Primjena direktno djelujućih antivirusnih lijekova (DAA) u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C u Splitsko-dalmatinskoj županiji

Maras, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:499311

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Petra Maras

PRIMJENA DIREKTNO DJELUJUĆIH ANTIVIRUSNIH LIJEKOVA (DAA) U LIJEČENJU BOLESNIKA S KRONIČNIM HEPATITISOM C U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI

Diplomski rad

Akademska godina:

2019./2020.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Boris Lukšić, dr. med.

Split, srpanj 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Petra Maras

PRIMJENA DIREKTNO DJELUJUĆIH ANTIVIRUSNIH LIJEKOVA (DAA) U LIJEČENJU BOLESNIKA S KRONIČNIM HEPATITISOM C U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI

Diplomski rad

Akademska godina:

2019./2020.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Boris Lukšić, dr. med.

Split, srpanj 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1 Opis hepatitis C virusa 2

1.2. Putevi prijenosa hepatitis C virusa 3

1.3. Epidemiologija hepatitis C virusa u svijetu 4

1.4. Epidemiologija hepatitis C virusa u Hrvatskoj 7

1.5. Distribucija HCV genotipova u Splitsko-dalmatinskoj županiji 9

1.6. Patogeneza hepatitis C virusa 9

1.7. Klinička slika 10

1.7.1. Akutni hepatitis C 10

1.7.2. Kronični hepatitis C 11

1.7.3. Komplikacije kronične infekcije hepatitis C virusom 11

1.8. Dijagostika infekcije hepatitis C virusom 12

1.9. Razvoj terapije 14

1.10. Liječenje hepatitisa C danas 15

1.11. Prevencija 18

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 20

3. MATERIJALI I METODE 22

4. REZULTATI 24

5. RASPRAVA 32

6. ZAKLJUČCI 35

7. LITERATURA 37

8. SAŽETAK 44

9. SUMMARY 47

10. ŽIVOTOPIS 49

Hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili oslonac i pružali podršku tijekom školovanja. Posebno hvala mojim roditeljima i bratu na neizmjernom trudu, ljubavi, podršci, razumijevanju i strpljenju koje su mi pružili tijekom mog akademskog putovanja.

Zahvaljujem se mentoru, prof.dr.sc. Borisu Lukšiću, na stručnoj pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

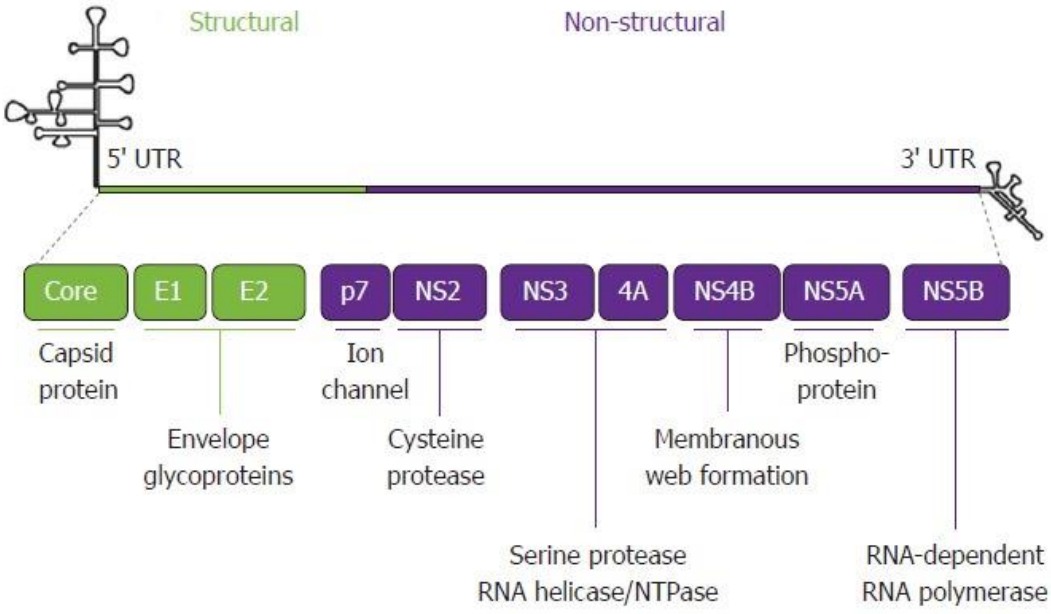
1. UVOD

Virusni hepatitis postao je veliki javnozdravstveni problem svjetskih razmjera. Nekoliko stotina milijuna ljudi zahvaćeno je ovom bolešću. Virusni hepatitis uzrok je značajnog morbiditeta i mortaliteta u svijetu (1). Najčešći uzročnici su A, B, C, D i E hepatitis virusi, dok je za hepatitis G virus nejasna patogenost za čovjeka (2). Svi virusi hepatitisa primarno napadaju jetru, ali razlikuju se prema strukturi, stabilnosti, načinu prijenosa, prevalenciji, onkogenosti i mogućnosti prijelaska u kroničnu bolest (3). U borbi protiv hepatitisa C vrlo je važno identificiranje i dijagnoza zbog što ranijeg uvođenja direktno djelujućih antivirusnih lijekova i postizanja trajnog virološkog odgovora.

1.1 Opis hepatitis C virusa

U prošlosti, istraživanja na čimpanzama ukazala su na postojanje non-A, non-B uzročnika hepatitisa. Kao glavni uzročnik izoliran je HCV (hepatitis C virus). Ovaj se virus nalazi u porodici *Flaviviridae*, u rodu *Hepacivirus.* Ima jednolančanu pozitivno usmjerenu RNA koja se nalazi unutar ovojnice. Virion je kuglast, veličine 60 nm. Virus je osjetljiv na kiselinu. Genom HCV-a sastoji se od 9,4 kb te kodira protein jezgre (C), dva glikoproteina ovojnice (E1 i E2) i nekoliko nestrukturnih proteina (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) (Slika 1). Razlikujemo 6 glavnih genotipova, koji se razlikuju 25-35% na razini nukleotida i više od 100 podtipova virusa, koji se međusobno razlikuju 15-25% (3). Razlikovanje podtipova je važno zbog epidemiološkog praćenja i zbog različitog odgovora na antivirusne lijekove (4).

HCV se umnožava pomoću virusne RNA-polimeraze. Zbog pogrešaka u prepisivanju koje virus ne može ispraviti, događaju se brojne mutacije. Tako nastaju mutanti istog virusa, tzv. kvazispecijesi. Kvazispecijesi se međusobno razlikuju u otprilike 10% genske sekvence (4). Mutacije omogućuju virusu izbjegavanje imunološkog odgovora domaćina, što rezultira pojavom kronične infekcije. HCV ima uzak krug domaćina – inficira samo ljude i čimpanze. U jetri inficira hepatocite, a stroma i bilijarni epitel nisu podložni infekciji (5).



Slika 1. Genom hepatitis C virusa (6).

1.2. Putevi prijenosa hepatitis C virusa

Hepatitis C virus prenosi se prvenstveno izravnim perkutanim izlaganjem krvi i krvnim derivatima. Najugroženija skupina danas su intravenski ovisnici. Osim ove rizične skupine, najviša stopa anti-HCV antitijela nađena je u hemofiličara liječenih prije 1985. godine te u primatelja transfuzije krvi prije 1992. godine. Ostale rizične skupine su kronični bolesnici na hemodijalizi, osobe koje sudjeluju u rizičnim seksualnim aktivnostima te zdravstveni radnici. Procjena vertikalnog prijenosa s majke na dijete je između 3 i 10%. Veća je vjerojatnost vertikalnog prijenosa kod majki koje imaju visoku koncentraciju virusa ili koinfekciju HIV-om. 2009. godine HCV-om je inficiran primatelj transplantata krvne žile donora pozitivnog na HCV (3,4). Kao ugrožene skupine spominju se i osobe lišene slobode zbog većeg postotka intravenskog ubrizgavanja droge i tetoviranja u toj populaciji u odnosu na opću populaciju, HIV-om inficirani pacijenti te alkoholičari zbog čestih ozljeda i potreba za transfuzijom, ali i intravenskog korištenja droge te promiskuitetnog seksualnog ponašanja (7).

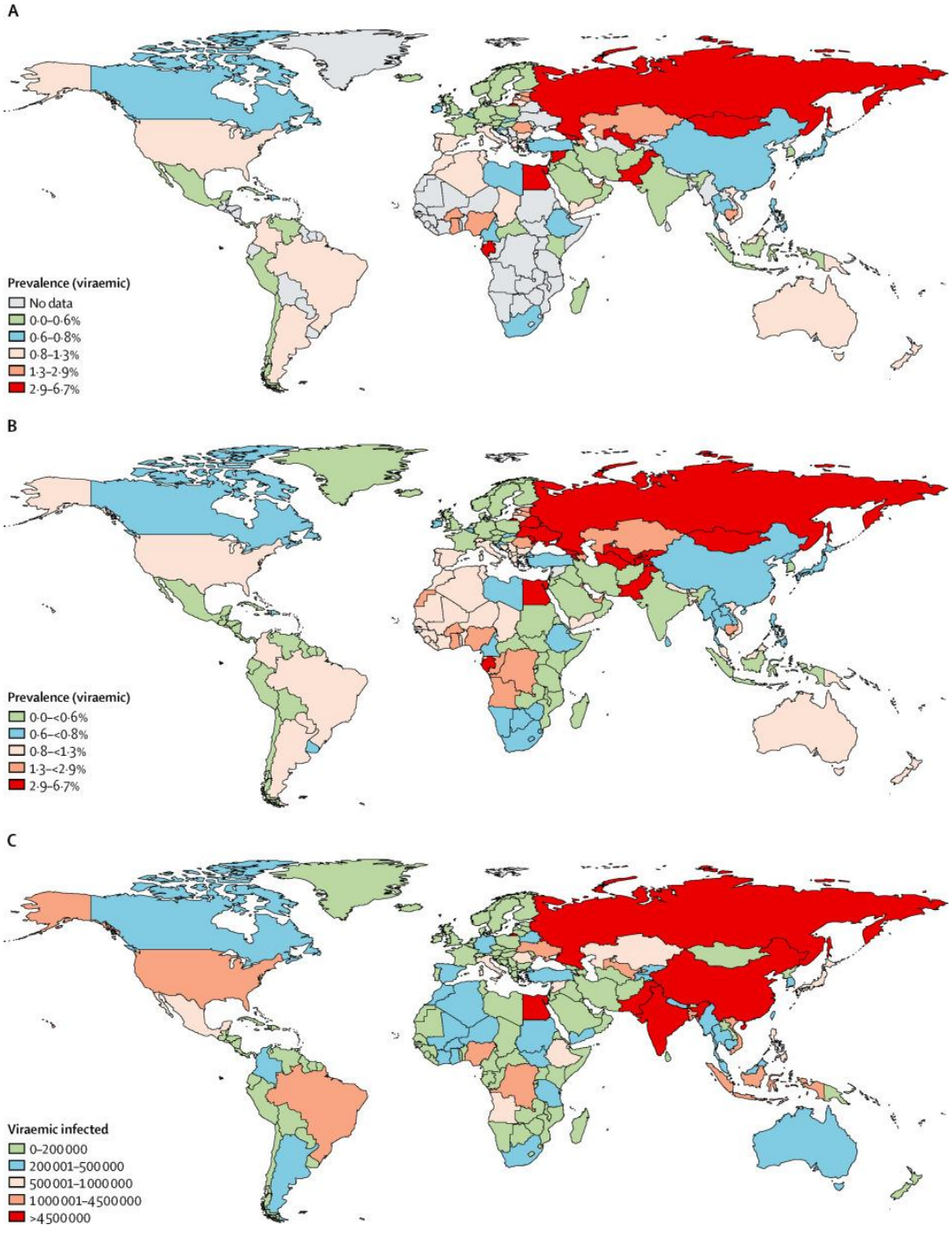
1.3. Epidemiologija hepatitis C virusa u svijetu

Hepatitis C predstavlja izazov za javno zdravstsvo na globalnoj razini. 2016. godine Svjetska zdravstvena organizacija objavila je ciljeve borbe protiv HCV infekcije do 2030. godine. Ciljevi uključuju "redukciju novih slučajeva hepatitisa C za 90%, redukciju smrti vezanih uz hepatitis C za 65%, liječenje 80% pacijenata sa kroničnom infekcijom hepatitisom C koji ispunjavaju uvjete za liječenje te dijagnosticiranje 90% svih pacijenata koji imaju kroničnu infekciju hepatitisom C" (8).

