

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Adiktologie



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Zuzana Jandová

**Úspěšnost a adherence v léčbě chronické hepatitidy C přímo působícími antivirotyky u
uživatelů drog**

Efficacy and treatment adherence to therapy of chronic HCV infection in people who
inject drugs

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel:

doc. Mgr. Roman Gabrhelík, Ph.D. / MUDr. Soňa Fraňková, Ph. D.

Praha, 2019

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 22. 4. 2019

Zuzana Jandová

Podpis

Identifikační záznam:

JANDOVÁ, Zuzana. *Úspěšnost a adherence v léčbě chronické hepatitidy C přímo působícími antiviroty u uživatelů drog. [Efficacy and treatment adherence to therapy of chronic HCV infection in people who inject drugs]*. Praha, 2019. 47 s. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika adiktologie. Vedoucí práce Gabrhelík, Roman.

Poděkování

Největší moje poděkování patří mé školitelce MUDr. Soně Fraňkové, Ph. D., za její podporu a pomoc a za možnost nahlédnout do záznamů o pacientech ambulanci Kliniky hepatogastroenterologie Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze, díky čemuž jsem mohla tuto bakalářskou práci zpracovat. Dále bych ráda poděkovala vedoucímu mé práce doc. Mgr. Romanu Gabrhelíkovi, Ph.D. za umožnění jí napsat.

Obsah

| | |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Abstrakt..... | 7 |
| Abstract..... | 8 |
| Seznam zkratk..... | 9 |
| Úvod..... | 10 |
| 1 Teoretická část..... | 11 |
| 1.1 Hepatitida C..... | 11 |
| 1.2 Epidemiologie HCV..... | 13 |
| 1.3 Léčba hepatitidy C..... | 15 |
| 1.4 Specifika léčby HCV ve skupině IVDU..... | 23 |
| 2 Praktická část..... | 30 |
| 2.1 Cíle výzkumu..... | 30 |
| 2.2 Hypotézy (výzkumné otázky)..... | 30 |
| 2.3 Charakteristika sledovaných skupin a metody zpracování dat..... | 30 |
| 2.4 Protivirová léčba..... | 31 |
| 2.5 Sledování v průběhu léčby..... | 31 |
| 2.6 Metody ke zvýšení adherence..... | 31 |
| 2.7 Laboratorní vyšetření..... | 32 |
| 2.8 Použité statistické metody..... | 32 |
| 2.9 Etické standardy..... | 33 |
| 2.10 Výsledky..... | 33 |
| 2.10.1 Základní charakteristiky souboru..... | 33 |
| 2.10.2 Protivirová léčba a její účinnost..... | 34 |
| 2.10.3 Demografické faktory charakteristické pro skupinu IVDU..... | 35 |
| 2.10.4 Adherence k léčbě..... | 37 |
| 3 Diskuse..... | 39 |
| 4 Závěr..... | 42 |
| 5 Použitá literatura..... | 43 |

Abstrakt

Východiska: Hlavní cestou přenosu infekce VHC je přenos krví, injekční uživatelé drog (IVDU) tvoří přibližně 75–100 % nově diagnostikovaných případů HCV. K IVDU je tradičně přistupováno jako k obtížně léčitelným, s nízkým stupněm adherence k léčbě, což představuje i v současnosti bariéru v dostupnosti léčby přímo působícími antivirotiky (DAA).

Cíl: Cílem práce je zhodnotit účinnost protivirové léčby chronické hepatitidy C pomocí DAA a adherenci k léčbě u pacientů s anamnézou nitrožilního užívání drog v porovnání s běžnou populací a doložit, že účinnost léčby ve skupině IVDU je vysoká a finanční prostředky jsou tak vynaloženy efektivně.

Metody: Do studie byli zařazení všichni po sobě jdoucí pacienti, kteří zahájili protivirovou léčbu chronické hepatitidy C DAA v ambulanci Kliniky hepatogastroenterologie Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze v období od 1. ledna 2017 do 6. srpna 2018 a byli pacienti rozdělení do 2 skupin: skupina nitrožilních uživatelů drog (IVDU, N = 101): pacienti s anamnézou IVDU a Kontrolní skupina (N = 177): pacienti bez anamnézy IVDU. Pacientská data byla získána z ambulantních záznamů v průběhu léčby a sledování po ní.

Výsledky: SVR12 dosáhlo 98 % pacientů ze skupiny IVDU, 98 % ve skupině kontrolní. Dva pacienti ve skupině IVDU, kteří byli vyhodnoceni, že SVR nedosáhli, se ke kontrole nedostavili. SVR24 dosáhlo 88,1 % pacientů ve skupině IVDU, v kontrolní skupině dosáhlo SVR24 92,1 % pacientů (N. S.). Všichni pacienti, krom jednoho, dokončili celou plánovanou léčbu DAA. Opožděně ukončilo léčbu 2 % pacientů ze skupiny IVDU a 4 % z kontrolní skupiny (N. S.). Pacienti ve skupině IVDU měli signifikantně vyšší počet přeobjednaných návštěv (28,7 % vs. 4 %), přeobjednání však vedlo pouze u 1 pacienta k nedostatku léků a vynechání dávky (2 pacienti v kontrolní skupině, N. S.).

Závěr: Účinnost léčby chronické hepatitidy C pomocí DAA byla ve skupině IVDU excelentní a srovnatelná se skupinou kontrolní. Horší adherence v dodržování termínů návštěv u skupiny IVDU nevedla k vynechávání medikace a ke snížení účinnosti léčby. Ve skupině IVDU nebyly identifikovány žádné faktory, které by vedly ke snížení účinnosti léčby.

Klíčová slova: hepatitida C, léčba, přímo působící antivirotika, nitrožilní uživatelé drog

Abstract

Backgrounds: Intravenous drug use represents the main route of transmission of hepatitis C virus infection (HCV). IVDU represent approximately 75–100% of newly diagnosed cases of HCV. IVDU have traditionally been considered as difficult-to-treat, owing to a low treatment adherence. The presumed low adherence to care in IVDU represent nowadays the barrier to therapy with direct-acting antivirals (DAA).

Aims: The aim of the thesis was to assess efficacy of therapy of HCV with DAA and adherence to therapy in patients with history of IVDU. Comparing the results with the group of patients without IVDU, we would support the fact that the treatment efficacy in the IVDU group is high and that the utilisation of financial resources is effective.

Methods: All consecutive patients who started DAA anti-HCV therapy at the Department of Hepatogastroenterology of Institute for Clinical and Experimental Medicine from 1st January 2017 to 6th August 2018 were included. The patients were divided into two groups: individuals with history of IVDU (IVDU, N = 101) and control group (Controls, N = 177), without IVDU in the past. The patients' data were obtained from patients medical charts during treatment and follow-up.

Results: IVDU group achieved an SVR12 of 98% (vs. 98% in controls, N. S.). Two IVDU patients who were assessed as treatment failures were lost to follow-up. SVR24 was achieved by 88.1% of IVDU patients (92.1% in controls, N. S.).

All but one patient finished on time the presumed treatment period. Two percent of patients in IVDU postponed the end of treatment, 4 % in the control group (N. S.) The patients in IVDU group had a significantly higher number of postponed treatment visits (28.7 % vs. 4 %), postponing the appointment did not lead to lack of medication and omission of drug dose (1 patient in IVDU group, 2 patients in control group, N. S.).

Conclusions: The treatment efficacy in IVDU group was excellent and comparable with treatment efficacy in control group. Adherence to therapy was worse in IVDU group when considering adherence to appointment dates, adherence to medication use was comparable. In IVDU group, no factors leading to decreased treatment efficacy were identified.

Key words: hepatitis C, therapy, direct-acting antivirals, people who inject drugs

Seznam zkratek

BMI Body Mass Index

ČR Česká republika

DAA Direct-acting antivirals

EASL European Association for the Study of the Liver

HBV Hepatitida B

HCC Hepatocelulární karcinom

HCV Hepatitis C, Hepatitis C virus infection

IFN- α Interferon alfa

IFNL4 Interferon lambda 4

IVDU Nitrožilní uživatelé drog, nitrožilní užívání drog

kDa kilodalton

MSM Muži mající sex s muži

NCR Non-coding region

RdRp RNA dependentní RNA polymeráza

RNA Ribonukleová kyselina

SVR Setrvalá virologická odpověď (Sustained Virological Response)

Úvod

V bakalářské práci se zaměřuji na léčbu virové chronické hepatitidy C přímo působícími antiviroty (DAA), na účinnost léčby a na adherenci pacientů k léčbě. HCV infekce je jednou z nejčastějších příčin chronického onemocnění jater, většina infikovaných osob o svém onemocnění neví. Onemocnění může probíhat desítky let zcela asymptoticky, přesto v západních zemích představuje nejčastější příčinu jaterní cirhózy, selhání jater a hepatocelulárního karcinomu.

Vzhledem k tomu, že se hepatitida C šíří krevní cestou, je v dnešní době většina pacientů s touto diagnózou z populace intravenózních uživatelů drog. Proto jsem se rozhodla zaměřit se na tuto problematiku a zjistit, zda mají tito pacienti horší adherenci k léčbě, a z ní vyplývající horší účinnost, ve srovnání s pacienty z běžné populace.

V teoretické práci jsem se popsala virovou hepatitidu C jako takovou, její replikační cyklus a běžný průběh infekce virem hepatitidy C. Vysvětlila jsem dříve používanou léčbu interferonem α (IFN- α) a IFN- α v kombinaci s ribavarinem, i pozdější připojení DAA a přechod na použití samotných DAA, takzvaných bezinterferonových režimů.

V praktické části jsem se, spolu s mou školitelkou MUDr. Soňou Fraňkovou, Ph. D., zaměřila na populaci pacientů a anamnézou nitrožilního užívání drog s hepatitidou C, kteří vstoupili do léčby DAA a léčbu absolvovali v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze, a provedla jsem analýzu úspěšnost léčby a hodnotila adherenci pacientů v průběhu terapie.

