Hepatitida C – možné průběhy onemocnění, význam terapie a dopady neléčené infekce

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.; doc. MUDr. Svatava Snopková, Ph.D.; MUDr. Petr Husa ml., Ph.D. | Klinika infekčních chorob LF MU a FN, Brno

Souhrn

Husa P, Snopková S, Husa P ml. Hepatitida C – možné průběhy onemocnění, význam terapie a dopady neléčené infekce. *Farmakoterapie* 2024;20(4).

Podle kvalifikovaných odhadů žije na světě 70–80 milionů osob s chronickou infekcí virem hepatitidy C (HCV). HCV se přenáší parenterální cestou. Před zavedením rutinního testování dárců krve (v ČR v roce 1992) se většina osob infikovala transfuzemi krve či krevních derivátů. Ve vyspělých státech ztratila tato cesta přenosu infekce na významu. Nejohroženější skupinou jsou nyní jednoznačně intravenózní narkomani, kteří si navzájem půjčují injekční stříkačky, jehly a další instrumentárium potřebné k aplikaci drogy. Podle doporučeného postupu EASL z roku 2020 musí být léčba přímo působícími virostatiky (DAA) bez otálení nabídnuta všem osobám s nedávno získanou i chronickou infekcí HCV. Primárním cílem léčby chronické HCV je vyléčení infekce, tedy dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) definované jako nedetekovatelná HCV RNA v periferní krvi 12 nebo 24 týdnů po skončení antivirové léčby. Režimy používající DAA eliminují závažné nežádoucí účinky pegylovaného interferonu-α a ribavirinu (které se používaly v minulosti), nemají prakticky kontraindikace, nežádoucí účinky spojené s léčbou jsou minimální a účinnost terapie se blíží 100 %.

Klíčová slova

hepatitida C, epidemiologie hepatitidy C, léčba hepatitidy C, přímo působící virostatika (DAA)

Summary

Husa P, Snopková S, Husa P ml. Hepatitis C – possible courses of the disease, importance of therapy and effects of untreated infection. *Farmakoterapie* 2024;20(4).

There are an estimated 70-80 million people living with chronic hepatitis C virus (HCV) infection worldwide. HCV is transmitted via the parenteral route. Before the introduction of routine testing of blood donors (in the Czech Republic in 1992), most people were infected through blood transfusions or blood derivatives. This route of transmission has lost importance in developed countries. The most at risk group is now clearly intravenous drug users, who share syringes, needles and other instrumentation needed to inject the drug. According to the 2020 EASL guidelines, treatment with direct-acting antivirals (DAAs) must be offered without delay to all persons with recently acquired and chronic HCV infection. The primary goal of treatment for chronic HCV is to cure the infection, i.e. to achieve a sustained virological response (SVR) defined as undetectable HCV RNA in peripheral blood 12 or 24 weeks after the end of antiviral treatment. Regimens using DAAs eliminate the serious adverse effects of pegylated interferon-α and ribavirin (which have been used in the past), have virtually no contraindications, treatment-related adverse effects are minimal, and treatment efficacy approaches 100%.

Key words

hepatitis C, epidemiology of hepatitis C, treatment of hepatitis C, direct-acting antivirals (DAAs)

Význam hepatitidy C

Infekce virem hepatitidy C (HCV) je celosvětově jednou z hlavních příčin chronického onemocnění jater. Dlouhodobý efekt infekce HCV je velmi variabilní, kolísá od minimálních histologických změn až po extenzivní fibrózu a cirhózu s hepatocelulárním karcinomem/bez hepatocelulárního karcinomu (HCC). V rozvinutých státech světa je HCV zodpovědný asi za 20 % akutních hepatitid, 70 % chronických hepatitid, 40 % jaterních cirhóz, 60 % HCC a indikací ke zhruba třetině transplantací jater. V současnosti ubývá potřeby transplantace jater pro dekompenzovanou jaterní cirhózu a přibývá počet osob transplantovaných pro HCC vzniklý na podkladě chronické infekce HCV.

