa i ishodu liječenja ima 9 bolesnika, dok su u dvojice podaci nepotpuni. Osim jednoga, svim bolesnicima je terapija uvedena nakon puberteta, a u 6/11 (54,5%) nakon navršenih 18 godina. Oba bolesnika s genotipom 3 HCV su izliječeni (SVR).

Tablica 11. Raspodjela djece s kroničnom HCV infekcijom prema dobi uvođenja terapije, genotipu, fibrozi i ishodu terapije provedene u KBC Split

<b>Bolesnik</b>	<b>Životna dob (godina) u vrijeme terapije</b>	<b>Genotip HCV</b>	<b>Fibroza (metavir)</b>	<b>Terapijski ishod</b>
1	23	1	1	Np
8	9	1	1	NR
2	20	1	0	SVR
3	18	1	1	REL
4	19	1	0	SVR
5	18	1	2	SVR
6	23	1	0	SVR
11	17	1	0	NR
9	17	3	1	SVR
10	17	3	3	SVR
7	14	Np	Np	SVR

Legenda: Np: nema podataka; SVR: trajni virološki odgovor; REL: relaps; NR: non responder.

Na Slici 10 dani su podaci o ishodu liječenja 7/8 bolesnika s genotipom 1 HCV. U 1 bolesnika nepoznat je ishod liječenja, a među preostalih 7 SVR je postignut u 4 bolesnika (57%).



Slika 10. Raspodjela bolesnika prema ishodu liječenja kroničnog hepatitisa uzrokovanog genotipom 1 HCV (N=7).



## **5. RASPRAVA**

U ovom radu analizirano je 34 djece, 17 djevojčica i 16 dječaka, liječenih na Klinici za zarazne bolesti KBC-a Split. Dobar dio djece liječene u KBC-u Split liječenje je nastavilo u Zagrebu ili u BiH. Jedan dio djece se prestao javljati na kontrole. To je glavni razlog što ne postoji potpuna medicinska dokumentacija za svako dijete.

Većina djece prikazanih u Tablici 1, njih 25/34 (73,5 %) bilo je izloženo bolničkom riziku dobivanja infekcije, očekivano najviše zbog primanja krvi i/ili krvnih pripravaka 15/25 (60%). Slični rezultati su vidljivi i u studiji Velmishija i suradnika 2012. godine. Od 17 liječenih djece, čak je 14 boravilo na hematoonkologiji gdje su u više navrata primali transfuzije. U istoj studiji nije pronađeno nijedno dijete s vertikalnom transmisijom kao faktorom prijenosa, dok je u našoj bolnici nađeno 4 djece (25). Zahvaljujući testiranju krvi na HCV u razvijenom svijetu je vertikalna transmisija postala najčešći put prijenosa bolesti nakon 1992. godine (14). Prevelik postotak djece 10/25 (40%) liječene u našoj bolnici, a bez podataka o primanju krvi ili krvnih derivata zabrinjava i otvara pitanje stvarnog puta prijenosa. Epidemiološka istraživanja su ostala bez rezultata.

Visoki je postotak djece 10/15 (66%) koja su nakon 1992. godine inficirana zbog primanja krvi i krvnih derivata (Tablica 2). Rezultati studije provedene u Engleskoj koja prikazuje 131 dijete oboljelo od kroničnog hepatitisa C u razdoblju od 1991-2008 godine pokazuje da je ukupno najčešći prijenos infekcije HCV-a preko transfuzije (u 47% slučajeva), zatim preko vertikalne transmisije (45%), te 2% transplantacijom. Međutim nakon 2000. godine i toj studiji uvjerljivo je najveći broj prijenosa vertikalnom putem (26). U našem slučaju, od 4 zabilježene vertikalne transmisije, sve su nakon 1992. godine. Kako je u nas 1992. godine počelo je testiranje krvi na HCV, otvara se pitanje načina kontrole krvi i krvnih prerađevina te pouzdanosti skrining testova ranijih generacija (5).

