

## REZULTATI LIJEČENJA 3D-TERAPIJOM I MODEL ELIMINACIJE INFEKCIJE HCV-om U REPUBLICI HRVATSKOJ

### RESULTS OF THE 3D TREATMENT AND MODEL OF ELIMINATION OF HCV INFECTION IN CROATIA

NEVEN PAPIĆ<sup>1</sup>, DAVORKA DUŠEK<sup>1,2</sup>, TATJANA NEMETH BLAŽIĆ<sup>3</sup>,  
IVAN KURELAC<sup>1</sup>, JURAJ KRZNARIĆ<sup>1</sup>, ADRIANA VINCE<sup>1,2</sup>

**Deskriptori:** Kronični hepatitis C – epidemiologija, farmakoterapija, komplikacije, prevencija i kontrola; Hepatitis C virus – genetika; Protuvirusni lijekovi – terapijska primjena; Anilidi – terapijska primjena; Karbamati – terapijska primjena; Makrociklički spojevi – terapijska primjena; Ribavirin – terapijska primjena; Ritonavir – terapijska primjena; Kombinacije lijekova; Ishod liječenja; Prevalencija; Teoretski modeli; Hrvatska – epidemiologija

**Sažetak.** Kronični hepatitis C (KHC) prepoznat je kao javnozdravstveni problem visokog prioriteta. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) postavila je globalni cilj sniženja smrtnosti za 65% i prevalencije za 90% do 2030. godine. Preduvjet za ostvarenje ovog cilja jest otkriće izravno djelujućih antivirusnih lijekova (DAA). Cilj je ovog rada prikazati prva iskustva u liječenju kroničnog hepatitisa C (KHC) trojnom kombinacijom antivirusnih lijekova ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (PrOD) uz dodatak ribavirina. Upotrebom matematičkog modela procijenjeni su prevalencija i broj komplikacija terminalne bolesti jetre ovisno o broju liječenih bolesnika do 2030. godine. Uključeno je 117 bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1 i genotipa 4 koji su liječeni terapijom PrOD ± RBV. Izlječenje je postignuto u 97% liječenih, bez znatnijih nuspojava i prekida terapije. Liječenjem 450 bolesnika na godinu postigao bi se cilj sniženja smrtnosti za 65%. Pojačanim probirom (*screeningom*) osoba s rizikom, udruženim epidemiološkim naporima za otkrivanje asimptomatskih bolesnika i njihovim pravodobnim uključivanjem u medicinsku skrb omogućilo bi se da Hrvatska bude među prvim zemljama koja može ostvariti ciljeve SZO-a u kontroli virusnih hepatitisa.

<sup>1</sup>Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb (dr. sc. Neven Papić, dr. med.; prof. dr. sc. Adriana Vince, dr. med.; Davorka Dušek, dr. med.; dr. sc. Ivan Kurelac, dr. med.; Juraj Krznarić, dr. med.),  
<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu (prof. dr. sc. Adriana Vince, dr. med.; Davorka Dušek, dr. med.),  
<sup>3</sup>Hrvatski zavod za javno zdravstvo (dr. sc. Tatjana Nemeth Blažić, dr. med.)

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. A. Vince, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Mirogojska 8, 10000 Zagreb, e-mail: [avince@bfm.hr](mailto:avince@bfm.hr)

Primljeno 7. prosinca 2017., prihvaćeno 18. svibnja 2018.

**Descriptors:** Hepatitis C, chronic – complications, drug therapy, epidemiology, prevention and control; Hepacivirus – genetics; Antiviral agents – therapeutic use; Anilides – therapeutic use; Carbamates – therapeutic use; Macrocytic compounds – therapeutic use; Ribavirin – therapeutic use; Ritonavir – therapeutic use; Drug combinations; Treatment outcome; Prevalence; Models, theoretical; Croatia – epidemiology

**Summary.** Chronic hepatitis C (CHC) has been recognized as a global health problem. World health organization (WHO) has set a goal to reduce new viral hepatitis infections by 90% and reducing deaths due to viral hepatitis by 65% by 2030. Achievement of this goal became possible by the discovery of direct acting antiviral agents (DAA). The aim of this paper is to describe the first Croatian experience in the treatment of CHC with the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (PrOD) ± ribavirin (RBV) combined therapy. Mathematical model was used to estimate the prevalence and number of complications depending on the number of treated patients annually. Overall, 117 patients with HCV genotype 1 and 4 infection were treated with PrOD±RBV. Sustained virological response was achieved in 97% of treated patients without significant side effects and therapy discontinuation. The goal of reducing deaths by 65% can be achieved if 450 patients are treated annually. With epidemiological effort in early diagnosis combined with timely treatment, Croatia can be among first countries that would achieve WHO goals in the control of chronic viral hepatitis.

