

Marek Hartleb<sup>1, 5</sup>, Piotr Milkiewicz<sup>2, 5</sup>, Tomasz Mach<sup>3, 5</sup>, Halina Cichoż-Lach<sup>4, 5</sup>

<sup>1</sup>Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Klinika Hepatologii i Chorób Wewnętrznych Katedry Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>5</sup>Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

# Zakażenie HCV — epidemiologia, wyzwania diagnostyczne i szanse stworzone przez nowe terapie

## HCV infection: epidemiology, diagnostic challenges and opportunities created by new therapies

### STRESZCZENIE

Przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) jest problemem zdrowotnym o zasięgu globalnym, dotyczy bowiem 80–160 mln ludzi na świecie i jest wiodącą przyczyną przewlekłych chorób wątroby. W Polsce częstość występowania przeciwciał anti-HCV w populacji ogólnej szacuje się na 1,9%, a w populacji osób powyżej 65. roku życia na 2,9%. Celem leczenia przeciwwirusowego jest osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej, odpowiadającej eradykacji wirusa z organizmu. W ostatnich latach dokonały się rewolucyjne zmiany w metodach leczenia zakażenia HCV. Nowe leki o bezpośrednim działaniu na wirusa są stosowane drogą doustną, wykazują przeciwwirusowe działanie wobec wszystkich genotypów HCV i osiągają ponad 90-procentową skuteczność w eradykacji wirusa. Ponadto nowe terapie są stosowane krócej (8–12 tygodni) i powodują znacznie mniej działań niepożądanych w porównaniu z terapiami opartymi na interferonie. Jediną wadą nowych leków jest ich wysoka cena,

co determinuje potrzebę selekcjonowania chorych i ustalania priorytetów leczenia według strategii określonych przez różne instytucje państwowe i mających wsparcie w zaleceniach towarzystw naukowych. Najpilniejsze jest leczenie pacjentów z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby z powodu dużego ryzyka wystąpienia u tych chorych dekomensacji funkcji wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Na uwagę zasługują także mniej restrykcyjne strategie leczenia, które mogłyby zmniejszyć śmiertelność, chorobowość wątrobową oraz konsekwencje pozawątrobowe zakażenia HCV, a także związane z nimi obciążenia ekonomiczne. W szerszej perspektywie populacyjna eradykacja zakażeń HCV będzie wymagała inwestycji ze strony państwa z przeznaczeniem środków na badania przesiewowe za pomocą prostych testów diagnostycznych, działania prewencyjne oraz nowe nieinterferonowe terapie.

**Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 3, 75–84**

**Słowa kluczowe: wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), epidemiologia, nowe leczenie**

### ABSTRACT

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is global public health issue as it affects 80–160 million people worldwide being one of the leading causes of chronic liver disease. In Poland anti-HCV antibodies show the prevalence of 1.9% in general population, and 2.9% in persons aged over 65 years. The goal of antiviral treatment is to achieve a sustained virologic response that is tantamount to eradication of HCV. Treatment of HCV has undergone a revolutionary change in recent years. The

new direct-acting antiviral agents can be administered orally, show pan-genomic efficacy, and they result in cure rates higher than 90%. Moreover, therapies are of shorter duration (8–12 weeks) and are associated with significantly fewer adverse events than the previous interferon-containing regimens. These medicines, however, are very expensive that necessitates selection and prioritization of candidate patients via strategies established by various national organisations, in accordance with the recommendations of scientific societies. Treatment of chronic hepatitis C infection is most urgent in patients with severe liver fibrosis and cirrhosis because

### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.  
Marek Hartleb  
Klinika Gastroenterologii  
i Hepatologii SUM  
ul. Medyków 14,  
40–772, Katowice  
e-mail: mhartleb@sum.edu.pl

of the high risk of decompensation and hepatocellular carcinoma development. Less restrictive treatment strategies that target HCV eradication have the potential to abate the burdens of mortality, liver morbidity and extra-hepatic manifestations, and the associated healthcare costs. In wider perspective, eradication of HCV in whole population will require significant governmental financial

investment for screening, prevention, and use of new non-interferon therapies.

**Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 3, 75–84**

**Key words: hepatitis C virus (HCV); epidemiology, new treatment**

## WSTĘP

Szacuje się, że na świecie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) zakażonych jest 80–160 mln osób. Z powodu tej infekcji umiera rocznie 350–500 tys. osób [1]. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (pWZW-C) rozwija się przez wiele lat bezobjawowo lub powoduje objawy niespecyficzne (np. zmęczenie, apatię, senność), które trudno skojarzyć z chorobą wątroby. Po 20 latach u co piątego chorego rozwija się marskość wątroby. Roczne ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*) w marskiej wątrobie wynosi 1–4%. Duża część osób chorujących na pWZW-C jest nieświadoma zakażenia. Eliminacja wirusa HCV nawet w późnym okresie choroby stwarza perspektywę regresji włóknienia wątrobowego (redukcja ciśnienia wrotnego, poprawa funkcji wątroby) oraz zmniejszenia ryzyka rozwoju HCC [2].

Zakażenie HCV ma również wymierne konsekwencje ekonomiczne, które w Unii Europejskiej szacuje się na 2956 EUR na jednego pacjenta. Chorzy z pWZW-C cierpią z powodu upośledzenia jakości życia w sferach fizycznej i mentalnej. Z tego powodu absencja zawodowa jest u nich większa o 12% w porównaniu z populacją ogólną [3].