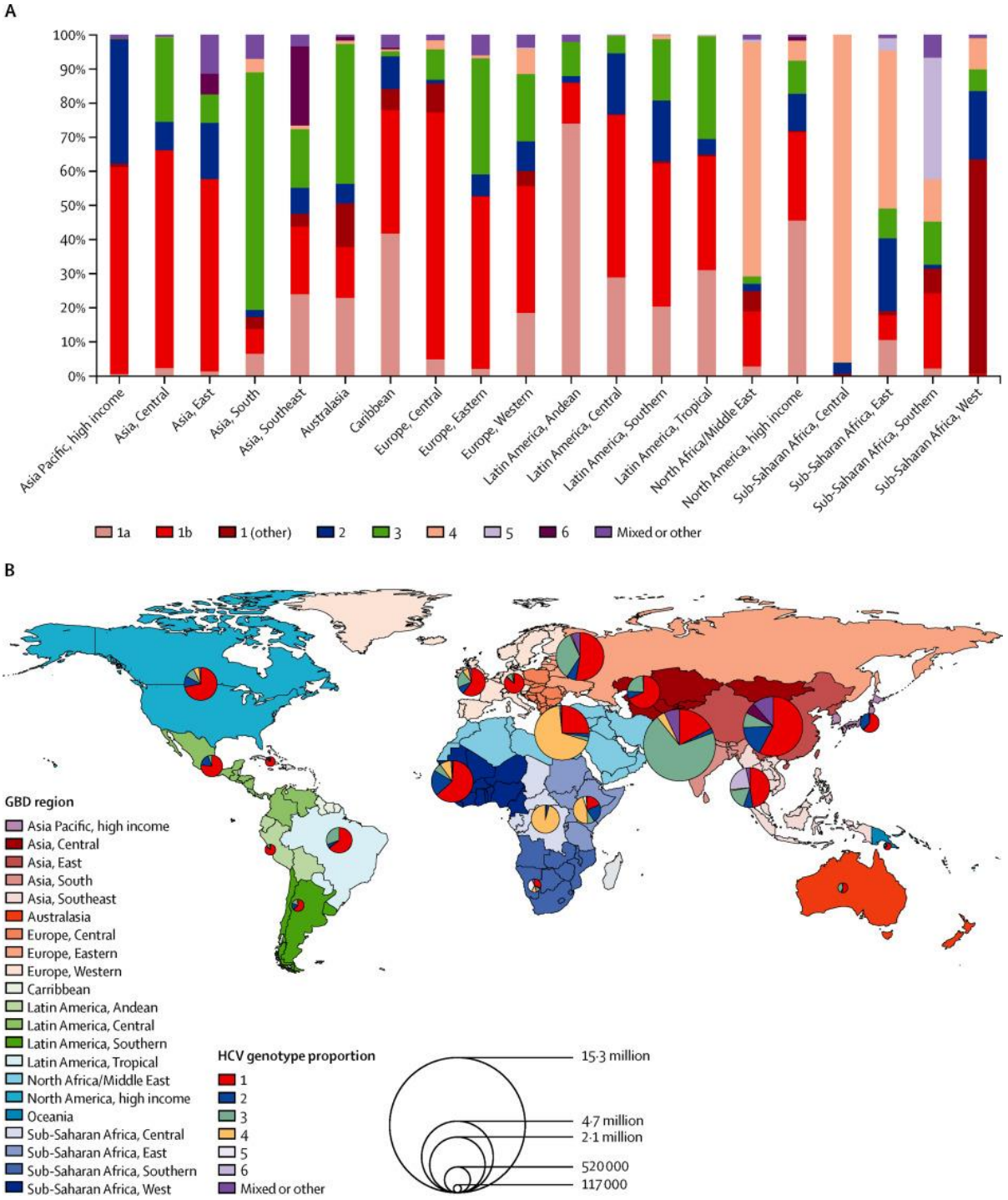
Procjenjuje se da je prevalencija hepatitis C virusa na svjetskoj razini 2015. godine bila 1.0%, odnosno viremija je detektirana u 71 milijuna ljudi (Slika 2). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, u 2015. godini zabilježeno je 1.75 milijuna novih slučajeva infekcije hepatitis C virusom, a glavni uzroci bili su intravensko korištenje droga te nepoštivanje sigurnosnih mjera pri izvođenju medicinskih zahvata. Prevalencija infekcije hepatitisom C veća je u osoba koje su inficirane HIV-om te je 2015. godine bilo 2.3 milijuna ljudi istodobno zaraženih HIV-om i HCV-om. (9). Ukupni broj HCV infekcija u svijetu je u padu od 2007. godine, iako postoje regije u kojima prevalencija raste. Uzrok tome je dolazak stranih radnika iz endemskih zemalja, porast broja intravenskih ovisnika te ijatrogene infekcije u nerazvijenim zemljama (10). Hepatitis C neravnomjerno je distribuiran po svijetu; najzahvaćenije su europska i istočna mediteranska regija. Unutar regija postoji velika varijabilnost između zemalja, ali i unutar zemalja (9). Zemlje s najvećom prevalencijom viremije HCV-a su Mongolija (6.4%), Egipat (6.3%), Uzbekistan (4,3%), Gruzija (4.2%), Pakistan (3.8%), Rusija (3.3%), Sirija (3.0%), Kazahstan (2,8%), Rumunjska (2.5%), Latvija (2.2%) i Estonija (1.4%). Prevalenciju oko 1% imaju Australija, Novi Zeland, Grčka, Izrael, Italija i Švicarska (10). Procjenjuje se da je 2016. godine od posljedica infekcije hepatitisom C umrlo 399 000 ljudi (11). U zemljama EU/EEA 2017. godine prijavljeno je 31 273 slučajeva HCV infekcije, uključujući akutne, kronične i "nepoznate". Zabilježen je pad prevalencije u odnosu na 2016. godinu za 9.8% (12). U europskoj regiji HCV-om je inficirano 14 milijuna ljudi, a godišnje od posljedica infekcije umre 112 500 ljudi (13).

Genotip 1 uzrokuje 44% svih infekcija hepatitisom C, te se najčešće nalazi u zemljama sa visokim i srednje visokim prihodima. Prati ga genotip 3 sa 25%, koji je najčešći u zemljama s nižim srednjim prihodima te genotip 4 sa 15%, najčešći u zemljama niskih

prihoda (Slika 3). Ovakva distribucija genotipa ističe potrebu za pan-genotipskom terapijom koja bi eliminirala HCV infekciju diljem svijeta (10).



Slika 2. HCV prevalencija 2015. godine (10).

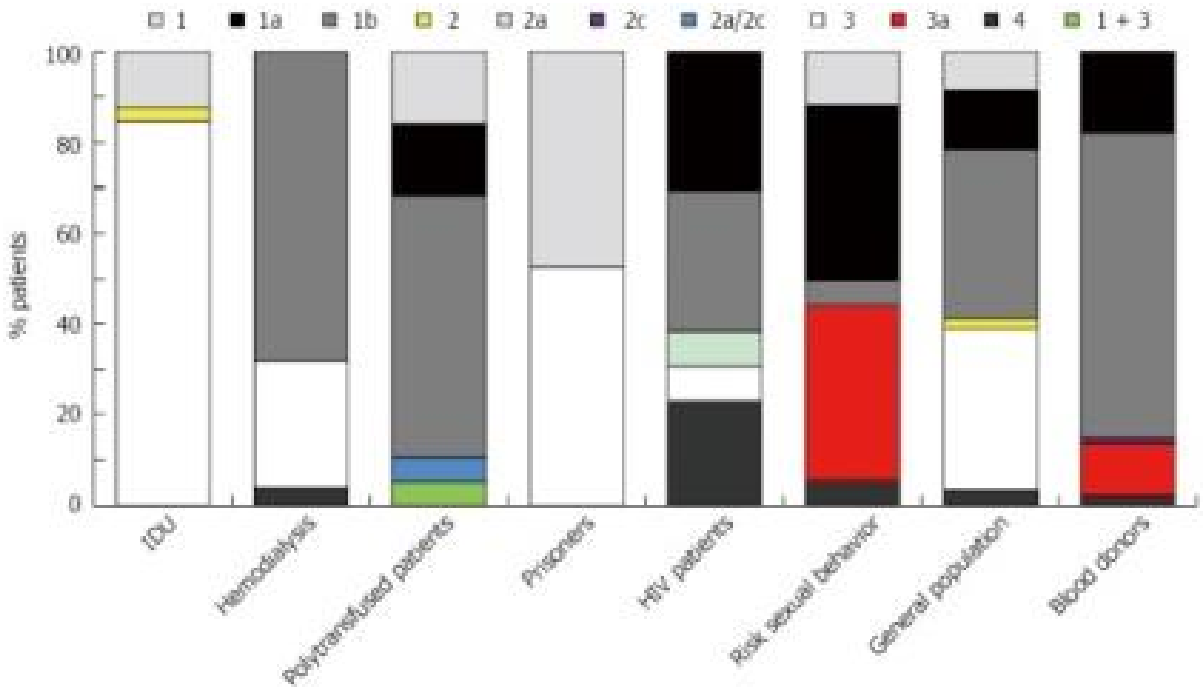


Slika 3. Distribucija genotipova HCV-a u svijetu (10).

1.4. Epidemiologija hepatitis C virusa u Hrvatskoj

Hrvatska je zemlja niske prevalencije infekcije hepatitis C virusom; ona iznosi 0.9%. Procjenjuje se da je u Hrvatskoj hepatitisom C kronično zaraženo 35000 – 45000 ljudi. Posljednjih desetljeća došlo je do promjene u epidemiološkoj slici: nakon uvođenja testiranja krvi i krvnih pripravaka na HCV 1992. godine, značajno se smanjila prevalencija infekcije hepatitis C virusom u pacijenata na hemodijalizi te pacijenata koji su primili više transfuzija krvi (7). U skupini intravenskih ovisnika do takvog pada nije došlo. Intravenski ovisnici i dalje predstavljaju najrizičniju skupinu s najvišom prevalencijom; oni čine od 29% do 65% inficiranih, ovisno o regiji u kojoj se nalaze (7,14-18). Ovisnici u dobnoj skupini između 40 i 49 godina imaju prevalenciju i do 100% (7,17). Također, HCV pozitivni ovisnici počeli su koristiti heroin u znatno ranijoj životnoj dobi i imaju dužu povijest korištenja od HCV negativnih ovisnika. Mlađi ovisnici su pod većim rizikom za infekciju jer su nepažljivi, podložni utjecaju drugih i nekritični prema drogi (7,15). Visoka prevalencija u Hrvatskoj nađena je i kod zatvorenika (8.3%-44%) (7,14,19,20) te je ona povezana s intravenskim korištenjem droge, tetoviranjem te promiskuitetnim seksualnim ponašanjem (7,19,20). Kod HIV-om zaraženih osoba seroprevalencija je također viša u odnosu na opću populaciju te iznosi 15% (7,21). HCV prevalencija visoka je i kod osoba koje stupaju u visokorizične seksualne odnose (4.6%) i viša je kod onih koji imaju povijest spolno prenosivih bolesti, poput HBV-a i gonoreje (7,22). Kod alkoholičara seroprevalencija iznosi 2.4% (7,23). Nižu prevalenciju u odnosu na opću populaciju nalazimo kod djece i adolescenata te ona iznosi 0.3% (7).

