

Role praktického lékaře v léčbě hepatitidy C

Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob FN a LF MU Brno

Léčba chronické hepatitidy C kombinací přímo působících perorálních virostatik (Directly Acting Antivirals – DAA) má vysokou účinnost (až 100 %), minimum kontraindikací a mimořádně příznivý bezpečnostní profil. Pozornost je nutné věnovat především lékovým interakcím, které jsou však dobře zdokumentované a uspokojivě řešitelné i v běžné klinické praxi. Současné možnosti bezinterferonové léčby představují kombinace sofosbuviru s jinými DAA (velpatasvir, velpatasvir + voxilaprevir, ledipasvir), kombinace paritapreviru potencionovaný ritonavirem + ombitasvir ± dasabuvir a fixní kombinace elbasviru s grazoprevirem. Během roku 2018 bude v České republice dostupná i fixní kombinace glecaprevir + pibrentasvir.

Klíčová slova: virová hepatitida C, hepatolog, praktický lékař, multioborová spolupráce

Viral hepatitis in the office of G.P.

Chronic hepatitis C therapy using Directly Acting Antivirals (DAA) has high efficacy (till 100 %), minimum contra-indications and extraordinarily favorable safety profile. Primarily, it is necessary to pay attention to drug-drug interactions. However they are well documented and successfully resolvable already in general clinical practice. Current possibilities of interferon-free therapy represent combinations of sofosbuvir with other DAA (velpatasvir, velpatasvir + voxilaprevir, ledipasvir), combination of paritaprevir boosted by ritonavir + ombitasvir ± dasabuvir, and fixed combination of elbasvir and grazoprevir. Fixed combinations of glecaprevir + pibrentasvir will be available in the Czech Republic during the year 2018.

Key words: viral hepatitis C, hepatologist, general practitioner, multi-discipline cooperation

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/bez hepatocelulárního karcinomu (HCC). Odhaduje se, že na světě žije 115 milionů osob s pozitivitou protilátek proti HCV, z nichž asi 80 % má chronickou infekci HCV. Většina z nich o této infekci neví. Péče o pacienty infikované HCV se za posledních 20 let významně zlepšila díky lepšímu porozumění patofyziologii onemocnění, zdokonalení diagnostiky, terapeutických a preventivních možností (1). Hlášené případy virových hepatitid v České republice za posledních 10 let jsou uvedeny v tabulce 1.

V roce 2011 vstoupila léčba virové hepatitidy C do zcela nové éry, která je charakterizována rychlým zaváděním přímo působících virostatik (DAA, Directly Acting Antivirals) do terapeutických kombinací účinných proti této závažné infekci. Prvním krokem bylo schválení prvních

dvou zástupců této heterogenní skupiny léčiv, bocepreviru a telapreviru, k léčbě chronické infekce HCV. Přímě působící virostatika mají svůj název odvozen od mechanismu účinku. Látky této skupiny přímo inhibují některý z enzymů uplatňující 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 dceřině vlákno virové RNA.

Současné možnosti bezinterferonové léčby představují kombinace sofosbuviru s jinými DAA – velpatasvir (EPCLUSA), velpatasvir a voxilaprevir (VOSEVI), ledipasvir (HARVONI), daclatasvir (DAKLINZA), kombinace paritapreviru potencionovaný ritonavirem + ombitasvir (VIEKIRAX) a dasabuvir (EXVIERA) a kombinace elbasviru s grazoprevirem (ZEPATIER). V průběhu roku 2018 bude v České republice komerčně dostupná fixní kombinace glecapreviru s pibrentasvirem (MAVIRET). Přímě působící antivirotika v klinické praxi jsou uvedena v tabulce 2.

Primárním cílem léčby chronické hepatitidy C je vyléčení infekce, tady dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) definované jako nedetekovatelná nukleová kyselina viru (HCV RNA) v periferní krvi 12 nebo 24 týdnů po skončení antivirové léčby. Dosažení SVR je obecně spojeno se snížením rizika vzniku pokročilé jaterní fibrózy, cirhózy jater, dekompenzace cirhózy, vzniku HCC a potřeby transplantace jater (2, 3). Bezinterferonové režimy eliminují závažné nežádoucí účinky pegylovaného interferonu (PEG-IFN) alfa a ribavirinu (tato kombinace se používala bezmála 20 let), nemají prakticky kontraindikace, nežádoucí účinky spojené s léčbou jsou minimální a účinnost terapie se blíží 100 %.