Podle kvalifikovaných odhadů žije na světě 70–80 milionů osob s chronickou infekcí HCV.[1,2] Podle výsledků sérologických přehledů z roku 2001 byly chronicky infikovány 0,2 % naší populace. Podle odhadu expertů je nyní prevalence v ČR 0,4–0,5.[3,4] Hlášené případy virových hepatitid v České republice za posledních 10 let jsou uvedeny v tabulce 1. Jako hepatitida C se hlásí dohromady akutní hepatitidy C i nově poznané chronické hepatitidy C, což je

tabulka 1 **Počet hlášených případů virových hepatitid (VH) v České republice v letech 2014–2023** *(dle ISIN)*

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
VH A	673	724	930	772	211	240	183	210	70	66
VH B	105	89	73	85	54	41	26	17	48	37
VH C	867	956	1104	992	1050	1138	770	662	921	1301
VH E	299	412	339	344	272	268	223	200	319	684

naprostá většina každoročně hlášených případů hepatitidy C. V roce 2023 došlo k poměrně významnému nárůstu počtu nově diagnostikovaných infekcí HCV. Stejný trend je pozorovatelný i v roce 2024 – do poloviny roku byla hepatitida C diagnostikována u 852 osob. Podle názoru expertů jde o důsledek zlepšené diagnostiky tohoto onemocnění v rámci řady screeningových aktivit zejména mezi intravenózními narkomany (PWID – persons who inject drugs). Určitým způsobem je incidence infekce HCV v České republice v posledních 3 letech ovlivněna i imigrací z Ukrajiny.

HCV se přenáší parenterální cestou. Před zavedením rutinního testování dárců krve (v ČR v roce 1992) se většina osob infikovala transfuzemi krve či krevních derivátů. To platí především pro hemofiliky a pacienty na hemodialýzách. Ve vyspělých státech ztratila tato cesta přenosu infekce na významu. Nejohroženější skupinou jsou nyní jednoznačně PWID, kteří si navzájem půjčují injekční stříkačky, jehly a další instrumentárium potřebné k aplikaci drogy. Rizikové aktivity představují i tetování a piercing, pokud nejsou prováděny za aseptických kautel. Společné sdílení předmětů, které mohou být kontaminovány krví, jako jsou zubní kartáčky, holicí strojky apod., představuje další možnou cestu přenosu infekce. Možný je i přenos sexuálním stykem, ale je mnohem méně častý než u hepatitidy B. Vertikální přenos z matky na dítě je také relativně vzácný a pravděpodobnost infikování dítěte během porodu je nižší než 6 %. Při současné infekci HCV a virem lidského imunonodeficitu (HIV) je viremie HCV výrazně vyšší než u nemocných bez imunodeficitu, a proto je přenos infekce sexuálně i vertikálně mnohem pravděpodobnější.

Chronická hepatitida C je charakterizována trváním infekce HCV delším než 6 měsíců. Podle současných poznatků kolísá pravděpodobnost přechodu infekce HCV do chronicity v rozmezí od 40–50 % až po 90–100 % v závislosti na věku, způsobu přenosu infekce, velikosti infekční dávky a řadě dalších faktorů. Nebezpečí chronicity je větší u starších lidí než u mladých, při větší infekční dávce předané krevní transfuzí než při menší dávce přenesené společným sdílením injekčních jehel a stříkaček mezi PWID, při současné infekci virem hepatitidy B (HBV), při abúzu alkoholu a při imunosupresi. Chronická hepatitida C a často i kompenzovaná jaterní cirhóza vzniklá na podkladě chronické infekce HCV probíhají většinou asymptomaticky a jsou odhaleny převážně při cíleném testování PWID nebo náhodně při periodických prohlídkách nebo vyšetřeních zaměřených na jiné diagnózy. Teprve dekompenzovaná cirhóza a HCC se klinicky manifestují. Laboratorně nacházíme u nemocných s chronickou infekcí HCV v séru pozitivní protilátky anti-HCV i nukleovou kyselinu viru (HCV RNA). Pozitivita anti-HCV a negativita HCV RNA ukazují na uzdravení se z infekce ať spontánní, nebo po antivirové terapii.[1,3,4]