U općoj populaciji u Hrvatskoj najčešći su genotipovi 1 (60.4%-79.8%) i 3 (12.9%-47.9%) (7,24-26). Najčešći podtip je 1b (24). U populaciji intravenskih ovisnika najčešći je genotip 3 (7,24,25), dok su u zatvorskoj populaciji jednako zastupljeni genotip 1 i 3 (Slika 4) (7,25). U općoj populaciji nema razlike u prevalenciji između muškaraca (1.2%) i žena (0.7%) i između različitih dobnih skupina (0.7%-1.7%), iako je najveća prevalencija nađena u dobnoj skupini između 30 i 39 godina (7,27).



Slika 4. Distribucija genotipova po rizičnim skupinama u Hrvatskoj (7).

U retrospektivnom istraživanju koje su proveli Vince i sur. objavljenom 2018. godine analizirana je distribucija genotipova HCV-a u Hrvatskoj u periodu 2008. – 2015. godine. Od ukupno 3655 pacijenata, 50.6% ima genotip 1, a 37.3% ima genotip 3. Genotip 4 zastupljen je s 4.2%, a genotip 2 s 1.8%. Genotip 1 najzastupljeniji je u području sjeverozapadne/centralne i istočne Hrvatske (64.7% i 65.0%), a manja zastupljenost nalazi se na srednjem i južnom Jadranu (45.8%). Genotip 3 nalazimo u najvećem postotku u području srednjeg i južnog Jadrana, gdje čini 49.1%, dok je na istoku zemlje zastupljen sa samo 17.5%. Genotip 4 detektiran je u većem postotku u istočnoj Hrvatskoj (16.4%) nego u ostalim regijama (3.2-4.3%) (28).

1.5. Distribucija HCV genotipova u Splitsko-dalmatinskoj županiji

U Splitsko-dalmatinskoj županiji distribucija genotipova razlikuje se od ostatka zemlje. Dok je u ostalim regijama dominantan genotip 1, u srednjoj i južnoj Dalmaciji dominira genotip 3 sa 49.1% u odnosu na genotip 1 sa 45.8%. U ovoj regiji genotip 4 zastupljen je s 4.0%, a genotip 2 s 1.1%. Istraživanja su pokazala da u srednjedalmatinskoj regiji dominiraju podtipovi 3a i 1b (28).

1.6. Patogeneza hepatitis C virusa

Zahvaljujući hepatotropizmu, hepatitis C virus nakon ulaska u krvotok dolazi do jetre te se nalazi u citoplazmi hepatocita. U raznim studijama dokazano je da HCV inficira otprilike 10% hepatocita domaćina (29). Virus C hepatitisa može se naći i u mononuklearnim stanicama periferne krvi; zbog toga je moguća reaktivacija infekcije nakon prestanka liječenja. Pretpostavlja se da jetreno oštećenje nastaje zbog citopatskog učinka virusnih proteina i imunosnih mehanizama posredovanih citotoksičnim limfocitima i citokinima (4).

Pri ulasku u hepatocite i limfocite na njihove CD81 receptore vežu se E1 i E2 proteini hepatitis C virusa. Potom virus ulazi u stanicu domaćina procesom endocitoze. U citoplazmi hepatocita i limfocita dolazi do translacije mRNA HCV-a, replikacije RNA te pakiranja i transporta novih virusnih čestica do površine stanice domaćina. Nakon toga dolazi do diseminacije novih virusnih čestica i ponavljanja ciklusa. Stopa replikacije je visoka; dnevno nastane 1×10^{12} viriona. Kao protuteža stvaranju novih virusnih čestica, dolazi do apoptoze zaraženih jetrenih stanica. Eksperimentalna istraživanja pokazala su da apoptozu reguliraju NS3 te NS5 proteini virusa C hepatitisa (29).

Infekcija HCV-om uzrokuje odgovor urođene i stečene imunosti. Nakon prepoznavanja RNK HCV-a putem TLR (toll-like receptora), zbog reakcije stanica urođene imunosti dolazi do aktivacije raznih citokina, poput interferona, koji inhibiraju replikaciju virusa. Stečeni imunološki odgovor reagira uništavanjem virusnih čestica i zaraženih stanica. Zbog ekspresije hipervarijabilne regije NS1/E2 na površini virusne čestice, B limfociti proizvode anti-HCV protutijela. Ova se protutijela mogu detektirati između 7. i 31. tjedna od primoinfekcije (29).

Zbog sposobnosti stvaranja kvazispecijesa, hepatitis C virus izbjegava humoralnom odgovoru te se smatra da je stanična imunost ključna u eliminaciji virusa. CD8+ T limfociti djeluju na dva načina: potiču apoptozu zaraženih hepatocita i stvaranjem γ–interferona zaustavljaju replikaciju virusnog genoma (29).

Razni citokini koji nastaju imunološkim odgovorom (primjerice TNF-α, IL-2, IL-6, IL-8), sudjelujući u obrani od virusa potiču upalu i smrt hepatocita, a kasnije i steatozu i fibrozu (29). U kroničnoj infekciji svakog pojedinca, progresiju upale i fibroze određuju brojni genetski i okolišni čimbenici, od kojih su najvažniji dob, spol, rasa i konzumacija alkohola (30).

1.7. Klinička slika

Inkubacija hepatitis C virusa traje 6-10 tjedana. Akutne infekcije većinom su asimptomatske, odnosno jedna četvrtina akutno zaraženih imat će simptome (5). Imunosni odgovor razvija se sporo i relativno je slab, što govori u prilog učinkovitosti mehanizama izbjegavanja imunološkog odgovora hepatitis C virusa (3). Od svih akutno zaraženih, samo 15-45% pacijenata 6 mjeseci nakon akutne infekcije ima negativne serološke markere na HCV, odnosno serološki pozitivno ostane 55-85% pacijenata, koji onda mogu razviti kroničnu infekciju hepatitis C virusom. Rizik razvoja ciroze za ove pacijente je između 15% i 30% u sljedećih 20 godina njihovog života (11), a od pacijenata sa cirozom godišnje će 1-5% oboljeti od hepatocelularnog karcinoma ili umrijeti zbog terminalne jetrene bolesti (4).

1.7.1. Akutni hepatitis C

Akutne infekcije hepatitis C virusom većinom prolaze neprimjećeno. Oko 20% bolesnika ima nespecifične simptome koji uključuju umor, mučninu, bol u gornjem desnom kvadrantu abdomena, vrućicu, gubitak apetita, tamni urin i svijetlu stolicu te bolove u zglobovima i žuticu (11). HCV-RNA u krvi bolesnika može se detektirati 10-14 dana nakon infekcije, dok se anti-HCV antitijela javljaju otprilike 8 tjedana nakon infekcije. Vjerojatnost eliminacije virusa ovisi o dobi, spolu, veličini inokuluma virusnih čestica te genetičkim

faktorima. Akutna infekcija traje između 2 i 12 tjedana. Izlječenje nakon akutne faze češće je kod žena, djece te pripadnika bijele rase (31,32). Akutni hepatitis najčešće asimptomatski prelazi u kronični hepatitis (4).

1.7.2. Kronični hepatitis C

Kroz 6 mjeseci od primoinfekcije, u 20% pacijenata dolazi do nestanka HCV-RNA iz krvi i potpunog oporavka. Nestanak infekcije mora se potvrditi PCR-om (lančanom reakcijom polimeraze) (31).

Kronični hepatitis C javlja se u nekoliko kliničkih slika. Prvi je oblik kronični hepatitis s normalnim vrijednostima ALT-a, koji se obično slučajno otkrije i blažeg je tijeka. Drugi oblik je blagi hepatitis s blagim ili fluktuirajućim povišenjem ALT-a, u kojeg spada oko 50% pacijenata s kroničnim C hepatitisom. Kod njih je rizik razvoja ciroze nizak (4,31,33). Zadnji oblik bolesti je umjereni i teški kronični C hepatitis. Pacijenti iz ove skupine imaju fibrozu, a ponekad i cirozu jetre (4,31).

Postoji veliki broj izvanjetrenih bolesti povezanih s hepatitis C virusom. Jedna od tih bolesti je miješana krioglobulinemija. Povezanost ove bolesti i HCV-a potvrđena je nalazom HCV-RNA u krioprecipitatima te nalazom HCV-RNA u krvi 90% bolesnika s miješanom krioglobulinemijom. U kliničkoj slici javljaju se slabost, artralgija, purpura, vaskulitis i glomerulonefritis (4,31,34). U 30-60% bolesnika s kroničnom infekcijom hepatitis C virusom javlja se *sicca sindrom* (4,31). Od ostalih izvanjetrenih bolesti spominju se glomerulonefritis, kožna oboljenja (pruritus, lichen planus, erythema nodosum, erythema multiforme, granuloma annulare i dr.) te limfoplazmocitni limfom i autoimuna trombocitopenična purpura (4,31).

1.7.3. Komplikacije kronične infekcije hepatitis C virusom

Kronični hepatitis C može dugo vremena perzistirati bez simptoma. Zbog patogeneze infekcije hepatitisom C, nakon dugo vremena mogu se javiti znakovi i simptomi razvoja ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma (31). Postoje razni rizični čimbenici koji, udruženi s infekcijom HCV-om, uzrokuju brži i češći razvoj komplikacija. To su muški spol, starija dob, pretilost, popratna infekcija HIV-om i HBV-om te prekomjerna konzumacija alkohola (35-

39). Ove čimbenike potrebno je poznavati i na njih djelovati sa ciljem smanjenja komplikacija kronične infekcije hepatitis C virusom (35).

Tijekom vremena hepatociti odumiru zbog kronične infekcije, upale i imunološkog odgovora. Na njihovom mjestu nastaje fibroza, odnosno ožiljno tkivo. Smanjuje se količina funkcionalnog jetrenog tkiva do uznapredovale faze, odnosno ciroze. Razvojem ciroze u određenom trenutku doći će do dekompenzacije, što rezultira pojavom žutice, portalne hipertenzije, ascitesa, krvarenja iz varikoziteta jednjaka i hepatalne encefalopatije (4,31).

Kod bolesnika kronično infiranih hepatitis C virusom hepatocelularni karcinom (HCC) druga je komplikacija važna spomena. HCC je peti po učestalosti zloćudni tumor u svijetu. Najveći rizik za razvoj hepatocelularnog karcinoma imaju bolesnici sa cirozom koji imaju kronični hepatitis C. U 20-75% slučajeva HCC-s potvrđena je HCV kronična infekcija (31). Istraživanja su pokazala da je disregulacija mikroRNA ključ u nastanku hepatocelularnog karcinoma (40). Kod pacijenata sa HCC-om postoji negativna regulacija genske ekspresije let-7-a1, miR-143 i miR-145 mikroRNA, što se ne nalazi kod HCV pozitivnih pacijenata s cirozom jetre, a bez razvijenog HCC-a. Ovi rezultati otvaraju mogućnost korištenja navedenih mikroRNA kao biomarkera u dijagnozi hepatocelularnog karcinoma (41).

Bolesnici s terminalnom bolesti uzrokovanom kroničnom infekcijom hepatitis C virusom najčešći su kandidati za transplantaciju jetre (4,31).

1.8. Dijagostika infekcije hepatitis C virusom

Zbog velikog javnozdravstvenog problema kojeg uzrokuje HCV širom svijeta, testiranje i dijagnoza vrlo su važni zbog prevencije i uvođenja terapije. Testirati bi trebalo pripadnike rizičnih skupina.

Za dijagnozu infekcije hepatitis C virusom koriste se serološki testovi. Postoje imunoenzimski testovi koji otkrivaju protutijela na HCV, međutim, osoba koja je anti-HCV pozitivna može imati akutnu, kroničnu ili preboljelu HCV infekciju. U 50-70% slučajeva pri pojavi simptoma anti-HCV protutijela se mogu detektirati. U ostalim slučajevima javljaju se 3-6 tjedana kasnije. Dostupni su i testovi temeljeni na otkrivanju nukleinskih kiselina (NAT-

nucleic acid testing), primjerice PCR. Ovi testovi otkrivaju cirkulirajuću RNA HCV-a, a korisni su u genotipizaciji HCV-a te u praćenju bolesnika na antivirusnoj terapiji (3).