1 Teoretická část

1.1 Hepatitida C

Virus hepatitidy C (HCV) byl objeven v roce 1989; jedná se o malý, obalený virus náležící do čeledi *Flaviviridae*. Je popsáno šest genotypů viru s mnoha podtypy (Moradpour et al., 2007). Závažnost jaterního onemocnění způsobeného virem hepatitidy C může být různá, od zcela asymptomatické chronické infekce s mírnou elevací aktivit jaterních enzymů až po jaterní cirhózu komplikovanou jaterním selháním či hepatocelulárním karcinomem (HCC) (EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018).

Replikační cyklus

Hepatitida C patří do rodu Hapacivirus a čeledi Flaviviridae stejně jako další viry, např. virem žluté zimnice a dengue. Hepatitidu C tvoří jednovláknová, pozitivní RNA, ta se skládá z 5' nekódující oblasti (5' - non-coding region, NCR), která obsahuje vnitřní ribozomální vstupní místo, dále z otevřeného čtecího rámce, který kóduje strukturální a nestrukturální proteiny, a 3' NCR. Strukturální proteiny, ze kterých se skládá virová částice, zahrnují core protein a obalové (envelope) proteiny E1 a E2 (Moradpour et al., 2007). Nestrukturální proteiny zahrnují potom p7 iontový kanál, NS2-2 proteázu, NS3 serinovou proteázu a RNA helikázu, NS4A polypeptid, NS4B a NS5A proteiny, a NS5B RNA dependentní RNA polymerázu (RdRp). Infekce hepatitidy C představuje velmi dynamický proces s životním poločasem viru jen několik hodin a produkcí zhruba 10^{12} virových částic za den. Vysoká replikační aktivita spolu s chyběním opravných mechanismů virové RdRp má za následek vysokou genetickou variabilitu HCV. Izoláty HCV mohou být řazeny do jednotlivých genotypů a subtypů. Existuje 6 hlavních genotypů (1–6), jež se vzájemně liší v 30–35 % nukleotidové sekvence.

Virové částice měří 40–70 nm v průměru, core protein a obalové proteiny E1 a E2 jsou základními proteiny virionu. E1 a E2 jsou základními komponentami, které se nejspíše váží na obal z lipidové dvojvrstvy, který obaluje nukleokapsidu tvořenou několika kopiemi core proteinu a genomové RNA. Hepatitida C cirkuluje v krvi v několika

podobách, jako lipoproteinová částice s nízkou (LDL) a velmi nízkou (VLDL) denzitou, virion též může být vázán na imunoglobuliny nebo cirkulovat jako volná částice (Moradpour et al., 2007).

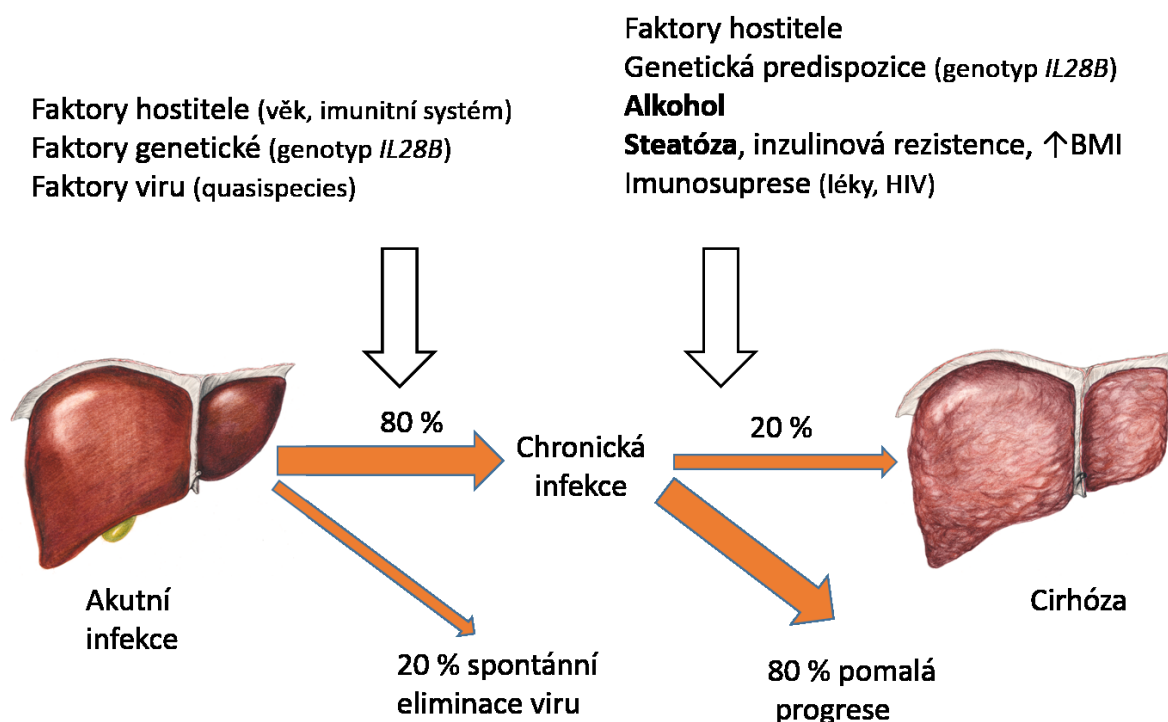
Hepatitis C infikuje pouze člověka a šimpanze. Hepatocyty jsou hlavní cílové buňky infekce, virus hepatitidy C může být však zjištěný též v B-lymfocytech a dendritických buňkách.

Průběh infekce hepatitidy C

Virus hepatitidy C se přenáší krevní cestou. RNA viru hepatitidy C je detekovatelná v krvi 7–21 dní po infekci (Moradpour et al., 2007). Množství RNA viru hepatitidy C zásadně stoupá a je následováno vzestupem aktivit jaterních aminotransferáz 4–12 týdnů od infekce. Minimální množství pacientů vyvine klinické známky infekce 2–12 týdnů po nákaze, většina zůstane v akutní fázi asymptomatická, a proto o infekci neví. Studie o průběhu infekce virem hepatitidy C ukazují, že 55–86 % pacientů, kteří jsou infikováni virem hepatitidy C, není schopno přirozeným způsobem virus eliminovat, a proto u nich infekce přejde do chronického stadia (Wiegand et al., 2008). Chronická infekce virem hepatitidy C se definuje jako pozitivní RNA viru hepatitidy C v krvi víc než 6 měsíců po nákaze. Ženy spontánně eliminují infekci častěji než muži, u mladších jedinců rovněž dojde ke spontánní eliminaci viru častěji. Po přechodu infekce do chronického stadia bývá spontánní eliminace infekce extrémně vzácná. I přesto, že jaterní onemocnění způsobené virem hepatitidy C, má ve většině případů mírnou aktivitu a pomalý průběh, epidemiologické studie dokládají významnou mortalitu způsobenou infekcí virem hepatitidy C. K rozvoji jaterní cirhózy dojde u 15–30 % infikovaných jedinců v průběhu 10–20 let, doba do vzniku hepatocelulárního karcinomu je zhruba 20–30 let (Tong et al., 1995).

Relativně mírný průběh infekce je v kontrastu s počtem provedených transplantací jater pro HCV a celkovou mortalitou HCV pozitivních pacientů. Průběh infekce je ovlivněn celou řadou rizikových faktorů přítomných ve zdravé populaci. Následující faktory (Obr. 1.) nejvíce nepříznivě ovlivňují progresi onemocnění: stěžejní je věk, vyšší věk v době biopsie a délka trvání choroby, jsou spojeny s vyšším stupněm fibrózy, horší průběh je u pacientů s významnou konzumací alkoholu (> 50 g denně), diabetem, obezitou, HIV a HBV koinfekcí a nealkoholickou steatohepatitidou. Pacienti infikovaní genotypem viru 3

mají rychlejší progresi fibrózy a vyšší riziko vzniku HCC (Tong et al., 1995, Nkontchou et al., 2011).



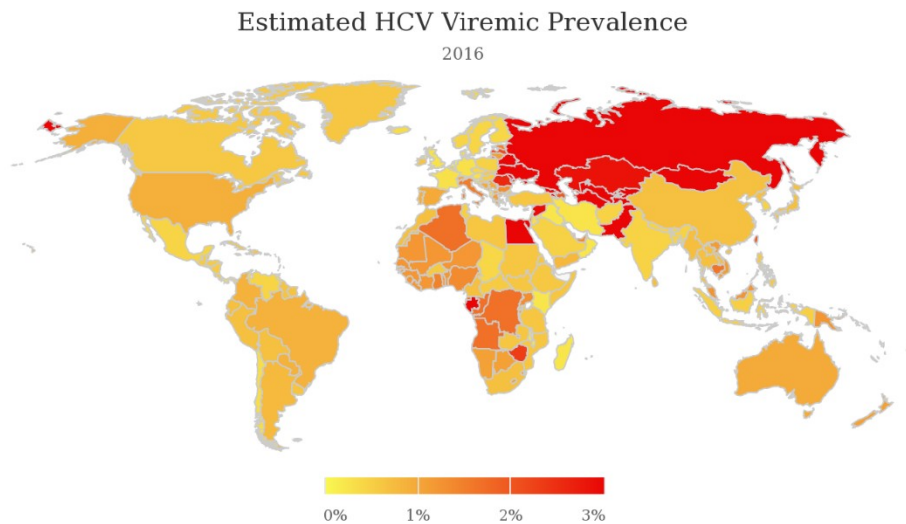
Obr. 1. Přírozený průběh HCV infekce a faktory ovlivňující její průběh. Upraveno podle Asselaha et al., 2009.

1.2 Epidemiologie HCV

Infekce virem hepatitidy C se vyskytuje celosvětově a postihuje asi 71 miliónů lidí (Cooke et al., 2013), celosvětová prevalence infekce virem hepatitidy C se pohybuje v běžné populaci kolem 2,8 %, ale prevalence se významně liší. Infekce virem hepatitidy C je nejčastější příčinou jaterních onemocnění a jaterního selhání ve vyspělých zemích světa (Wedemeyer et al., 2014).