Nutnost léčby hepatitidy C

Podle doporučeného postupu EASL z roku 2020 musí být léčba přímo působícími virostatiky (DAA) bez otálení nabídnuta všem osobám s nedávno získanou i chronickou infekcí HCV. Zvláště urgentní je přitom léčba pacientů se signifikantní fibrózou (F2, F3 nebo F4 podle klasifikace METAVIR), cirhózou (kompenzovanou i dekompenzovanou), klinicky významnými extrahepatálními manifestacemi infekce HCV, rekurencí infekce HCV po jaterní transplantaci, nemocných s rizikem rychlé progrese jaterního procesu v důsledku komorbidit a osob s rizikem přenosu infekce HCV na jiné lidi (PWID, muži mající sex s muži – MSM s vysoce rizikovými sexuálními praktikami, ženy v produktivním věku, které chtějí otěhotnět, pacienti na hemodialýzách a vězni). Léčba se obecně nedoporučuje jen pacientům s předpokládanou limitovanou délkou života z důvodu mimojaterních komorbidit.

Primárním cílem léčby chronické HCV je vyléčení infekce, tedy dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) definované jako nedetekovatelná HCV RNA v periferní krvi 12 nebo 24 týdnů po skončení antivirové léčby. Dosažení SVR je obecně spojeno s normalizací aktivity alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), ústupem nebo úplným vymizením jaterních nekroticko-zánětlivých změn a fibrózy. Jde o zcela odlišný cíl, než je tomu při léčbě infekce HBV nebo HIV, kdy se snažíme dosáhnout dlouhodobé (trvalé) virologické a klinické remise, ale úplná eradikace infekce dostupnými léky zatím není možná.[1,3,4]

Možnosti léčby hepatitidy C

V posledních 10 letech prodělala léčba HCV zcela mimořádné změny. Do praxe byla postupně uvedena DAA, která se podávají nyní pouze v bezinterferonových (interferon-free) režimech. Tyto režimy eliminují závažné nežádoucí účinky pegylovaného interferonu-α a ribavirinu, nemají prakticky kontraindikace, nežádoucí účinky spojené s léčbou jsou minimální a účinnost terapie se blíží 100 %.

Současná léčba chronické hepatitidy C dává přednost pangenotypovým režimům, tedy použití léků, které jsou stejně účinné proti všem genotypům a subtypům HCV. V současnosti dominují mezi léčenými pacienty PWID, a to i aktivní, s obecně nižší adherencí k návštěvám hepatologických ambulancí. Proto je velmi důležitá možnost zahájit léčbu již při první návštěvě pacienta v ambulanci. Během

této návštěvy se provede potvrzení infekce HCV detekcí protilátek anti-HCV a průkazem HCV RNA v periferní krvi. Zároveň se neinvazivně (elastograficky) stanoví stupeň pokročilosti jaterního procesu. Zásadní význam má odlišení pokročilé jaterní fibrózy a cirhózy od méně pokročilých jaterních procesů. Stanovení genotypu a subtypu většinou nelze provést ten stejný den, proto je výhodná možnost zahájení antivirové léčby bez znalosti této charakteristiky HCV pangenotypovým režimem. Před léčbou musí být zhodnoceny možné lékové interakce mezi DAA a dlouhodobou medikací nemocného s eventuální úpravou dávek doprovodné medikace. Vzhledem k účinnosti léčby DAA blížící se 100 % může být testování dosažení SVR12 vynecháno u všech adherentních pacientů s výjimkou těch se zvýšeným rizikem reinfekce vzhledem k jejich vysoce rizikovému chování (PWID, MSM).[1,3–8]

