

Virová hepatitida typu C – diagnostika, terapie, prevence

MUDr. Adam Vitouš

Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec

III. klinika infekčních a tropických nemocí, 1. LF UK Praha

Chronická virová hepatitida typu C se svou 3% prevalencí působí ve světě nemalé terapeutické a ekonomické potíže. Od objevení viru hepatitidy C v roce 1989 byl učiněn významný pokrok v diagnostice zavedením molekulárně genetických metod do běžné praxe. Po zavedení cílené protivirové léčby konvenčním interferonem alfa na konci 20. století dochází k významnému zefektivnění terapie kombinací pegylovaného interferonu alfa a ribavirinu. Další zvýšení úspěšnosti léčby přichází s individualizací léčebných schémat podle genotypů a virové nálože během léčby. Přesto však nemalá část infikovaných lidí na tuto léčbu nereaguje nebo u ní není léčba možná pro četnost a vážnost vedlejších účinků léků. Střední úspěšnost léčby spolu s absencí vakcíny vytváří prostor pro rostoucí počet pacientů s vážným či terminálním jaterním onemocněním.

Klíčová slova: virová hepatitida C, diagnostika, léčba, interferon, ribavirin.

Hepatitis C, diagnosis, treatment, prevention

Chronic hepatitis C infection, affecting 3% of the world's population, is one of the major therapeutic and economic health burdens. Implementation of molecular genetic methods into clinical practice has improved diagnostic possibilities. Following the introduction of interferon alfa monotherapy at the end of the 20th century and, more recently, the current standard treatment protocol of pegylated interferon alfa plus ribavirin, individualized by patient's viral load and genotype, the number of infected patients achieving sustained antiviral response has improved. However, a significant number of infected people are either not responding to the treatment or the treatment is not possible. Therefore, relatively low response rates, intolerance of side effects and nonexistent HCV vaccine, illustrate the situation in which there is a rising number of patients with severe or terminal liver disease.

Key words: hepatitis C, diagnosis, treatment, interferon, ribavirin.

Interní Med. 2010; 12(6): 339–342

ÚVOD

Virus hepatitidy C (HCV) o velikosti 42 nm patří mezi viry obsahující jedno vlákno ribonukleové kyseliny (RNA) z čeledi Flaviridae. Vyznačuje se vysokou genetickou variabilitou, aktuálně se rozeznává 6 základních genotypů, z nichž každý má několik dalších subtypů. Ve 21. století je infikováno HCV přibližně 170 milionů lidí s různou kontinentální prevalencí (Afrika 5,3 %, Amerika 1,7 %, Evropa 1,0 %, Asie 3,0 %, Austrálie 1,0 %). Přenos je mezilidský, dominuje parenterální (i. v. aplikace drog), vzácněji vertikální (s přibližně 10 % pravděpodobností) a relativně vzácně sexuální (s pravděpodobností nižší než 2 %). Po uplynutí inkubační doby 15–150 dnů dojde k rozvoji klasické hepatitidy s ikterem jen vzácně. Většinou je průběh akutní hepatitidy typu C asymptomatický či oligosymptomatický s necharakteristickými příznaky virové infekce. V 55–85 % případů nedojde ke spontánnímu vyloučení viru a nemoc přechází do chronického stadia, definovaného přítomností HCV RNA v séru po dobu delší než 6 měsíců.

DIAGNOSTIKA

Základním diagnostickým nástrojem zůstává stanovení protilátek proti HCV v séru, u novějších metod (Enzyme Immunoassay – EIA a její varianty 3. generace) je senzitivita a specifita 97–99 %, není tudíž nutnost konfirmace v referenčních laboratořích. U detekce HCV RNA metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) by měla mít laboratoř přístroj s detekčním limitem alespoň 50 mezinárodních jednotek na mililitr (IU/ml).