Liječ Vjesn 2018;140:205–211

Hepatitis C je u 30 godina od otkrića prošao put od neizlječive bolesti do prototipa kronične virusne infekcije koja se brzo, jednostavno i sigurno može izliječiti. Istodobno, zbog svojeg klinički tihog tijeka kronični hepatitis C (KHC) vodeći je uzrok ciroze, hepatocelularnog karcinoma i transplantacije jetre, a smrtnost povezana s infekcijom HCV-om u porastu je.<sup>1–3</sup>

U Hrvatskoj je prevalencija u općoj populaciji 0,9%.<sup>4,5</sup> Međutim, prevalencija je znatno viša u rizičnim skupinama, a to su ponajprije intravenski korisnici droga u kojih je u Hrvatskoj utvrđena prevalencija i do 65%.<sup>6</sup> Incidencija novootkrivenih anti-HCV-pozitivnih osoba u Hrvatskoj, na temelju obvezatnih prijava zaraznih bolesti, tijekom devedesetih godina postupno je rasla; u razdoblju od 2000. do 2007. godine iznosila je oko 400 prijava na godinu, a nakon 2008. godine dolazi do postupnog pada broja prijave te se danas prijavljuje do 200 novootkrivenih anti-HCV-pozitivnih osoba na godinu.<sup>7</sup> Posljednjih godina primjećuju se novi trendovi u epidemiologiji kroničnog hepatitisa C: raste dob novootkrivenih bolesnika, povećava se udio bolesnika s uznapredovalim stadijima fibroze i ciroze te raste broj bolesnika s hepatocelularnim karcinomom. Od 2001. godine, kada je prijavljeno 110 slučajeva hepatocelularnog karcinoma, taj broj stabilno raste te 2011. godine iznosi 216 slučajeva, većinom u starijih od 60 godina. Premda se u Hrvatskoj u Registru za rak ne prati konkomitantna virusna infekcija, može se pretpostaviti da je znatan broj slučajeva uzrokovan kroničnim hepatitisom C.

Prepoznajući globalnu raširenost KHC-a, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) u svibnju 2016. godine predstavila je strategiju s vizijom eliminacije virusnih hepatitisa kao javnozdravstvenog problema do 2030. godine.<sup>8</sup> Postavljeni su konkretni ciljevi sniženja stope smrtnosti povezane s jetrenom bolešću za 65%, smanjenje broja novoinficiranih za 90% te dijagnostičiranje i uključivanje u skrb 90% svih inficiranih bolesnika.<sup>8</sup> Ostvarenje ovih ciljeva SZO temelji na jednom od najvećih uspjeha medicine posljednjih 10 godina, a to je otkriće učinkovitih izravno djelujućih antivirusnih lijekova (engl. *direct acting antivirals* – DAA), koji dovode do eliminacije infekcije HCV-om u 96 – 98% zaraženih.<sup>9</sup>

Europska medicinska agencija odobrila je 2015. godine primjenu kombinacije ombitasvira, paritaprevira busteriranog ritonavir i dasabuvira (PrOD) za liječenje infekcije HCV-om genotipa 1, i to na temelju registracijskih

studija u kojima je više od 95% liječenih bolesnika postiglo trajni virološki odgovor (engl. *sustained virological response* – SVR).<sup>10–14</sup> Ombitasvir inhibira funkciju proteina NS5A, paritaprevir proteaze NS3/4A, dasabuvir je nukleozidni inhibitor polimeraze NS5B, a ritonavir je inhibitor CYP3A. PrOD je i prva kombinacija DAA upotrijebljena u Republici Hrvatskoj za liječenje infekcije genotipova 1a, 1b i 4 u bolesnika s kompenziranom cirozom jetre (F4) i znatnim stadijem fibroze (F3).

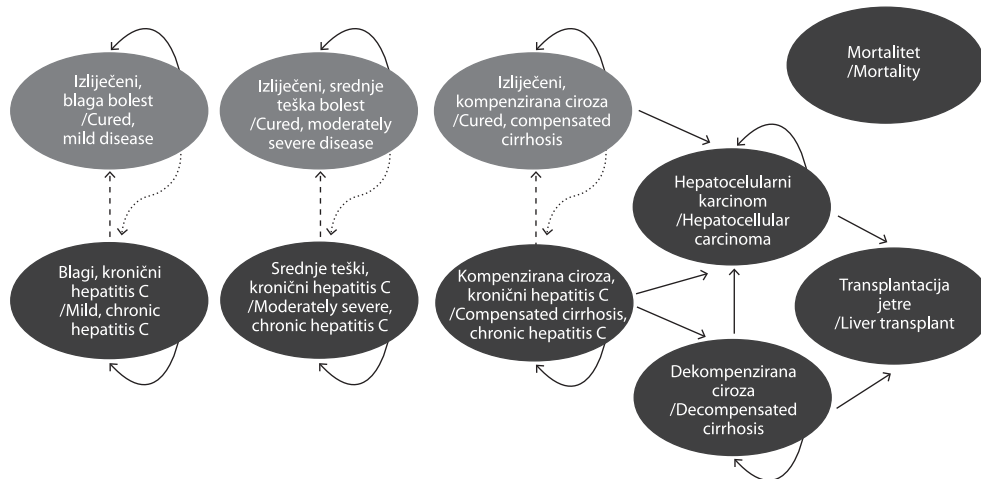
### Cilj rada

Cilj je ovog rada prikazati prva iskustva u liječenju kroničnog hepatitisa C kombiniranom terapijom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin (PrOD) u Hrvatskoj. Sekundarni je cilj modeliranje incidencije i prevalencije infekcije KHC-om g1 i g4 u Republici Hrvatskoj do 2030. godine s obzirom na broj bolesnika u godinu dana liječenih DAA-terapijom, a u skladu s ciljevima Strategije SZO-a.