Najveća je zastupljenost djece s krvnim malignim bolestima i autoimunim bolestima. Od krvnih malignih bolesti najzastupljenije su leukemije i limfomi. Rezultati prikazani u Tablici 3 i na Slici 3 pokazuju kako je 13/23 (56%) djece oboljelo od kroničnog hepatitisa C nakon hemato-onkološkog liječenja. Ovo je i očekivano jer su oni glavni kandidati za primanje krvi i/ili krvnih prerađevina. Transfuzija prilikom operacijskog zahvata bila je čimbenik rizika kod 7 djece. Od 7 operacija, 3 su operacije vezikoureteralnog refluksa, po jedna se odnose na operaciju ciste vrata, rekonstrukciju tetive i i ventrikoperitonealni šant, a za jednu nema podatka o vrsti zahvata..

Većina djece 21/31 (67%) prikazanih u Tablici 4 i na Slici 4, inficirala se u životnoj dobi do 5 godina. Poznato je da infekcija HCV-om u mlađoj dobi ima sporiju progresiju bolesti i bolju prognozu iste od one u starijoj dječjoj i adolescentnoj dobi (7). Ovo bi moglo biti od povoljnog utjecaja na brzinu progresije fibroze jetra u naših ispitanika. Iako je većina inficirana do pete godine života, većini djece dijagnoza je postavljena nakon 5. godine života (Tablica i Slika 5), što upućuje na to da se još uvijek ne misli dovoljno na izlaganje riziku. Sustavni skrining ne postoji, a infekcija se otkriva većinom slučajno. Moguće je da bi sustavniji skrining donio veći broj oboljelih.

U najvećem broju djece dijagnoza je postavljena unutar prvih 5 godina trajanja bolesti (Tablica i Slika 6). Prosječno vrijeme trajanja bolesti pri postavljanju dijagnoze bilo je 4,8 godina te dodatno govori u prilog tome da je da je u glavnine infekcija slučajno otkrivena, a ne kao rezultat sustavnog skrininga.

Sa prevalencijom od 46.2% općoj populaciji u svijetu genotip 1 HCV je načešći, dok je genotip 3 na drugom mjestu sa 30,1% slučajeva (2). Podaci za našu zemlju su slični, glavnina HCV infekcija je uzrokovana genotipom 1 (58.8% ) i genotipom 3 (35.6%) (13). U naših pacijenata dječje dobi, genotip 1 je premoćno najčešći genotip 21/31 (67%). Genotip 3 je u djece povezan s vertikalnom transmisijom (14). U skladu s tim među našim ispitanicima genotip 3 pronađen je tek u 5/31 (16%) djece, a kod 5/31 (16%) djece genotip je nepoznat (Tablica i Slika 7). Utjecaj relativno malog broja naših ispitanika utječe na statističku pouzdanost dobivene frekvencije HCV genotipova u djece.

Prosječno trajanje bolesti do procjene fibroze bilo je 10,6 godina. Velika većina ispitanika (8/11, 72%) nije imala fibrozu ili je bila vrlo blaga (Tablica 9). Ovi podaci su u skladu sa svjetskim podacima i trendovima (3,14). Pokazuju da u djece, za razliku od odraslih, trajanje bolesti nije povezano s značajnijom progresijom fibroze. Bez fibroze ili s blagom fibrozom (F0-1) bilo 3,6 puta više nego djece s višim stupnjevima fibroze (F2-4), ali zbog malog uzorka nije moguće odrediti statističku značajnost. Samo jedno dijete imalo je cirozu (F4), jedno visoki stupanj fibroze (F3) i jedno umjerenu fibrozu (F2). Neočekivano, trajanje bolesti u dva djeteta s  $\geq$  F2 upadno je kraće, 6 i 9 godina, nego u djece s nižim stupnjem fibroze (prosječno 11,25 godina). Zbog malog broja djece s stupnjem fibroze  $\geq$  F2 nije moguća statistička usporedba. Dobiveni rezultati ukazuju da u djece trajanje bolesti nije jedini čimbenik koji određuje brzinu progresije ciroze zbog čega je potrebno individualno

praćenje, te da u većinu bolesnika nije potrebno žuriti s terapijom zbog njenog utjecaja na rast ako se daje prije puberteta.