ODBĚR ANTI-HCV PROTILÁTEK JE INDIKOVÁN V NÁSLEDUJÍCÍCH SKUPINÁCH

- intravenózní uživatelé drog
- hemofilci s aplikací koagulačních faktorů před rokem 1987
- HIV pozitivní
- pacienti s neobjasněnou elevací alaninaminotransferázy (ALT)
- příjemci krevních derivátů nebo po transplantaci orgánů před rokem 1992
- hemodialyzovaní
- děti narozené matkám s virovou hepatitidou typu C (VHC)
- zdravotníci po poranění (např. injekční jehlou) nebo po expozici sliznic HCV pozitivní krví
- sexuální partneři HCV pozitivních osob
- uživatelé jiných než intravenózních nelegálních drog

ODBĚR PCR HCV RNA KVALITATIVNĚ PROBÍHÁ NÁSLEDOVNĚ V PŘÍPADECH

- anti-HCV pozitivita
- anti-HCV negativita, ale suspektní akutní hepatitida typu C (ve fázi ještě negativních anti-HCV protilátek)
- anti-HCV negativita s neobjasněnou hepatocelulární lézí u imunodeficitního pacienta

PŘED PLÁNOVANOU LÉČBOU

- hladina ALT, PCR HCV RNA kvantitativně, genotyp HCV, biopsie jater
- screening dalších parenterálně, vertikálně či sexuálně přenosných infekcí včetně hepatotropních virů (HBV – virus hepatitidy typu B, HAV – virus hepatitidy typu A, HIV – virus lidské imunodeficeince, syfilis, metabolická jaterní onemocnění)
- individuální dovyšetření se zaměřením na kontraindikace virostatik

INDIKACE K LÉČBĚ

Na každého pacienta s chronickou VHC je nutno pohlížet jako na kandidáta k léčbě virostatiky. Jednoznačnost a naléhavost zahájení terapie se zvyšuje s pokročilostí přestavby jaterního parenchymu a zvyšujícím se stupněm histologické aktivity zánětu. Úspěšnost léčby chronické VHC je přibližně 50% u genotypů 1 a 4 a 80–90% u genotypů 2 a 3. Neléčená chronická VHC vede k progredující přestavbě jaterního parenchymu s rizikem vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC) v terénu cirhózy. Cirhóza jater se objevuje s pravděpodobností 5–25% během 20 let trvání infekce HCV, v případě cirhózy je roční pravděpodobnost 1–3% dekompenzace nebo vzniku HCC. Při plánování terapie posuzujeme kromě indikací a kontraindikací (tabulka 1) další faktory:

- na straně viru: genotyp HCV a virovou nálož, biochemickou a histologickou aktivitu
- na straně pacienta: věk, pohlaví, přidružená onemocnění, motivaci a adherenci k léčbě

Tabulka 1. Indikace a kontraindikace k léčbě VHC		
Indikace k léčbě chronické VHC PEG IFN + RBV (obecně uznávané)	Indikace k léčbě chronické VHC PEG IFN + RBV (ke zvážení, individuální přístup)	Kontraindikace k léčbě chronické VHC PEG IFN + RBV
Věk 18 let a výše	Předchozí neúspěšná terapie	Dekompenzované psychiatrické onemocnění (deprese)
HCV RNA pozitivní (sérum)	Užívání nelegálních drog nebo alkoholu s participací v protidrogových nebo protialkoholových léčebných programech	Tx orgánu (srdce, plíce, ledviny)
Histologický nález jaterní fibrózy s přemostěním či cirhózy	Histologický nález žádné nebo mírné fibrózy	Autoimunitní onemocnění se známou možností dekompenzace po IFN
Bez známek jaterní dysfunkce	Akutní HCV infekce	Neléčená tyreopatie
Přijatelné biochemické a hematologické parametry	Věk pod 18 let	Gravidita nebo odmítání adekvátní antikoncepce
Motivace a adherence k léčbě	Koinfekce s HIV	Současně probíhající těžké onemocnění (např. srdeční selhání)
Absence kontraindikací	Hemodialyzační program	Věk pod 3 roky
	Dekompenzované jaterní onemocnění/Tx jater	Přecitlivělost na PEG IFN nebo RBV