V roce 2001 bylo pomocí sérologického přehledu zjištěno, že prevalence positivity protilátek anti-HCV v běžné populaci České republiky (ČR) je 0,2 % (Nemecek et al., 2003, séroprevalenční studie provedená v roce 2015 na 3 tisících jedinců pak zjistila prevalenci anti-HCV protilátek 1,67 %, z čehož bylo viremických 0,93 % osob (Chlibek et al., 2017).

Do roku 2007 byla většina jedinců pozitivních na virus hepatitidy C v ČR infikována genotypem viru 1b, v roce 2015 je zastoupení jednotlivých genotypů v ČR následující: 25 % 1a, 25 % 1b, 46,4 % genotyp 3.



Obř. 2. Prevalence HCV infekce ve světě (Polaris Observatory HCV Collaborators, 2017).

Způsoby přenosu HCV

Infekce virem hepatitidy C patří mezi krví přenosné infekce (Lavanchy, 2011). Hlavními cestami šíření infekce virem hepatitidy C jsou: přenos transfuzí krve a krevními deriváty (zejména před rokem 1992), injekční aplikace drog, tetování a piercing neprováděné za aseptických podmínek (obvykle amatérsky), pravidelná dialyzační léčba, rizikové zaměstnání na expozici viru hepatitidy C jsou zdravotníci, záchranáři, sociální pracovníci, dále je rizikový sexuální kontakt s osobou pozitivní na virus hepatitidy C (častější mezi homosexuálními muži). Mezi další rizikové faktory patří rodinný kontakt s osobou pozitivní na virus hepatitidy C, vertikální přenos z matky pozitivní na virus hepatitidy C na novorozence (perinatální přenos), přenos infekce ve zdravotnických zařízeních a přenos infekce orgánovým štěpem byl rizikový před rokem 1992.

Od zahájení rutinního testování dárců krve na přítomnost HCV infekce v roce 1992 je hlavní cestou šíření infekce sdílení infikovaných nástrojů při injekční aplikaci drog.



Obr. 3. Rizikové faktory přenosu HCV infekce.

1.3 Léčba hepatitidy C

Péče o pacienty s hepatitidou C se za posledních 20 let významně změnila díky pochopení replikačního cyklu viru, patofyziologie jaterní onemocnění a zejména díky pokrokům v diagnostice a léčbě HCV infekce.

Cílem terapie je vyléčení HCV infekce – dosažení eradikace viru, které je definováno jako dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR12 a SVR24), odpovídající nedetekovatelné HCV RNA v krvi 12 nebo 24 týdnů po ukončení protivirové léčby (EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018).

Interferon a ribavirin

Interferon alfa (IFN- α) byl prvním lékem použitým na začátku 80. let u pacientů s tzv. non-A, non-B hepatitidou, kteří se nakazili krevní transfúzí či při nitrožilní aplikaci drog, měli vysoké hodnoty aktivit jaterních enzymů a histologický nález typický pro chronickou hepatitidu[48]. Tato nespecifická, imunostimulující léčba vedla k normalizaci jaterních testů a zlepšení histologického nálezu. IFN- α 2b byl registrován v USA k léčbě

infekce virové hepatitidy c v roce 1991. Nevýhodou léčby byly nežádoucí účinky a nízká šance dosáhnout trvalé virologické odpovědi: v randomizovaných studiích dosáhlo trvalé virologické odpovědi pouze 6 % pacientů 24 týdenní léčbou IFN- α , při prodloužení léčby na 48 týdnů bylo procento dosažených trvalých virologických odpovědí 13–19 % (McHutchison et al., 1998).

U pacientů s genotypem 1 byly výsledky ještě horší, navýšení dávky IFN- α či prodloužení léčby nevedlo ke zvýšení účinnosti, naopak, přibýlo nežádoucích účinků.

Významným krokem v léčbě virové hepatitidy C bylo přidání ribavirinu do léčebných režimů. Ribavirin je perorálně podávaný guanosinový analog s širokým spektrem protivirové účinnosti proti DNA i RNA virům. Jeho mechanismus účinku na virovou hepatitidu C není dodnes přesně znám. Zatímco při použití v monoterapii měl ribavirin jen zanedbatelný protivirový účinek, při použití kombinace IFN- α 2b a ribavirinu vedlo k vyšší úspěšnosti léčby, trvalé virologické odpovědi dosáhlo 43 % pacientů při 48mi týdenní léčbě ve srovnání s monoterapií IFN- α (McHutchison et al., 1998).

V logistické regresní analýze byly identifikovány faktory, které pozitivně ovlivňují dosažení trvalé virologické odpovědi: genotyp viru 2 nebo 3, nízký výskyt viru v krvi (RNA viru hepatitidy C před léčbou méně než 2 miliony kopií, resp. 600000 IU/ml), věk méně než 40 let, minimální fibróza jater a ženské pohlaví. Kombinace IFN- α a ribavirinu se stala běžnou léčbou v roce 1999.

Aplikace konvenčního IFN- α třikrát týdně byla spojena s nestálou koncentrací léku v krvi vedoucí k výkyvům RNA viru hepatitidy C, zejména v iničiální fázi léčby (Pawlotsky et al., 2004). Dalším cílem bylo tedy vyvinout interferon, jehož eliminační poločas by byl delší. Spojení interferonu s molekulou polyetylenglykolu vedlo k prodloužení eliminačního poločasu na 75 a 30 hodin pro pegylovaný IFN- α 2b (molekula 40 kD), resp. pegylovaný IFN- α 2a (molekula 12 kD). Oba léky bylo tedy možno aplikovat pouze jednou týdně, podkožně, pegylovaný IFN- α 2a ve fixní dávce 180 μ g, pegylovaný IFN- α 2b v dávkování dle váhy, 1,5 μ g/kg. Stejně jako u konvenčních interferonů, kombinace s ribavirinem zvýšila počet dosažených trvalých virologických odpovědí. Studie fáze III prokázaly zásadní vliv genotypu viru na dosažení trvalé virologické odpovědi. Zatímco pacienti s genotypem 1 dosáhli trvalé virologické odpovědi ve 42–46 % případů při 48mi týdenní léčbě a podávání vyšších dávek ribavirinu

dle váhy pacienta, nemocní s genotypy 2 a 3 dosáhli trvalé virologické odpovědi až v 80 % případů při léčbě trvající 24 týdnů a fixním dávkování ribavirinu 800 mg denně.

V minulých 20 letech byla snaha co nejpřesněji odhadnout schopnost pacienta dosáhnout trvalé virologické odpovědi léčbou pegylovaným IFN- α a ribavirinem. Existují faktory, které předpoví schopnost dosáhnout trvalé virologické odpovědi, a to jak ze strany hostitele, tak ze strany viru. Před léčbou je zásadním prediktorem dosažení trvalé virologické odpovědi genotyp viru. Genotyp 1 odpovídá na léčbu velmi špatně (42–65 % SVR), zatímco pacienti s genotypem 2 a 3 dosahují trvalé virologické odpovědi častěji (56–100%) (Fried et al., 2002, Hadziyannis et al., 2004, Manns et al., 2001). Sérová koncentrace RNA viru hepatitidy C před léčbou nemá takový význam, pacienti s nízkým výskytem virů v krvi (HCV RNA < 2000000 kopií/ml, která odpovídá zhruba 600000 IU/ml) však dosahují trvalé virologické odpovědi častěji. Také rasa ovlivňuje odpověď k léčbě, nejhorší odpověď mají Afroameričané, přestože mají často mírnější jaterní postižení. Také steatóza jater zhoršuje odpověď k léčbě. Podíl pacientů, kteří dosáhnou trvalé virologické odpovědi, klesá s pokročilostí fibrózy jater. Pacienti s pokročilou fibrózou či cirhózou mají nejnižší šanci dosáhnout trvalé virologické odpovědi, mají také velké riziko komplikací léčby a špatně léčbu tolerují. Výsledek léčby chronické infekce hepatitidy C významně ovlivňuje genetická diversita hostitele. Genové variace v regulačních oblastech genu *IFNL4* kódujícího interferon $\lambda 4$ (dříve nazývaný a v literatuře často stále uváděný jako *IL28B*) významně ovlivňují schopnost jak spontánní, tak léčbou indukované eliminace viru hepatitidy C a predikují tak odpověď k léčbě. Pacienti s genotypem CC nejčastěji vyšetřovaného jednonukleotidového polymorfismu *IFNL4* rs12979860 dosahují trvalou virologickou odpověď výrazně častěji než jedinci s genotypy CT a TT (McHutchison et al., 1998), Thomas et al., 2009).

Přímo působící antivirotika (DAA)

Dvě první DAA, NS3-4A proteázové inhibitory, boceprevir a telaprevir, byly zavedeny do klinické praxe v roce 2011 v kombinaci s pegylovaným IFN- α a ribavirinem. Oba léky účinně blokují replikaci viru hepatitidy C, ale mají velmi nízkou rezistenční bariéru, což vede k rychlé selekci rezistenčních variant viru u pacientů se špatnou

odpovědí k IFN- α . I po přidání proteázového inhibitoru do léčebného schématu byla stále stěžejní odpověď pacienta k interferonu.

Vývoj nových, přímo působících antivirotik, byl velice rychlý. Od zavedení proteázových inhibitorů první vlny první generace, jež bylo nutno užívat v kombinaci s interferonem a ribavirinem, až k zavedení bezinterferonových režimů podávaných v „jedné tabletě“, neuběhly ani čtyři roky.

Replikační cyklus viru hepatitidy C může být zablokován v několika krocích (Pawlotsky, 2012). Skupiny DAA, které jsou v současné době k dispozici, zahrnují NS3-4A proteázové inhibitory, nukleotidová analoga – inhibitory RdRp, non-nukleosidové inhibitory RdRp a inhibitory NS5A proteinu. Léky se liší svou protivirovou aktivitou proti jednotlivým genotypům viru a rezistenční bariérou.

