

Mojca Matičič¹

Eliminacija hepatitisa C: kje smo in kam gremo?

Elimination of Hepatitis C: Where Are We Standing and Where Are We Going?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hepatitis C, eliminacija, testiranje, zdravljenje, Svetovna zdravstvena organizacija

V svetu je 71 milijonov ljudi kronično okuženih z virusom hepatitisa C (HCV). Nova, na virus neposredno delujoča zdravila, učinkovita pri več kot 95 % zdravljenih, so povsem spremenila pogled na obvladovanje hepatitisa C. Leta 2016 je Svetovna zdravstvena organizacija sprejela prvo globalno strategijo obvladovanja virusnega hepatitisa s ciljem, da do leta 2030 eliminira hepatitis C kot javnozdravstveni problem, s tem da zmanjša incidenco okužbe s HCV za 90 % in umrljivost za 65 %. Ker cepiva proti hepatitisu C ni na voljo, preventivno deluje univerzalna dostopnost do zdravljenja hepatitisa C, kar je velikega pomena predvsem pri preprečevanju okužbe s HCV v skupinah z velikim tveganjem za okužbo. Evropske države se približujejo eliminacijskemu letu 2030 z različno hitrostjo, saj se med seboj močno razlikujejo po ekonomski podpori, politični volji in spodbudi ter infrastrukturi za obvladovanje okužbe s HCV. V prispevku predstavljamo kritičen pregled dogajanja na poti k eliminaciji HCV v Evropi tako glede pomanjkanja ustreznih pristopov v nekaterih državah kot tudi učinkovitih pristopov v drugih državah, ki bi jih bilo primerno posnemati. Ob odsotnosti cepiva proti hepatitisu C je proces makroeliminacije težko izvedljiv, saj zahteva množično presejalno testiranje na okužbo s HCV. Veliko učinkovitejša in že dokazano uspešna je mikroeliminacija, ki se lahko izvaja v posameznih skupinah z večjim tveganjem za okužbo. Različni pokazatelji pa danes že kažejo, da je eliminacija hepatitisa C v svetu izvedljiva, vendar ne povsod do leta 2030. Slovenija je na dobri poti, da doseže eliminacijo HCV še pred letom 2030.

ABSTRACT

KEY WORDS: hepatitis C, elimination, testing, treatment, World Health Organization

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection affects 71 million people worldwide. The availability of highly effective treatment has revolutionized the treatment expectations with cure rates of over 95%. In 2016, the World Health Organization launched a global strategy to achieve HCV elimination as a public health threat by the year 2030 by decreasing HCV incidence by 90% and its mortality rate by 65%. In the absence of a vaccine against hepatitis C, universal access to HCV treatment has proved to serve as an option

¹ Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; prof.maticic@gmail.com

to reduce HCV transmission, especially in high-risk populations. In Europe, HCV elimination is proceeding at different speeds. While some countries are on target with the WHO's objectives, others lack economic support, political will and advocacy as well as sufficient infrastructures. This article aims to provide a critical overview of the current HCV elimination programs in Europe, highlighting the elements which should be implemented to achieve elimination and those which are already in place to be followed. With the lack of vaccine against hepatitis C, macro-elimination strategies based on mass screening are difficult to implement. Therefore, micro-elimination should be aimed for since it has already proved to be effective in key populations of some European countries. The elimination of hepatitis C worldwide appears plausible, but in several countries it will probably not be achieved within the timeframe suggested by the World Health Organization. Slovenia is on its way to achieve HCV elimination, possibly before the year 2030.