Obecnie istnieje przekonanie, że wdrożenie wysoce skutecznej terapii przeciwwirusowej zwiększy dostęp zakażonych HCV do leczenia. Nowo pojawiające się preparaty należące do grupy drugiej i trzeciej generacji leków bezpośrednio działających na wirusa (DAA, *direct acting antivirals*) pozwalają na niemal stuprocentową eradykację wirusa HCV. Leków tych z roku na rok przybywa, a ich nazwy nie są przypadkowe. Dla inhibitorów proteazy NS3/4A zarezerwowano końcówkę „prewir” (np. symeprewir), inhibitory NS5A posiadają końcówkę „aswir” (np. daklataswir), natomiast nazwy inhibitorów polimerazy NS5B kończą się na „buwir” (np. sofosbuwir).

Rosnąca liczba leków pojawiających się na rynku sprzyja konkurencji cenowej, a co

za tym idzie obniżeniu kosztów jednostkowej terapii, które obecnie są bardzo wysokie. Uważa się, że celowe jest wdrożenie badań przesiewowych identyfikujących osoby zakażone, na początek zastosowane u osób należących do grup zwiększonego ryzyka infekcyjnego. W planowaniu takiego skriningu ważne są informacje dotyczące lokalnej charakterystyki epidemiologicznej zakażeń HCV. Narzędziem skriningowym mógłby być uproszczony immunoenzymatyczny test szybkiego wykrywania przeciwciał anti-HCV, dla którego materiałem biologicznym są nie tylko osocze lub surowica krwi, ale także wyschnięta krew kapilarna lub płyn płuczynowy z jamy ustnej. Takie badanie nie wymagałoby nakłuwania dużych naczyń, wirowania krwi, zamrażania materiału i wykonywania innych procedur laboratoryjnych.

Obecnie w Polsce corocznie rozpoznaje się około 3000 nowych przypadków zakażeń HCV, a leczonych w ciągu roku jest około 3500 pacjentów. Obydwie liczby są stanowczo zbyt niskie, aby skutecznie przeciwdziałać epidemii zakażeń HCV i chronić społeczeństwo przed kolejnymi przypadkami zakażeń. Z europejskich analiz wynika, że leczenie chorych w dotychczasowym tempie nie jest w stanie zapobiec wzrostowi występowania marskości wątroby i raka pierwotnego wątroby do 2030 roku, kiedy powikłania te mogą osiągnąć najwyższą wartość [4]. W celu istotnego poprawienia tej statystyki należałoby zwiększyć przynajmniej czterokrotnie wykrywalność i liczbę leczonych osób.

## SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA W EUROPIE

Według badań populacyjnych występowanie zakażenia HCV w krajach Europy Zachodniej i Środkowej wynosi średnio 2,4%, a w krajach Europy Wschodniej 2,9% [3]. Szacuje się, że w Europie, którą obecnie zamieszkuje około 740 mln ludzi (włącznie z republikami postradzieckimi) zakażonych HCV jest 19 mln osób. W tabeli 1 przedstawiono szacunkową częstość

**Tabela 1.** Występowanie markerów serologicznych zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) w różnych populacjach europejskich

Kraj (rok)	Badana populacja	Obecność anty-HCV (%)	Liczba osób anty-HCV (+)	Obecność HCV-RNA (%)	Liczba osób z wirusią
Białoruś (2013)	Ogólna populacja dorosłych	1,3	104 046	0,9	72 032
Bośnia i Hercegowina (2009)	Dawcy krwi	0,27	5 230	–	–
Chorwacja (2010–2011)	Ogólna populacja dorosłych	0,9	33 731	–	–
Czechy (2012)	Ogólna populacja dorosłych	0,6	53 735	0,4	35 823
Niemcy (2008–2011)	Ogólna populacja dorosłych	0,3	212 431	0,2	141 621
Litwa (2010)	Ogólna populacja dorosłych	2,4	46 541	1,7	32 967
Rumunia (2006–2008)	Ogólna populacja dorosłych	3,5	638 364	3,5	638 364
Słowacja (2010–2011)	Pacjenci zakładów leczniczych	1,41	64 426	0,7	31 984
Bułgaria (2011)	Pacjenci zakładów leczniczych	0,7	45 307	0,35	22 653
Łotwa (2010)	Ogólna populacja dorosłych	2,85	73 821	–	–

występowania markerów serologicznych infekcji HCV w różnych krajach europejskich. Należy jednak zaznaczyć, że w większości studiów epidemiologicznych nie badano osób wykluczonych ani przebywających w zakładach odosobnienia, u których zakażenie HCV jest częstszym zjawiskiem niż w populacji ogólnej. Ponadto przeprowadzone badania nie uwzględniają ostatniej fali imigracyjnej, którą może cechować duży odsetek zakażeń HCV.

W Europie Zachodniej marskość wątroby występuje u około 38%, a w Europie Wschodniej u około 34% zakażonych HCV [5]. Te same wskaźniki dla HCC w obu częściach Europy wynoszą odpowiednio 44% i 15%. Ostatni wynik wskazuje na tendencję do niedoszacowania rozpoznania raka pierwotnego wątroby w krajach Europy Wschodniej. Około ¼ przeszczepień wątroby była wykonywana w Europie z powodu marskości lub raka pierwotnego wątroby na podłożu zakażenia HCV (dane z 2004 roku z 25 krajów) [6].