Velika većina pacijenata je imala trajno povišene vrijednosti ALT-a. ( Slika 9 i Tablica 10). Trajno povišeni ALT imalo je 24/28 (85%) djece, a samo 4/28 (14%) imalo je trajno normalne vrijednosti. U literaturi još uvijek ne postoje jasni stavovi oko vrijednosti ALT-a u djece i njihovom utjecaju na progresiju bolesti i ishod liječenja. Vrijednosti ALT-a mogu biti normalne, fluktuirajuće i trajno povišene (15). Konačni stupnjevi fibroze u naših pacijenata ukazuju da u djece, za razliku od odraslih, vrijednosti ALT-a nisu dovoljan pokazatelj agresivnosti bolesti. Podaci o sporij progresiji fibroze i vrijednostima ALT, uz dostupnost fibroskena kao neinvazivne metode za procjenu fibroze, upućuju na individualno praćenje svakog djeteta i uvođenje terapije samo onima u kojih se fibroza značajno napreduje i prije puberteta.

Uvođenje terapije prije puberteta bilo je potrebno u dvoje djece (bolesnik 9 i bolesnik 11 u tablica 8), od kojih u jednog nema podataka o terapijskom ishodu jer je nastavio liječenje u drugoj ustanovi. Osim bolesnika 9 i 11, svi ostali su liječeni nakon puberteta. U većine je terapija provedena iako nisu imali značajan stupanj fibroze ( $F \geq 2$ ). Uspješnost liječenja prema genotipovima odgovarala je onoj u odraslih bolesnika.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Suprotno postavljenoj hipotezi u većine ispitivane djece s kroničnim hepatitisom C primanje krvi i krvnih pripravaka je najčešći rizični čimbenik i u razdoblju nakon uvođenja obveznog njihovog testiranja 1992 godine, dok je vertikalni prijenos s HCV pozitivne majke rijedak faktor rizika.
2. U većine ispitivane djece kronični hepatitis C bio je blagog tijeka. Iako ih je većina imala trajno povišene vrijednosti ALT, nakon više od 10 godina trajanja bolesti većina ih je bila bez fibroze ili s blagom fibrozom
3. Većina liječene djece imala je infekciju genotipom 1 HCV, a uspješnost njihovog liječenja kombinacijom pegiliranog interferona- $\alpha$  i ribavirina usporediva je s ishodom liječenja odraslih s istim genotipom virusa.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Franciscus A. Hcsp Fact Sheet. A Brief History of Hepatitis C.  
[http://hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets\\_pdf/Brief\\_History\\_HCV.pdf](http://hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/Brief_History_HCV.pdf) . Datum pristupa podacima lipanj 2015.
2. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, i sur. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* 2015;61(1):77–87.
3. El-Shabrawi MH, Kamal NM. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2013;19 :7880-8.
4. Dhawan VK. Medscape. Hepatitis C. <http://emedicine.medscape.com/article/177792-overview>. Datum pristupa podacima: lipanj 2015.
5. Durmaz O. Hepatitis c infection in childhood. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;3:294-6.
6. Kaić B, Čavlek-Vilibić T, Filipović Kurečić S, Blažić-Nemeth T, Novosel Pem I, Vučina Višekruna V i sur. Epidemiologija virusnih hepatitisa. *Acta med Croatica* 2013;4:273-9.
7. Jhaveri R. Diagnosis and Management of hepatitis c virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:983-5.
8. Kekez Jaklin A. Terapija virusnog hepatitisa u djece. *Acta Med Croatica* 2013;4: 303-9.
9. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA i sur. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescent. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:838-55.
10. Dragan Palmović, Mario Poljak. Hepatitis C virus. U: *Infektologija*. Urednici: Begovac J. i suradnici. Zagreb: Profil 2006 ;80:454-60
11. Rajko Ostojić, Irena Hrstić. Virusni hepatitis. U: *Interna medicina*. Urednici: Vrhovac B. i suradnici. Zagreb: Naklada Ljevak 2008;8:844-6.
12. Boris Vucelić. Virusni hepatitis. U: *Gastroenterologija i hepatologija*, 2.dio. Urednici: Vucelić B i suradnici. Zagreb: Medicinska naklada 2002;71:1160.