UVOD

Po zadnjih podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je v svetu 71 milijonov ljudi, okuženih z virusom hepatitisa C (HCV), med njimi 2,3 milijona hkrati tudi s HIV (1). Vsako leto se v svetu s HCV na novo okuži 1,75 milijonov ljudi, 350.000 pa jih podleže posledicam te okužbe. Leta 2013 je število smrtnih primerov zaradi virusnih hepatitisov prvič preseгло število smrtnih primerov zaradi okužbe s HIV, malarije in tuberkuloze, in še vedno narašča (2). S takšno hitrostjo umrljivosti lahko do leta 2030 pričakujemo 20 milijonov novih smrti zaradi hepatitisa C. Podatki zadnjih let kažejo tudi, da število na novo okuženih vsako leto preseže skupno število umrlih zaradi hepatitisa C in tistih, ki so se uspešno pozdravili z zdravili, torej epidemija hepatitisa C v svetu narašča (3). Gonilna sila epidemije s HCV v Evropi so skupine z velikim tveganjem za okužbo, med katerimi prednjačijo iv. uporabniki drog (IUD), sledijo jim moški, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM), v primerjavi s splošno populacijo pa je prevalenca okužbe s HCV nesorazmerno visoka tudi med zaporniki in migranti. Kar 60 % vseh okuženih s HCV v preteklosti in 80 % okuženih v zadnjih letih nava-ja IUD kot možni način okužbe (4).

OKUŽBA Z VIRUSOM HEPATITISA C

Okužba s HCV v svetu povzroča 20 % primerov akutnega hepatitisa in 70 % primerov kroničnega hepatitisa ter je poleg virusa hepatitisa B (HBV) glavni vzrok za jetrno cirozo in raka na jetrih ter najpogostejši razlog za presaditev jeter odraslih (5). Kar 70–85 % okuženih ostane kronično okuženih, med njimi 75 % tistih, ki so se okužili brezsimptomno. Četrtnina do tretjina kronično okuženih nima nikoli izraženih simptomov in znakov kronične okužbe, pri ostalih pa se razvije kronični hepatitis različne nekroinflamatorne aktivnosti in stopnje fibroze, ki ga največkrat odkrijemo naključno (6). Od 100 kronično okuženih s HCV, ki niso zdravljeni, jih bo 20–40 let po okužbi pet zagotovo umrlo zaradi raka na jetrih ali ciroze z odpovedjo delovanja jeter, še enkrat več kot toliko pa jih bo umrlo zaradi zunajjetrnih manifestacij okužbe, ki so dokazano povezane s HCV in so pogojene bodisi imunopatogenetsko ali presnovno (6–8).

CEPIVO PROTI HEPATITISU C

Žal cepiva proti hepatitisu C ni na voljo, ker je virus izredno antigenesko spremenljiv zaradi precej labilne virusne polimeraze RNA, neprestana izpostavljenost visokemu bre-

menu virusnega antigena pa izčrpava T-celični imunski odziv, zato je razvoj cepiva v takem primeru izjemno zahteven. V preteklosti so že razvili številna cepiva proti hepatitisu C, vendar nobeno ni preseglo druge faze kliničnih preizkušanj. Eno zadnjih, AdCh3NSmut1/MVA-NSmut, ki je temeljilo na virusnem vektorju modificirane vakcine Ankara, so preizkušali v dvostopenjski, dvojno slepi, randomizirani in s placebom kontrolirani raziskavi v skupini IUD v ZDA (9). Cepivo je bilo varno in imunogeno, vendar pa so rezultati prinesli veliko razočaranje, saj se je kronični hepatitis pojavil v enakem deležu pri cepljeni in kontrolni skupini.

SODOBNO ZDRAVLJENJE HEPATITISA C

Z novimi možnostmi zdravljenja, ki so na voljo od leta 2014, je hepatitis C postal povsem ozdravljiva bolezen, saj imamo v vsej zgodovini medicine tokrat prvič možnost, da z uporabo na virus neposredno delujočih učinkovin povsem pozdravimo kronično virusno okužbo in virus dosmrtno odstranimo iz telesa. Sodobno zdravljenje z zaviralci virusnih encimov polimeraze, proteaze in NS5A, ki jih uporabljamo v različnih kombinacijah, je učinkovito v več kot 95 %, in to pri vseh bolnikih, tudi tistih s predhodno najtežje obvladljivo boleznijo oz. odpovedjo delovanja jeter, kot tudi pri tistih z zunajjetrnimi zapleti okužbe (10–15). Za zdaj so ta zdravila na voljo osebam, starejšim od 12 let, pričakujemo pa rezultate raziskav, ki bodo omogočili tudi zdravljenje otrok (5). Nova zdravila pa niso le izjemno učinkovita, temveč so tudi varna in bolniku prijazna, potencialni problem lahko predstavlja le neugodno součinkovanje s temeljnimi zdravili, ki pa je obvladljivo. Stanje je celo tako odlično, da je leta 2019 farmacevtska industrija prenehala z razvijanjem novih učinkovin proti hepatitisu C, saj ocenjuje, da je vrh razvoja tovrstnih zdravil osvojen.