Ocenę umieralności związanej z zakażeniem HCV przeprowadzono tylko w nielicznych krajach. W Hiszpanii umieralność z powodu tego zakażenia wynosi 12,5/100 000 mieszkańców, a we Francji 2,5/100 000 mieszkańców. Szacuje się, że zakażenie HCV jest w Europie odpowiedzialne za ponad 86 tys. zgonów rocznie. Wartość ta może być poważnie zaniżona, w obliczeniach nie uwzględniono bowiem chorób innych narządów związanych z powikłaniami infekcji HCV (np. cukrzyca, przewlekłe zapalenie nerek z powodu krioglobulinemii). Wskaźnik DALY (*disability adjusted life-years*)

wyrażający łączną liczbę lat życia utraconych wskutek przedwczesnego zgonu w wyniku zakażenia HCV dla populacji europejskiej wynosi około 1,2 mln lat.

Ze względu na skąpoobjawowy przebieg pWZW-C duża część chorych zakażonych HCV nie została zidentyfikowana. Najlepszą rozpoznawalnością mogą wykazać się kraje, które prowadzą centralne rejestry zakażeń (Szwecja, Francja, Dania, Austria, Niemcy, Szwajcaria). W Europie najwyższą rozpoznawalność infekcji HCV osiągnięto w Szwecji (81%), a najniższą w Portugalii (33%) [6].

## SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA W POLSCE

Dane na temat częstości zakażenia w populacjach krajowych lub społecznościach regionalnych opierają się wyłącznie na szacunkach pochodzących z aproksymacji wyników pochodzących z badania wyselekcjonowanych subpopulacji. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Polsce, głównie wśród honorowych dawców krwi lub pacjentów zamkniętych i otwartych placówek opieki zdrowotnej wskazywały na obecność przeciwciał anty-HCV u 0,6–2,1% populacji. W 2011 roku opublikowano wyniki badania przeprowadzonego wśród 26 057 osób, głównie pracowników ochrony zdrowia, u których częstość występowania przeciwciał anty-HCV wynosiła 1,9%, lecz tylko u 31% z nich potwierdzono obecność we krwi HCV-RNA [7]. Na podstawie tego badania oszacowano, że w Polsce żyje około 230 tys. osób wymagających leczenia przeciw-

**Tabela 2.** Częstość zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) w populacjach osób obarczonych zwiększonym ryzykiem infekcyjnym

Kraj (miasto)	Badana populacja	Liczebność populacji	Przeciwciała anti-HCV (%)	Pozytywny HCV-RNA (%) w grupie anti-HCV(+)
Belgia	Osoby stosujące leki odurzające dożylnie	310	66,2–84,4	–
Bulgaria (Sofia)		773	73,9	–
Chorwacja		1012	29–65	–
Węgry (Budapeszt)		215	15	–
Włochy (badanie wielośrodkowe)		2405	48,1–83,2	68,3
Litwa (Wilno)		300	80	68,3
Rosja (St. Petersburg)		387	94,6	–
Albania (Tirana)	Pacjenci hemodializowani	50	16,7	56
Chorwacja		128	2,30	–
Francja		4718	7,70	–
Niemcy		1633	5,80	–
Chorwacja	Więźniowie	3 348	8,30	–
Francja (badanie narodowe)		60 975	4,80	79
Francja (Caen)		597	4,90	–
Węgry		4894	4,90	–
Macedonia		200	20	–
Włochy		973	38	–
Chorwacja (Zagrzeb)		821	4,60	73,1
Estonia (Talin)	Osoby demonstrujące ryzykowne zachowania seksualne	227	7,90	–
Włochy (Verona)		345	0,90	–
Szwecja (Sztokholm)		1008	0,5	–
Wielka Brytania (Londyn)		3430	0,65–1,20	–

wirusowego. Tymczasem infekcję HCV wykryto dotychczas w Polsce u około 30 tys. osób. W populacyjnym programie krajowym „Polsenior” obecność przeciwciał anti-HCV u osób w wieku 65 lat i starszych stwierdzono u 2,9% badanych [8]. Wart podkreślenia jest fakt, że było to jedyne badanie oparte na losowym wyborze mieszkańców różnych regionów Polski.

### GRUPY RYZYKA ZAKAŻENIEM HCV

Czynnikami zwiększonego ryzyka zakażeniem HCV, które pozwalają na wyłonienie populacji osób, u których prawdopodobieństwo występowania infekcji jest istotnie większe niż w populacji ogólnej, są:

- przypadkowo wykryte umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej lub inna nieprawidłowość laboratoryjna/ultrasonograficzna nasuwająca podejrzenie obecności choroby wątroby,
- przetoczenie krwi lub preparatu krwiopochodnego przed 1992 rokiem, czyli przed

powszechnym testowaniem dawców krwi i preparatów krwiopochodnych na obecność HCV,

- stosowanie aktualne lub w przeszłości dożylnych środków odurzających,
- więcej niż 3-krotne hospitalizacje (w ciągu całego życia)
- przebywanie w ośrodkach karnych,
- zgłoszenie się do punktu anonimowego testowania w kierunku zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*).

W tabeli 2 przedstawiono częstość zakażeń HCV w Europie Środkowej i Wschodniej w populacjach osób o zwiększonym ryzyku infekcyjnym [9].