Tab. 1. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 2007–2016 (dle Epidatru)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
VHA	128	1648	1104	862	264	284	348	673	724	930
VHB	307	306	247	244	192	154	133	105	89	73
VHC	980	974	836	709	812	794	873	867	956	1 104
VHE	43	65	99	72	163	258	218	299	412	339

VH – virová hepatitida

Tab. 2. V současnosti používaná přímo působící antivirotika (DAA) účinná proti HCV

Lék	Zkratka	Třída
Glecaprevir	GLE	NS3/4A proteázový inhibitor
Pibrentasvir	PIP	NS5A inhibitor
Voxilaprevir	VOX	NS3/4A proteázový inhibitor
Daclatasvir	DCV	NS5A inhibitor
Dasabuvir	DSV	Nenukleosidový inhibitor NS5B polymerázy
Elbasvir	EBR	NS5A inhibitor
Grazoprevir	GZR	NS3/4A proteázový inhibitor
Ledipasvir	LDV	NS5A inhibitor
Ombitasvir	OBV	NS5A inhibitor
Paritaprevir	PTV	NS3/4A proteázový inhibitor
Sofosbuvir	SOF	Nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy
Velpatasvir	VEL	NS5A inhibitor

Zavedením bezinterferonové léčby do klinické praxe se úspěšnost a bezpečnost léčby chronické hepatitidy C výrazně zlepšila, proto je hlavním úkolem současnosti identifikovat v populaci osoby dlouhodobě bezpříznakově infikované HCV, aby u nich byla infekce eradikována dříve, než dojde k progresi do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vývoji HCC. Vzhledem ke skutečnosti, že vakcínu proti HCV se stále nedaří vyrobit, má účinná léčba hepatitidy C význam i pro snížení nebezpečí šíření infekce v populaci, a to zejména rizikové (tabulka 3).

Spolupráce hepatologa a praktického lékaře při diagnostice hepatitidy C

Při vyhledávání nemocných s chronickou hepatitidou C je úloha praktického lékaře nezastupitelná, protože naprostá většina případů je klinicky zcela němá, nebo se projevuje jen příznaky nespecifickými, jako jsou únava, nevýrazné tlaky v oblasti jater, zažívací potíže, nebo projevy mimojaterními, které se rutinně nedávají do vztahu s infekcí HCV. Proto je chronická hepatitida C většinou zachycena náhodně, při odběru krve z důvodů preventivních nebo při podezření na jinou diagnózu. Prvním krokem vedoucím k diagnostikování chronické hepatitidy C je většinou zjištění zvýšené aktivity alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartátaminotransferázy (AST). Na tomto místě je třeba připomenout, že většina nemocných s chronickou hepatitidou C nemá výrazně zvýšené hodnoty ALT a AST, nej-

Tab. 3. Osoby se zvýšeným rizikem infekce virem hepatitidy C (3)

Narkomani s parenterální aplikací drog (i když udávají třeba jen jednorázové experimentování s drogami)
Příjemci krevních transfuzí a transplantátů před rokem 1992 (zejména hemofilici)
Hemodialyzovaní pacienti
Osoby operované před rokem 1992 – často dostaly krevní transfuzi a neví o tom (totéž platí i pro ženy, které rodily před tímto datem)
Tetování (zejména v amatérských podmínkách – na vojně, ve vězení) nebo s piercingem
Po výkonu trestu odnětí svobody
Zdravotníci provádějící invazivní zákroky spojené s rizikem poranění a infikování od pacienta
Osoby, které se poranily o pohozené injekční jehly nebo jiné nebezpečné nástroje s možnou kontaminací krví

častěji je zvýšení na dvoj- až pětinašobek horní hranice normy. Obecně neplatí přímá úměra – čím vyšší aktivita ALT, tím závažnější jaterní onemocnění a naopak. U chronické hepatitidy C nejsou výjimkou pacienti s trvale normálními, nebo jen minimálně zvýšenými hodnotami ALT a AST, ale s výrazným histologickým nálezem – aktivitou i pokročilostí hepatitidy. Proto nejsou správná schémata, která posuzují závažnost chronické hepatitidy C jen podle aktivity ALT. S tímto zjednodušením se v praxi setkáváme často, například ve snaze „standardizovat“ posudkové závěry. Ke skutečně objektivnímu posouzení závažnosti hepatitidy je nutné pacienta sledovat řadu měsíců, někdy i let, a přitom doplňovat množství dalších vyšetření laboratorních (virologických, biochemických, hematologických) a zobrazovacích (především ultrazvuk a elastografie).