ELIMINACIJA HEPATITISA C

Spodbujena s tako učinkovitim zdravljenjem in izjemno zaskrbljujočim epidemičnim stanjem okužbe s HCV v svetu je SZO leta 2016 sprejela prvo globalno strategijo obvladovanja virusnega hepatitisa s ciljem, da do leta 2030 eliminiira hepatitis C kot javnozdravstveni problem (3).

Vendar v zgodovini medicine poznamo le en sam primer eradikacije nalezljive bolezni – črne kože, saj so o zadnjem primeru te bolezni poročali leta 1977 iz Somalije (16). Ta nenadkriljiv fenomen je omogočila zelo široko zastavljena svetovna kampanja učinkovitega cepljenja proti črnim kozam. Cepivo, ki bi preprečilo prenos HCV in morebitno ponovno okužbo s HCV v skupinah z velikim tveganjem, žal ni na voljo. Kljub temu pa SZO ocenjuje, da bi zgolj z vrsto med seboj povezanih ukrepov, ki vključujejo okrepljene preventivne dejavnosti, množično testiranje na okužbo s HCV, takojšnje napotitev okuženih oseb v zdravniško obravnavo, takojšnje zdravljenje s sodobnimi zdravili in dosmrtni zdravniški nadzor v primeru napredovale bolezni, do leta 2030 v svetu uspeli zmanjšati incidenco okužbe s HCV za 90 % in umrljivost zaradi posledic okužbe s HCV za 65 % (1, 3). Strokovnjaki ocenjujejo, da je eliminacija hepatitisa C z današnjim znanjem in možnostmi uresničljiva, saj virus nima živalskega rezervoarja, se ne pomnožuje zunaj človeka, lahko ga je dokazati z enostavnimi in natančnimi diagnostičnimi metodami, na voljo pa imamo tudi vrsto intervencij za preprečevanje širjenja okužbe kot tudi učinkovita zdravila za dokončno ozdravitev akutne in kronične okužbe pri posamezniku, hkrati pa zdravljenje deluje tudi preventivno pri preprečevanju nadaljnega prenosa okužbe (17). V obsežnih raziskavah so podkrepili tudi značilno pozitiven učinek z zdravili dosežene eradikacije HCV pri posameznem bolniku na vsesplošno umrljivost in razvoj jetrnoceličnega karcinoma (18).

Zaenkrat smo od cilja SZO še precej oddaljeni. Problem predstavlja, da je med ocenjenimi 71 milijoni okuženih na svetu okužba odkrita le pri 20 %, le pičlih 9 % pa je do sedaj že bilo pozdravljenih (1). Najpomembnejši vzrok tako velikega deleža neodkritih in nezdravljenih je dolgotrajni potek okužbe, ki je desetletja običajno povsem brez bolezenskih simptomov in znakov ter se je okuženi sploh ne zaveda, zato nemalokrat zdravniško pomoč poišče šele tedaj, ko je bolezen že v zelo napredovali, morda celo življenje ogrožajoči obliki. Zgodnje odkrivanje okuženih s HCV in čimprejšnje zdravljenje, ki vodi do ozdravitve, sta ključ do uspešnega obvladovanja tovrstne okužbe. V praksi pa morajo biti vse te dejavnosti čim bolj enostavne, splošno razširjene in ljudem prijazne.