RDTs (rapid diagnostic tests) su brzi dijagnostički testovi koji daju rezultate unutar 30 minuta. Koriste većinom kapilarnu krv. Zbog brzine i jednostavnosti korištenja pogodni su za situacije u kojima se konvencionalni laboratorijski testovi ne mogu koristiti (42).

Svjetska zdravstvena organizacija 2017. godine izdala je preporuke za testiranje HCV infekcije. Za potvrdu infekcije HCV-om, koristi se RDT ili laboratorijski imunoesej (enzimski imunoesej, kemiluminiscencijski imunoesej ili elektrokemiluminiscencijski imunoesej). Provodi se jedan test kojim se dokazuju anti-HCV protutijela. Ako je taj test reaktivan, provodi se kvalitativno ili kvantitativno testiranje nukleinske kiseline (NAT). Alternativa ovom testu je test koji otkriva HCV core (p22) antigen. NAT za kvalitativnu ili kvantitativnu detekciju HCV RNA koristi se za dokazivanje trajnog virološkog odgovora (SVR - sustained virological response) nakon 12 ili 24 tjedana terapije (42).

Uzorak suhe kapi krvi (DBS - dried blood spot) u serološkom testiranju koristi se u slučaju nemogućnosti uzimanja uzorka venske krvi, nedostupnosti brzih dijagnostičkih testova te kod pacijenata kojima je teško izvesti flebotomiju (npr. intravenski ovisnici). DBS se može koristiti kao alternativa i u detekciji viremije (HCV RNA), u slučaju nemogućnosti provođenja testiranja nukleinske kiseline (NAT) zbog udaljenosti laboratorija ili kod pacijenata kojima je teško izvesti flebotomiju (42).

U skrbi o HCV inficiranim pacijentima bitno je pratiti razvoj njihove kronične bolesti. Prioritet u dobivanju terapije imaju pacijenti sa cirozom jer su oni pod rizikom razvoja hepatocelularnog karcinoma i smrti zbog zatajenja jetre. Zlatni standard za dijagnozu ciroze jetre je biopsija. Biopsija se ne koristi često zbog visoke cijene, rizika od komplikacija, nelagode za pacijenta i potrebe za specijalističkom interpretacijom nalaza. Danas su dostupni neinvazivni testovi za procjenu stadija fibroze jetre, poput serumskih testova. Neki od serumskih testova su omjer aminotransferaza i trombocita (APRI – AST to Platelet Ratio Index), FIB-4 ocjena koja u obzir uzima ALT, AST i broj trombocita te FibroTest koji se temelji na mjerenju haptoglobina kao markera fibroze (43).

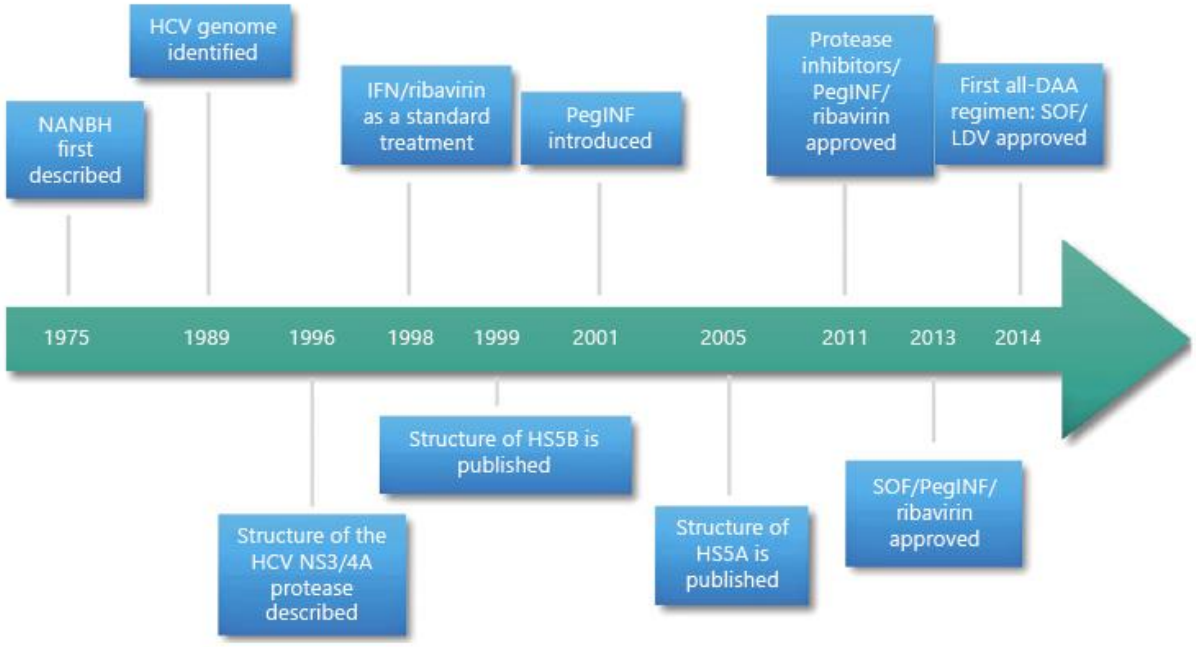
U novije vrijeme razvijeni su testovi koji na temelju ultrazvuka procjenjuju elastičnost jetre te stupanj ciroze i fibroze (43). FibroScan® je uređaj koji utvrđuje stupanj fibroze jetre

elastografijom, odnosno mjeri brzinu pomicanja ultrazvučnog vala. Iz ultrazvučne probe šalje val frekvencije 50 MHz. Ultrazvučna proba mjeri brzinu pomicanja vala dok on prolazi kroz jetru te dobivenu vrijednost preračunava u mjeru elastičnosti jetre, koja se izražava u kilopaskalima (kPa). Nažalost, ovaj test nije primjenjiv kod svih pacijenata. U pretilih pacijenata i pacijenata s ascitesom test se često ne može izvesti, a rezultati testa su nepouzdani (44).

1.9. Razvoj terapije

1989. godine istraživači su klonirali i sekvencionirali non-A non-B hepatitis virusni genom i nazvali ga hepatitis C virus.

U početku je HCV liječen interferonom α2b (IFN-α2b). Zbog čestih relapsa i nuspojava, bilo je potrebno pronaći novi lijek. Početkom 1990-ih godina uvedena je monoterapija ribavirinom. Za vrijeme terapije razine ALT-a naglo su padale, međutim, prestankom terapije vraćale su se na vrijednosti zabilježene prije liječenja. Zbog toga su provedena istraživanja u kojima su ispitanici dobivali monoterapiju interferonom α (INF-α) ili kombinaciju INF-α i ribavirina. Kombinirana terapija rezultirala je višim SVR-om i nestankom HCV-RNA iz krvi oboljelih. Zbog tih je rezultata kombinacija INF-α i ribavirina 1999. godine uvedena kao standardna terapija hepatitis C infekcije. Lijekovi su primjenjivani tri puta tjedno. Loša strana ove terapije bila je brza eliminacija lijeka iz organizma oboljelih. Kako bi se održala trajna razina lijeka razvijen je pegilirani interferon α2b (PegINF-α2b). Sljedećih 10 godina standardna terapija bila je kombinacija ribavirina i PegINF-α2b. Nova istraživanja i bolje razumijevanje hepatitis C virusa dovela su do razvoja direktno djelujućih antivirusnih lijekova (DAA – direct antiviral agents) (Slika 5) (45).



Slika 5. Povijesni razvoj terapije protiv HCV infekcije (45).

1.10. Liječenje hepatitisa C danas

Revolucija u liječenju kroničnog hepatitisa C dogodila se uvođenjem direktno djelujućih antivirusnih lijekova (DAA). Direktno djelujuće antivirusne lijekove dijelimo u 4 skupine. To su inhibitori NS3/4A proteaza (PIs), NS5A inhibitori, nukleotidni NS5B inhibitori i nenukleozidni NS5B inhibitori (46). Liječenje različitim kombinacijama DAA lijekova sa ili bez ribavirina rezultira SVR-om od 95% (47).

Inhibitori proteaza su lijekovi koji inhibiraju replikaciju virusnog genoma. Dijele se u dvije generacije. Prvoj generaciji pripadaju boceprevir i telaprevir. Ovi se lijekovi više ne koriste; zamijenjeni su drugom generacijom lijekova (48), odnosno simeprevirom, paritaprevirom, grazoprevirom, glecaprevirom i voxilaprevirom (6). Oni su visokopotentni DAA lijekovi, ali ne djeluju na sve genotipove HCV-a te postoji mogućnost rezistencije na ove lijekove (6).

NS5A inhibitori zaustavljaju hiperfosforilaciju NS5A proteina, što je bitno za replikaciju HCV-RNA. Ovoj skupini pripadaju ledipasvir, ombitasvir, daclatasvir, elbasvir, velpatasvir i pibrentasvir. NS5A inhibitori imaju multigenetičko djelovanje (6).

Nukleotidni NS5B inhibitori djeluju na aktivnom mjestu virusne NS5B RNA-polimeraze, inkorporiraju se u nove RNA molekule i uzrokuju prekid lanca. Oni su pangenotipski lijekovi s jakom obranom od rezistencije. Ovoj skupini pripada sofosbuvir (6).

Nenukleozidni NS5B inhibitori moraju se aktivirati staničnom kinazom tri puta te nakon toga djeluju na različita alosterička mjesta i posljedično uzrokuju prekid lanca HCV-RNA. Ova skupina ima ograničeni opseg djelovanja i moguća je rezistencija. Predstavnik ove skupine je dasabuvir (6).

U liječenju kroničnig hepatitisa C koriste se različite kombinacije direktno djelujućih antivirusnih lijekova, što je prikazano u tablici 1.

Tablica 1. Zaštićena i generička imena lijekova, njihove kombinacije i doze (6).

ZAŠTIĆENO IME	GENERIČKO IME I DOZA
Sovaldi	Sofosbuvir 400 mg
Olysio	Simeprevir 150 mg
Daklinza	Daclatasvir 30 mg/60 mg/90 mg
Harvoni	Ledipasvir 90mg/Sofosbuvir 400 mg
Viekira Pak	Paritaprevir 75 mg/ Ombitasvir 12.5 mg/Ritonavir 50 mg tableta x 2 plus Dasabuvir 250 mg tableta x 2
Viekira XR	Dasabuvir 200 mg/Ombitasvir 8.33 mg/Paritaprevir 50 mg/Ritonavir 33.33 mg
Technivie	Ombitasvir 12.5 mg/Paritaprevir 75 mg/Ritonavir 50 mg
Epclusa	Sofosbuvir 400 mg/Velpatasvir 100 mg
Zepatier	Elbasvir 50 mg/Grazoprevir 100 mg
Mavyret	Glecaprevir 100 mg/Pibrentasvir 40 mg
Vosevi	Sofosbuvir 400 mg/Velapatasvir 100 mg/Voxilaprevir 100 mg

Danas se kronični hepatitis C liječi dvama direktnim antivirusnim lijekovima ili jednim direktnim antivirusnim lijekom u kombinaciji s ribavirinom. U planiranju liječenja svakog bolesnika bitno je uzeti u obzir genotip HCV-a, razinu virusa u krvi, je li pacijent "naivan" (nije prethodno liječen) ili je prethodno liječen, ima li cirozu, koje lijekove uzima, kakva je renalna funkcija i postoji li koinfekcija HIV-om (6).

Kombinacija glecaprevira i pibrentasvira (Mavyret) je pangenotipska DAA terapija odobrena za liječenje HCV genotipa 1-6 diljem svijeta (49).

Genotip 1, najčešće detektirani genotip HCV-a, liječi se terapijom baziranom na sofosbuviru. Koriste se sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni), sofosbuvir (Sovaldi) - simeprevir (Olysio), sofosbuvir – daclatasvir (Daklinza), sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa) sa ili bez ribavirina (Rebetol), kombinacija PROD (Exviera, Viekira XR) sa ili bez ribavirina te kombinacija elbasvir/grazoprevir (Zepatier) sa ili bez ribavirina (49-52).