LÉČBA CHRONICKÉ VHC

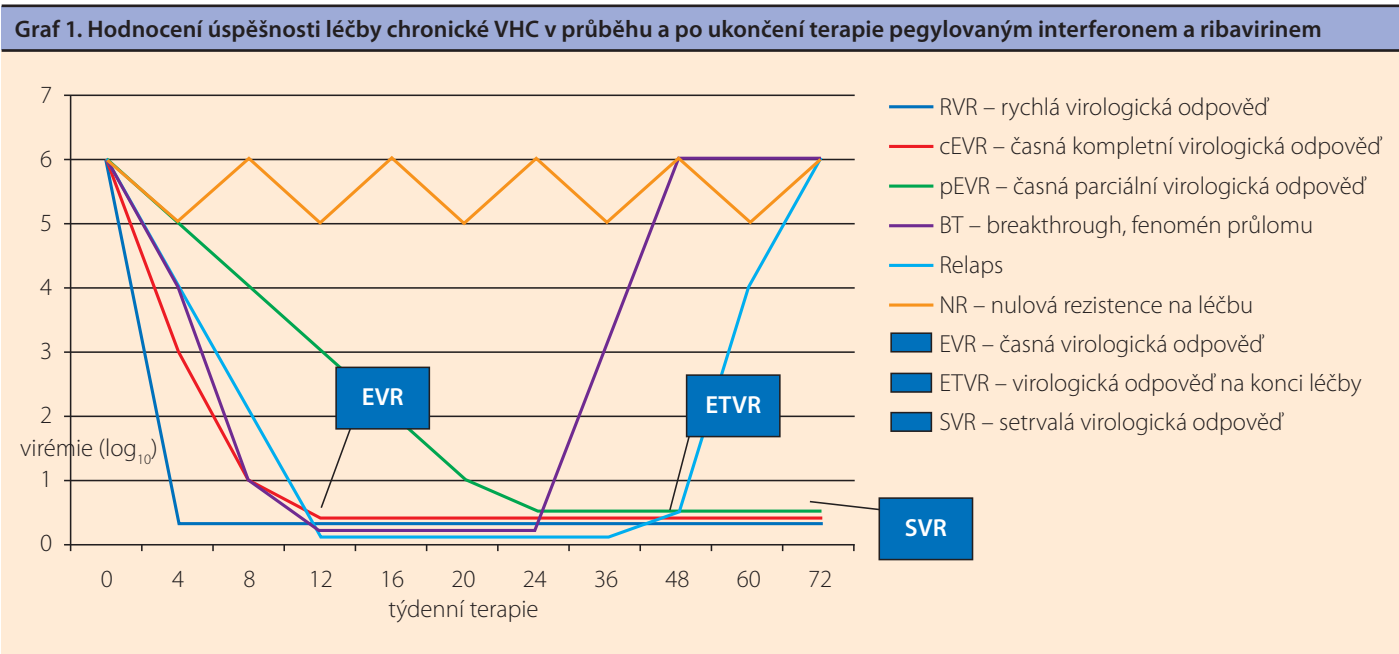
Léčíme kombinací pegylovaného interferonu a ribavirinu.	
Pegylovaný interferon alfa (PEG IFN)	■ pegylovaný interferon alfa 2a – <i>Pegasys</i>®, firma Roche, s.c. 180 µg 1x týdně ■ pegylovaný interferon alfa 2b – <i>Pegintron</i>®, firma MSD, s.c. 1,5 µg/kg 1x týdně
Ribavirin	■ <i>Copegus</i>®, firma Roche, 800–1200 mg/den p.o. rozděleně ve 2 denních dávkách ■ <i>Rebetol</i>®, firma MSD, 800–1200 mg/den p.o. rozděleně ve 2 denních dávkách

DĚLKA TERAPIE JE ZÁVISLÁ NA GENOTYPU A ODPOVĚDI NA LÉČBU

- genotyp 2,3: 24 týdnů PEG IFN 1x týdně + ribavirin 800 mg/den
- genotyp 1: 48 týdnů PEG IFN 1x týdně + ribavirin 1000–1200 mg/den dle hmotnosti