STRATEGIJE ZA DOSEGANJE ELIMINACIJE HEPATITISA C

Učinkovito in množično obveščanje in ozaveščanje o okužbi s HCV ter poenostavitev dostopa do njenega odkrivanja, diagnostike bolezni in zdravljenja so temelj za eliminacijo hepatitisa C, še posebej v državah z nizkim standardom in v občutljivih skupinah (3). Najnovejša dognanja medicine omogočajo uporabo hitrih in visoko občutljivih ter specifičnih presejalnih testov s t. i. refleksnim potrditvenim testom za dokaz prisotnosti HCV RNA, ki omogočajo dokaz okužbe z enim odvzemom krvi v manj kot eni uri (19). Biopsija jeter ni več potrebna, saj stanje jetrne fibroze pred zdravljenjem lahko ocenimo z neinvazivnimi testi, kot je prehodna elastografija, ali zgolj s takimi, ki stratificirajo bolezen na temelju koncentracije trombocitov. Z uporabo pangenotipskih zdravil genotipizacija HCV ni več potrebna, klinični nadzor med zdravljenjem lahko močno zmanjšamo, saj je zdravljenje varno in bolniku prijazno, problem lahko predstavlja le slaba predanost zdravljenju (adherenca) (5). Ker je zdravljenje izredno učinkovito, nekateri v izjemnih oko-

liščinah tudi opuščajo potrditveni test ozdravitve. Seveda pa vse te poenostavitve obravnave okuženih s HCV veljajo le za bolnike z nezapleteno obliko bolezni. Vsi tisti z napredovalo obliko ali zunajjetrnimi manifestacijami potrebujejo tudi po ozdravitvi reden zdravniški nadzor pri specialistu za virusni hepatitis (infektolog, hepatolog).

Ker je makroeliminacija HCV kratkoročno težko dosegljiv cilj, saj zahteva množično presejalno testiranje na HCV, veliko učinkovitejšo in hitreje izvedljivo strategijo predstavlja mikroeliminacija HCV (20). Ker v skupinah z večjim tveganjem za okužbo (IUD, MSM, zaporniki, hemofiliki, hemodializirani bolniki, osebe s presajenimi organi itd.) pričakujemo velik delež okuženih s HCV, čimprejšnje testiranje vseh oseb iz posamezne skupine in takojšnje zdravljenje okuženih omogoča najhitrejši pristop k popolni eliminaciji hepatitisa C v določeni skupini (21–23).

EVROPA NA POTI K ELIMINACIJI HEPATITISA C

Evropske države se približujejo eliminacijskemu letu 2030 z različno hitrostjo, saj se med seboj močno razlikujejo po ekonomski podpori, politični volji in spodbudi ter infrastrukturi za obvladovanje okužbe s HCV (24). Mnoge se srečujejo s številnimi preprekami, med njimi z nepoznavanjem epidemioloških razsežnosti okužbe s HCV v posameznih skupinah z velikim tveganjem za okužbo, omejeno dostopnostjo do novih zdravil zaradi še vedno visoke cene in omejujočih ukrepov, stigma in diskriminacijo občutljivih skupin okuženih, kot so IUD, MSM, zaporniki in migranti (25–27). Težave pa imajo tudi v samem zdravstvenem sistemu, ki mora zagotoviti celostno obravnavo, od možnosti testiranja na HCV in odkrivanja okuženega, njegove napatitve v obravnavo in zdravljenje, dosmrtnega zdravstvenega nadzora pozdravljenih z napredovalo jetrno boleznijo, do preventivnih ukrepov za preprečevanje nadaljnega šir-

jenja okužbe in zmanjševanja škode, kot so nadomestno zdravljenje odvisnosti, program menjave uporabljenih igel in »varne sobe« za vbrizgavanje nedovoljenih drog (28). Vsi navedeni ukrepi morajo biti vpeti in utemeljeni v nacionalni strategiji in akcijskem načrtu eliminacije hepatitisa C, ki pa ga mnogo evropskih držav še ni niti postavilo, v drugih pa še ni zaživel v resničnem življenju (29, 30).