### Ispitanici i metode

Radi analiziranja učinkovitosti i sigurnosti liječenja infekcije KHC-om g1 i g4 dizajnirana je retrospektivna, kohortna studija u koju su uključeni svi bolesnici liječeni kombinacijom ombitasvira, paritaprevira, ritonavira i dasabuvira, s ribavirinom ili bez njega, a prema preporukama Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje virusnih hepatitisa Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske.<sup>15</sup> Pacijenti s genotipom 1b bez ciroze ili s kompenziranom cirozom liječeni su kombinacijom PrOD 12 tjedana bez ribavirina. Pacijenti s genotipom 1a bez ciroze liječeni su ovom kombinacijom uz dodatak ribavirina 12 tjedana, a ako je bila prisutna ciroza, 24 tjedna. Bolesnici s infekcijom genotipa 4 bez ciroze liječeni su kombinacijom PrO + RBV tijekom 12 tjedana, a oni s cirozom jetre 24 tjedna.

U svih s bolesnika iz povijesti bolesti prikupljeni demografski podatci (dob, spol), epidemiološki (rizik od stjecanja infekcije), kao i podatci o tijeku bolesti (trajanje bolesti, prethodno liječenje, stadij fibroze, prethodne komplikacije) te odgovor na liječenje terapijom PrOD (trajanje liječenja, raniji prekid terapije). Primarni ishod bio je postizanje trajnoga virološkog odgovora (engl. *sustained virological response* – SVR), definiranog negativnim nalazom HCV RNK PCR 12 tjedana nakon završetka terapije. Sekundarni analizirani ishodi bili su nuspojave



Slika 1. Dijagram matematičkog modela za procjenu prevalencije kroničnog hepatitisa C u Hrvatskoj do 2030. godine

Figure 1. Flow chart of mathematical model used for prediction of the prevalence of chronic hepatitis C in Croatia by 2030

Tablica 1. Karakteristike bolesnika liječenih kombinacijom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin (PrOD) u Republici Hrvatskoj

Table 1. Baseline characteristics of patients treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin (PrOD) in Croatia

Varijable / Variable	
Dob / Age	54,3 ± 9,6 godina/years
Muški spol / Male sex	69 (58,9%)
Trajanje infekcije / Duration of infection	15 (8 – 21) godina/years
Prethodno liječenje interferonskom terapijom / Previous interferon treatment	91 (77,7%)
Neresponder / nonresponder	57 (62,6%)
Parcijalni responder / partial responder	6 (6,6%)
Relapser / relapse	23 (25,3%)
Stadij fibroze / Fibrosis stage	
F1	9 (7,7%)
F2	10 (8,5%)
F3	19 (16,2%)
F4	79 (67,6%)
Genotip HCV-a / HCV genotype	
1a	27 (23,1%)
1b	82 (70,1%)
netipabilni genotip 1 / untypeable genotype 1	4 (3,4%)
4	4 (3,4%)
Terapijski protokol / Therapy protocol	
PrOD 12 tjedana / 12 weeks	29 (24,8%)
PrOD + RBV 12 tjedana / 12 weeks	74 (63,2%)
PrOD + RBV 24 tjedna / 24 weeks	9 (7,7%)
PrO + RBV 12 tjedana / 12 weeks	2 (1,7%)
PrO + RBV 24 tjedna / 24 weeks	2 (1,7%)

Tablica 2. Ulazni podatci za modeliranje prevalencije kroničnog hepatitisa C u Republici Hrvatskoj do 2030. godine

Table 2. Baseline parameters for modeling of prevalence of chronic hepatitis C in Croatia by 2030

Ulazni parametar / Input parameter	
Procijenjeni broj viremičnih bolesnika s infekcijom HCV-om genotipova 1 i 4 / Estimated number of patients with genotype 1 and 4 HCV infection	13.896
Procijenjeni broj dijagnosticiranih bolesnika / Estimated number of diagnosed patients	19%
Prosječna dob bolesnika / Average age of patients	50 godina/years
Godišnja incidencija infekcije HCV-om / Annual incidence of HCV infection	161
Distribucija fibroze / Fibrosis distribution	
F0	14%
F1	14%
F2	42%
F3	20%
F4	10%
Godišnji rizik od tranzicije u viši stadij fibroze / Annual risk of fibrosis progression	
F0 – F1	0,117
F1 – F2	0,085
F2 – F3	0,120
F4 – F4	0,116
F4 – DCC	0,039
F4 – HCC	0,025
DCC – HCC	0,025
DCC – LT	0,500
SVR (F4) – HCC	0,006

za vrijeme terapije, preuranjeni prekid terapije i modifikacije doze lijekova. Istraživanje je provedeno prema etičkim principima Helsinške deklaracije, svi su ispitanici pristali na uključivanje u istraživanje i potpisali pristanak informiranog pacijenta.