ODPOVĚĎ V PRŮBĚHU TERAPIE	
	rychlá virologická odpověď (RVR) – HCV RNA < 50 IU/ml ve 4. týdnu terapie
	parciální časná virologická odpověď (pEVR) – HCV RNA ve 4. i 12. týdnu terapie je >50 IU/ml, avšak s poklesem nejméně o 2 log ₁₀ oproti výchozí virémii
	kompletní časná virologická odpověď (cEVR) – HCV RNA ve 4. týdnu > 50 IU/ml, ve 12. týdnu negativní
	rezistence na léčbu (non response, NR) – hladina HCV RNA se sníží ve 12. týdnu o méně než 2 log ₁₀ oproti výchozí hodnotě

HODNOCENÍ ÚSPĚŠNOSTI LÉČBY (graf 1)	
Virologická odpověď na konci léčby (ETVR, End of Treatment Virological Response)	negativní PCR HCV RNA v séru v okamžiku ukončení protivirové léčby
Setrvalá virologická odpověď (SVR, Sustained Virological Response)	negativní PCR HCV RNA v séru ve 24. týdnu po skončení terapie. Dosažení SVR je kritériem pro vyléčení HCV infekce. Současně je v těchto případech dosažena v průběhu léčby EVR a ETVR.
Relaps HCV infekce	znovuobjevení sérové HCV RNA u pacienta s předchozí ETVR po ukončení terapie
Breakthrough (fenomén průlomu)	během léčby, po dosažení některé z forem virologické odpovědi, dojde k novému vzplanutí infekce, tj. původně negativní sérová HCV RNA se stává opět pozitivní. Současná elevace ALT není nezbytnou podmínkou.



NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY	
Během léčby PEG IFN + RBV má přes 90 % pacientů alespoň některý, častěji více vedlejších účinků léků. Mezi nejčastější nežádoucí účinky kombinované léčby PEG IFN a RBV patří:	
	chřipkovité potíže (flu-like) (horečka, bolesti hlavy, kloubů, svalů)
	psychiatrické potíže (deprese, anxieta, nespavost)
	hematologické abnormality (anémie, trombocytopenie, neutropenie)
	tyreopatie (léky indukované tyreoiditidy převážně s hypofunkcí)
	kožní (lokální erytémy v místě aplikace)

ZMĚNA DÉLKY TERAPIE	
	Pacient s genotypem 1, nízkou vstupní virémií (< 600 000 IU/ml), příznivým histologickým nálezem a rychlou odpovědí během léčby (RVR) může být léčen 24 týdnů s pravděpodobností dosažení SVR obdobně jako při standardní 48týdenní terapii.
	U pacienta s genotypem 1, který má parciální časnou virologickou odpověď s negativní HCV RNA ve 24. týdnu, by měla být léčba prodloužena na 72 týdnů.
	U pacienta s nulovou odpovědí (NR), fenoménem průlomu (BT) nebo pozitivní HCV RNA ve 24. týdnu terapie by léčba měla být ukončena předčasně, s negativní predikcí dosažení SVR blížící se 100 %.

LÉČBA U SPECIÁLNÍCH SKUPIN PACIENTŮ	
Léčba u dětí a mladistvých není dosud podpořena klinickými studiemi s počtem pacientů srovnatelným s dospělými, proto je obtížnější stanovit přesná doporučení pro léčbu v uvedené věkové skupině, vždy je třeba postupovat individuálně s podrobným vysvětlením zákonným zástupcům včetně detailních informovaných souhlasů.	■ Děti 3–14 let: léčba chronické VHC v této věkové kategorii je možná, schváleno je užití PEG IFN alfa 2b, 1,5 µg/kg/týden nebo alfa-2a 180 µg/1,73 m²/týden + ribavirin 15 mg/kg/den (sirup Rebetol 40 mg/ml). ■ Děti 15–17 let: u adolescentů je postup analogický jako u dospělých. ■ U dětí s chronickou VHC mladších 3 let není cílená protivirová terapie doporučena.
Léčba pacientů s trvale normální hladinou ALT	■ Rozhodující je histologický nálezn, neboť i přes dlouhodobě normální hladinu ALT může dojít k jaternímu poškození vlivem HCV a léčba je indikována. V případě normální ALT a minimálních histologických změn nutno postupovat individuálně.
Léčba pacientů s cirhózou jater	■ Kompenzovaná cirhóza (Child A) je indikací k léčbě, doporučeno je však terapii zahájit a vést v transplantačním centru pro možnost těžkých vedlejších účinků léků. Při dekompenzaci cirhózy (Child B, C) je primárně nutno uvažovat o transplantaci jater (Tx jater).
Léčba uživatelů drog	■ U nitrožilního uživatele drogy je primárním cílem psychiatrická terapie směřující k abstinenci, chronická VHC je diagnóza komplikující, nikoliv hlavní. Je nutno postupovat vysoce individuálně s komplexním zhodnocením přínosu protivirové léčby, rizik při četných nežádoucích účincích a stupně adherence pacienta k uvažované léčbě.
Léčba pacientů s koinfekcí (HBV/HCV, HIV/HCV)	■ Obecně platné léčebné schéma s nižší pravděpodobností úspěšnosti léčby, současně podle platných kritérií léčit infekci HIV a nebo HBV.