Maloštevilne države se že približujejo končnemu cilju eliminacije hepatitisa C. Ena takih je Islandija, kjer je zgolj dve leti po uvedbi intenzivne kampanje ozaveščanja, vsesplošnega testiranja na HCV tako v splošni populaciji kot v skupinah IUD in zapornikov, v letih 2015–2017 prišlo do znižanja incidence okužbe s HCV za 55 % in znižanja njene prevalence med IUD za kar 73 % (31). Na žalost pa taki rezultati v državah z visoko prevalenco okužbe in odsotnostjo skupin z velikim tveganjem za okužbo niso tako enostavno dosegljivi. Izjema je Egipt z visoko prevalenco okužbe s HCV (36 %), kjer se je s pomočjo agresivne politike »aktivno testiranje in takojšnje zdravljenje hepatitisa C v vsako vas« že pozdravila polovica okuženih, to je kar pet milijonov ljudi (32).

SLOVENIJA NA POTI K ELIMINACIJI HEPATITISA C

V Sloveniji smo se obvladovanja in s tem tudi eliminacije hepatitisa C lotili izredno resno in organizirano. Najpomembnejša kakovost našega pristopa je, da je slovenska strategija za skoraj 20 let prehitela strategijo SZO, saj smo nacionalno strategijo in smernice obvladovanja hepatitisa C postavili že leta 1997 in jih umestili v rutinsko delovanje javnozdravstvenega sistema (33). Posebna interdisciplinarna skupina strokovnjakov je tedaj izdelala nacionalno strategijo nadzora, odkrivanja in zdravljenja hepatitisa C, že več kot 20 let pa neprestano bdi nad dejanskim stanjem, ga ocenjuje ter uvaja novosti. Uspehi takega pristopa so presegli vsa naša pričakovanja, krona pa

je bilo priznanje na evropski ravni, saj je ugledna evropska ocenjevalna organizacija Health Consumer Power House med vsemi evropskimi državami Slovenijo uvrstila na drugo mesto po obvladovanju virusnega hepatitisa (34).

Ocenjujemo, da je v Sloveniji pojavnost okužbe s HCV v splošni populaciji 0,2–0,3 %, vendar pa je precej večja pri osebah z zvečanim tveganjem za okužbo (35, 36). Največja je med IUD (21–30 %), kjer dosega celo 39 % med tistimi, ki niso vključeni v programe za odvisnike, narašča pa med MSM (37–39).

Bolnike s hepatitisom C večinoma obravnavajo specialisti infektologi v petih bolnišnicah (Univerzitetni klinični center (UKC) Ljubljana in UKC Maribor ter Splošne bolnišnice Celje, Murska Sobota in Novo mesto), osrednja ustanova je Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana. Gastroenterologi hepatologi obravnavajo predvsem bolnike z zelo napredovalo boleznijo in njenimi končnimi posledicami (odpoved delovanja jeter, primarni karcinom jeter). Od leta 1997 imamo vsehskozni na voljo trenutno priporočena zdravila, ki jih lahko predpisujejo le pri Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) posebej imenovani specialisti, ves ta čas pa tudi bdimo nad njihovo učinkovitostjo in varnostjo. Že predhodna kombinacija zdravil, pegiliran interferon α z ribavirinom, je bila uspešna pri 80 % zdravljenih (40). S prihodom novih, na virus neposredno delujočih zdravil pa smo v prvih treh letih zdravljenja, v letih 2015–2017, z njimi uspešno pozdravili kar 97 % vseh zdravljenih bolnikov (41).

Posebna pozornost je posvečena s HCV okuženim osebam, ki uporabljajo iv. droge. Obravnavamo jih interdisciplinarno. Leta 2008 je bila ustanovljena povezava med mrežo 18 centrov za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog in specialisti infektologi za zdravljenje hepatitisa C v petih slovenskih bolnišnicah (42).