Mechanismus účinku DAA

Přímo působící virostatika mají svůj název odvozen od mechanismu účinku. Látky této skupiny přímo inhibují některý z enzymů uplatňujících se v průběhu replikačního cyklu HCV. V rámci replikace HCV dochází k syntéze jediného prekurzorového proteinu, který je translačním produktem celého virového genomu. Jeho následné štěpení zahajuje virová proteáza, která postupně uvolňuje jednotlivé strukturální i nestrukturální proteiny. Většina nestrukturálních proteinů nemá pouze jedinou funkci, ale naopak jde o multifunkční proteiny. Např. komplex NS3/NS4 se účastní tvorby specifického mikroprostředí, ve kterém probíhají procesy replikace, a pravděpodobně také procesů kompletace virionu a jeho uvolnění z hepatocytu. NS5A se účastní tvorby replikačního komplexu, ale má také funkci kofaktoru RNA dependentní RNA polymerázy (NS5B). NS5B je konečným enzymem, který vytváří dceřiné vlákno virové RNA.[1,3,9]

Pangenotypové režimy pro léčbu chronické infekce HCV

Celosvětově i v České republice jsou dostupné tři režimy pro léčbu chronické infekce HCV, které jsou účinné proti všem dosud známým genotypům HCV – pangenotypové režimy. Ve všech případech jde o fixní kombinace, tedy dva nebo tři účinné léky jsou obsaženy v jedné tabletě:

1. kombinace sofosbuviru s velpatasvirem
2. kombinace sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru
3. kombinace glekapreviru s pibrentasvirem.

Sofosbuvir (SOF) je nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy HCV, který *in vitro* vykazuje aktivitu vůči všem genotypům HCV. Fixní kombinace SOF (400 mg) s velpatasvirem (VEP, 100 mg), což je inhibitor NS5A druhé vlny 1. generace s pangenotypovou účinností a vysokou bariérou pro vznik rezistence, je obsažena v léku Epclusa. Délka léčby lékem Epclusa je 12 týdnů.

Kombinovaný přípravek Vosevi obsahuje 400 mg SOF, 100 mg VEP a 100 mg voxilapreviru (VOX). VOX je NS3/4A proteázový inhibitor 2. generace účinný proti všem genotypům HCV (1–6), a to včetně většiny známých rezistentních mutant viru (RAS). Přípravek Vosevi je v České republice hrazen k terapii dospělých pacientů s chronickou virovou hepatitidou C: 1. Genotypu 1, 2 nebo 3 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří byli neúspěšně léčeni režimem s daklatasvirem, ledipasvirem, ombitasvirem nebo sofosbuvirem (s výjimkou pacientů předléčených kombinací sofosbuviru a velpatasviru). Maximální délka léčby je 12 týdnů. 2. Genotypu 3 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří nebyli dříve léčeni nebo kteří byli neúspěšně léčeni kombinací pegylovaného interferonu-α s ribavirinem. Maximální délka léčby je 8 týdnů. V praxi se Vosevi používá v České republice poměrně málo. V naprosté většině případů u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba staršími DAA, ale ti už byli většinou v uplynulých několika letech vyléčeni.

Fixní kombinace NS3/4A proteázového inhibitoru 2. generace glekapreviru (GLE) a pibrentasviru (PIB), NS5A inhibitoru 2. generace, je obsažena v léku Maviret. Jedna tableta tohoto kombinovaného přípravku obsahuje 100 mg GLE a 40 mg PIB, denní dávka jsou 3 tablety podávané naráz po jídle. Lék má pangenotypovou účinnost, lze jej tedy použít při infekci všemi genotypy viru hepatitidy C. Délka léčba je u dosud neléčených pacientů bez jaterní cirhózy i s kompenzovanou jaterní cirhózou 8 týdnů. V případě neúspěšné předchozí léčby kombinací pegylovaného interferonu (PEG-IFN) + ribavirinu (RBV) ± sofosbuviru nebo sofosbuviru + RBV v minulosti je u infekce genotypy 1, 2, 4–6 délka léčby u pacientů bez cirhózy 8 týdnů a s kompenzovanou jaterní cirhózou 12 týdnů. Již dříve neúspěšně léčené kompenzované cirhotiky infikované genotypem 3 je třeba léčit 16 týdnů. U dekompenzovaných cirhotiků jsou DAA obsahující proteázový inhibitor, tedy i Maviret, kontraindikovány.[1,3,9]