### REORGANIZACJA BADAŃ PRZESIEWOWYCH I PROGRAMÓW TERAPEUTYCZNYCH W WYBRANYCH KRAJACH EUROPEJSKICH

Dostępność nowych, wysoce skutecznych terapii zainicjowała w wielu krajach europej-

**Tabela 3.** Grupy objęte badaniami przesiewowymi w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) w Niemczech według kategorii siły zaleceń

Kategoria	Grupa
A	Pracownicy opieki zdrowotnej (nawet niemający bezpośredniego kontaktu z pacjentami)
B	Kobiety w ciąży
C	Osoby stosujące dożylnie środki odurzające poddawane terapii zastępczej
D	Osoby stosujące dożylnie środki odurzające badane w swoim środowisku
E	Osoby z infekcją HIV
F	Osoby z aktywnością ALT > 35 IU/l podczas rutynowych badań medycznych
G	Imigranci

HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności

skich dyskusję nad zmianami w finansowaniu leczenia HCV i prowadzenia badań skринingowych. Dostępne w literaturze analizy działań skринingowych w krajach członkowskich Unii Europejskiej, jak i nie należących do tego układu, opublikowane w tym lub ubiegłym roku, dotyczą wcześniejszego okresu zanim nowe terapie zostały zarejestrowane w Europie [10, 11]. Według osobistych informacji uzyskanych od lekarzy uczestniczących w leczeniu chorych z pWZW-C w Hiszpanii, w kraju tym nie zwiększono jak do tej pory finansowania programów przesiewowych i leczniczych. Z kolei w Niemczech projekt działań mających na celu populacyjną eradykację HCV został precyzyjnie opisany w dokumencie „*The ECO-HEP Report: a macroeconomic overview of viral hepatitis C in Germany*”. Na podstawie wytycznych Niemieckiego Towarzystwa Chorób Przewodu Pokarmowego i Metabolicznych w działaniach skринingowych przyjęto strategię organizacji badań przesiewowych w grupach o potencjalnym zwiększonym zagrożeniu infekcją ([www.dgvs.de](http://www.dgvs.de)). Grupy osób objęte badaniami skринingowymi w Niemczech przedstawiono w tabeli 3.

W niektórych krajach, na przykład w Hiszpanii (ale już nie w Niemczech), dostęp do leczenia w pierwszym rzędzie uzyskują pacjenci z najbardziej zaawansowaną chorobą, u których stopień zwłóknienia narządu spełnia kryteria marskości. Interesującą strategię w pokonaniu infekcji HCV przyjęła Wielka Brytania, gdzie na leczenie przeznaczano w ciągu najbliższych 5 lat około miliarda GBP. Za program leczenia infekcji HCV odpowiedzialny jest *National Health Service* (NHS), który w celu zapewnienia kontroli wydawanych funduszy i monitorowania postępu działań stworzył sieć 23 ośrodków (ODNs, *Hepatitis C Operational Delivery Networks*) odpowiedzialnych za koordynację leczenia HCV w swoich regionach. Dla przykładu, największy ośrodek zlokalizowany w Szpitalu Królowej Elżbiety

w Birmingham obejmuje swym zasięgiem populację 5 mln mieszkańców i zatrudnia 12 gastroenterologów. Liczba pacjentów, którzy mogą być leczeni w rejonie obsługiwanym przez poszczególne ośrodki sieci, jest precyzyjnie określona i jej przekroczenie wiąże się potencjalnymi sankcjami retorsyjnymi, jeśli centrum w przekonywujący sposób nie może dowieść zasadności przekroczeń budżetowych. Szczegółowe informacje na temat strategii zwalczania epidemii zakażeń HCV w Wielkiej Brytanii znajdują się na stronach internetowych NHS (<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/03/bi1-imprv-hcv-trtmnt-pthwys-odns.pdf>), między innymi w dokumencie *BI1 Improving HCV Treatment Pathways through ODNs*.

## CELE I EFEKTY LECZENIA

Cele leczenia przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego zakażeniem HCV to eliminacja wirusa i regresja zmian zapalnych i zwłóknieniowych w wątrobie. Leczenie uważa się za skuteczne, jeśli 12 tygodni po jego zakończeniu HCV-RNA nie jest wykrywany we krwi chorego. Ten stan określa się jako trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR12, *sustained virological response*). W terapiach z interferonem badano HCV-RNA po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR24), jednak dowiedziono, że skuteczność leczenia można w sposób wiarygodny testować już po 12 tygodniach. Skuteczność terapii jest oceniana metodami biologii molekularnej, zwykle techniką polimerazowej reakcji łańcuchowej (*real time PCR*), które zapewniają wykrycie HCV na poziomie  $\leq 15$  j.m./ml. Niewykrywalna wiremia jest równoznaczna z trwałą eradykacją HCV u około 99% chorych. Oznacza ona również zahamowanie postępu, a następnie regresję zmian patologicznych w wątrobie u pacjentów bez marskości wątroby.



Pacjenci z marskością wątroby nadal są narażeni na ryzyko rozwoju powikłań tej choroby, chociaż jest ono mniejsze niż u chorych zakażonych HCV, czyli nieleczonych lub z niepowodzeniem terapeutycznym. Dotyczy to również ryzyka rozwoju HCC. Eradykacja zakażenia HCV u chorych z niewyrównaną marskością wątroby może spowodować skreślenie chorego z aktywnej listy oczekujących na przeszczepienie wątroby. U tych chorych nie ma natomiast danych na temat wpływu eradykacji HCV na średnio- i długoterminowe przeżycie.