NS3-4A proteázové inhibitory se váží do katalytického místa enzymu a inhibují posttranslační úpravu virového polyproteinu. NS3-4A inhibitory první vlny první generace, boceprevir a telaprevir, účinkovaly převážně proti genotypu 1, měly nízkou rezistenční bariéru a mnohé nežádoucí účinky. Druhá vlna první generace NS3-4A inhibitorů je účinná proti genotypům 1, 2 a 4, nikoliv však proti genotypu 3. Tyto léky mají rovněž nízkou rezistenční bariéru. Účinek některých může být potencován kombinací s ritonavirem, což umožní prodloužení dávkovacího intervalu a zvýšení expozice léku. Druhá generace NS3-4A inhibitorů je účinná proti všem genotypům viru (tzv. pangentypální účinnost) a má vyšší rezistenční bariéru než generace první.

Nukleotidová analoga účinkují jako falešné substráty RdRp a způsobí předčasné ukončení nově tvořeného řetězce virové RNA. Před jejich začleněním do řetězce je nutná dvojí fosforylace, aby mohly být funkční v cílovém místě. Nukleotidová analoga fungují pangentypálně (vykazují účinnost proti všem genotypům viru) a mají vysokou rezistenční bariéru.

Non-nukleosidové inhibitory RdRp se váží k jednomu ze 4 alosterických míst enzymu, naruší tak konformaci RdRp a tím blokuje její katalytickou aktivitu. Non-nukleosidové inhibitory, které jsou v současné době k dispozici, jsou obecně účinné proti genotypu 1 a mají nízkou rezistenční bariéru.

Inhibitory NS5A se váží na doménu 1 NS5A nestrukturálního proteinu a blokuje jeho schopnost regulace množení viru hepatitidy C v replikačním komplexu, navíc zabraňují kompletaci a uvolňování virových částic. Některé z první generace NS5A

inhibitorů jsou pangentypální, jiné mají nízkou aktivitu proti genotypu 3. Mají rovněž nízkou rezistenční bariéru. NS5A inhibitory druhé generace jsou účinné napříč genotypy, ale jejich rezistenční bariéra je jen lehce vyšší oproti NS5A inhibitorům první generace. Přehled jednotlivých DAA rozdělených do skupin dle mechanismu účinku uvádí Tab. 1.

V roce 2014 bylo zavedeno do klinické praxe několik režimů založených na trojkombinaci pegylovaného IFN- α , ribavirinu a jednoho z DAA. Nejslibnější byla kombinace pegylovaného IFN- α , ribavirinu a sofosbuviru s vysokými počty dosažených trvalých virologických odpovědí bez ohledu na genotyp viru při pouze 12týdenní léčbě. Ve studii Neutrino fáze III dosáhlo trvalé virologické odpovědi 89 % pacientů s genotypem 1 (92 % u subtypu 1a, 82 % u subtypu 1b) a 96 % pacientů s genotypem 4 (Lawitz et al., 2013).

Trojkombinace pegylovaného IFN- α , ribavirinu a simepreviru byla rovněž registrována v roce 2014 pro pacienty infikované genotypem 1 (a genotypem 4 v Evropě) (Jacobson et al., 2014, Manns et al., 2014). Jeho účinnost byla testována ve studiích fáze III Quest-1 a Quest-2 u dosud neléčených pacientů, trvalé virologické odpovědi dosáhlo 80, resp. 81 % pacientů oproti 50 % pacientů léčených dvojkombinací pegylovaného IFN- α a ribavirinu v kontrolních skupinách. Účinnost kombinace se simeprevirem byla nižší u subtypu viru 1a (75 %) oproti subtypu 1b (85 %).

Tab. 1. DAA rozdělených do skupin dle mechanismu účinku (podle: Špičák et al., 2017).

| Skupina | Generace | Účinná látka | Dostupné a fixní kombinace DAA spolu s: |
|---------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NS3-4A proteázové inhibitory | První vlna, první generace | Boceprevir Telaprevir | Peg-IFN- α +RBV Peg-IFN- α +RBV |
| | Druhá vlna, první generace | Simeprevir Paritaprevir | Peg-IFN- α +RBV OMB, DSV (Viekirax [®] + Exviera [®]) |
| | Druhá generace | Grazoprevir | EBR (Zepatier [®]) |
| | „Next-generation“ | Glekaprevir | PIB (Maviret [®]) |
| Nukleosidová/nukleotidová analoga | Nukleotidová analoga | Sofosbuvir | DCV, LDV, SIM, VEL |
| Non-nukleosidové inhibitory HCV RdRp | Inhibitory palm-domény I | Dasabuvir | OMB, PTV (Viekirax [®] + Exviera [®]) |
| NS5A inhibitory | První generace | Daclatasvir Ledipasvir Ombitasvir | SOF SOF (Harvoni [®]) PTV, DSV (Viekirax [®] + Exviera [®]) |
| | Druhá generace | Elbasvir Velpatasvir | GZR (Zepatier [®]) SOF (Epclusa [®]) |
| | „Next-generation“ | Pibrentasvir | GLE (Maviret [®]) |

Bezinterferonová léčba HVC

Dvě zcela nové, fixní kombinace DAA byla registrovány na konci roku 2014 v USA a na začátku roku 2015 v EU. První takovouto kombinací byla fixní kombinace sofosbuviru (400 mg) a ledipasviru (90 mg) v jedné tabletě podávané jednou denně, s nebo bez RBV dle pokročilosti jaterního onemocnění (kombinace s ribavirinem u pacientů s kompenzovanou a dekompenzovanou jaterní cirhózou), s genotypy 1, 3 a 4.

Zkrácení léčby na 8 týdnů je dostačující u naivních pacientů bez cirhózy s iniciální HCV RNA méně než 6 miliónů IU/ml.

Trojkominační léčba ombitasvirem (Obr. 4.) spolu s ritonavirem potencovaným paritaprevirem (v jedné tabletě, celkem 2 tablety jednou denně) a dasabuvirem (DSV, 1 tableta dvakrát denně) je určena pro pacienty s genotypem 1, v kombinaci s ribavirinem u subtypu viru 1a. Ve studii Sapphire-I (Feld et al., 2014) se léčili naivní pacienti bez cirhózy po dobu 12 týdnů. SVR dosáhlo 98 % pacientů se subtypem viru 1b a 95 % pacientů se subtypem 1a. Pacienti s genotypem 1b léčení ve studii Pearl-III (Andreone et al., 2014) dosáhli 99% SVR jak s RBV, tak bez podání RBV. Turquoise-III (Poordad et al., 2014) studovala 12týdenní léčbu na populaci 60 kompenzovaných cirhotiků. I bez použití RBV dosáhlo SVR 100 % pacientů s excelentní tolerancí léčby.

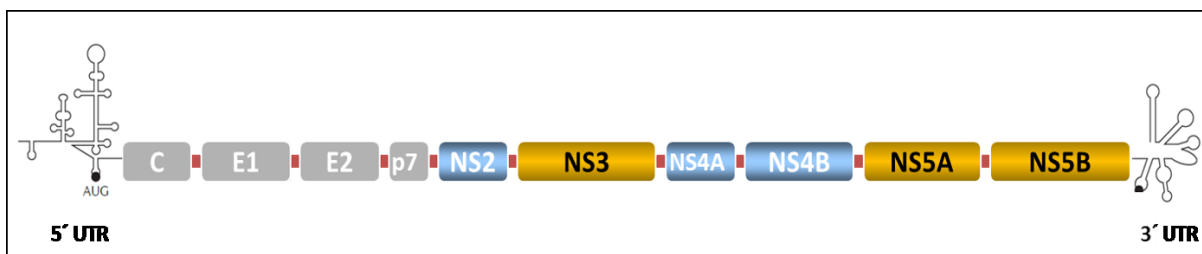
Kombinace 400 mg sofosbuviru s velpatasvirem (VEL) 100 mg, fixní kombinace v 1 tabletě jednou denně, byla registrována v roce 2016 v USA i EU na základě studií Astral 1–4 u pacientů napříč genotypy. Studie Astral-1 (Feld et al., 2015) zkoumala účinnost u pacientů s genotypy 1, 2, 4, 5 a 6, naivních nebo již dříve léčených. SVR dosáhlo 98 % pacientů s genotypem 1a a 99 % pacientů s genotypem 1b. Léčba byla účinná u 99 % cirhotiků zařazených do studie.

Fixní kombinace grazopreviru (100 mg) s elbasvirem (50 mg) v jedné tabletě podávané jednou denně byla zkoumána ve studii fáze III C-EDGE u naivních pacientů s genotypy 1, 4 a 6 (Zeuzem et al., 2015). Pacienti byli léčení 12 týdnů bez ribavirinu, SVR dosáhlo 99 % pacientů infikovaných genotypem 1b a u 92 % pacientů s genotypem 1a. Tato kombinace je účinná i u pacientů s cirhózou, SVR dosáhlo 97 % pacientů.

Kombinace sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru, Vosevi®, byla registrována k léčbě chronické HCV infekce v roce 2017. Jedná se o fixní léčebnou kombinaci obsahující 400 mg sofosbuviru, 100 mg velpatasviru a 100 mg proteázového inhibitoru voxilapreviru v jedné tabletě, která se užívá jedenkrát denně. Léčba je 8týdenní pro naivní pacienty a nemocné bez cirhózy, 12týdenní pak pro nemocné již dříve léčené a cirhotiky. Jedná se o tzv. pangentypální režim, je tedy účinný u pacientů infikovaných genotypy 1–6 ("SPC Vosevi," 2019).