Genotypově specifický režim pro léčbu chronické infekce HCV

Jedná se o fixní kombinaci inhibitoru NS5A druhé vlny 1. generace elbasviru (EBR, 50 mg) s proteázovým inhibitorem 2. generace grazoprevirem (GZR, 100 mg). Tato kombinace (Zepatier) je určena pro léčbu pacientů infikovaných genotypy 1 a 4. Přímo působící antivirotika v klinické praxi jsou uvedena v **tabulce 2**.

Nedávno získaná infekce HCV

Akutní hepatitida C je konvenčně definována jako prvních 6 měsíců infekce HCV, následované chronickou hepatitidou C bez spontánní eliminace infekce HCV. Vzhledem k tomu, že přesně definovat dobu infikování je u infekce HCV obtížné až nemožné, je správnější než akutní hepatitida C termín nedávno získaná (recently acquired) infekce HCV. Označení hepatitidy C jako akutní by mohlo být formální překážkou pro její léčbu vzhledem k dlouhodobé historii léčby především pacientů s chronickou infekcí HCV. Léčba pacientů s nedávno získanou hepatitidou C má vý-

tabulka 2 V současnosti používaná přímo působící antivirotika (DAA) *(Podle 1,3)*

Účinná látka	Zkratka	Mechanismus účinku	Fixní kombinace
Sofosbuvir	SOF	Nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy	+ VEL (Epclusa) + VEL, VOX (Vosevi)
Velpatasvir	VEL	Inhibitor NS5A	Viz SOF
Voxilaprevir	VOX	Proteázový inhibitor NS3/4A	Viz SOF
Glekaprevir	GLE	Proteázový inhibitor NS3/4A	+ PIB (Maviret)
Pibrentasvir	PIB	Inhibitor NS5A	Viz GLE
Grazoprevir	GZR	Proteázový inhibitor NS3/4A	+ EBR (Zepatier)
Elbasvir	EBR	Inhibitor NS5A	Viz GZR

znam především pro zábranu šíření infekce v komunitě PWID i celé populaci. Tito pacienti by měli být léčeni podle doporučení EASL z roku 2020 SOF/VEL 8 týdnů nebo GLE/PIB 8 týdnů. Podle platného českého SPC je délka léčby SOF/VEL 12 týdnů, což je nutné dodržovat. SVR by měla být posuzována 12 a 24 týdnů po léčbě, protože byly popsány pozdní relapsy.[1,3]

Infekce HCV u těhotných a kojících žen

U žen v produktivním věku celosvětově stoupá prevalence infekce HCV – přesná čísla nejsou známa, ale v některých oblastech světa se prevalence HCV mezi roky 2006 a 2014 zdvojnásobila. Infekce HCV může mít vliv na průběh těhotenství – je vyšší incidence předčasných porodů, vyšší výskyt úmrtí *in utero*, častější krvácení před porodem a po porodu, gestační diabetes, předčasná ruptura obalů, intrahepatální cholestáza. Na základě těchto nových poznatků se jeví plošný screening všech těhotných žen na přítomnost protilátek anti-HCV jako velmi potřebný, ten však v České republice bohužel zatím neprobíhá.