13. Vince A, Isčić-Bes J, Židovec Lepej S, Baća-Vrakela I, Bradarić N, Kurelac I i sur. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Croatia-a 10 year retrospective study of four geographic regions. *Coll Antropol.* 2006;30 (Suppl 2):139-43.
14. Porto AF, Tormey L, Lim JK. Management of chronic hepatitis C infection in children. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24:113-20.
15. Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2012 14;18:99-104.
16. Vince A, Hrستی I, Begovac J, Bradarić N, Cvrlje-Colić V, Duvnjak M i sur. Virusni hepatitis Hrvatska konsenzus konferencija 2013. *Acta Med Croatica* 2013;4:263-72.
17. Poljak M, Lepej Židovec S, Rode Đaković O. Novosti u serološkoj i molekularnoj dijagnostici hepatitisa B i C. *Acta Med Croatica* 2013;4:281-90.
18. Tillmann HL. Hepatitis C virus core antigen testing: role in diagnosis, disease monitoring and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20:6701-6.
19. Dhawan VK. Medscape. Hepatitis C Treatment & Management. <http://emedicine.medscape.com/article/177792-treatment> . Datum pristupa podatcima: lipanj 2015.
20. Bennett J N, Domachowske J. Medscape. Pediatric Hepatitis C Treatment & Management <http://emedicine.medscape.com/article/964761-treatment> . Datum pristupa podatcima : lipanj 2015.
21. Rosen I, Kori M, Eshach Adiv O, Yerushalmi B, Zion N, Shaoul R. Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis c. *World J Gastroenterol* 2013;19:1098-103.
22. Wilby KJ, Partovi N, Ford JA, Greanya E, Yoshida EM. Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2013 Feb 21;19:1098-103.
23. Medscape. Boceprevir Adverse Effects. <http://reference.medscape.com/drug/victrelis-boceprevir-999655#4> . Datum pristupa podatcima: lipanj 2015.

24. Medscape. Telaprevir Adverse Effects. <http://reference.medscape.com/drug/incivek-telaprevir-999658#4> . Datum pristupa podatcima: lipanj 2015.
25. Velmishi i sur. Treatment and follow up of children with chronic hepatitis C in Albania. *Virology Journal* 2015;9:17.
26. Abdel-Hady, Bunn SK, Sira J, Brown RM, Brundler MA, Davies P i sur. Chronic hepatitis C in children-review of natural history at a National Centre. *J Viral Hepat* 2011;18:e535-40.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Prikupiti podatke o glavnim rizičnim čimbenicima, kliničkom tijeku te rezultatima liječenja hepatitisa C u djece liječene na Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

**Materijali i metode:** U ovom radu prikazani su pedijatrijski bolesnici kojima je dijagnoza kroničnog hepatitisa C postavljena u dobi do 18 godina života na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. Retrospektivno su prikupljeni podaci o rizičnim čimbenicima za infekciju hepatitis C virusom, trajanju bolesti, genotipovima HCV, stupnju aktivnosti hepatitisa mjerene vrijednostima ALT, stupnju fibroze utvrđene biopsijom ili fibroskenom jetara, životnoj dobi prilikom uvođenja terapije pegiliranim interferonom- $\alpha$  i ribavirinom, te uspješnosti.

**Rezultati:** U ovom radu analizirano je 34 djece, 17 djevojčica i 16 dječaka, liječenih na Klinici za infektologiju KBC-a Split. Većina djece, 25/34 (73,5 %), bila je izložena bolničkom riziku dobivanja infekcije, najviše zbog primanja krvi i/ili krvnih pripravaka 15/25 (60%). Zamjetan je visoki udio djece, 10/15 (66%), koja su nakon 1992. godine bila izložena riziku od infekcije zbog primanja krvi i krvnih derivata. Najveća je zastupljenost djece s krvnim malignim bolestima i autoimunim bolestima. Većina prikazane djece, 21/31 (67%), inficirala se u životnoj dobi do 5 godina. U najvećem broju djece dijagnoza je postavljena unutar prvih 5 godina trajanja bolesti. U naših pacijenata, genotip 1 je premoćno najčešći genotip 21/31 (67%). Genotip 3 pronađen je u 5/31 (16%) djece, a kod 5/31 (16%) djece genotip je nepoznat. Velika većina ispitanika (8/11, 72%) nije imala fibrozu jetara ili je bila vrlo blaga. Velika većina pacijenata je imala trajno povišene vrijednosti ALT-a. Uspješnost liječenja prema genotipovima odgovarala je onoj u odraslih bolesnika.