### PRIORYTETY TERAPEUTYCZNE

U około 20% chorych zakażenie HCV jest rozpoznawana na etapie marskości wątroby lub rzadziej HCC. Zakażenie HCV powoduje wiele pozawątrobowych powikłań, spośród których najczęstsza jest krioglobulinemia mieszana, która manifestuje się klinicznie u około ¼ chorych.

Poniżej przedstawiono rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Badań Wątroby (EASL, *European Association for the Study of the Liver*) dotyczące wskazań do leczenia zakażenia HCV.

Leczeniem należy objąć wszystkich pacjentów z wyrównaną i niewyrównaną przewlekłą chorobą wątroby spowodowaną infekcją HCV dotychczas nieleczonych lub leczonych terapią eksperymentalną.

Szczególnie priorytetowo należy traktować pacjentów:

- z zaawansowanym włóknieniem (F3, F4 wg METAVIR) i cechami dekompanacji marskości wątroby,
- ze współistniejącym zakażeniem HBV lub HIV,
- oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu,
- z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV (zapalenie naczyń, krioglobulinemia, nefropatia — błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, chłoniaki non-Hodgkin B komórkowe),
- ze skrajnie nasilonym zmęczeniem,
- stanowiących potencjalne źródło transmisji HCV (narkomani, homoseksualiści), kobiety w wieku rozrodczym starające się o dziecko, osób hemodializowanych, więźniów.

Decyzja o leczeniu pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu F2 według METAVIR winna być podejmowana indywidualnie, podobnie jak w przypadku

chorych bez lub w stopniu F1 włóknienia. Nie zaleca się leczenia zakażenia HCV u chorych z ograniczonym czasem przeżycia z powodu współistniejącej patologii pozawątrobowej.

### WSPÓŁCZESNE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Zakażenie HCV rozpoznaje się na postawie obecności przeciwciał anti-HCV, a badaniem potwierdzającym jest obecność materiału genetycznego HCV-RNA oceniana za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) w surowicy krwi lub tkance wątrobowej. Podstawą rozpoznania pWZW-C jest obecność HCV-RNA w surowicy krwi przez co najmniej 6 miesięcy laboratoryjnych/ klinicznych objawów choroby wątroby lub pozawątrobowych manifestacji zakażenia HCV. W trakcie kwalifikacji do leczenia należy ocenić zaawansowanie włóknienia wątroby i genotyp HCV, te informacje mają bowiem wpływ na wybór leków i czas terapii. W Polsce około 80% chorych jest zakażonych genotypem 1, głównie podtypem 1 b. Grupami trudnymi do leczenia są nadal chorzy ze współistniejącym zakażeniem HIV, hemofilią, przewlekłą niewydolnością nerek, hemodializowani i po przeszczepieniach narządowych oraz ze zdekompenowaną marskością wątroby. Wskaźniki SVR u chorych z wyrównaną marskością wątroby są porównywalne do osiągniętych u pacjentów bez marskości, chociaż u tych pierwszych, zwłaszcza z historią niepowodzenia leczniczego, może być konieczne dodanie rybawiryny i/lub wydłużenie czasu terapii [12]. Grupy leków stosowane u chorych z pWZW-C wraz z rekomendowanymi zestawami zależnymi od zaawansowania choroby wątroby i genotypu HCV przedstawiono w tabelach 4–7 [13–15]. Bieżące zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Hepatologicznego (AASLD, *American Association for the Study of Liver Diseases*) dotyczące skuteczności różnych zestawów leków w zależności od genotypu HCV znajdują się na stronie [hcvguidelines.org](http://hcvguidelines.org).

W Polsce leczenie przeciwwirusowe prowadzi się wyłącznie (poza badaniami klinicznymi) w ramach lekowych programów finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe>). Programy te są publikowane regularnie przez Ministerstwo Zdrowia. Przed podjęciem decyzji o leczeniu konieczne jest oznaczenie wirerii HCV-RNA, identyfikacja genotypu HCV, ocena stopnia włóknienia wątrobowego oraz określenie chorób współistniejących.

Do programu lekowego z użyciem terapii bez interferonu kwalifikują się dorośli chorzy zakażeni HCV, u których: 1) w badaniu histopatologicznym lub elastograficznym wątroby obecne jest istotne włóknienie wątroby, 2) występują przeciwwskazania do stosowania interferonu lub 3) są obecne pozawątrobowe objawy zakażenia HCV. Powyższe grupy chorych mają priorytetowy dostęp do nowych terapii. U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV nie ma konieczności wykazywania obecności zaawansowanego włóknienia wątroby. Do grupy osób z przeciwwskazaniem do stosowania interfe-

ronu należą pacjenci ze zdekompenowaną marskością wątroby, chorobami autoimmunologicznymi (np. autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub tarczycy), po przeszczepieniach narządowych, z niewydolnością serca, cukrzycą, depresją endogenną oraz niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV kwalifikującymi do leczenia DAA są: błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, krioglobulinemia, liszaj płaski, porfiria skórna późna oraz chłoniaki non-Hodgkin B.