Preprečevanje, odkrivanje, motiviranje in zdravljenje okužbe s HCV v tej skupini z velikim tveganjem za okužbo je že doseglo dobre rezultate. Z raziskavo smo odkrili, da je učinkovitost zdravljenja hepatitisa C v tej skupini povsem primerljiva z učinkovitostjo pri drugih bolnikih, vendar pa je ozdravitev hepatitisa C pri IUD prinesla še dodaten učinek: značilno pomemben delež uporabnikov drog je po uspešnem zdravljenju hepatitisa C močno izboljšal svoje življenjske navade in življenjski slog, kar je bila prva tovrstna potrditev v svetu.

Odlične sadove je v Sloveniji obrodila strategija mikroeliminacije – aktivnega iskanja okuženih v določenih skupinah bolnikov, v katerih pogosteje pričakujemo okužbo. Tako smo aktivno poiskali okužene in okužbo s HCV povsem eliminirali med slovenskimi hemofiliki (43). S tem je Slovenija postala prva država v svetu, ki nima nobenega s HCV okuženega hemofilika. Enako smo HCV eliminirali v skupini bolnikov na hemodializi, bolnikov s presajenimi organi, bolnikov z odpovedjo delovanja jeter in tistih, ki so sookuženi s HIV.

Kje smo?

V Slovenji ocenjujemo, da imamo ob prevalenci 0,2–0,3 %, skupno 4.400–6.500 oseb, okuženih s HCV. Med njimi je bila do danes okužba odkrita že pri 3.600 okuženih (51–82 %), 1.000 manj jih je že bilo v specialistični obravnavi, 2.400 (30–51 %) pa jih je že uspešno pozdravljenih (neobjavljeni podatki), kar predstavlja bistveno boljše rezultate v primerjavi z globalnimi podatki. Vendar pa moramo v bodoče odkriti še precejšnje število okuženih, še več pa jih moramo čim prej pozdraviti. V nasprotnem primeru po predvidevanjih lahko v naslednjih letih pričakujemo pomembno število bolnikov z rakom na jetrih, odpovedjo delovanja jeter, raznimi zapleti na ledvicah, srcu, sklepih in mišičju ter drugih organskih sistemih, ki bi jih danes lahko s pravočasnim zdravljenjem preprečili.

Z možnostjo anonimnega brezplačnega testiranja na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana omogočamo vsem ljudem, ki menijo, da so bili v preteklosti izpostavljeni okužbi ali tveganju zanjo, da se testirajo na okužbo s HCV, brez napotnice in brez kartice zdravstvenega zavarovanja.

Nadaljnja strategija zdravstvenega sistema za obvladovanje hepatitisa C pa gre v smeri aktivnega odkrivanja okuženih in njihovega čimprejšnjega zdravljenja. Zato so naša prizadevanja usmerjena v več smeri. Izbrani osebni zdravniki testirajo na okužbo s HCV ne le glede na prisotne zdravstvene težave ali nenormalne laboratorijske izvide, temveč tudi glede na vprašalnik o dejavnih tveganja za okužbo s HCV. Specialisti določenih vej medicine so presejalno testiranje na HCV vključili v rutinski nabor temeljnih preiskav (nefrologi, revmatologi itd.). V mreži centrov za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od drog se testiranje na HCV pri uporabnikih opravi vsakih 6–12 mesecev ali še pogosteje, ob pozitivnem izvidu pa sledi takojšnja napotitev k infektologu. Testiranje je možno tudi zunaj zdravstvenega sistema. V nevladni organizaciji MSM že ustaljeno poteka testiranje na HCV in v primeru pozitivnega rezultata ustrezna napotitev k infektologu. Prvič smo ponudili testiranje tudi najbolj ogroženi skupini aktivnih uporabnikov drog v programih menjave igel in v zavetiščih ter naleteli na dober odziv, še posebej, ko jim je bila na kraju testiranja ponujena tudi možnost ocene stanja jeter (39).

Kam gremo?