Fixní kombinace glecapreviru 300 mg denně a pibrentasviru 120 mg denně (Maviret®) užívaná rovněž v jedné denní dávce byla registrována k léčbě HCV infekce v roce 2017 a má pangentypální účinnost. U dosud neléčených pacientů bez cirhózy je léčba

8týdenní, u pacientů s kompenzovanou cirhózou pak 12týdenní. Dvanáctitýdenní léčbou dosáhlo SVR12 97–100 %, 96–100 %, 83–94% a 100 % dosud neléčených pacientů s genotypy 1, 2, 3 a 4–6, osmitýdenní léčbou dosáhlo SVR12 97–98 % pacientů s genotypy 1–3 (Forns et al., 2017, Kwo et al., 2017).



| NS3/4A | NS5A | NS5B | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Serinová proteáza, nezbytná pro potranslační úpravu HCV polyproteinů | Membránový fosfoprotein, základní komponenta HCV replikačního komplexu | RNA-dependentní RNA polymeráza | |
| | | Nucleos(t)idová analoga | Non-nucleos(t)idová analoga |
| Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir, Paritaprevir, Grazoprevir, Voxilaprevir, Glekaprevir | Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Velpatasvir, Elbasvir, Pibrentasvir | Sofosbuvir | Dasabuvir |

Obr. 4. Genom viru HCV a jednotlivé skupiny DAA dle mechanismu účinku. Přeškrtnuté léky již nejsou v současnosti v klinické praxi používány.

Indikace k protivirové léčbě

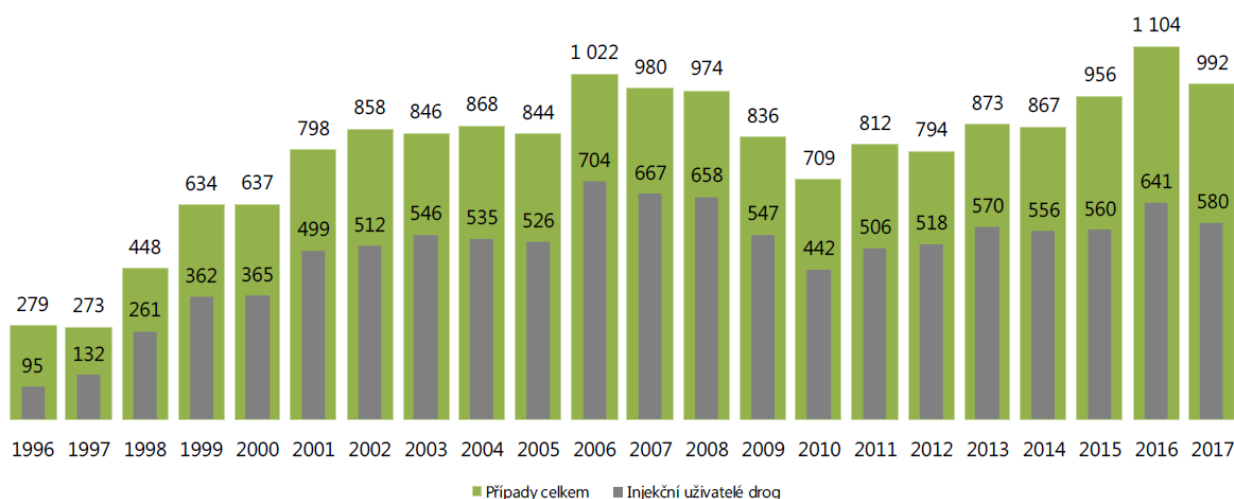
Kandidáty protivirové terapie jsou v současné době všichni pacienti s chronickou HCV infekcí, ať již dosud neléčení nebo v minulosti léčení neúspěšně kombinací pegylovaného interferonu a ribavirinu, kteří jsou k léčbě motivováni a léčit se chtějí (EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018). Cílem léčby je tedy nejen předejít komplikacím vyplývajícím z chronického jaterního onemocnění, ale také zlepšení kvality života infikovaných pacientů a odejmutí stigmatu, které je s onemocněním spojeno. Dalším, zcela zásadním cílem léčby je prevence přenosu na další osoby.

Protivirová léčba by měla být jednoznačně upřednostněna u pacientů s pokročilou jaterní fibrózou, u cirhotiků (včetně nemocných s dekompenzací), a u pacientů s extrahepatální manifestací HCV infekce (vaskulitida, HCV-asociovaná

glomerulonefritida, HCV asociované non-Hodgkinské lymfomy). Přednostní léčba je rovněž indikována i u pacientů, kteří představují významné epidemiologické riziko šíření HCV infekce (EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018).

1.4 Specifika léčby HCV ve skupině IVDU

V rozvinutých zemích včetně České republiky je v současné době nejčastějším zdrojem šíření infekce viru hepatitidy C nitrožilní aplikace drog (50–80 % nových případů).

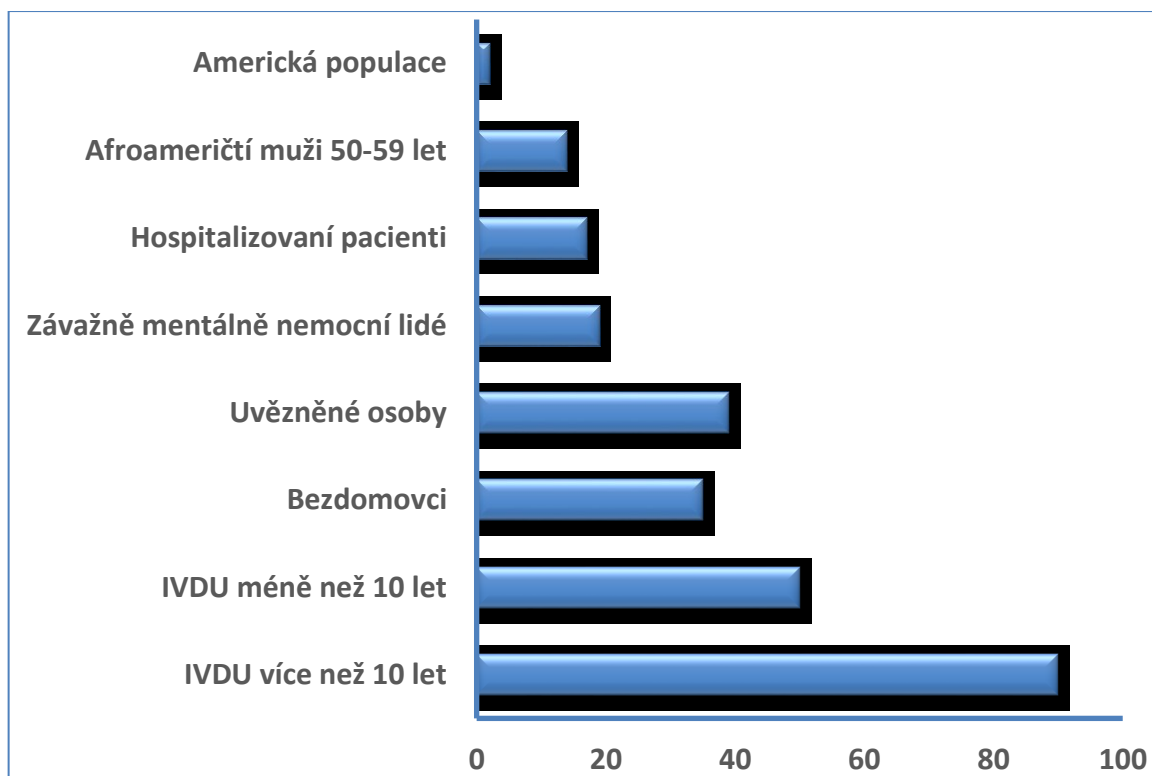


Obr. 5. Incidence HCV v ČR v jednotlivých letech (1996–2017) včetně zastoupení IVDU (Mravčík et al. 2018).

Prevalence infekce viru hepatitidy C je ve skupině nitrožilních uživatelů drog (IVDU je vysoká (50–80%) ve srovnání s obecnou populací (méně než 1 %) a riziko infekce stoupá s dobou užívání drog.

Navíc tato skupina HCV infikovaných osob představuje největší epidemiologické riziko přenosu na další, dosud zdravé jedince. Incidence HCV stoupá souvislosti s epidemií užívání opioidů v USA, v ČR je ročně diagnostikováno stabilně 800–1100 nových případů infekce viru hepatitidy C.

Léčba HCV infekce u IVDU vede nejen k vyléčení infikovaných osob, ale zejména přispívá k zabránění přenosu na osoby další a je proto klíčovým krokem k eliminaci HCV infekce (EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018).

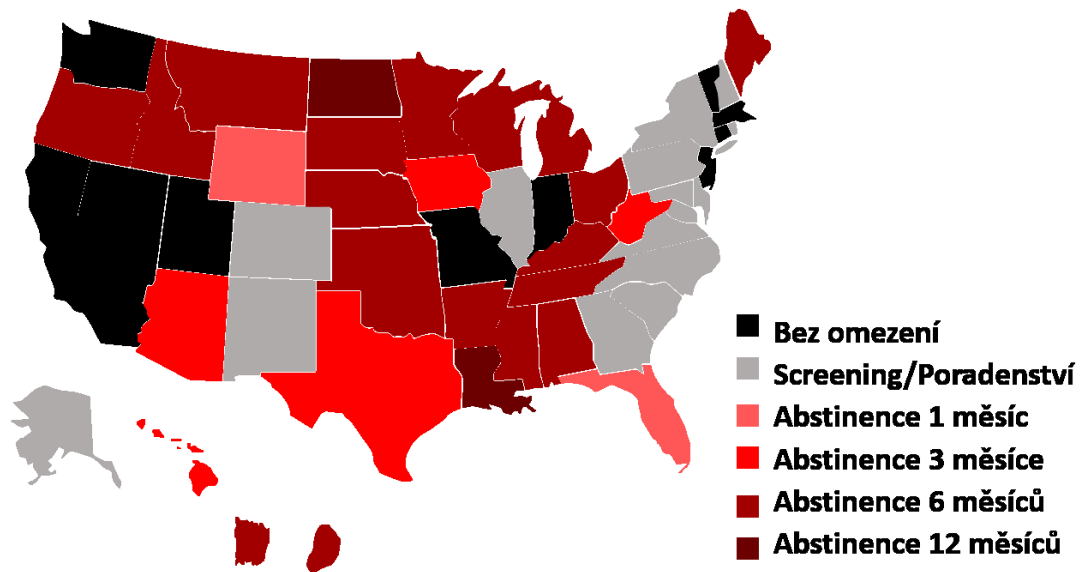


Obr 6. Prevalence HCV infekce v jednotlivých rizikových populacích. Upraveno podle Edlin et al., 2011.