### Elastograficzna ocena włóknienia wątroby

Biopsję w ocenie stopnia włóknienia wątrobowego coraz częściej zastępuje elastografia, a rzadziej testy serologiczne. Istnieje kilka metod elastograficznego pomiaru sztywności wątroby. W elastografii dynamicznej (TE, *transient elastography*) wykonywanej przy użyciu aparatu „FibroScan” głowica wywarza wibrację o niskiej częstotliwości (50 Hz), indukując falę mechaniczną rozprzestrzeniającą się w wątrobie tym szybciej, im większa jest sztywność tkanki. Dziesięciokrotnych pomiarów dokonuje się w przestrzeni międzyżebrowej nad prawym płatem wątroby. Objętość ocenianej tkanki odpowiada walcowi o średnicy 1 cm i wysokości 4 cm, a więc obszarowi około 100 razy większemu niż w biopsji wątroby. U zdrowych, młodych osób sztywność wątroby wynosi około 4 kilopaskali (kPa), lecz urządzenie bada to zjawisko w bardzo szerokim zakresie od 0 do 75 kPa. FibroScan okazał się przydatny w wykrywaniu zaawansowanego włóknienia i marskości wątroby na podłożu zakażenia HCV.

**Tabela 4.** Grupy leków stosowane u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C

Grupy leków	Klasy leków	Produkt
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	Inhibitory NS5B (polimerazy)	Sofosbuwir
		Dasabuwir
	Inhibitory NS3 (proteazy)	Simeprewir
		Asunaprewir
		Paritaprewir
		Boceprewir
		Telaprewir
		Grazoprewir
	Inhibitory NS5A	Daklataswir
		Ledipaswir
		Ombitaswir
		Elbaswir
	Interferony (INF)	INF pegylowane $\alpha$
Peg INF- $\alpha$ 2b		
Inne		Rybawiryne

**Tabela 5.** Leki rekomendowane do stosowania u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C i sposób ich dawkowania (2015 rok)

Produkt	Forma leku	Dawka dobową
Sofosbuwir	Tabletki 400 mg	400 mg (rano)
Dasabuwir	Tabletka 250 mg	500 mg (rano i wieczorem)
Simeprewir	Kapsułka 150 mg	150 mg (rano)
Asunaprewir	Kapsułka 100 mg	100 mg (rano i wieczorem)
Daklataswir	Tabletka 60, 30 mg	60 mg (rano)*
Paritaprewir/ /Ombitaswir/Ritonawir	Tabletka 75 mg paritaprewir, 12,5 mg ombitaswir, 50 mg ritonavir	2 tabletki (rano)
Sofosbuwir/Ledipaswir	Tabletka 400 mg sofosbuwiru i 90 mg ledipaswiru	1 tabletka (rano)
Peg INF- $\alpha$ 2a	Roztwór 180, 135, 90 $\mu$ g	180 $\mu$ g podskórnie/tydzień*
Peg INF- $\alpha$ 2b	Roztwór 50 $\mu$ g/ml	1,5 $\mu$ g podskórnie/tydzień*
Rybawiryne	Kapsułka 200 mg	1000 mg (2 kapsułki rano, 3 wieczorem)** 1200 mg (3 kapsułki rano, 3 wieczorem)***

\*lub mniej jeśli wskazana jest redukcja dawki; \*\* jeśli masa ciała < 75 kg, \*\*\* jeśli masa ciała > 75 kg

**Tabela 6.** Rekomendowane schematy leczenia zakażenia HCV lub koinfekcji HCV/HIV u chorych bez marskości wątroby, dotychczas nieleczonych lub nieodpowiadających na terapię interferonem z rybawiryną (w zależności od genotypu wirusa)

Genotyp	Schemat leczenia	Czas leczenia
1	PegINF $\alpha$ , Rybawiryna, Sofosbuwir	12 tygodni
	PegINF $\alpha$ , Rybawiryna, Simeprewir*	12 tygodni (nieleczeni, nawrót) tygodnie (brak lub częściowa odpowiedź)
	Sofosbuwir/Ledipaswir	12 tygodni
	Paritaprewir/Ombitaswir/Ritonawir, Dasabuwir, Rybawiryna	12 tygodni (genotyp 1a) tygodnie (marskość wątroby)
	Paritaprewir/Ombitaswir/Ritonawir, Dasabuwir	12 tygodni (genotyp 1b)
	Sofosbuwir, Simeprewir	12 tygodni
	Sofosbuwir, Daklataswir	12 tygodni
	Asunaprewir, Daklataswir	24 tygodnie (genotyp 1b)
	Grazoprewir, Elbaswir	12 tygodni
2,3	PegINF $\alpha$ , Rybawiryna, Sofosbuwir	12 tygodni
	Sofosbuwir, Rybawiryna	12 tygodni
	Sofosbuwir, Daklataswir	12 tygodni
4	PegINF $\alpha$ , Rybawiryna, Sofosbuwir	12 tygodni
	PegINF $\alpha$ , Rybawiryna, Simeprewir	12 tygodni (nieleczeni, nawrót) tygodnie (brak lub częściowa odpowiedź)
	Sofosbuwir/Ledipaswir	12 tygodni
	Paritaprewir/Ombitaswir/Ritonawir, Rybawiryna	12 tygodni
	Sofosbuwir, Simeprewir	12 tygodni
	Sofosbuwir, Daklataswir	12 tygodni
5,6	PegINF $\alpha$ , Rybawiryna, Sofosbuwir	12 tygodni
	Sofosbuwir/Ledipaswir	12 tygodni
	Sofosbuwir, Daklataswir	12 tygodni