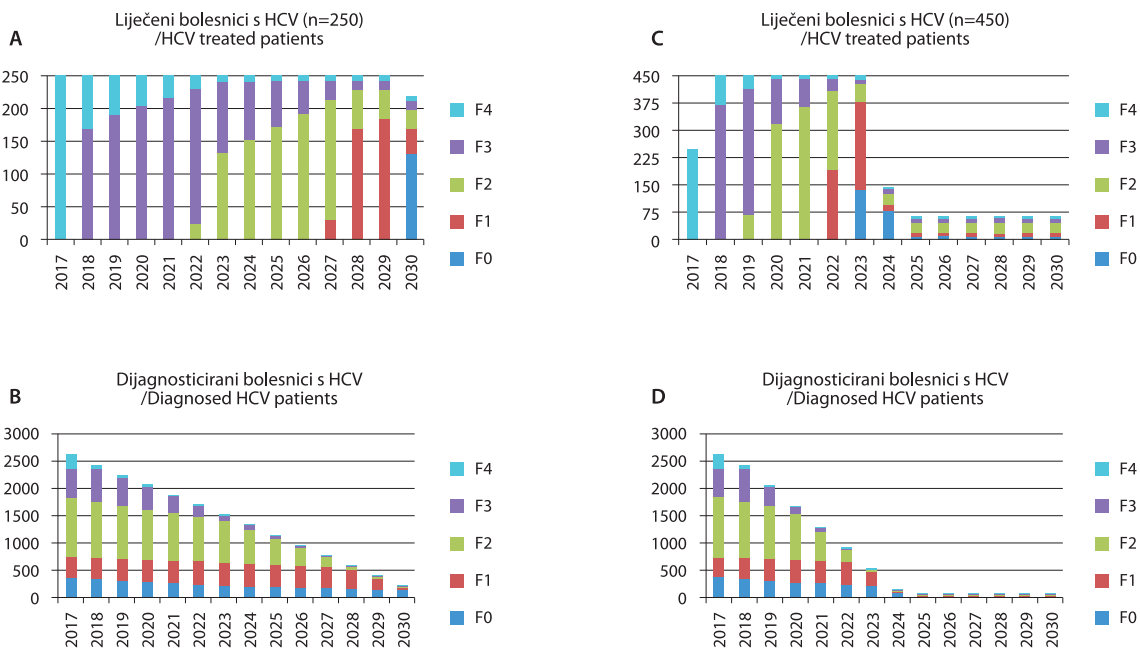
Da bismo analizirali učinak DAA-terapije na incidenciju i prevalenciju infekcije KHC-om g1 i g4 te kliničke i

ekonomske učinke na otkrivenu populaciju s KHC-om u Republici Hrvatskoj, upotrijebljen je sekvencijski, multikohortni, tranzicijski Markov model. Dijagram modela prikazan je na slici 1. Bolesnici ulaze u model u stadijima fibroze F0 – F4 prema podacima o distribuciji stadija fibroze Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ i publiciranim rezultatima istraživanja Polaris.<sup>4,16</sup> Ako se ne liječe, u bolesnika se razvijaju komplikacije i

Tablica 3. Procjena broja bolesnika s komplikacijama kroničnog hepatitisa C do 2030. godine ovisno o broju liječenih bolesnika na godinu

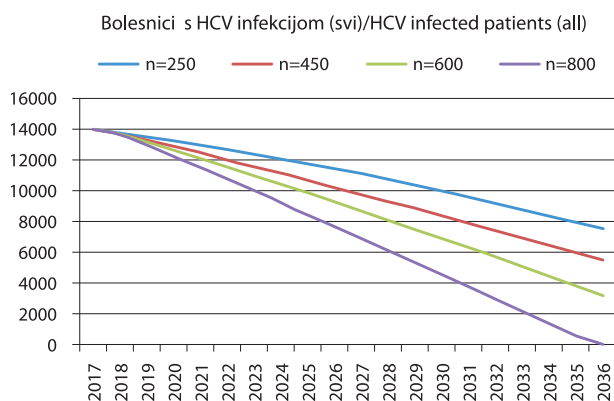
Table 3. Estimated number of patients with the complications of chronic hepatitis C by 2030 depending of the number of treated patients annually

Broj liječenih bolesnika na godinu / Number of treated patients annually	Dekompenzirana ciroza jetre / Decompensated cirrhosis	Terminalna faza jetrene bolesti / End stage liver diseases	Hepatocelularni karcinom / Hepatocellular carcinoma	Transplantacija jetre / Liver transplant	Smrt uzrokovana jetrenom bolešću / Liver related mortality
n = 250	2	40	32	7	29
n = 450	2	33	27	5	20
n = 600	2	32	25	5	19
n = 800	1	31	25	5	19