Drugi po zastupljenosti je genotip 3. Terapija je u ovom slučaju zahtjevnija i ima niži SVR (49). Terapija izbora za "naivne" pacijente i pacijente bez ciroze je kombinacija glecaprevir/pibrentasvir (Mavyret) 8 tjedana ili sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa) 12 tjedana. Alternativni režim je daclatasvir (Daklinza) sa sofosbuvirom (Sovaldi) 12 tjedana. Terapija za "naivne" pacijente s kompenziranom cirozom je glecaprevir/pibrentasvir (Mavyret) 12 tjedana ili sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa) 12 tjedana. Alternativno se koristi sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg/ voxilaprevir 100 mg (Vosevi) 12 tjedana ili daclatasvir (Daklinza) plus sofosbuvir (Sovaldi) sa ili bez ribavirina 24 tjedana (6).

Pacijenti s genotipom 4 HCV-a mogu se liječiti istim lijekovima kao oni s genotipom 1, međutim dasabuvir kod njih nije učinkovit. Ovi pacijenti također mogu koristiti kombinaciju paritaprevira, ritonavira i ombitasvira (PRO) sa ili bez ribavirina (49-52). "Naivni" pacijenti bez ciroze mogu se liječiti 8-12 tjedana kombinacijom sofosbuvira i ledipasvira (Harvoni) (6,53). Također se kod njih može koristiti glecaprevir/pibrentasvir (Mavyret) 8 tjedana, sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa) 12 tjedana ili elbasvir/grazoprevir (Zepatier) 12 tjedana (6). "Naivni" pacijenti sa cirozom liječe se kombinacijom sofosbuvira i ledipasvira (Harvoni), glecaprevira/pibrentasvira (Mavyret), sofosbuvira/velpatasvira (Epclusa) ili elbasvira/grazoprevira (Zepatier) kroz 12 tjedana. Prethodno liječeni pacijenti (terapijama temeljenim na pegiliranom interferonu ili sofosbuviru) mogu se liječiti kombinacijom sofosbuvira i ledipasvira s ribavirinom (53).

Za liječenje genotipa 2, 5 i 6 HCV-a koriste se glecaprevir/pibrentasvir (Mavyret), sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa) i ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni) 12 tjedana, osim u slučaju "naivnih" necirotičnih pacijenata, kod kojih terapija glecaprevirom/pibrentasvirom (Mavyret) traje 8 tjedana (6).

Ultrazvučna elastografija i serumski testovi dobri su u praćenju bolesnika nakon provedene terapije. Istraživanja pokazuju naglo poboljšanje u stupnju fibroze detektirano elastografijom ubrzo nakon završetka DAA terapije. Poboljšanje je detektirano kod cirotičnih

i necirotičnih pacijenata. Procjena fibroze temeljena na APRI i FIB-4 skalama također govori u prilog smanjenju stupnja fibroze kod ovih pacijenata (54).

Sve je veći broj istraživanja koja ističu učinkovitost DAA terapije. Izvanredno djelovanje DAA terapije posebno je bitno za pacijente koji su prije smatrani teško izlječivima i koji prije ere DAA terapije nisu imali opcije za liječenje (55). DAA terapija i postignut SVR povezani su sa znatnim smanjenjem smrtnosti uzrokovane zatajenjem jetre zbog virusnog hepatitisa (56).

1.11. Prevencija

Kako bi se postigli ciljevi borbe protiv infekcije hepatitis C virusom do 2030. godine koje je postavila Svjetska zdravstvena organizacija, diljem svijeta bitno je provoditi mjere primarne i sekundarne prevencije.

Cilj primarne prevencije je smanjiti i ukloniti mogućnost nastanka i širenja infekcije. Potrebno je testirati davatelje krvi i krvnih pripravaka, tkiva i organa za transplantaciju te sperme za umjetnu oplodnju. Pri proizvodnji krvnih pripravaka nužno je koristiti metode inaktivacije virusa. Intravenskim ovisnicima i osobama rizičnog spolnog ponašanja treba savjetovati promjenu takvog ponašanja. U zdravstvenim ustanovama potrebno je koristiti sve mjere zaštite. Važno je educirati osobe koje se bave *piercingom*, tetoviranjem i akupukturom kako da zaštite sebe i svoje klijente (4). Također, jedna od bitnih sastavnica primarne prevencije infekcije HCV-om je i borba protiv intravenske ovisnosti o drogi. Smanjenjem broja intravenskih ovisnika smanjilo bi se i širenje HCV-a, jer intravenski ovisnici čine najveću rizičnu skupinu za infekciju HCV-om (57). Svakako je bitno educirati populaciju o načinu širenja hepatitis C virusa i mjerama zaštite od infekcije.

Sekundarna prevencija obuhvaća identifikaciju, testiranje i edukaciju rizičnih skupina te liječenje inficiranih osoba. Potrebno je u što većem opsegu identificirati inficirane osobe, započeti njihovo liječenje i educirati ih kako spriječiti daljnje širenje infekcije i kako se ponašati da bi spriječili daljnje oštećenje jetre. Inficirane osobe ne smiju biti davatelji krvi i organa, ne smiju dijeliti svoju četkicu za zube i pribor za brijanje te moraju svaku ranu na koži dobro pokriti kako bi smanjili mogućnost prijenosa infekcije na zdrave osobe u svojoj

okolini (4). Pozitivni učinci probira i identifikacije inficiranih su ranije započinjanje liječenja i postizanje SVR-a, što znači i prevenciju kroničnih komplikacija poput ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma. U Sjedinjenim Američkim Državama nedavno su objavljene preporuke za probir na infekciju HCV-om. Osobe starosti 18-79 godina bez znakova i simptoma HCV infekcije i bez poznate jetrene bolesti trebale bi biti testirane jednom. Periodično testiranje preporučeno je za rizične skupine, primjerice intravenske ovisnike (58).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. prikaz učinkovitosti direktno djelujućih antivirusnih lijekova u liječenju kroničnog hepatitisa C kod 170 bolesnika liječenih od 1. kolovoza 2015. godine do 28. veljače 2019. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji;
2. prikaz zastupljenosti genotipova hepatitis C virusa;
3. prikaz stupnja fibroze kod pacijenata;
4. prikaz provedenih protokola liječenja kod ispitivanih pacijenata.

3. MATERIJALI I METODE

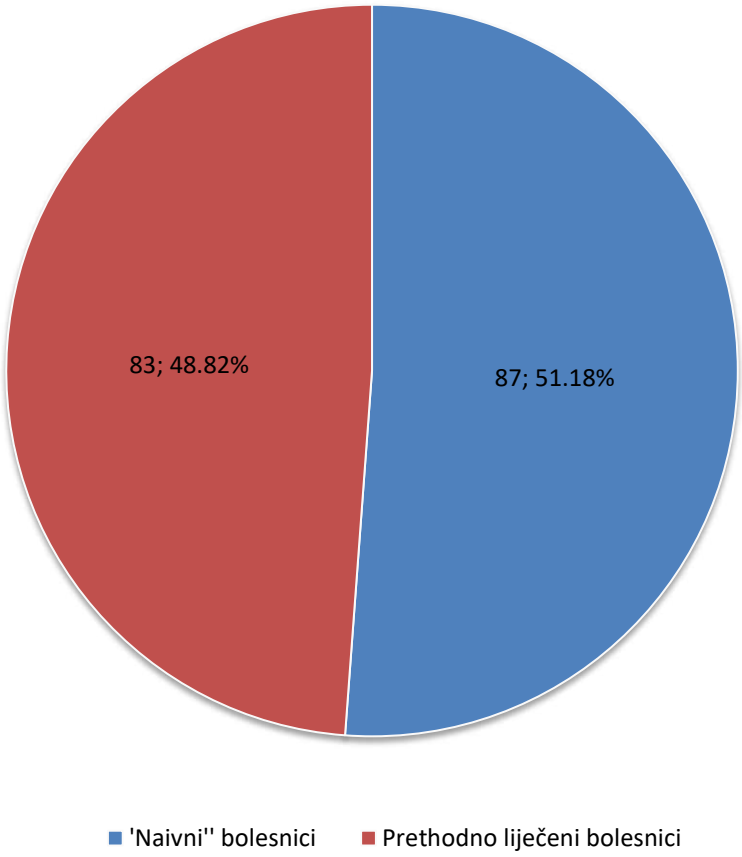
Provedeno je retrospektivno istraživanje u kojem su analizirani podatci 170 bolesnika s kroničnim hepatitisom C u Splitsko-dalmatinskoj županiji. U istraživanju je promatrano razdoblje od 1. kolovoza 2015. godine do 28. veljače 2019. godine. Podatci su prikupljeni iz arhiva bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split. Za određivanje stupnja fibroze jetre korišten je FibroScan® uređaj. Podatke o stupnju fibroze jetre prikupio je prije provedbe istraživanja izv.prof.dr.sc. Boris Lukšić, u sklopu praćenja pacijenata kronično oboljelih od hepatitisa C na Klinici za infektivne bolesti KBC-a Split.

Za provedbu istraživanja pacijenti nisu morali dati informirani pristanak. Etičkom povjerenstvu KBC-a Split upućena je zamolba za odobrenje provedbe ovog istraživanja. Etičko povjerenstvo donijelo je zaključak prema kojem je Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitnika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i Pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo odobrilo je studiju rješenjem br.2181-147-01/06/M.S.-20-12.

U obradi dobivenih podataka korištene su metode analize sadržaja i statističke metode u programu Microsoft Excel za Windows. Podatci korišteni u statističkoj analizi bili su genotip hepatitis C virusa, stupanj fibroze jetre, prethodno liječenje hepatitisa C, nuspojave terapije i terapijski protokol. Nakon obrade u programu Microsoft Excel podatci su izraženi u apsolutnim brojevima i postotcima, a rezultati su prikazani grafički ili tablično te deskriptivno.

4. REZULTATI

Od 170 bolesnika, njih 83 (48.82%) je prethodno liječeno, a 87 (51.18%) bilo je naivno, odnosno nije prethodno liječeno (Slika 6).

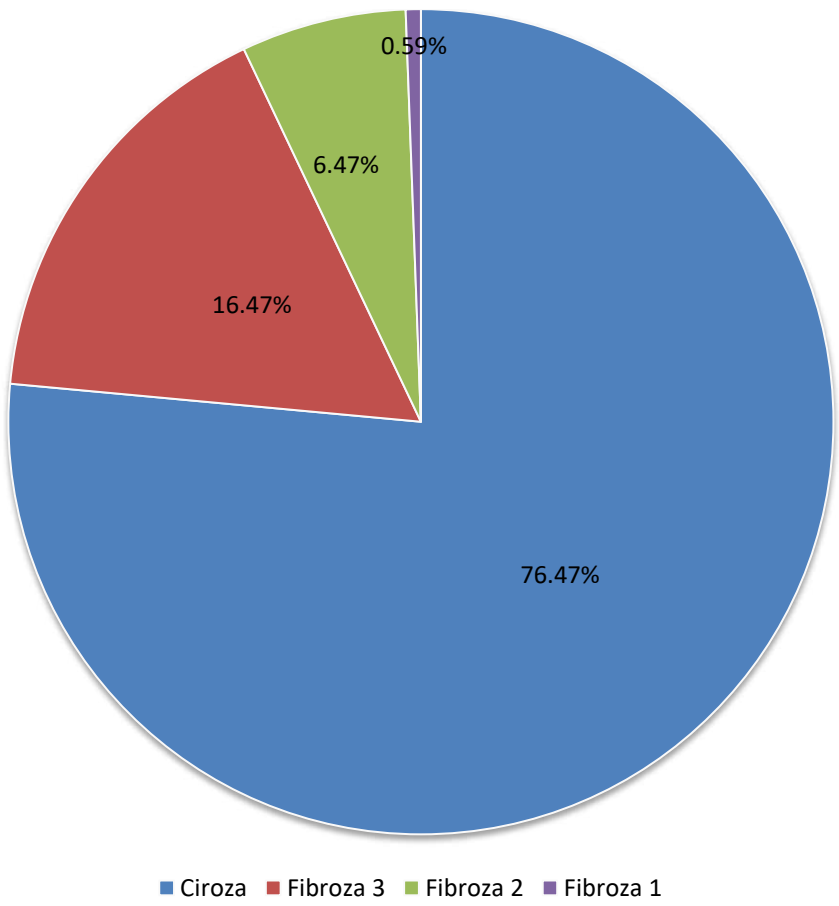


Slika 6. Distribucija ispitanika prema povijesti prethodnog liječenja (N=170), N(100%).