OPAKOVANÁ LÉČBA (RETREATMENT)
■ V těchto případech je třeba pečlivě zvážit přínos a pravděpodobnou úspěšnost opakované terapie před riziky a detailně prostudovat průběh předchozí léčby včetně adherence a motivace pacienta. ■ U pacientů s relapsem nebo breakthrough po monoterapii interferonem nebo po kombinované terapii dříve užívaným konvenčním interferonem alfa s ribavirinem je indikace k opakování léčby PEG IFN s RBV poměrně silná. ■ Nonrespondéři na kombinovanou terapii PEG IFN s RBV mají při retreatmentu minimální šanci na vyléčení (dosažení SVR) a opakovaná léčba u této skupiny pacientů doporučována není.

PREVENCE PŘENOSU HCV A REŽIMOVÁ OPATŘENÍ
Pacient s VHC je instruován k dodržování následujících opatření: ■ nesdílet hygienické pomůcky (holení, zubní kartáček) ■ na krvácející rány používat dezinfekci a krytí ■ vyloučení z dárcovských programů (dárce krve a krevních derivátů, donor – Tx programy) ■ dodržovat pravidla bezpečného sexu ■ při intravenózním užívání drog: motivovat k léčbě a abstinenci, při neúspěchu principy harm reduction (výměnné programy jehel, nesdílet jehly a ostatní materiál atd.) ■ omezit nebo zcela vyloučit příjem alkoholu (dávka etanolu nad 50 g/den prokazatelně urychluje přestavbu jaterního parenchymu) ■ vakcinace proti virovým hepatitidám typu B a A Primární prevence ve smyslu vakcinace proti HCV není dostupná, vývoj funkční vakcíny je vzhledem ke genetické variabilitě HCV obtížný. Ve vyspělých zdravotnických systémech fungují principy dvojích kontrol krve a krevních derivátů, které spolu s racionální hemoterapií snižují možnost přenosu HCV v nemocnici na minimum.

ZÁVĚR	Při rozšiřující se plošné vakcinaci proti VHB se v rozvinutých zemích stává virová hepatitida typu C nejčastějším virovým jaterním onemocněním ve vztahu k rozvoji jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu. V posledních 18 letech došlo ke značnému zvýšení úspěšnosti léčby chronické VHC. Kombinovaná terapie PEG IFN a RBV patří pro svou nákladnost a komplikovanost do rukou specialistů v garantovaných centrech pro léčbu chronických virových hepatitid.
--------------	---

Literatura 1. Urbánek P, Husa P, Galský J, et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Čas Lék Čes 2008; 146: 1–12. 2. Ghany MG, et al. American Association For The Study of Liver Diseases (AASLD) Practice Guidelines on the Management, Diagnosis and Treatment of Hepatitis C, update 2009. Hepatology 2009;49:1335–1374.	MUDr. Adam Vitouš Infekční oddělení Krajská nemocnice Liberec, a.s. Husova 10, 460 63 Liberec adam.vitous@nemlib.cz
--	--