Chronická infekce HCV je spojena s řadou extrahepatálních manifestací (EHM) – nemocí a symptomů, z nichž nejčastější je smíšená kryoglobulinemie a s ní spojená leukocytoklastická vaskulitida. Souvislost s infekcí HCV je považována za prokázanou i u lymfoproliferativních onemocnění (zejména B-buněčného lymfomu) a membrano-proliferativní glomerulonefritidy. Velmi pravděpodobný je i vztah chronické infekce HCV ke kardiovaskulárním chorobám, artralgiím a myalgiím, poruchám kognitivních funkcí, depresi, sicca syndromu, lichen planus, porfyria cutanea tarda, diabetu 2. typu, jinak nevysvětlitelné únavě a řadě dalších nemocí (2–7). Dosud popsané EHM infekce HCV jsou na obrázku 1 (6). EHM významně ovlivňují kvalitu a délku života nemocných. Podle metaanalýzy výsledků 102 klinických studií byly nejčastějšími EHM deprese (25 % případů) a diabetes mellitus (15 % případů). Infekce HCV měla prokaza-

telně negativní vliv na kvalitu fyzického i duševního zdraví nemocných. Pacienti s EHM by měli být antivirově léčeni co nejdříve (2–4). Eradikace infekce HCV redukuje symptomy a mortalitu závažných EHM, včetně kryoglobulinemické vaskulitidy, která postihuje 10–15 % pacientů infikovaných HCV. Pacienti s non-Hodkinským lymfomem a dalšími lymfoproliferativními nemocemi dosahují kompletní nebo parciální odpovědi po úspěšné léčbě infekce HCV až v 75 % případů. To výrazně snižuje mortalitu na tyto závažné choroby. Pacienti, kteří dosáhnou SVR12, tedy negativní HCV RNA v periferní krvi 12 týdnů po skončení antivirové léčby, mají navíc významně zlepšenou kvalitu života, včetně fyzické, emoční a sociální složky zdraví. Úspěšná antivirová léčba má tedy významně příznivý efekt nejen na jaterní, ale i mimojaterní projevy infekce HCV (5–7).

Hlavní úkoly lékařů, kteří nejsou hepatology, při „odhalování“ nemocných s chronickou hepatitidou C lze shrnout do těchto bodů:

- Při zachycení zvýšené aktivity ALT (nebo AST) je nutné provést vyšetření krve na přítomnost protilátek anti-HCV.
- U epidemiologicky rizikových pacientů (tabulka 3) a u nemocí, které mohou být EHM infekce HCV, je třeba provést vyšetření anti-HCV vždy (i při normální aktivitě ALT, AST).
- Nezařadit pacienta předčasně do nějaké „diagnostické škatulky“ a dále nepátrat po jiné příčině jaterního onemocnění. Typický příklad: alkoholik nebo obézní člověk má vyšší aktivitu ALT – stanoví se diagnóza jaterní steatózy, která je samozřejmě většinou správná, ale o možnosti existence současně probíhající chronické virové hepatitidy se již neuvažuje. Jaterní steatóza je navíc velice

častým histologickým nálezem při infekci HCV, zejména při infekci genotypem 3.

- Při zjištění pozitivitu anti-HCV je nutné odeslat pacienta ke specialistovi – hepatologovi, který doplní další vyšetření, a podle jejich výsledků rozhodne o vhodnosti a typu antivirové terapie.

Spolupráce hepatologa a praktického lékaře při léčbě nemocných s chronickou virovou hepatitidou C

Tato spolupráce je velmi cenná, protože léčba chronické hepatitidy C je vždy ambulantní a pacienti často bydlí desítky kilometrů od hepatologických center a není proto vždy možné zajistit stálý kontakt hepatologa s pacientem.