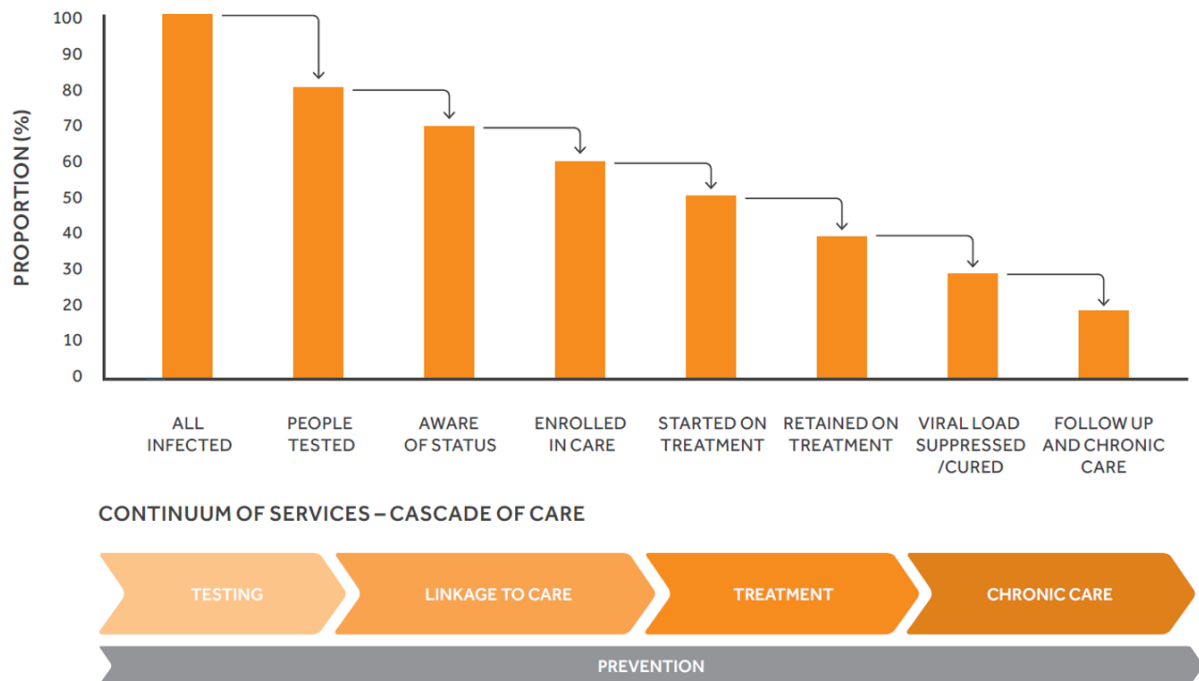
Dostupná epidemiologická data však ukazují, že počty léčených IVDU zůstávají nízké. Z IVDU bylo léčeno v éře interferonu 1–2 % infikovaných, v současné době maximálně 8 % infikovaných osob (Austrálie) či 7–16 % (USA) (Iversen et al., 2017). Problém v dostupnosti péče může být dán systémem lékařské péče, poskytovateli péče (Obr. 7), překážky mohou stát i na straně pacienta.

Povědomí o nutnosti časně léčby HCV infekce je v řadách IVDU malé. Dále se se jedná o špatnou dostupnost testování (zejména vyšetření HCV RNA po zjištění anti-HCV positivity screeningovým testem) (Obr. 8), restrikce léčby ze strany plátců zdravotní péče u osob se závislostmi, a neochota poskytovatelů péče osoby se závislostmi léčit (WHO, 2017). Léčba je odmítána na základě předpokládané nízké adherence, horší odpovědi na léčbu a pro vysoké riziko reinfekce při trvajícím užívání drog, přestože studie fáze 3 ukazují, že dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) není horší u osob, které užívají opiátovou substituční terapii (OST).

2017 Medicaid FFS Sobriety Restrictions for HCV Treatment



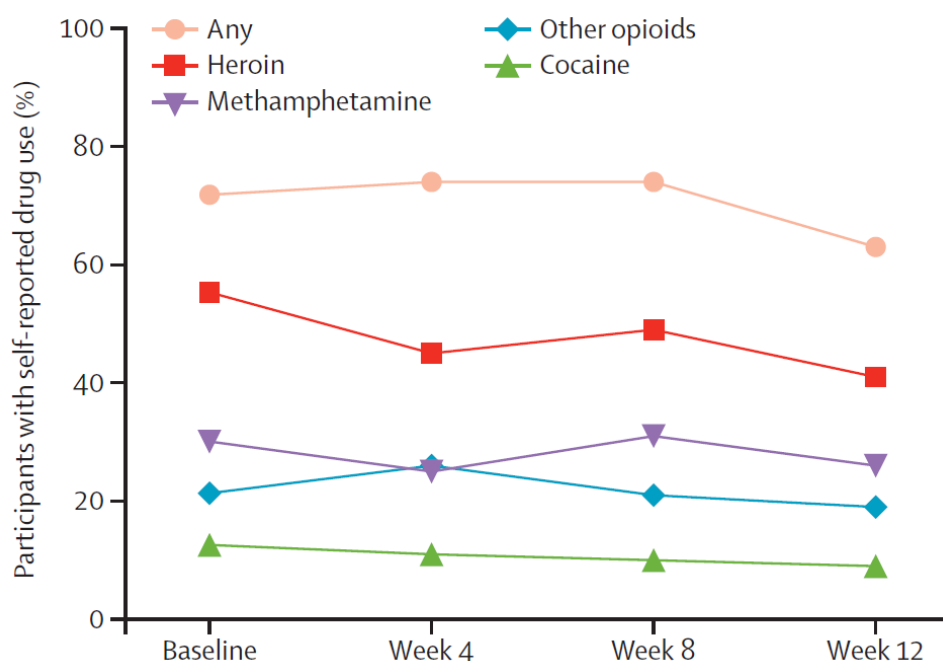
Obr. 7. Pravidla pro poskytnutí léčby DAA osobám s IVDU. Podle: NVHR State of Hepatitis C State of Medicaid Access Report. Oct 23, 2017. <https://stateofhepc.org/>



Obr. 8. Kaskáda péče o pacienty s HC infekcí (WHO, 2017).

Studie dokládající účinnost léčby DAA ve skupině IVDU

Studie Simplify byla otevřená studie fáze 4, do níž byli zařazeni osoby užívající drogy v posledních 6 měsících (Obr. 9), s hepatitidou C a genotypy 1–6 (Grebely et al., 2018). Léčení bylo kombinací sofosbuviru (400 mg) a velpatasviru (100 mg) v jedné tabletě po dobu 12 týdnů. Léky byly vydávány v týdenních blistrech s elektronickým zaznamenáváním užití dávky. Cílem studie bylo zhodnotit dosažení SVR 12. Do studie bylo zařazeno 103 jedinců, 58 % bylo infikováno genotypem 3. Léčbu dokončilo 97 % pacientů, 97 jedinců dosáhlo setrvalé virologické odpovědi. K virologickému selhání došlo u 3 osob, 2 jedinci byli ztraceni ze sledování a SVR nebylo možno vyhodnotit, u 1 došlo k reinfekci. Ze studie vyplývá, že pokračující užívání drog nevede k ovlivnění účinnosti léčby DAA.



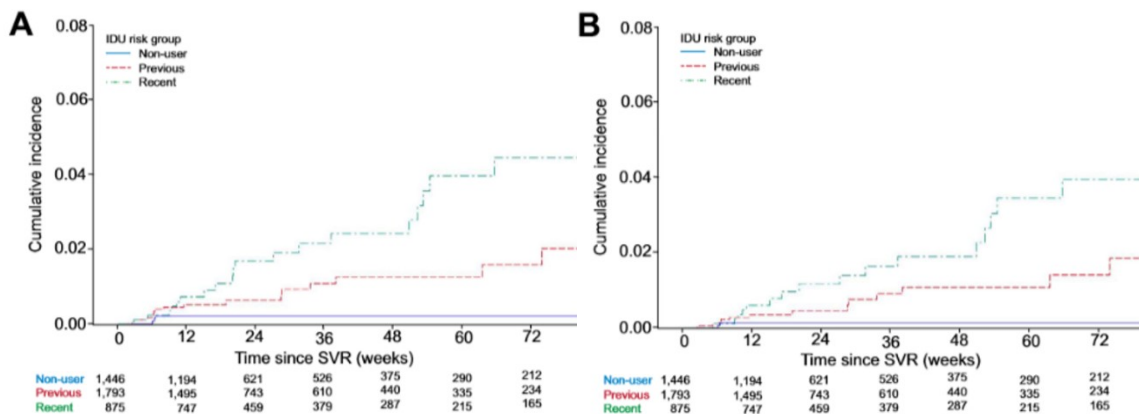
Obr. 9. Užívání drog z pohledů uživatelů v průběhu studie Simplify (Grebely et al., 2018).

Studie C-EDGE Co-Star byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie hodnotící účinnost kombinace elbasviru a grazopreviru ve skupině IVDU (Dore et al., 2016). Do studie bylo zařazeno 301 dosud neléčených osob, vstupním kritériem byla nejméně 80% adherence k OST. Skupina bezprostředně léčená (BL) obdržela ELB+GRA, jednalo se o léčbu 1 tabletou 1 x denně. Skupina odložené léčby (OL) dostávala 12 týdnů placebo, poté byla 4 týdny bez terapie a následovala léčba elbasvirem a grazoprevirem po dobu

12 týdnů. Primárním cílem studie bylo zhodnotit dosažení SVR. Ve skupině BL byla SVR 12 91,5 % a 89,5 % ve skupině OL. Pacientem přiznané užívání drog neovlivnilo dosažení SVR a adherenci k léčbě. Z 18 pacientů, kteří nedosáhli SVR 12, bylo pravděpodobně 6 reinfikovaných. Studie dokazuje, že i přes recentní abusů drog je možno docílit vysokého procenta SVR a pokračující abusů by neměl být překážkou protivirové léčby HCV.