Slovenija je na dobri poti k eliminaciji hepatitisa C, velik delež je že opravila. Še nadalje bomo spodbujali vse zgoraj našete ukrepe. Še posebej se bomo v bodoče posvetili osebam na prestajanju zaporne kazni in tistim aktivnim uporabnikom drog, ki niso redno vključeni v noben javnozdravstveni program, namenjen odvisnikom. V bo-

doče jim bo na voljo mobilna enota, ki bo ponudila brezplačno in anonimno testiranje, kakor tudi preiskavo za oceno stopnje bolezni jeter in napotitev na zdravljenje. Temeljni pogoj za uresničitev eliminacije hepatitisa C pa je, da k potrebnim dejavnostim pristopimo prav vsi in vsak po svojih najboljših močeh prispeva k izkoreninjenju hepatitisa C v Sloveniji.

ZAKLJUČEK

Kljub odsotnosti cepiva proti hepatitisu C je SZO prepričana, da nam bo z uporabo dru-

gih preventivnih ukrepov, predvsem pa s pomočjo usmerjenega testiranja in učinkovitega zdravljenja hepatitisa C uspela eliminacija hepatitisa C kot javnozdravstvenega problema. Čeprav se to ne bo povsod zgodilo do leta 2030, je ob močni politični, ekonomski in infrastrukturni podpori cilj najverjetneje moč doseči prav v vsaki evropski državi. Slovenija je na tej poti že zelo daleč, cilj bo morda dosegla med prvimi, še pred letom 2030.

LITERATURA

1. World Health Organisation (WHO). Global hepatitis report, 2017 [internet]. 2017 [citirano 2020 Jan 7]. Dosegljivo na: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255017/1/WHO-HIV-2017.06-eng.pdf>
2. World Health Organization (WHO). Global health estimates 2016: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. p. 5–7.
3. World Health Organization (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021 [internet]. 2016. [citirano 2020 Jan 7]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?sequence=1>
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report. [internet]. 2019 [citirano 2020 Jan 7]. Dosegljivo na: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001ENN_PDF.pdf
5. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018; 69: 461–511.
6. Younossi ZM. Hepatitis C infection: A systemic disease. *Clin Liver Dis.* 2017; 21: 449–53.
7. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008; 48: 418–31.
8. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Extra hepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016; 3: 3–14.
9. National Institute of Health (NIH). Staged phase I/II hepatitis C prophylactic vaccine NCT01436357. NIH US Natl Libr Med Clin [internet]. 2019 [citirano 2020 Jan 7]. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01436357>
10. Manns M, Samuel D, Gane EJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: 685–97.
11. Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology.* 2017; 152: 142–56.
12. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective followup study. *Hepatology.* 2010; 51: 2069–76.

13. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol.* 2017; 67: 1168–76.
14. Lledó GM, Carrasco I, Benítez-Gutiérrez LM, et al. Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection. *AIDS.* 2018; 32: 2347–52.
15. Ramos-Casals M, Zignego AL, Ferri C, et al. Evidence-based recommendations on the management of extra-hepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2017; 66: 1282–99.
16. Fenner F, Henderson DA, Arita I, et al. Smallpox and its eradication. World Health Organization [internet]. 1988 [citirano 2020 Jan 7]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39485>
17. Edlin BR, Winkelstein ER. Can hepatitis C be eradicated in the United States? *Antiviral Res.* 2014; 11079–93.
18. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: A prospective cohort study. *Lancet.* 2019; 393: 1453–64.
19. Fourati S, Feld JJ, Chevaliez S, et al. Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. *J Int AIDS Soc.* 2018; 21: e25058.
20. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Thursz MR, et al. The micro-elimination approach to eliminating hepatitis C: Strategic and operational considerations. *Semin Liver Dis.* 2018; 38: 181–92.
21. Iversen J, Dore GJ, Catlett B, et al. Association between rapid utilisation of direct hepatitis C antivirals and decline in the prevalence of viremia among people who inject drugs in Australia. *J Hepatol.* 2019; 70: 33–9.
22. Boerekamps A, den Berk G, Lauw F, et al. Substantial decline in acute HCV infections among Dutch HIV+ MSM after DAA roll out. World Conference CROI; 2017 February 13–16; Seattle (USA); 137LB.
23. Stöver H, Meroueh F, Marco A, et al. Offering HCV treatment to prisoners is an important opportunity: Key principles based on policy and practice assessment in Europe 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. *BMC Public Health.* 2019; 19: 30.
24. Chen Q, Ayer T, Bethea E, et al. Changes in hepatitis C burden and treatment trends in Europe during the era of direct-acting antivirals: A modelling study. *BMJ Open.* 2019; 9: e026726.
25. Han R, Zhou J, François C, et al. Prevalence of hepatitis C infection among the general population and highrisk groups in the EU/EEA: A systematic review update. *BMC Infect Dis.* 2019; 19: 655.
26. Marshall AD, Cunningham EB, Nielsen S, et al. Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral drugs for HCV infection in Europe. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3: 125–33.
27. Douglass CH, Pedrana A, Lazarus J V, et al. Pathways to ensure universal and affordable access to hepatitis C treatment. *BMC Med.* 2018; 16: 175.
28. Madden A, Hopwood M, Neale J, et al. Beyond interferon side effects: What residual barriers exist to DAA hepatitis C treatment for people who inject drugs? *PLoS One.* 2018; 13: 1–10.
29. Maticic M, Zorman JV, Gregoric S, et al. Changes to the national strategies, plans and guidelines for the treatment of hepatitis C in people who inject drugs between 2013 and 2016: a cross-sectional survey of 34 European countries. *Harm Reduct J.* 2019; 16: 32.
30. Lombardi A, Mondelli MU. Hepatitis C: Is eradication possible? *Liver Int.* 2019; 39: 416–26.
31. Olafsson S, Tyrfingsson T, Runarsdottir V, et al. Treatment as prevention for hepatitis C (TraP Hep C) – A nationwide elimination programme in Iceland using direct-acting antiviral agents. *J Intern Med.* 2018; 283: 500–7.
32. Esmat G, El-Sayed MH, Hassany M, et al. One step closer to elimination of hepatitis C in Egypt. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3: 665.
33. Matičič M, Brinovec V, Lešničar G, et al. Hepatitis C v Sloveniji. *ISIS 1999;* 8: 49–51.
34. Healthconsumer Power House. Euro Health Consumer Index 2016 [internet]. 2016 [citirano 2020 Jan 7]. Dosegljivo na: https://healthpowerhouse.com/files/EHCL_2016/EHCL_2016_report.pdf
35. Alfaleh FZ, Nugrahini N, Maticic M, et al. Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden - volume 3. *J Viral Hepat.* 2015; 22 Suppl 4: 42–65.
36. Sočan M, Freljih T, Klavs I, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezní v Sloveniji v letu 2018. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2019. p. 47–52.
37. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Stanje na področju prepovedanih drog v Sloveniji [internet]. 2018 [citirano 2020 Jan 7]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/npslo_koncna_2018.pdf.
38. Klešnik M, Kastelic A, Caran A, et al. Stage of liver fibrosis and linkage to care in HCV-infected people who inject drugs: Results from a national study in Slovenia. 6th World Conference INHSU; 2017 Sept 5–8; New York (USA); 125.

39. Maticic M, Cernosa J, Bajec B, et al. Prevalence and characteristics of HCV infection in people who inject drugs managed at low-threshold settings in Slovenia: Results of a national study. 8th World Conference INHSU; 2019 September 11–13; Montreal (Canada); 178.
40. Maticič M. A national multidisciplinary healthcare network for treatment of hepatitis C in people who inject drugs in Slovenia. *BMC Infect Dis.* 2014; 14 (6): S6.
41. Maticič M, Pirnat Z, Meglič Volkar J, et al. Outcomes of the national strategy on hepatitis C treatment with direct acting antivirals in a real-life setting: Results from a national survey in Slovenia. 49th World Conference ILC/EASL; 2019 April 11–14; Vienna (Austria); 1125.
42. Maticič M, Kastelic A. Nacionalne usmeritve obvladovanja okužbe z virusom hepatitisa C pri uživalcih drog v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 529–39.
43. Maticič M, Lekše A, Kozinc M, et al. Micro-elimination of hepatitis C among patients with congenital bleeding disorders in Slovenia. *J Hepatol.* 2018; 68: S193–4.