**Zaključak:** Zaključak ovog rada je da je u većine ispitivane djece s kroničnim hepatitisom C primanje krvi i krvnih pripravaka najčešći rizični čimbenik i u razdoblju nakon uvođenja obveznog njihovog testiranja 1992. godine, dok je vertikalni prijenos s HCV pozitivne majke rijedak faktor rizika. U većine ispitivane djece kronični hepatitis C bio je blagog tijeka. Iako ih je većina imala trajno povišene vrijednosti ALT, nakon više od 10 godina trajanja bolesti većina ih je bila bez fibroze ili s blagom fibrozom. Većina liječene djece imala je infekciju genotipom 1 HCV, a uspješnost njihovog liječenja kombinacijom pegiliranog interferona- $\alpha$  i ribavirina usporediva je s ishodom liječenja odraslih s istim genotipom virusa. Relativno mali broj naših ispitanika utjecao je pouzdanost rezultata statističke obrade.

## **9. SUMMARY**

**Objectives:** Collect data on the main risk factors, clinical course and the results of treatment of hepatitis C in children treated at the Clinic for Infectious Diseases, University Hospital Split.

**Material and methods:** In this work, the pediatric patients in whom the diagnosis of chronic hepatitis C is established till the age of 18 years at the Clinic for Infectious Diseases, University Hospital Split are shown. We retrospectively collected data on risk factors for HCV infection, duration of disease, HCV genotype, degree of hepatitis activity measured values of ALT, the degree of fibrosis determined by biopsy or fibrosken liver, age at initiation of therapy with pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin, as well as the therapeutic success.

**Results:** data of the 34 children, 17 girls and 16 boys, treated at the Clinic for Infectious Diseases in Split were analysed. Majority of children, 25/34 (73.5%), were exposed to the risk of acquiring hospital infections, most frequently due to receiving blood and / or blood products which were found in 15/25 (60%) of them. A noticeable high percentage of children, 10/15 (66%), were exposed to risk of infection by receiving blood and blood products after 1992, and majority of them were children with blood malignancies and autoimmune diseases. Most of the children shown, 21/31 (67%), were infected by the age 5 years. In most children the diagnosis was established within the first 5 years of disease. In our patients, genotype 1 was the most common genotype in 21/31 (67%). Genotype 3 was found in 5/31 (16%) children, and in 5/31 (16%) of children is unknown genotype. The vast majority of examinees (8/11, 72%) were with mild or no liver fibrosis. The vast majority of patients had a permanently elevated ALT. The success of treatment according to the genotypes responded to that in adult patients.

**Conclusion:** The conclusion of this study is that the majority of examined children with chronic hepatitis C had receiving blood and blood products as the most common risk factor in the period after the introduction of their mandatory testing in 1992, while vertical transmission from HCV-infected mothers was rare risk factor. In the majority of the children clinical course of chronic hepatitis C was mild. Although most of them have permanently elevated ALT, after more than 10 years of disease most of them had no liver fibrosis or fibrosis was mild. Most of the treated children were infected with genotype 1 HCV, and the treatment success with combination of pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin was comparable with the therapeutic outcome in adults with the same genotype. Reliability of statistical results was affected by relatively small number of our examinees.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Ime i prezime:** Igor Begović

**Adresa:** Hercegovačka 38, Split

**Telefon:** +385-91-174-8137

**Elektronička pošta:** [igor-512@hotmail.com](mailto:igor-512@hotmail.com)

**Državljanstvo:** Republike Hrvatske

**Datum i mjesto rođenja:** 5.prosinca 1990. U Splitu, Republika Hrvatska

### **IZOBRAZBA:**

- 1997.- 2005. Osnovna škola Ravne Njive, Split
- 2005.- 2009. Zdravstvena škola Split, smjer Fizioterapeutski tehničar
- 2009.- 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

### **MATERINSKI JEZIK**

- Hrvatski jezik

### **OSTALI JEZICI**

- Engleski jezik-napredna razina

### **OSTALO**

- Član udruge Croomsic od 2010. godine
- Demonstrator na Katedri za anatomiju
- Sudionik na ISAABS kongresu 2013.godine u Splitu s 3 plakata pod vodstvom prof.dr.sc. Katarine Vilović
- Promotor u Salvus d.o.o. od 2013. godine