Nerandomizovaná, observační studie Anchor (Kattakuzhy et al., 2018) hodnotila model péče o pacienty s HCV užívající drogy v nízkoprahovém kontaktním centru. Současně s léčbou HCV jim byla nabídnuta substituční léčba a preexpoziční profylaxe HIV. Do studie bylo zařazeno 100 pacientů, 58 % z nich udávalo denní aplikaci drog. Všichni byli léčeni kombinací sofosbuviru (400 mg) a velpatasviru (100 mg) v jedné tabletě po dobu 12 týdnů. Léky byly vydávány v baleních na 4 týdny, celkem 3 krabičky. Osmdesát sedm procent pacientů dokončilo 12 týdnů léčby, užilo léky ze všech 3 krabiček, 21 % pacientů dokončilo léčbu dle plánu a 46 pacientů ji dokončilo až po plánovaném týdnu 12. Osoby, u nichž byla HCV RNA v týdnu 4 < 200 IU/ml, měly signifikantně větší šanci dosáhnout SVR, stejně tak jako osoby, které užily léky ze všech 3 vydaných balení. Přerušování léčby nevedlo ke snížení šance na SVR. Celková SVR byla 78 % a nebyla ovlivněna frekvencí užívání drog, nestabilním bydlením či podávanou OST.

V roce 2018 publikovaná kanadská studie (Rossi et al., 2018) se zaměřila na riziko reinfekce po úspěšné protivirové léčbě HCV. Do studie bylo zařazeno 4114 pacientů, recentních (abstinujících méně než 3 roky, 21 %) a dlouhodobě abstinujících IVDU (abstinence více než 3 roky, 44 %). Devatenáct procent osob ve studii bylo v substituční léčbě. Ve studii bylo popsáno 40 případů reinfekce, reinfekce byla častější u recentních IVDU a dlouhodobě abstinujících IVDU ve srovnání s osobami, které drogy nikdy neužívaly (Obr. 10). U recentních IVDU navíc riziko reinfekce bylo vyšší u osob s HIV koinfekcí a osob mladších (Obr. 10). Studie poukazuje na význam harm-reduction programů u osob s vysokým rizikem reinfekce.



Obř. 10. Incidence reinfekce HCV po úspěšné protiviřové léčbě DAA a její rizikové faktory (Rossi et al., 2018).

Adherence k léčbě a prevence reinfekce ve skupině IVDU

Pacienty, u kterých byla zahájena léčba HCV infekce, je třeba podpořit, aby léčbu úspěšně dokončili. Důležité je poskytnutí odborného adiktologického poradenství a psychosociální podpory pacientům v léčbě (stěžejní je spolupráce adiktologických a klinických pracovišť) a pomoci při pravidelném užívání léků. Vhodné je poskytování finančně dostupné substituční léčby uživatelům opioidů.

Postupy, které vedou ke zvýšení adherence k léčbě u aktivních uživatelů drog, jsou:

- asistenci a doprovázení při návštěvách lékaře
- upomínky s využitím mobilního telefonu a jiných technologií
- dávkovače léků
- podávání léků za přímé kontroly, například v kontaktním centru
- zapojení peer konzultantů

Pacientům, kteří léčbu úspěšně dokončí, je třeba poskytnout komplexní následnou péči. Znovu je klíčová vzájemná spolupráce adiktologických programů a center, kde probíhá léčba HCV infekce. Po ukončení léčby je třeba ověřit, zda byla léčba úspěšná (zjištění, zda bylo dosaženo SVR). Pacienti s pokročilým jaterním onemocněním musí být nadále sledováni hepatologem k pravidelnému monitorování jaterní funkce a surveillance hepatocelulárního karcinomu.

Cílem adiktologické péče je řešení drogové závislosti a prevence reinfekce HCV. Adiktolog má zejména poskytovat poradenství a směřovat uživatele drog k abstinenci a/nebo bezpečnému způsobu užívání drog, realizovat harm reduction programy (včetně výměny jehel a stříkaček), poskytovat finančně dostupnou substituční léčbu uživatelům opioidů. Samozřejmostí je snaha o sociální integraci, včetně podpory v hledání ubytování a zaměstnání.

2 Praktická část

2.1 Cíle výzkumu

Cílem práce je zhodnotit účinnost protivirové léčby chronické hepatitidy C pomocí DAA a adherenci k léčbě u pacientů s anamnézou nitrožilního užívání drog v porovnání s běžnou populací.

2.2 Hypotézy (výzkumné otázky)

- 1) Zhodnocení účinnosti léčby chronické hepatitidy C DAA, tedy analýza dosažení setrvalé virologické odpovědi (HCV RNA 12, resp. 24 týdnů po ukončení léčby) ve skupině nitrožilních uživatelů drog.
- 2) Zhodnocení adherence k léčbě: analýza zmeškaných a odložených návštěv v ambulanci, počet neužitých dávek léků.
- 3) Identifikace faktorů, které mohou zhoršovat účinnost léčby a zhodnocení účinnosti léčby v závislosti na adherenci.

2.3 Charakteristika sledovaných skupin a metody zpracování dat

Do studie byli zařazeni všichni po sobě jdoucí pacienti, kteří zahájili protivirovou léčbu chronické hepatitidy C DAA v ambulanci Kliniky hepatogastroenterologie Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze v období od 1. ledna 2017 do 6. srpna 2018 a bylo u nich tedy možno hodnotit dosažení setrvalé virologické odpovědi 24 týdnů po ukončení léčby (SVR24). Pro hodnocení výsledků byli pacienti rozděleni do 2 skupin:

Skupina nitrožilních uživatelů drog (IVDU, N = 101): pacienti s anamnézou IVDU, délka abstinence nerozhodovala o zařazení do léčby. Léčbu zahájili i pacienti zařazení do substitučního programu.

Kontrolní skupina (N = 177): pacienti bez anamnézy IVDU léčení ve stejné době. Pacientská data byla získána z ambulantních záznamů v průběhu léčby a sledování po ní. Anamnestická data byla zaznamenávána zcela jednotně, pacienti byli sledováni pouze dvěma lékaři centra (S. F., J. S.) a všechna sledovaná data byla v dokumentaci zmíněna. Adherence k návštěvám byla hodnocena na základě záznamů v kalendáři ambulantních návštěv v nemocničním informačním systému.

2.4 Protivirová léčba

Všichni pacienti v obou skupinách byli léčeni kombinací DAA, všechny podávané režimy byly perorální, nikdo z pacientů nedostal režim, jehož součástí by byl IFN- α . Všechny použité kombinace DAA jsou uvedeny v Tab. 2. Protivirová léčba byla zvolena na základě následujících kritérií

- Úhrada ze zdravotního pojištění v ČR v době zahájení léčby
- Genotyp HCV
- Koncentrace HCV RNA před léčbou
- Pokročilost jaterního onemocnění (stupeň fibrózy před zahájením léčby zhodnocený pomocí transienční elastografie přístrojem Fibrosan®)
- Předpokládané lékové interakce se současně užívanou medikací

Protivirová léčba trvala, podle zvoleného léčebného režimu a pokročilosti jaterního onemocnění, 8 nebo 12 týdnů.

2.5 Sledování v průběhu léčby

Pacienti v obou sledovaných skupinách byli léčeni na základě stejného schématu návštěv: zahájení léčby, týden 4, týden 8, týden 12. Léčba byla ukončena dle plánu zvoleného při zahájení v týdnu 8 či týdnu 12. Následně byly provedeny 2 kontroly ke zhodnocení účinnosti terapie, 12 a 24 týdnů po jejím ukončení (SVR12, resp. SVR24). Celkem tedy pacienti absolvovali 5 nebo 6 kontrol v průběhu hodnocení v závislosti na délce terapie. Léky byly vydávány vždy v měsíčních intervalech. Termíny návštěv byly zvoleny tak, aby kontrola byla naplánována vždy alespoň 2 dny před předpokládaným doužíváním jednoho balení léku. Při každé kontrole pacienti podstoupili odběr krve k laboratornímu vyšetření (HCV RNA) a klinické vyšetření lékařem.

2.6 Metody ke zvýšení adherence

Pacienti ze skupiny IVDU, kteří využívali adiktologických služeb, byli ve většině případů doprovázeni k vyšetření pracovníkem kontaktního centra, zejména při prvním kontaktu. Všichni, kteří zahájili protivirovou léčbu, byli vybaveni telefonním číslem pro možnost nepřetržité konzultace zdravotního stavu. Termíny kontrol byly plánovány na

prvním místě s ohledem na životní styl pacienta a jeho pracovní zařazení a byla snaha minimalizovat počet cest k vyšetření: odběr krve, elastografické vyšetření a návštěva lékaře proběhla vždy během jedné návštěvy v průběhu maximálně 1 hodiny. Odběr krve nebyl vázaný na brzkou ranní dobu.

Jaterní biopsie jako invazivní vyšetření pokročilosti jaterního onemocnění nebyla provedena nikomu z pacientů za účelem stanovení stupně fibrózy. Biopsie byla nahrazena neinvazivním a jednoduchým vyšetřením pomocí transienční elastografie (přístroj Fibroscan®).

Protivirová léčba byla zahájena vždy neprodleně po obdržení výsledku HCV RNA, tedy potvrzení HCV infekce, obvykle do jednoho týdne od prvního kontaktu s pacientem.