Slika 2. Broj liječenih i dijagnosticiranih bolesnika s kroničnim hepatitisom C razdijeljenih prema stadijima fibroze do 2030. godine ako se liječi 250 bolesnika na godinu (A i B) i 450 bolesnika na godinu (C i D)

Figure 2. Number of treated and diagnosed patients with chronic hepatitis C and their fibrosis stage by 2030 if 250 patients (A and B) and 450 patients (C and D) are treated annually



Slika 3. Procijenjeni broj viremičnih bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1 i genotipa 4 ovisno o broju liječenih bolesnika na godinu

Figure 3. Estimated number of patients with HCV genotype 1 and genotype 4 infections depending on the number of patients treated annually

mortalitet povezan s jetrenom bolesti prema godišnjim tranzicijskim stopama iz dostupnih literaturnih podataka.<sup>17</sup> Stope SVR12 za liječene bolesnike odgovaraju

rezultatima studija učinkovitosti lijekova.<sup>9-14</sup> Svake godine u model ulazi nova kohorta dijagnosticiranih KHC-a u stadijima fibroze F0 – F4. Ovisno o strategiji liječenja, bolesnici progrediraju u viši stadij fibroze, komplikacije bolesti (HCC ili dekompenzaciju) te izlaze iz modela zbog smrti uzrokovane jetrenom ili nejetrenom bolešću. Zdravstveni ishodi i troškovi liječenja prate se tijekom vremena i zbrajaju svake godine. Ovaj model rabi godišnje cikluse s početkom od 2016. do 2030. godine.

### Rezultati

Učinkovitost terapije PrOD pri liječenju bolesnika s infekcijom KHC-om genotipa 1 i genotipa 4 u Republici Hrvatskoj

Uključeno je 117 bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1 (113; 96,6%) i genotipa 4 (4; 3,4%) koji su liječeni terapijom PrOD ± RBV u periodu od siječnja 2016. do siječnja 2017. godine u 16 zdravstvenih centara u Republici Hrvatskoj. Srednja životna dob bolesnika bila je 54,3 ± 9,6 godina, u rasponu od 19 do 71 godine; 69 (58,9%) muškaraca i 49 (41,1%) žena. Podatak o trajanju



infekcije bio je poznat u 111 bolesnika, medijan od 15 godina s interkvartilnim rasponom (IQR) od 8 do 21 godine. Čak 91 bolesnik prethodno je liječen interferonskom terapijom, od čega 19 bolesnika konvencionalnim interferonom i ribavirinom, a 16 bolesnika primilo je dva ciklusa interferonske terapije (ponovljena je terapija pegiliranog interferona-alfa i ribavirina).

Od 91 bolesnika koji su liječeni terapijom baziranom na interferonu, njih 57 (62,6%) bili su neresponderi, 6 (6,6%) parcijalni responderi, 23 (25,3%) relapseri, a 5 bolesnika (5,3%) prekinulo je terapiju zbog nuspojava i komplikacija. Podatak o genotipizaciji IL28B bio je poznat za 68 bolesnika: 16 bolesnika bili su TT-homozigoti, 9 CC-homozigoti, a 43 CT-heterozigoti.

U svih bolesnika evaluiran je stadij fibroze upotrebom fibroelastografije (FibroScan®). Medijan fibroelastografije bio je 16,9 kPa, s interkvartilnim rasponom (engl. *interquartile range* – IQR) 14 – 23,6 kPa; 9 bolesnika (7,7%) imalo je F1, 10 (8,5%) F2, 19 (16,2%) F3, a 79 (67,6%) stadij fibroze F4. 27 bolesnika imalo je infekciju HCV-om genotipa 1, suptipa 1a, 82 su imala suptip 1b, a 4 infekciju netipabilnoga genotipa 1. Liječena su i 4 bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 4.

Svi su bolesnici liječeni kombinacijom antivirusnih lijekova koji izravno djeluju (DAA) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin ovisno o genotipu i suptipu HCV-a te stadiju fibroze jetre: PrOD 12 tjedana (29 bolesnika, 24,8%), PrOD + RBV 12 tjedana (74 bolesnika, 63,2%), PrOD + RBV 24 tjedna (9 bolesnika, 7,7%), PrO + RBV 12 tjedana (2 bolesnika, 1,7%), PrO + RBV 24 tjedna (2 bolesnika, 1,7%).

Na kraju terapije troje bolesnika imalo je detektabilnu viremiju HCV RNK, četvero bolesnika nije postiglo SVR12, uključujući jednog bolesnika koji je preminuo 9 dana nakon završetka terapije zbog politraume. Nije bilo smrtnih ishoda za vrijeme terapije niti preuranjenog prekida terapije zbog nuspojava. Za vrijeme terapije nuspojave su uočene u 24 bolesnika: umor u 9 bolesnika, glavobolja u 6, svrbež kože u 7, mučnina u 4, nesаница u 3, oteklina zglobova u 3, anemija u 3, oteklina zglobova u 2 bolesnika.