Stupanj fibroze u svih je bolesnika utvrđen elastografijom, odnosno FibroScan uređajem (raspon 7.1 - 70.6 kPa). Koristeći Metavir ljestvicu (Tablica 2) utvrđeno je da je 76.47% bolesnika imalo cirozu (F4), odnosno FibroScan vrijednost >12.5 kPa, 16.47% fibrozu 3 (F3), a 6.47% fibrozu 2 (F2). Jedan pacijent (0.59%) imao je stupanj fibroze manji od F2 (Slika 7).

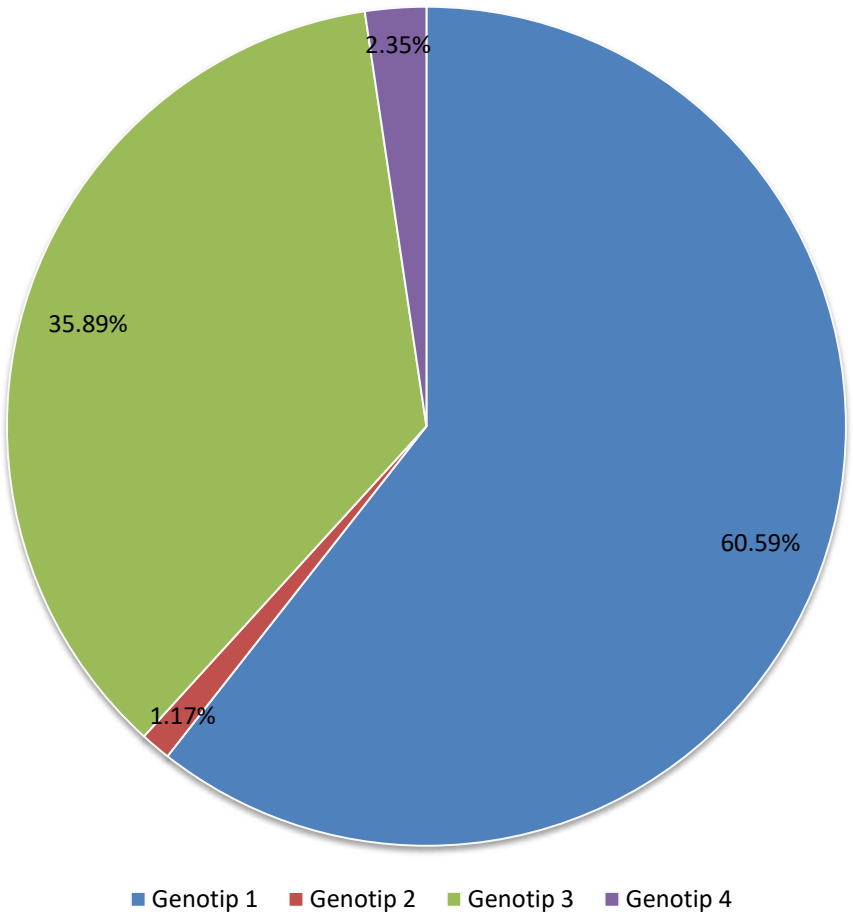
Tablica 2. METAVIR ljestvica

METAVIR OCJENA	OPIS
F0	Nema fibroze
F1	Blaga fibroza
F2	Umjerena fibroza
F3	Teška fibroza
F4	Ciroza



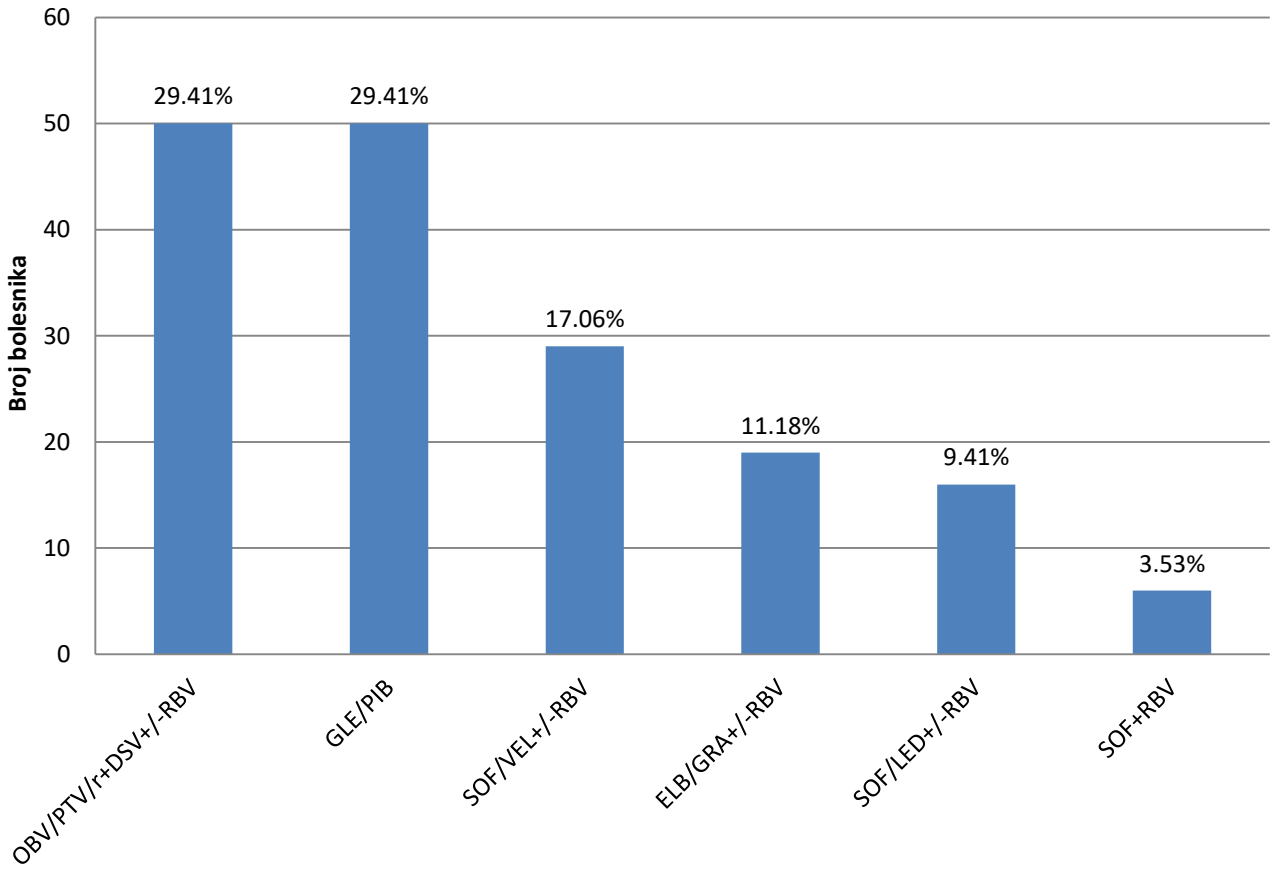
Slika 7. Distribucija bolesnika prema vrijednostima FibroScana (N=170).

U 170 bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem prisutna su bila 4 genotipa hepatitis C virusa. Najveći broj bolesnika imao je genotip 1 (60.59%). Manji broj bolesnika imao je genotip 3 (35.89%). Genotip 4 imalo je 2.35% bolesnika, a genotip 2 1.17% bolesnika (Slika 8).



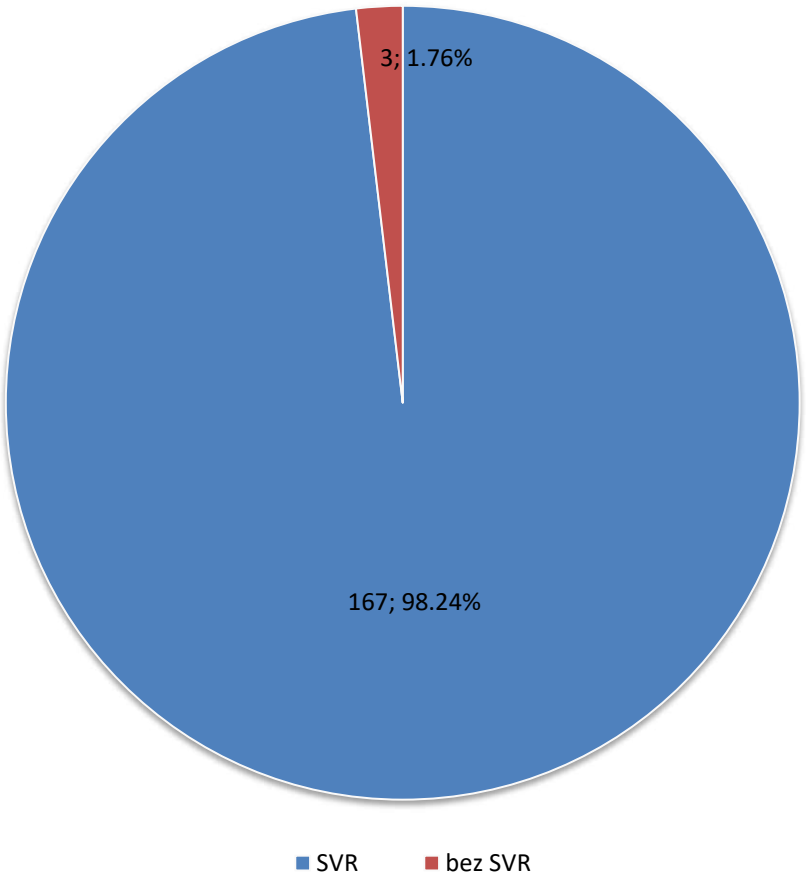
Slika 8. Distribucija genotipova među ispitanicima (N=170).

Od 170 bolesnika uključenih u ovo istraživanje, 50 (29.41%) je liječeno kombinacijom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir +/- ribavirin (OBV/PTV/r+DSV+/-RBV), jednak broj liječen je kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB). 29 (17.06%) bolesnika dobilo je kombinaciju sofosbuvir/velpatasvir +/- ribavirin (SOF/VEL+/-RBV). 19 (11.18%) bolesnika liječeno je elbasvirom/grazoprevirom sa ili bez ribavirina (ELB/GRA+/-RBV), 16 (9.41%) bolesnika dobilo je kombinaciju sofosbuvir/ledipasvir +/- ribavirin (SOF/LED+/-RBV), a njih 6 (3.53%) liječeno je kombinacijom sofosbuvir+ribavirin (SOF+RBV) (Slika 9).



Slika 9. Distribucija bolesnika prema primljenoj DAA terapiji (N=170).

Trajni virološki odgovor (SVR) ispitan je kod svih bolesnika 12 tjedana nakon završetka terapije. 167 (98.24%) bolesnika postiglo je trajni virološki odgovor, odnosno postignuta je trajna eliminacija infekcije hepatitis C virusom. Trajni virološki odgovor nisu postigla 3 (1.76%) bolesnika (Slika 10).



Slika 10. Prikaz broja i postotka bolesnika koji jesu i koji nisu postigli trajni virološki odgovor (SVR) (N=170).

Svi bolesnici su dobro podnijeli liječenje. Niti jedan bolesnik nije prijavio značajne nuspojave. Ni u jednom slučaju nije došlo do prekida terapije.