\*schemat nie jest polecany u chorych z genotypem 1a, którzy prezentują substytucję Q80K w sekwencji NS3 proteazy; HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności; INF $\alpha$  — interferon alfa

Według zaleceń Baveno VI elastografię wykonuje się na czczo, przynajmniej dwukrotnie w dwóch różnych dniach. Ponadto w interpretacji wyniku należy uwzględniać fakt, że mogą zaistnieć czynniki niezwiązane z włóknieniem, które są odpowiedzialne za wzrost sztywności wątroby. Należą do nich niewydolność serca z zastojem krwi w wątrobie, cholestaza zewnątrzwątrobową, stan zapalny wątroby z wysoką transaminazemią, guz wątroby lub obfity posiłek. Ponadto, ograniczenia techniczne w wykonaniu TE mogą wynikać z obecności wodobrzusza lub skrajnej otyłości. Wynik TE mniejszy niż 10 kPa wyklucza marskość wątroby, a wyniki w przedziale 10–15 kPa sugerują tę chorobę, lecz wymagają wykonania biopsji. Sztywność wątroby powyżej 15 kPa zdecydowanie wskazuje na marskość i przy zgodnych danych klinicznych nie wymaga wykonania badań potwierdzających [16].

W elastografii impulsu mocy promieniowania akustycznego (ARFI, *acoustic radiation force impulse*) wykorzystuje się obrazowanie

ultrasonograficzne w prezentacji *B mode*, a badana tkanka jest pobudzana krótkotrwałymi impulsami mechanicznymi o częstotliwości 2,67 MHz. Aparat mierzy prędkość przemieszczania się wygenerowanej fali poprzecznej w regionie zainteresowania. Prędkość fali poprzecznej wyrażona w m/s jest wprost proporcjonalna od kwadratu współczynnika sprężystości tkanki. ARFI wykazuje podobną skuteczność w rozpoznawaniu marskości do FibroScanu.

Elastografia falą poprzeczną (SWE, *shear wave elastography*) polega na generowaniu kilku fal na różnych głębokościach, które, interferując ze sobą, tworzą falę poprzeczną o kształcie zbliżonym do stożka. Zaletą tej metody jest szybka akwizycja danych, co minimalizuje wpływ mimowolnych ruchów na wynik badania. Unikalną cechą jest możliwość kodowania kolorem całego obszaru zainteresowania. Elastografia falą poprzeczną, podobnie jak ARFI, umożliwia jednoczesną ocenę morfologii badanego narządu w czasie rzeczywistym i jego właściwości sprężystych



**Tabela 7.** Rekomendowane schematy leczenia zakażenia HCV lub koinfekcji HCV/HIV u chorych z marskością wątroby (klasa A wg Child-Pugh), dotychczas nieleczonych lub nieodpowiadających na terapię interferonem z rybawiryną (w zależności od genotypu wirusa)

Genotyp	Schemat leczenia	Czas leczenia
1	PegINF $\alpha$ , Rybawiryna, Sofosbuwir	12 tygodni
	PegINF $\alpha$ , Rybawiryna, Simeprewir	12 tygodni (nieleczeni, nawrót) tygodnie (brak lub częściowa odpowiedź)
	Sofosbuwir/Ledipaswir, Rybawiryna	12 tygodni
	Sofosbuwir/Ledipaswir, Rybawiryna	24 tygodnie (jeśli przewiduje się brak odpowiedzi)
	Sofosbuwir/Ledipaswir	24 tygodnie
	Paritaprewir/Ombitaswir/Ritonawir Dasabuwir, Rybawiryna	24 tygodnie (genotyp 1a)
	Paritaprewir/Ombitaswir/Ritonawir Dasabuwir, Rybawiryna	12 tygodni (genotyp 1b)
	Sofosbuwir, Simeprewir, Rybawiryna	12 tygodni
	Sofosbuwir, Simeprewir	24 tygodnie
	Sofosbuwir, Daklataswir, Rybawiryna	12 tygodni
	Sofosbuwir, Daklataswir	24 tygodnie
2	PegINF $\alpha$ , Rybawiryna, Sofosbuwir	12 tygodni
	Sofosbuwir, Rybawiryna	16–20 tygodni
	Sofosbuwir, Daklataswir	12 tygodni
3	PegINF $\alpha$ , Rybawiryna, Sofosbuwir	12 tygodni
	Sofosbuwir, Daklataswir, Rybawiryna	24 tygodnie
4	PegINF $\alpha$ , Rybawiryna, Sofosbuwir	12 tygodni
	PegINF $\alpha$ , Rybawiryna, Simeprewir	12 tygodni (nieleczeni, nawrót) tygodnie (brak lub częściowa odpowiedź)
	Sofosbuwir/Ledipaswir, Rybawiryna	12 tygodni
	Sofosbuwir/Ledipaswir, Rybawiryna	24 tygodnie (jeśli przewiduje się brak odpowiedzi)
	Sofosbuwir/Ledipaswir	24 tygodnie
	Paritaprewir/Ombitaswir/Ritonawir Rybawiryna	24 tygodnie
	Sofosbuwir, Simeprewir, Rybawiryna	12 tygodni
	Sofosbuwir, Simeprewir	24 tygodni
	Sofosbuwir, Daklataswir, Rybawiryna	12 tygodni
	Sofosbuwir, Daklataswir	24 tygodni
5 i 6	PegINF $\alpha$ , Rybawiryna, Sofosbuwir	12 tygodni
	Sofosbuwir/Ledipaswir, Rybawiryna	12 tygodni
	Sofosbuwir/Ledipaswir, Rybawiryna	24 tygodnie (jeśli przewiduje się brak odpowiedzi po 12 tygodniach)
	Sofosbuwir/Ledipaswir	24 tygodni
	Sofosbuwir, Daklataswir	12 tygodni
	Sofosbuwir, Daklataswir	24 tygodni

HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności; INF $\alpha$  — interferon alfa

oraz pozwala na wybór optymalne miejsce do wykonania pomiarów. Potwierdzono wysoką skuteczność SWE w rozpoznawaniu marskości wątroby, a u chorych z wodobrzuszem skuteczność tej metody była większa niż TE.

Elastografia rezonansu magnetycznego (MRE, *magnetic resonance elastography*) jest obecnie najlepszą metodą oceny stopnia

włóknienia. Podczas badania generator fali elektromechanicznej przyłożony w okolicy prawego płata wątroby wytwarza wibrację o niskiej częstotliwości (60–65 Hz), która rozchodzi się jako fala sprężysta podczas uzyskiwania sekwencji spin-echo. Otrzymane dane są przetwarzane na mapy sprężystości tkanki wątrobowej (elastogramy). Do istotnych zalet

MRE należy możliwość badania całej wątroby, a także jednoczesnej oceny stłuszczenia narządu i stanu dróg żółciowych. W odróżnieniu od elastografii ultrasonograficznej wodobrzusze i otyłość nie stanowią przeszkody dla MRE. Wadami metody są: wysoki koszt, brak możliwości wykonania badania u chorych z klaustrofobią, ferromagnetycznymi wszczepami lub stymulatorem serca oraz zafałszowane pomiary u chorych z hemochromatozą.

Postępowanie terapeutyczne u chorych z zakażeniem HCV jest zależne od genotypu wirusa. W ramach programu terapeutycznego NFZ refundowane są następujące terapie o skuteczności sięgającej 95%:

Zakażenie genotypem 1 HCV:

- Harvoni® (ledipaswir/sofosbuwir) z lub bez rybawiryny,
- Viekirax® (ombitaswir + parytaprewir + rytonawir) + Exviera® (dazabuwir) z lub bez rybawiryny,
- Sunvepra® (asunaprewir) + Daklinza (daklataswir) — tylko w genotypie 1b HCV (odsetek wyleczeń sięga 85%).

Zakażenie genotypem 4 HCV:

- Viekirax® (ombitaswir + parytaprewir/rytonawir) + rybawiryna.

Zakażenie genotypami 2, 3, 4, 5, 6 HCV:

- Sovaldi® (sofosbuwir) + rybawiryna z pegylovanym interferonem alfa (12 tygodni),
- Sovaldi® (sofosbuwir) + rybawiryna (24 tygodnie).

Dawkowanie powyższych leków jest zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych. Leczenie trwa najczęściej 12 tygodni, a u chorych z marskością wątroby jest przedłużone do 24 tygodni. Koszty terapii, w zależności od zastosowanego schematu leczenia, wahają się od ponad 90 000 do około 220 000 PLN.

### Piśmiennictwo:

1. WHO, Hepatitis C Fact sheet N°164, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en>.

2. van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J. i wsp. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584–2593.
3. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig. Liver Dis.* 2014; 46 Suppl 5: S158–S164.
4. Sibley A., Han K.H., Abourached A. i wsp. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J. Viral Hepat.* 2014; 21 Suppl 1: 34–59.
5. Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A. i wsp. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.* 2006; 45: 529–538.
6. Mühlberger N., Schwarzer R., Lettmeier B. i wsp. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health.* 2009; 9: 34.
7. Flisiak R., Halota W., Horban A. i wsp. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 23: 1213–1217.
8. Hartleb M., Gutkowski K., Zejda J.E. i wsp. Serological prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in the elderly population: Polish nationwide survey PolSenior. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24: 1288–1295.
9. Vilibic-Cavlek T., Kucinar J., Kaic B. i wsp. Epidemiology of hepatitis C in Croatia in the European context. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 9476–9493.
10. Mozalevskis A., Eramova I., Safreed-Harmon K. i wsp. Hepatitis B and C surveillance and screening programmes in the non-EU/EEA Member States of the WHO European Region: survey findings from 10 countries, 2012. *Euro Surveill.* 2016; 21.
11. Bechini A., Falla A., Ahmad A. i wsp. Identification of hepatitis B and C screening and patient management guidelines and availability of training for chronic viral hepatitis among health professionals in six European countries: results of a semi-quantitative survey. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 353.
12. Schneider M.D., Sarrazin C. Management of HCV-Associated Liver Cirrhosis. *Visc. Med.* 2016; 32: 96–104.
13. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2016 — in press. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>.
14. AASLD, IDSA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2016. <http://www.hcvguidelines.org/printpdf/71>
15. Halota W., Flisiak R., Boroń-Kaczmarek A. i wsp. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV — 2016. *Clin. Exp. Hepatol.* 2016; 2: 27–33.
16. Cardenas A., Mendez-Bocanegra A. Report of the Baveno VI Consensus Workshop. *Ann. Hepatol.* 2016; 15: 289–290.