Léčba infekce HCV v těhotenství není obecně doporučena vzhledem k nedostatku dat o její bezpečnosti a účinnosti. Léčba v těhotenství nebo v případě otěhotnění během léčby musí být na přísně individuální bázi na základě diskuse s pacientkou a zvážení potenciálních rizik a přínosů takové léčby, přičemž je nutná spolupráce hepatologa s gynekologem. Kojení není kontraindikováno u žen s infekcí HCV s výjimkou těch, které krvácejí nebo mají ragády v oblasti bradavek.[1,3]

Injekční uživatelé drog, osoby na opiátové substituční terapii (OST) a vězni (PWID) by měli být rutinně testováni na přítomnost anti-HCV a HCV RNA. Měl by jim být umožněn přístup k OST a výměně injekčního instrumentária jako součást harm-reduction programů, a to také ve vězení. Všichni PWID, bez ohledu na to, zda si v současnosti injekčně aplikují drogy nebo jsou na OST, jsou kandidáty léčby DAA a měli by být léčeni podle obecných doporučení. Terapie kombinací DAA nevyžaduje úpravu dávek metadonu nebo buprenorfinu. Pokud dojde po léčbě k reinfekci HCV, měla by být poskytnuta nová léčba.

Bezplatný screening infekce HCV by měl být nabídnut všem vězněným osobám. Měla by jim být nabídnuta léčba HCV podle obecných doporučení, stejně jako OST, pokud je indikována a požadována. Rovněž výměnný program jehel a stříkaček akceptovatelný ve vězeňských zařízeních by měl být dostupný.

Léčba infekce HCV u PWID a vězňů má zásadní význam pro snížení nebezpečí šíření infekce HCV v celé populaci, protože se jedná o jednoznačně nejrizikovější skupiny infikovaných.[1,3]

Závěr

Bez nadsázky lze říci, že pacienti s chronickou virovou hepatitidou C jsou v České republice léčeni nejmodernějšími dostupnými prostředky. Léčba u nás se nijak neliší od léčebných postupů používaných v nejvyspělejších státech světa a podobné jsou i její výsledky. Léčba je dostupná pro všechny pacienty, kteří ji potřebují a které je možné tímto způsobem léčit, a je plně hrazena zdravotními pojišťovnami.

Hlavním úkolem současnosti je aktivní vyhledávání a léčba nemocných s chronickou hepatitidou C dříve, než se u nich onemocnění dostane do pokročilých stadií, kdy je již kvalita a délka jejich života výrazně ovlivněna.

Pokud není stanovení genotypu/subtypu HCV k dispozici (v praxi především u PWID, bezdomovců, vězňů), měla by být užita simplifikovaná léčba k usnadnění přístupu k léčbě a globálnímu zvýšení počtu vyléčených. V těchto případech se před léčbou provádí jen průkaz viremie HCV (HCV RNA) a posouzení přítomnosti či absence cirhózy neinvazivními metodami (především elastografií).

Literatura

1 European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series.CPG HCV. *J Hepatol* 2020;73:1170–218.
2 World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version 2019. Dostupné na: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c.
3 Urbánek P, Fraňková S, Husa P, et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup u chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). *Gastroent Hepatol* 2019;73:101–25.
4 Urbánek P, Husa P, Šperl J, et al. Virová hepatitida C. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2023. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2023.
5 Selvapatt N, Ward T, Harrison L, et al. The cost impact of outreach testing and treatment for hepatitis C in an urban Drug Treatment Unit. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2017;37:345–53.
6 Kim H, Guerrero R, Reader SW, et al. Low Yield of Hepatitis C Infection in an Outreach Screening Program in Harris County, Texas. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa191.
7 Husa P ml., Husa P. Význam terénního testování v eliminaci hepatitidy C. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2021;27:13–7.
8 Husa P ml., Husa P. Aktivní vyhledávání a časná diagnostika HCV infikovaných osob. *Vnitř Lék* 2021;67:455–58.
9 Urbánek P, Husa P. Virová hepatitida C. In: Urbánek P, Brůha R (ed.). *Hepatologie*. Praha: Grada Publishing, 2022;356–68.