5. **RASPRAVA**

Kronična infekcija hepatitis C virusom zbog svoje globalne proširenosti predstavlja veliki javnozdravstveni problem u svijetu. Akutni hepatitis C najčešće bez simptoma prelazi u kronični hepatitis C (4). Osobe kronično inficirane hepatitis C virusom s vremenom mogu razviti fibrozu jetre, sve do stadija F4, odnosno ciroze. Također postoji rizik razvoja hepatocelularnog karcinoma i smrti zbog zatajenja funkcije jetre (4,11). Od otkrića hepatitis C virusa 1989. godine, razvoj terapije tekao je preko ribavirina, kombinacije ribavirina i interferona α do razvoja pegiliranog interferona α i njegove kombinacije s ribavirinom. Nova istraživanja i bolje razumijevanje hepatitis C virusa dovela su do razvoja direktno djelujućih antivirusnih lijekova (DAA – direct antiviral agents), koji su predstavili revoluciju u liječenju bolesnika s kroničnom infekcijom hepatitis C virusom (45).

Prethodno objavljena istraživanja pokazala su da liječenje različitim kombinacijama DAA lijekova sa ili bez ribavirina rezultira SVR-om od 95% (47). Ovo retrospektivno istraživanje prikazalo je učinak različitih terapijskih protokola direktno djelujućih antivirusnih lijekova na 170 pacijenata liječenih u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 1. kolovoza 2015. godine do 28. veljače 2019. godine. Od 170 pacijenata, samo 3 nisu postigla SVR, odnosno trajni virološki odgovor. Drugim riječima, eliminacija infekcije HCV-om postignuta je u 98.24% bolesnika. Prema istraživanju provedenom na Islandu, trajni virološki odgovor uz standardnu terapiju pegiliranim interferonom u kombinaciji s ribavirinom postiglo je 71% pacijenata (59). Znanstvenici iz Turske proveli su istraživanje na 1224 pacijenata na DAA terapiji. Rezultat njihovog istraživanja je trajni virološki odgovor postignut u 97.93% pacijenata, što je u skladu s rezultatima našeg istraživanja (49). DAA terapija predstavlja napredak u odnosu na standardnu terapiju pegiliranim interferonom i ribavirinom. Brojna istraživanja ističu učinkovitost DAA terapije te dobrobit ove terapije za pacijente koji su prije smatrani teško izlječivima (55).

Prema rezultatima prethodnih istraživanja, u Splitsko-dalmatinskoj županiji najzastupljeniji su genotip 3 (49.1%) i 1 (45.8%) (28). U ovom istraživanju najveći broj bolesnika imao je genotip 1 (60.59%), a manji broj bolesnika imao je genotip 3 (35.89%), dok su vrlo rijetko zabilježeni genotip 2 i 4. Razlika u raspodjeli pacijenata po genotipovima vjerojatno je rezultat manjeg uzorka pacijenata korištenog u ovom istraživanju. U našem istraživanju nije zabilježena razlika u postizanju SVR-a između različitih HCV genotipova. U velikom istraživanju koje su proveli turski znansvenici, SVR je bio > 96% (srednji SVR bio je 97.93%) neovisno o genotipu. Jedina iznimka u tom istraživanju su pacijenti s genotipom 2

koji u terapiji nisu primali ribavirin uz DAA lijekove. Njihov SVR je 50%, a srednja vrijednost SVR-a kod pacijenata s genotipom 2 zbog toga je 91.42%. Za usporedbu, pacijenti s genotipom 2 koji su u terapiji primali i ribavirin uz DAA lijekove, imali su SVR 90-100% (49).

Prema vrijednostima FibroScana, 76.47% bolesnika svrstano je u F4 skupinu, odnosno skupinu sa razvijenom cirozom jetre. Preostali bolesnici imali su fibrozu 3 (16.47%) i fibrozu 2 (6.47%), dok je jedan bolesnik (0.59%) prema metavir ljestvici imao blagu fibrozu. Brojna istraživanja dokazala su poboljšanje FibroScan vrijednosti te vrijednosti serumskih testova nakon provedene terapije direktno djelujućim antivirusnim lijekovima. Također, poboljšanje je detektirano kod pacijenata bez ciroze, kao i kod pacijenata sa cirozom (54). U ovom istraživanju također nema razlike u odgovoru na terapiju kod pacijenata sa ili bez ciroze.

U ovom istraživanju nisu registrirane značajnije nuspojave, svi su bolesnici dobro podnijeli liječenje te nije došlo do prekida terapije ni u jednom slučaju. Istraživanje provedeno u Hannoveru potvrdilo je smanjenje nuspojava u liječenju kroničnog hepatitisa C pri prijelasku sa standardne na DAA terapiju. Manje od 1% pacijenata u tom istraživanju moralo je prekinuti liječenje zbog nuspojava (60). Za razliku od DAA terapije, kod korištenja standardne terapije pegiliranim interferonom i ribavirinom prekid terapije bio je potreban u 10-20%, a modifikacija terapije u 20-30% pacijenata (61).

S obzirom na postotak izlječenja od 98.24%, rezultat ovog istraživanja je usporediv s drugim provedenim istraživanjima na temu učinkovitosti DAA terapije. Ova je revolucionarna skupina lijekova donijela nove mogućnosti terapije bolesnika koji prije nisu imali opcija za liječenje. U budućnosti se očekuje ranije započinjanje terapije i povećanje broja liječenih bolesnika, što je moguće postići opširnijom i ranijom detekcijom osoba kronično inficiranih hepatitis C virusom.

6. ZAKLJUČCI

1. U Splitsko-dalmatinskoj županiji direktnim antivirusnim lijekovima u razdoblju od 1. kolovoza 2014. godine do 28. veljače 2019. godine liječeno je 170 bolesnika s kroničnim hepatitisom C;
2. Od 170 bolesnika njih je 83 (48.82%) bilo prethodno liječeno, a 87 (51.18%) nije bilo prethodno liječeno, odnosno ti su bolesnici bili "naivni";
3. Većina bolesnika imala je stupanj fibroze F4, tj. cirozu (76.47%). Fibrozu 3 (F3) imalo je 16.47%, fibrozu 2 (F2) 6.47%, a fibrozu 1 0.59%;
4. Stupanj fibroze nije utjecao na postizanje trajnog virološkog odgovora;
5. Genotip 1 imala je većina bolesnika (60.59%), manji broj bolesnika imao je genotip 3 (35.89%), a genotip 4 i 2 bili su najrjeđi (2.35% i 1.17%);
6. Genotip nije utjecao na postizanje trajnog virološkog odgovora;
7. Značajnije nuspojave nisu registrirane;
8. Niti jedan od 170 bolesnika nije prekinuo liječenje;
9. Trajni virološki odgovor (SVR) postiglo je 167 (98.24%) pacijenata.

7. LITERATURA

1 . Zuckerman AJ. Hepatitis Viruses. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 70. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7864/.

2. Mehta P, Reddivari AKR. Hepatitis. [Updated 2020 Jan 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearlsPublishing; 2020 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554549/.

3. Butel J, Dobec M. Virusi hepatitisa. U: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA, Tonkić M, Dobec M, Abram M, ur. Jawetz, Melnick i Adelberg Medicinska mikrobiologija – 26. izdanje, 1. hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2015. str 507-26.

4. Hrstić I, Ostojić R. Virusni hepatitis. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. 4.izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str 840-7.

5. Southwick F, Ivić I. Gastrointestinalne i hepatobilijarne infekcije. U: Southwick F, Ivić I, ur. Infektivne bolesti – kratki klinički tečaj. 2. izdanje, 1. hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2017. str. 190-230.

6. Ahmed M. Era of direct acting anti-viral agents for the treatment of hepatitis C. World J Hepatol. 2018 Oct 27;10(10):670-84.

7.Vilibic-Cavlek T. Epidemiology of hepatitis C in Croatia in the European context. WJG. 2015;21(32):9476.

8. WHO. Combating Hepatitis B and C to Reach Elimination by 2030. [Internet]. 2016 [citirano 2020 Mar 12]. Dostupno na: https://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/.

9. WHO. Global hepatitis report 2017.[internet]. 2017 [citirano 2020 Mar 13]. Dostupno na: https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/.

10. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, i sur. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 03;2(3):161-76.

11. WHO. Hepatitis C [Internet]. 2019 [citirano 2020 Mar 15]. Dostupno na: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c.

12. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2019.[citirano 2020 Mar 15]. Dostupno na: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-hepatitis-C.pdf.

13. World Health Organization regional office for Europe. Hepatitis C in the WHO European region Internet]. 2019 [citirano 2020 Mar 15]. Dostupno na: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/377253/Fact-Sheet-Hepatitis-C_2019_ENG.PDF?ua=1.

14. Kolarić B, Štajduhar D, Gajnik D, Rukavina T, Wiessing L. Seroprevalence of Blood-borne Infections and Population Sizes Estimates in a Population of Injecting Drug Users in Croatia. Cent Eur J Public Health. 2010 Jun 1;18(2):104-9.

15. Medić A, Dzelalija B, Sonicki Z, Zekanović D. Characteristics of hepatitis C infection in injecting drug users in Zadar County, Croatia. Coll Antropol. 2008;32:697–702.

16. Kolovrat A, Jurisić I, Marić Z, Cvitković A. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C and HIV among injecting drug users treated outpatiently and in therapeutic community in Brod-Posavina County, Croatia. Acta Med Croatica. 2010;64:287–96.

17. Cavlek TV, Marić J, Katicić L, Kolarić B. Hepatitis C virus antibody status, sociodemographic characteristics, and risk behaviour among injecting drug users in Croatia. Cent Eur J Public Health. 2011;19:26–9.

18. Trisler Z, Seme K, Poljak M, Celan-Lucu B, Sakoman S. Prevalence of hepatitis C and G virus infections among intravenous drug users in Slovenia and Croatia. Scand J Infect Dis. 1999;31:33–5.

19. Vilibic-Cavlek T, Gjenero-Margan I, Retkovac B, Kolaric B, Bisko A, Banozic-Blagus Z i sur. Sociodemographic characteristics and risk behaviors for HIV, hepatitis B and hepatitis C virus infection among Croatian male prisoners. Int J Prison Health. 2011;7:28–31.

20. Burek V, Horvat J, Butorac K, Mikulić R. Viral hepatitis B, C and HIV infection in Croatian prisons. Epidemiol Infect. 2010;138:1610–20.

21. Seme K, Poljak M, Begovac J, Vince A, Tomazic J, Vidmar L, i sur. Low prevalence of hepatitis C virus infection among human immunodeficiency virus type 1-infected individuals from Slovenia and Croatia. Acta Virol. 2002;46:91–4.

22. 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;81:1348–53.

23. Istria County Institute of Public Health. Data on the health status of the population and the work of health care services in the Istria County in 2013 (In Croatian) [citirano 2020 Mar 17] Dostupno na: http://www.zzjziz.hr/uploads/media/2013_uvod.pdf.

24. Vince A, Iscić-Bes J, Zidovec 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.

25. Davila S. Usporedba zastupljenosti genotipova virusa hepatitisa C u zatvorskoj populaciji i populaciji intravenskih ovisnika sjeverozapadne Hrvatske. (diplomski rad) Zagreb: Medicinski fakultet Zagreb; 2013.

26. Bingulac-Popović J, Babić I, Dražić V, Grahovac B. Distribution of hepatitis C virus genotypes in the Croatian population. Biochemia Med. 2000;3-4:175–80.

27. Vilibić-Cavlek T, Kucinar J, Ljubin-Sternak S, Kaić B, Lazarić-Stefanović L, Kolarić B. Prevalence of viral hepatitis in Croatian adult population undergoing routine check-up, 2010-2011. Cent Eur J Public Health. 2014;22:29–33.

28. 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 Sep 30;26(3):159-63.

29. Viso Ana Tereza R.. Pathogenesis of hepatitis C: HCV consensus 2007. Braz J Infect Dis. 2007 Oct;11(Suppl 1): 14-9.

30. Kohla M, Bonacini M. Pathogenesis of hepatitis C virus infection. Minerva Gastroenterol Dietol. 2006 Jun;52(2):107-23.

31. Milić S, Mikolašević I. Hepatitis C- klinička slika i komplikacije. Medicina Fluminensis. 2007;43.(2.):118-22.

32. Hoofnagle HJ. Course and outcome of hepatitis C. J.Hepatol 2002;36(Suppl 1):21-9.

33. Vucelić B, Hrstić I, Begovac J, i sur. Virusni hepatitis: Hrvatska konsenzus konferencija. Acta med Croat 2005;59:359-75.