#### *Modeliranje prevalencije KHC-a u Republici Hrvatskoj ovisno o broju liječenih bolesnika na godinu do 2030. godine*

Prema globalnoj studiji Polaris, procjenjuje se da broj viremičnih bolesnika s HCV-om u Hrvatskoj u 2016. godini iznosi 26.555 (ukupne populacije od 4.190.669), što odgovara prevalenciji viremičnih osoba od 0,64%.<sup>16</sup> Prema dostupnim podacima, procjenjuje se da su 6194 bolesnika dijagnosticirana, a prethodno dostupnom terapijom izliječeno je njih 1980, što čini 4214 dijagnosticiranih, viremičnih bolesnika u skrbi zdravstvenog sustava 2016. godine.<sup>16</sup> Na godinu se dijagnosticira 149 novih slučajeva, dok je ukupni broj novozaraženih procijenjen na 298. Prema dostupnim podacima o razdiobi genotipa u Republici Hrvatskoj, genotip 1a čini 13,1%, genotip 1b 37,4%, netipabilni genotip 1 8,3% i genotip 4 3,4%.<sup>18,19</sup> Distribucija stadija fibroze u bolesnika u skrbi iznosi: F0 14%, F1 14%, F2 42%, F3 20%, F4 10%.

Modeliranje progresije jetrene bolesti u neliječenih bolesnika uključuje prije publicirane podatke godišnje tranzicije u viši stadij fibroze (F0 – F1 12%, F1 – F2 9%, F2 – F3 12%, F3 – F4 12%), rizik od dekompenzacije stadija

fibroze F4 4% te razvoj HCC-a u godinu dana u bolesnika s kompenziranom cirozom (CC) i dekompenziranom cirozom jetre (DCC) 3%.<sup>17</sup> Rezidualni rizik od razvoja HCC-a u bolesnika s postignutim SVR-om i fibrozom F4 procijenjen je na 1%.<sup>17</sup> Ulazni podatci za model prikazani su na tablici 2.

Upotrebom navedenih ulaznih parametara razvili smo nekoliko scenarija potrebnog broja liječenih osoba da bismo postigli ciljeve SZO-a u 65%-tnoj redukciji mortaliteta, 90%-tnoj redukciji novoinficiranih i 90%-tnoj dijagnostici do 2030. godine. Da bi se postigli navedeni ciljevi, potrebno je povećati broj liječenih i dijagnosticiranih bolesnika.

Prema navedenom modelu, ako bismo nastavili liječiti 250 bolesnika na godinu s prioritetom višeg stadija fibroze, u 2022. godini počeli bismo liječiti bolesnike s fibrozom F2, 2027. godine s fibrozom F1, a 2030. godine bolesnike sa stadijem fibroze F0. Prema ovom scenariju, broj dijagnosticiranih bolesnika smanjio bi se s 2621 2018. godine na 219 bolesnika 2030. godine. Međutim, ne povećala li se broj novotkrivenih bolesnika od 149 slučajeva na godinu, ukupni broj viremičnih bolesnika 2030. godine bio bi 9951. U istom razdoblju model predviđa 2 nove dekompenzacije jetrene bolesti, 40 bolesnika sa završnim stadijem jetrene bolesti (engl. *end stage liver disease* – ESLD), 32 s HCC-om, 6 transplantacija jetre te 24 smrtna ishoda povezana s jetrenom bolešću.

Povećanjem broja liječenih bolesnika na 450 u godinu od 2018. do 2030. godine, bolesnike sa stadijem fibroze F2 mogli bismo liječiti već 2019. godine, one s F1 2022., a sa stadijem F0 2023. godine. Broj bolesnika koji bi primali terapiju pao bi na manje od 150 bolesnika na godinu već 2024. godine, kao i broj bolesnika s dijagnosticiranim HCV-om. U usporedbi s liječenjem 250 bolesnika, liječenje 450 bolesnika na godinu smanjilo bi broj ESLD-a za 7, HCC-a za 5, transplantacija jetre za 1, a smrtnih ishoda povezanih s bolešću jetre za 4.

Cilj sniženja ukupne prevalencije infekcije HCV-om za 90%, s povećanjem broja liječenih kao preventivne mjere, možemo postići 2034. godine liječenjem i dijagnosticiranjem 800 bolesnika na godinu, a time bi se postigao i drugi cilj sniženja smrtnosti vezane uz jetrenu bolest za 65%.

#### **Rasprava**

Prikazani su prvi rezultati liječenja u Hrvatskoj izravno djelujućim antivirusnim lijekovima. Eliminacija infekcije HCV-om postignuta je u 97% liječenih osoba, što je očekivani rezultat, usporediv s objavljenim *real-life*-studijama.<sup>20,21</sup> Svi su bolesnici dobro podnijeli liječenje, nije bilo znatnih nuspojava niti prekida terapije. Usporedba s rezultatima Referentnog centra za virusne hepatitise (gdje je u „interferonskoj eri“ liječeno oko 600 bolesnika, sa stopom izlječenja od 56% za infekciju genotipa 1, ali uz modifikaciju terapije u 30% i pojavnost nuspojava u 70% liječenih) pokazuje da je primjena ovih lijekova revolucionarni pomak za bolesnike s kroničnom infekcijom HCV-om.<sup>22,23</sup>

Ovi rezultati potvrđuju uspješnost i jednostavnost liječenja kombinacijom lijekova koji izravno djeluju (PrOD) i istodobno omogućuju primjenu prediktivnih matematičkih modela za eradikaciju infekcije HCV-om u Hrvatskoj.