Hlavní možností spolupráce praktika a hepatologa při léčbě chronických virových hepatitid jsou tyto:

- Motivace pacienta k zahájení léčby a k jejímu dokončení.
- Diagnostika a léčba nežádoucích účinků. Tyto našťestí nejsou při bezinterferonové léčbě časté a jen zcela výjimečně jsou klinicky závažné.
- Pozornost je při bezinterferonové léčbě nutné věnovat především lékovým interakcím, které jsou však dobře zdokumentované a uspokojivě řešitelné i v běžné klinické praxi. Podrobný přehled známých lékových interakcí všech léků schválených pro léčbu hepatitidy B a C lze nalézt na webových stránkách University of Liverpool (www.hep-druginteractions.org). Zde je uveden velmi podrobný seznam nejčastěji používaných léků a jejich interakcí s antivirovými léky. Okamžité uveřejnění nově známých poznatků je pravidlem. U pacienta léčeného bezinterferonovou léčbou je nezbytně nutné před předpisem nového léku zkontrolovat lékové interakce buď přímo na výše uvedených webových stránkách, nebo telefonicky či mailem konzultovat hepatologa. U mnoha, i běžně podávaných léků, jsou možné lékové interakce s DAA, které vedou k nutnosti podávat současnou medikaci s častými pečlivými kontrolami nebo v redukované dávce. Některé léky

Obr. 1. Extrahepatální manifestace (EHM) infekce virem hepatitidy C (HCV); upraveno podle (6)

Klasifikace EHM podle pravděpodobného vztahu k HCV		
	Asociace	Příklady
A	Vysoká prevalence a stejná patogeneze	Smíšená kryoglobulinemie, B-buněčný non-Hodgkinský lymfom
B	Vyšší prevalence než v kontrolních souborech	Diabetes mellitus 2. typu, inzulinová rezistence, glomerulonefritida, renální nedostatečnost, únav, porucha kognitivních funkcí, deprese, snížená kvalita života, KV choroby, sicca syndrom, artralgie/myalgie, tvorba autoprotilátek, monoklonální gamapatie, autoimunitní trombocytopenie, porphyria cutanea tarda, lichen planus
C	Možná asociace	Polyartritís, pruritus, fibromyalgie, chronická polyradikuloneuropatie, plicní alveolitida
D	Neověřené asociace	Polymyositida, dermatomyositida, polyarteritis nodosa, psoriasis, Moorenův vřed rohovky, erytema nodosum

nelze během léčby DAA vůbec podávat, klasickým příkladem jsou amiodaron nebo některá antiepileptika.

- Velmi důležitá je posudková problematika u nemocných s chronickou hepatitidou C. Neexistuje žádné zaměstnání, které by pacient s chronickou infekcí HCV nemohl vykonávat z důvodů nebezpečí přenosu infekce HCV na jiné osoby, a to včetně práce s potravinami a ve zdravotnictví. Pokud má pacient jaterní cirhózu na podkladě chronické hepatitidy C, jsou pracovní omezení analogická jako u osob s jaterní cirhózou jakékoliv jiné etiologie, tedy především nemožnost vykonávat práci fyzicky náročnou a s potencionálně hepatotoxickými látkami.

Závěr

Bez nadsázky lze říci, že pacienti s chronickou virovou hepatitidou C jsou v České republice léčení 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 chronickými hepatitidami, dříve než se

u nich onemocnění dostane do pokročilých stadií, kdy je již kvalita a délka jejich života výrazně ovlivněna. Při diagnostikování pacientů s chronickými virovými hepatitidami je úloha praktických lékařů nezastupitelná.

Literatura

1. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version April 2016. Dostupné na: www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en.
2. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. Summary. Dostupné na: www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf.
3. Urbánek P, Husa P, Šperl J, et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup u chronické infekce virem hepatitidy C. *Klin mikrobiol inf lek* 2017; 23(1): 22–40.
4. Husa P. Extrahepatální manifestace infekce HCV. *Acta medicae* 2017; 6(9): 87–90.
5. Tillmann HL, McHutchison JG. Hepatitis C. In: Boyer TD, Manns MP, Sanyal A, Zakim and Boyer's Hepatology. Sixth edition. Elsevier Saunders, Philadelphia 2012: 574–576.
6. Cacoub P, Gagnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014; 46(Suppl. 5): S165–S173.
7. Younossi Z, Park H, Henry L, et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology* 2016; 150: 1599–1608.

Článek je převzatý z: *Med. praxi* 2018; 15(4): 194–196

Prof. MUDr. Petr Husa, CSC.
Klinika infekčních chorob FN
Brno a LF MU Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
husa.petr@fnbrno.cz