34. Manns MP, Rambusch EG. Autoimmunity and extrahepatic manifestation in hepatitis C virus infection. J Hepatol 1993;31(Suppl 1):39-42.

35. Lakošeljac D, Rukavina T. Epidemiologija hepatitis C virusne infekcije. Medicina Fluminensis. 2007;43.(2.):112-7.

36. Graham CS, Baden LR, Yu E, i sur. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis.Clin Infect Dis 2001;33:562-9.

37. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis ofepidemiological studies on the combined effect ofhepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. Int J Cancer 1998;75:347-54.

38. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet. 1997 Mar 22;349(9055):825-32.

39. Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. Hepatology. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S220-5.

40. Irshad M, Gupta P, Irshad K. Molecular basis of hepatocellular carcinoma induced by hepatitis C virus infection. WJH. 2017 Dec 28;9(36):1305-14.

41. Aly DM, Gohar NAH, Abd El-Hady AA, Khairy M, Abdullatif MM. Serum microRNA let-7a-1/let-7d/let-7f and miRNA 143/145 Gene Expression Profiles as Potential Biomarkers in HCV Induced Hepatocellular Carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2020 Feb 1;21(2):555-62.

42. WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing [Internet]. 2017 Feb [citirano 2020 Mar 20]. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254621/9789241549981-eng.pdf;jsessionid=ECAE28065D2FC9DA81446AB0660B3E5A?sequence=1.

43. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection.Updated version, April 2016 [Internet]. 2016 [citirano 2020 Mar 20]. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205035/9789241549615_eng.pdf?sequence=1.

44. Afdhal NH. Fibroscan (transient elastography) for the measurement of liver fibrosis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2012 Sep;8(9):605-7.

45. Basyte-Bacevice V, Kupcinskas J. Evolution and Revolution of Hepatitis C Management: From Non-A, Non-B Hepatitis Toward Global Elimination. Dig Dis. 2020;38(Suppl. 2):137-42.

46. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. J Hepatol. 2016 Feb;64(2):486-504.

47. Kileng H, Kjellin M, Akaberi D, Bergfors A, Duberg AS, Wesslén L, i sur. Personalized treatment of hepatitis C genotype 1a in Norway and Sweden 2014-2016: a study of treatment outcome in patients with or without resistance-based DAA-therapy. Scand J Gastroenterol. 2018 Oct - Nov;53(10-11):1347-53.

48. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, ur. Harrison's principles of internal medicine. 1st ed. New York: McGraw Hill Education; 2015.

49. Omerci N, Gulsen MT, Sezgin O, Aghayeva S, Demir M, Koksal I, i sur. Treatment of HCV infection with direct-acting antiviral agents. Real life experiences from the Euro-Asian region. Turk J Gastroenterol. 2020 Mar 5;31(2):148-55.

50. European association for the study of the liver EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014; 60: 392-420.

51. Omata M, Kanda T, Wei L, Yu M, Chuang W, Ibrahim A, i sur. APASL consensus statements and recommendations for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. Hepatol Int. 2016 Sep;10(5):681-701.

52. Chung RT, Ghany MG, Kim AY, Marks KM, Naggie S, Vargas HE, i sur. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clinical Infectious Diseases. 2018 Oct 30;67(10):1477-92.

53. Shiha G, Esmat G, Hassany M, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with or without Ribavirin for 8 or 12 weeks for the treatment of HCV genotype 4 infection: results from a randomized phase III study in Egypt.Gut 2019; 68: 721-8.

54. Yaras S, Sezgin O, Ucbilek E, Ozdogan O, Altintas E. Significant decrease in liver stiffness detected by two dimensional shear-wave elastography after treatment with direct-acting antiviral agents in patients with chronic Hepatitis C. Turk J Gastroenterol. 2020 Mar 5;31(2):142-7.

55. Lanini S, Scognamiglio P, Mecozzi A, Lombardozzi L, Vullo V, Angelico M, i sur. Impact of new DAA therapy on real clinical practice: a multicenter region-wide cohort study. BMC Infect Dis. 2018 05 16;18(1):223.

56. Butt AA, Yan P, Shaikh OS, Lo Re V, Abou-Samra AB, Sherman KE. Treatment of HCV reduces viral hepatitis-associated liver-related mortality in patients: An ERCHIVES study. J Hepatol. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.022.

57. Alter MJ.Prevention of spread of hepatitis C. Hepatology. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S93-8.

58. Jin J. Screening for Hepatitis C Virus Infection. JAMA. 2020 Mar 10;323(10):1008.

59. Fridriksson B, Bergmann OM, Olafsson S. [Treatment of hepatitis C with peginterferon and ribavirin in Iceland from 2002-2012]. Laeknabladid. 2017 Mars;103(3):125-8.

60. Sandmann L, Schulte B, Manns MP, Maasoumy B. Treatment of Chronic Hepatitis C: Efficacy, Side Effects and Complications. Visc Med. 2019;35(3):161-70.

61. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. Gut. 2006 Sep;55(9):1350-9.

8. SAŽETAK

Cilj: Prevalencija HCV infekcije u Hrvatskoj iznosi 0.9%. Od 2014. godine u Hrvatskoj su dostupni direktno djelujući antivirusni lijekovi (DAA) za liječenje kronične infekcije hepatitis C virusom. Cilj ovog istraživanja je prikazati učinkovitost direktno djelujućih antivirusnih lijekova u liječenju 170 bolesnika s kroničnim hepatitisom C u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Ispitanici i metode: Od 1. kolovoza 2015. godine do 28. veljače 2019. godine ukupno je liječeno 170 bolesnika s kroničnom infekcijom hepatitis C virusom u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Podatci su prikupljeni iz arhiva bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split. Podatci korišteni u statističkoj analizi su genotip hepatitis C virusa, stupanj fibroze jetre, prethodno liječenje hepatitisa C, nuspojave terapije i terapijski protokol. Za određivanje stupnja fibroze jetre korišten je FibroScan® uređaj.

Rezultati: Od ukupnog broja bolesnika, njih je 83 (48.82%) bilo prethodno liječeno, a 87 (51.18%) bolesnika bilo je "naivno". Genotip 1 imalo je 60.59% bolesnika, genotip 3 35.89% bolesnika, genotip 4 2.35% bolesnika i genotip 2 1.17% bolesnika. Koristeći FibroScan®, u svih je bolesnika postupkom elastografije utvrđen stupanj fibroze (raspon 7.1-70.6 kPa). Stupanj F4 (cirozu) imalo je 76.47% bolesnika, stupanj F3 imalo je 16.47% bolesnika, stupanj F2 6.47%, a stupanj F1 0.59%. Od 170 bolesnika, 50 (29.41%) je liječeno kombinacijom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir +/- ribavirin (OBV/PTV/r+DSV+/-RBV) te je jednak broj bolesnika liječen kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB). Kombinacijom sofosbuvir/velpatasvir +/- ribavirin (SOF/VEL+/-RBV) liječeno je 29 (17.06%) bolesnika. 19 (11.18%) bolesnika dobilo je kombinaciju elbasvir/grazoprevir sa ili bez ribavirina (ELB/GRA+/-RBV), 16 (9.41%) bolesnika dobilo je kombinaciju sofosbuvir/ledipasvir +/- ribavirin (SOF/LED+/-RBV), a njih 6 (3.53%) liječeno je kombinacijom sofosbuvir+ribavirin (SOF+RBV). Trajni virološki odgovor (SVR) ispitan je 12 tjedana nakon završetka terapije. SVR postiglo je 167 (98.24%) bolesnika, dok kod preostala 3 (1.76%) bolesnika nije postignuta trajna eliminacija infekcije hepatitis C virusom. Svi su bolesnici dobro podnijeli liječenje. Ni u jednog bolesnika nisu zabilježene značajne nuspojave niti je došlo do prekida terapije.

Zaključak: Prikazani su rezultati liječenja kroničnog hepatitisa C DAA terapijom u Splitsko-dalmatinskoj županiji od uvođenja terapije u kolovozu 2015. godine do kraja veljače 2019. godine, odnosno u rasponu od 3 godine i 7 mjeseci. Rezultat ovog istraživanja je trajni virološki odgovor (SVR-sustained virological response) postignut u 98.24% bolesnika, što je usporedivo s drugim objavljenim istraživanjima. U budućnosti se očekuje ranije započinjanje

terapije kod bolesnika s nižim stadijem fibroze i povećanje godišnjeg broja liječenih bolesnika.

9. SUMMARY

Diploma thesis titile: Direct-acting antiviral agents (DAAs) in treatment of chronic hepatitis C in Split-Dalmatia County.

Objectives: Prevalence of HCV infection in Croatia is 0.1%. Treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antiviral agents in Croatia began in 2014. The aim of this study is to demonstrate the efficacy of DAA therapy in 170 patients with chronic hepatitis C infection treated in Split-Dalmatia County.

Patients and Methods: From August 1st of 2015 to February 28th of 2019, 170 patients were treated with DAAs in Split-Dalmatia County. The data was collected from chronic hepatitis C patients' archives in Clinical Hospital Center of Split. Data used in statistical analysis was hepatitis C genotype, stage of liver fibrosis, previous treatment of hepatitis C, side effects of therapy and treatment protocol. FibroScan® was used to determine stage of liver fibrosis.

Results Out od 170 patients, 83 (48.82%) wew treatment-experienced and 87 (51.18%) were treatment-naive. Considering genotype distribution, most of the patients had genotype 1 HCV (60.59%), followed by genotype 3 HCV (35.89%), genotype 4 HCV (2.35%) and genotype 2 (1.17%). Fibrosis stage was determined in all patients using FibroScan® (range 7.1-70.6 kPa). Among 170 patients, 76.47% had cirrhosis (F4 stage), 16.47% had F3 stage, 6.47% had F2 stage, and 0.59% had F1 stage of liver fibrosis. Out of 170 patients, 50 were treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir +/- ribavirin (OBV/PTV/r+DSV+/-RBV). The same number was treated with glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB). Sofosbuvir/velpatasvir +/- ribavirin (SOF/VEL+/-RBV) combination was given to 29 (17.06%) patients. 19 (11.18%) patients were treated with elbasvir/grazoprevir with or without ribavirin (ELB/GRA+/-RBV), 16 (9.41%) with sofosbuvir/ledipasvir +/- ribavirin (SOF/LED+/-RBV), and finally, 6 (3.53%) patients were treated with sofosbuvir+ribavirin (SOF+RBV). Sustained virological response (SVR) was tested 12 weeks after completion of therapy in all patients. Among 170 patients, 167 (98.24%) achieved SVR and 3 (1.76%) did not achieve SVR. All patients tolerated the treatment well. None of the 170 patients had any significant side effects and there was no discontinuation of treatment.

Conclusion: This thesis presents results of chronic hepatitis C treatment with DAA therapy in Split-Dalmatia County from its start in August 2015 to the end of February in 2019, covering the period of 3 years and 7 months. Result of this research is sustained virological response (SVR) in 98.24% patients, which is comparable to other published studies. In the future, earlier onset of treatment in patients with lower fibrosis stages and increase in nuber of treated patients annually is expected.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Petra Maras

Datum i mjesto rođenja: 1. veljače 1996., Pula, Republika Hrvatska

Adresa stanovanja: Ulica Antuna Branka Šimića 44, 21000 Split

Mobilni telefon: +385 99 8181 022

E-mail adresa: petra.maras6@gmail.com

OBRAZOVANJE

2002. – 2010. Osnovna škola 'Veli Vrh', Pula

2010. – 2014. Gimnazija Pula, opći smjer

2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Engleski jezik: aktivno znanje

Njemački jezik: aktivno znanje (položen DSD ispit, razina A2/B1)

Talijanski jezik: pasivno znanje

OSTALE AKTIVNOSTI

Volontiranje u Crvenom križu, Pula (kolovoz 2016.)

Sudionica kongresa "Praktična znanja za studente", Split (2019.)