Osim individualne dobrobiti za svakog izliječenog bolesnika, ovaj je model važan za hrvatski javnozdravstveni sustav, jer prvi put predviđa kretanje broja zaraženih bolesnika i očekivani broj komplikacija te omogućuje planiranje liječenja i potrošnje u zdravstvenom sustavu tijekom sljedećih 10 godina.

Primijenjeni matematički model pokazao je da bi se uključivanjem u liječenje 450 bolesnika na godinu postiglo sniženje stope smrtnosti za 65%, što je najvažniji cilj pri ostvarenju vizije Svjetske zdravstvene organizacije. Zadrži li se princip prednosti liječenja u bolesnika s višim stadijima fibroze, liječenje većeg broja bolesnika omogućilo bi ranije započinjanje terapije kod bolesnika s nižim stadijima fibroze s konačnim ciljem da se bolesnici dijagnosticiraju i liječe u stadiju fibroze F0/1. Tako bi se znatno snizili, ako ne i nestali, rizik od komplikacija povezanih s cirozom jetre, incidencija hepatocelularnog karcinoma i potreba za transplantacijom. Da povećanje broja liječenih bolesnika na godinu može dovesti do sniženja incidencije infekcije HCV-om zbog smanjenja rezervoara infekcije i broja ljudi koji ju mogu prenijeti, pokazalo se nedavno na primjeru Nizozemske gdje je liječenje s DAA svih bolesnika bez ograničenja dovelo do sniženja incidencije KHC-a u MSM-populaciji za 52%.<sup>24</sup>

Međutim, kada bi broj otkrivenih slučajeva u Hrvatskoj ostao jednak, već od 2024. godine došlo bi do pada broja liječenih bolesnika na godinu, ali ne i znatnijeg sniženja prevalencije infekcije u zajednici. Budući da je trećina novootkrivenih bolesnika u stadijima uznapredovale fibroze (F3, F4), bez povećanja broja dijagnosticiranih ne možemo očekivati smanjenje komplikacija. Prema epidemiološkim predviđanjima, u Hrvatskoj postoji oko 20.000 HCV-pozitivnih bolesnika koji ne znaju da imaju infekciju HCV-om.<sup>7</sup>

Ograničenje ovog modela ponajprije proizlazi iz nedostatka podataka o karakteristikama dijagnosticiranih bolesnika u Hrvatskoj, raspodjeli stadija fibroze, kao i nepoznatog broja bolesnika koji su u zdravstvenoj skrbi premda do sada nisu liječeni. U nedostatku toga upotrijebljeni su podatci Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u čijoj je skrbi i najveći broj bolesnika s KHC-om u Republici Hrvatskoj. Ovaj je model dizajniran tako da uključuje samo bolesnike s infekcijom HCV-om genotipova 1 i 4, koja je i najčešća u Hrvatskoj, čime je isključena trećina populacije što je inficirana infekcijom HCV-om genotipa 3. Premda su projicirani podatci o kretanju zaraženih bolesnika ovisno o modeliranom broju liječenih u Markovu modelu ekstrapolacija iz postojećih ulaznih podataka o genotipovima 1 i 4, model pokazuje trendove kretanja KHC-a koji se mogu eksploatirati na ukupnu populaciju bolesnika sa svim genotipovima hepatitisa C. Potrebna su daljnja sustavna istraživanja prevalencije i incidencije radi opisa učinka i sadašnjih i budućih terapijskih mogućnosti.

Hrvatska kao mala zemlja s postojećom tradicijom dijagnosticiranja i liječenja zaraznih bolesti ima jedinstvenu priliku da odgovori na izazov Svjetske zdravstvene organizacije. Udruženim epidemiološkim naporima za otkrivanje asimptomatskih bolesnika i njihovim pravodobnim uključivanjem u medicinsku skrb prema prikazanom modelu omogućili bismo da Hrvatska bude među prvim zemljama koja može ostvariti ciljeve Svjetske zdravstvene organizacije u kontroli virusnih hepatitisa.

## Zahvale

U pripremi ovog rada sudjelovali su liječnici KB-a Merkur (prof. dr. sc. T. Filipec Kanižaj; prof. dr. sc. A. Mrzljak; dr. A. Jelić), KBC-a Zagreb (dr. D. Radić; prof. dr. sc. R. Ostojić), KBC-a Split (prof. dr. sc. B. Lukšić), KBC-a Sestre Milosrdnice (doc. dr. sc. L. Virović Jukić), KBC-a Rijeka (prof. dr. sc. D. Štimac; prof. dr. sc. S. Milić), KBC-a Osijek (prof. dr. sc. Lj. Perić; dr. D. Ladić), KB-a „Sv. Duh“ (dr. K. Luetić), Opće bolnice Zadar (prof. dr. sc. M. Morović; prof. dr. sc. B. Dželalija), Opće bolnice Virovitica (dr. D. Gladović), Opće bolnice Vinkovci (dr. J. Korda Polferov; dr. D. Pezerović), Opće bolnice Slavonski Brod (prim. N. Pandak; dr. B. Miklaušić; dr. I. Čabraja), Opće bolnice Pula (doc. I. Hrštić; dr. N. Komparić), Opće bolnice Požega (dr. Z. Andrić), Opće bolnice Koprivnica (dr. G. Kolaric Sviben), Opće bolnice Dubrovnik (prim. Lj. Betica Radić), Opće bolnice Čakovec (dr. T. Potočnik-Hunjadi).

Izradu ovog rada potpomogla je tvrtka AbbVie d. o. o. Hrvatska.

**Sukob interesa:** Izradu ovog rada potpomogla je tvrtka AbbVie d. o. o. Hrvatska koja nije sudjelovala niti utjecala na sadržaj, analizu i tumačenje podataka, a ni na pisanje ovoga rada. Autori ne prijavljuju sukob interesa.

## LITERATURA

1. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004. *Hepatology* 2008;48(1):137–45.
2. Deuffing-Burban S, Deltenre P, Buti M i sur. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012;143(4):974–85 e14.
3. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M i sur. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016;388(10049):1081–8.
4. Maaroufi A, Vince A, Himatt SM i sur. Historical epidemiology of hepatitis C virus in select countries-volume 4. *J Viral Hepat* 2017; 24(Suppl 2):8–24.
5. Vilbić-Cavlek T, Kucinar J, Kaic B i sur. Epidemiology of hepatitis C in Croatia in the European context. *World J Gastroenterol* 2015; 21(32):9476–93.
6. Handanagic S, Bozicevic I, Civljak M i sur. HIV and hepatitis C prevalence, and related risk behaviours among people who inject drugs in three cities in Croatia: Findings from respondent-driven sampling surveys. *Int J Drug Policy* 2016;32:57–63.
7. Kaic B, Vilbić-Cavlek T, Filipovic SK i sur. [Epidemiology of viral hepatitis]. *Acta Med Croatica* 2013;67(4):273–9.
8. WHO. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. 2016 [cited 2016]. Dostupno na: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/>. Pristupljeno: 14. 5. 2018.
9. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) – A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther* 2018;183: 118–26.
10. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E i sur. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370(17):1594–603.
11. Feld JJ, Moreno C, Trinh R i sur. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol* 2016;64 (2):301–7.
12. Poordad F, Hezode C, Trinh R i sur. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370(21):1973–82.
13. Welzel TM, Asselah T, Dumas EO i sur. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(7):494–500.
14. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T i sur. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370(17):1604–14.

15. *Zavod za virusni hepatitis KZIB*. Preporuke za liječenje hepatitisa C za 2016./2017. godinu Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje virusnih hepatitisa Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske 2016. Dostupno na: [http://www.bfm.hr/en\\_GB/page/preporuke-za-liječenje-hepatitisa](http://www.bfm.hr/en_GB/page/preporuke-za-liječenje-hepatitisa). Pristupljeno: 14. 5. 2018.
16. *CDA Foundation*. TC. Hepatitis C – Croatia. Lafayette, CO: CDA Foundation; 2017. Dostupno na: [http://polarisobservatory.org/polaris\\_view/hepC.htm](http://polarisobservatory.org/polaris_view/hepC.htm). Pristupljeno: 14. 5. 2018.
17. *Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD*. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48(2):418–31.
18. *Cavlek TV, Margan IG, Lepej SZ, Kolaric B, Vince A*. Seroprevalence, risk factors, and hepatitis C virus genotypes in groups with high-risk sexual behavior in Croatia. *J Med Virol* 2009;81(8):1348–53.
19. *Vince A, Iscic-Bes J, Lepej SZ 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.
20. *Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M i sur*. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(9):946–56.
21. *Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E i sur*. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. *J Viral Hepat* 2017;24(11):936–43.
22. *Kurelac I, Papić N, Sakoman S i sur*. Intravenous Drug Users Can Achieve a High Sustained Virological Response Rate: experience From Croatian Reference Center for Viral Hepatitis. *Hepat Mon* 2011;11(12):986–92.
23. *Papić N, Židovec Lepej SZ, Kurelac I i sur*. Treatment of chronic hepatitis C in Croatian war veterans: experiences from Croatian reference center for viral hepatitis. *Croat Med J* 2011;52(1):35–40.
24. *Boerekamps A, van der Berg G, Lauw F i sur*. Substantial decline in acute HCV infections among Dutch HIV+ MSM after DAA roll out. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2017). Seattle, Washington; 2017. Abstract 137LB.