Všichni pacienti byli podrobně poučeni, jak mají léky užívat, že je nezbytné užívat je pravidelně, nevynechávat dávky, léčbu neukončovat předčasně ani nepřerušovat. Se všemi pacienty byla probrána přidružená medikace, která by potenciálně mohla ovlivnit účinnost protivirové léčby. Pacientům byly doporučeny postupy, jak zvýšit adherenci k léčbě: nastavení upomínky v mobilním telefonu, spojení užití léků s určitou danou denní činností (snídaně, příchod do zaměstnání, atd.). Návštěvy byly plánovány podle pracovního zařazení pacientů, byla snaha o co nejmenší zásah do pravidelného pracovního režimu. V případě, že se pacient k návštěvě nedostavil, byl kontaktován telefonicky a termín návštěvy byl změněn.

2.7 Laboratorní vyšetření

HCV RNA k zhodnocení účinnosti léčby byla vyšetřována pomocí Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativního testu v2.0 (Roche Molecular Systems Inc., Branchburg, NJ, USA) při zahájení léčby a v týdnech 4, 8 a 12 terapie, dále pak 12 a 24 týdnů po léčbě. Genotyp HCV byl vyšetřen vždy před zahájením léčby za použití SIEMENS Versant® HCV Genotype 2.0 assay (LiPA) (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY, USA).

2.8 Použité statistické metody

Výsledky jsou prezentovány jako průměry a směrodatné odchylky, mediány a rozsahy hodnot, nebo jako četnosti. T-test nebo Mann-Whitneyho test byl použit pro srovnání průměrů a mediánů, chí-kvadrát test a Fischerův exaktní test pro porovnání četností.

Úspěšnost léčby byla hodnocena metodou intention-to-treat, tedy všichni pacienti byli zahrnuti do statistického hodnocení ve všech časových bodech.

P hodnota < 0,05 byla považována za statisticky významnou. Statistická analýza byla provedena pomocí GraphPad Prism verze 8.

2.9 Etické standardy

Analýza dat k publikačním účelům byla schválena Etickou komisí Thomayerovy nemocnice a Institutu klinické a experimentální medicíny a byla prováděna v souladu s Helsinskou deklarací. Informovaný souhlas pacientů nebyl potřebný, neboť se jednalo o retrospektivní analýzu dat a všechna data byla anonymizována. V rámci studie se neprovádělo genetické testování.

2.10 Výsledky

2.10.1 Základní charakteristiky souboru

Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 2. Ve skupině IVDU bylo významně více mužů a tito pacienti byli významně mladší při vstupu do léčby ve srovnání s kontrolní skupinou. V obou skupinách bylo srovnatelné množství cizinců. Ve skupině IVDU jsme předpokládali jako nejrizikovější faktor přenosu infekce IVDU, ve skupině kontrol téměř polovina pacientů nedokázala identifikovat způsob přenosu infekce, infikovaným krevním derivátem před rokem 1992 se nakazilo 27,7 % pacientů.

Více než polovina pacientů ve skupině IVDU (57,4 %) deklarovala abstinenci delší než 5 let. Ve skupině byli i pacienti abstinující méně než 1 rok včetně rekreačních uživatelů (18,8 %). Dva pacienti ze skupiny IVDU byli zařazeni do substitučního programu (Metadon). Šest pacientů v době léčby pobývalo v terapeutické komunitě.

V obou skupinách byl nejčastěji zastoupený genotyp viru 1b, nicméně distribuce genotypů se signifikantně lišila mezi oběma skupinami (významně častější genotypy 1a a 3 u IVDU). Pacienti ve skupině IVDU měli signifikantně nižší koncentraci HCV RNA před zahájením léčby a měli signifikantně méně pokročilé jaterní onemocnění při hodnocení stupně fibrózy pomocí transienční elastografie (Fibroscan®).

Tab. 2. Základní demografické charakteristiky souboru.

| Proměnná | Všichni (N = 278) | IVDU (N = 101) | Kontroly (N = 177) | P |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Pohlaví (M) | 157 (56,5 %) | 66 (65,3 %) | 91 (51,4 %) | 0,02 |
| Věk (roky, medián, rozmezí) | 50 (22–87) | 40 (22–68) | 59 (22–87) | < 0,001 |
| Cizinci | 49 (17,6%) | 12 (11,9 %) | 37 (20,9 %) | N. S. |
| Způsob přenosu infekce | | | | < 0,001 |
| IVDU | 101 (36,3 %) | 101 (100 %) | 0 (0%) | |
| Transfúze | 49 (17,6 %) | 0 (0%) | 49 (27,7 %) | |
| Tetováž | 11 (4 %) | 0 (0%) | 11 (6,2 %) | |
| Pohlavní styk | 2 (0,7 %) | 0 (0%) | 2 (1,1 %) | |
| Nosokomiální přenos | 16 (5,8 %) | 0 (0%) | 16 (9,0 %) | |
| Profesní riziko | 13 (4,7 %) | 0 (0%) | 13 (7,4 %) | |
| MSM | 4 (1,4 %) | 0 (0%) | 4 (2,3%) | |
| Neznámý | 82 (29,5%) | 0 (0%) | 82 (46,3 %) | |
| Abstinence | | | | |
| Recentní užívání | 19 (6,8 %) | 19 (18,8 %) | N.A. | |
| > 1 rok | 24 (8,6 %) | 24 (23,8 %) | | |
| > 5 let | 58 (84,6 %) | 58 (57,4 %) | | |
| Substituční léčba | | | | |
| Metadon | 2 (2,8 %) | 2 (2 %) | N. A. | |
| Subutex/Suboxone | 0 (0%) | 0 (0%) | | |
| Komunita | 6 (2,2%) | 6 (5,9 %) | N. A. | |
| Genotyp HCV | | | | < 0,001 |
| 1a | 47 (16,9 %) | 34 (33,7 %) | 13 (7,3 %) | |
| 1b | 193 (69,4 %) | 45 (44,5 %) | 148 (83,7) | |
| 3 | 32 (11,5 %) | 19 (18,8 %) | 13 (7,3 %) | |
| Jiný | 6 (2,2 %) | 3 (3 %) | 3 (1,7 %) | |
| HCV RNA před léčbou (IU/ml, medián, rozmezí) | 1 060 000 (35– 24 900 000) | 763 000 (35– 13 500 000) | 1 340 000 (912– 24 900 000) | 0,04 |
| Stupeň fibrózy | | | | 0,02 |
| F0-F1 | 113 (40,6 %) | 41 (40,6 %) | 72 (40,7%) | |
| F2 | 56 (20,1 %) | 27 (26,7 %) | 29 (16,4 %) | |
| F3 | 27 (9,7 %) | 13 (12,9 %) | 14 (7,9 %) | |
| F4 | 82 (29,6 %) | 20 (19,8 %) | 62 (35,0 %) | |

2.10.2 Protivirová léčba a její účinnost

Předchozí léčbu založenou na IFN- α absolvovalo statisticky významně více pacientů z kontrolní skupiny oproti skupině IVDU, kdy léčba DAA byla léčbou první u 81,2 % pacientů. Nejčastěji užívanou kombinací DAA v obou skupinách byla kombinace paritapreviru, ombitasviru a dasabuviru díky vysokému zastoupení genotypu 1b v obou skupinách, ale celkově se skupiny v použití jednotlivých léků signifikantně lišily (Tabulka 3). Délka léčby 8 nebo 12 týdnů se významně nelišila v jednotlivých skupinách, stejně tak nebyl rozdíl v počtu pacientů, kteří k DAA kombinaci užívali ribavirin.

Setrvalé virologické odpovědi 12 týdnů po léčbě (SVR12, kterou v současné době můžeme považovat za úplné vyléčení infekce) dosáhlo 98 % pacientů ze skupiny IVDU. Dva pacienti ve skupině IVDU, kteří byli vyhodnoceni, že SVR nedosáhli, se ke kontrole nedostavili. Ve skupině kontrolní byla účinnost léčby rovněž 98 %, u 4 pacientů došlo k relapsu infekce, 1 pacientka se ke kontrole nedostavila.

Setrvalé virologické odpovědi 24 týdnů po léčbě dosáhlo 88,1 % pacientů ve skupině IVDU, u 1 pacienta došlo k relapsu infekce, u 1 pacientky k reinfekci. Deset pacientů se nedostavilo ke kontrole 24 týdnů po ukončení léčby. V kontrolní skupině dosáhlo SVR24 92,1 % pacientů, celkově došlo k relapsu u 9 pacientů, ze sledování jich bylo ztraceno 5. Rozdíl v SVR24 rovněž nebyl statisticky signifikantní i přes vyšší počet pacientů ztracených ze sledování ve skupině IVDU.

Tab. 3. DAA používaná v léčbě HCV infekce a hodnocení účinnosti léčby

| Proměnná | Všichni (N = 278) | IVDU (N = 101) | Kontroly (N = 177) | P |
|-----------------------------------------|----------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| Předchozí léčba IFN | 95 (34,2 %) | 19 (18,8 %) | 69 (39 %) | 0,03 |
| Lék (Kombinace DAA) | | | | < 0,01 |
| Paritaprevir + ombitasvir + dasabuvir | 124 (44,6 %) | 41 (40,6 %) | 83 (48,7 %) | |
| Sofosbuvir + ledipasvir | 37 (13,3 %) | 18 (17,8 %) | 19 (10,7 %) | |
| Grazoprevir + elbasvir | 76 (27,3 %) | 19 (18,8%) | 57 (32,2 %) | |
| Sofosbuvir + velpatasvir | 28 (10,1 %) | 18 (17,8 %) | 10 (5,6 %) | |
| Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir | 7 (2,5 %) | 3 (3,0 %) | 4 (1,4 %) | |
| Jiný | 6 (2,2%) | 2 (2,0 %) | 4 (1,4 %) | |
| Doba léčby | | | | |
| 8 týdnů | 63 (22,7 %) | 27 (26,7 %) | 36 (20,3 %) | N. S. |
| 12 týdnů | 215 (77,3 %) | 74 (73,3 %) | 141 (79,7 %) | |
| Ribavirin (Ano) | 41 (14,7 %) | 19 (18,8 %) | 22 (12,4 %) | N. S. |
| SVR 12 | 271 (97,5 %) | 99 (98 %) | 172 (98 %) | N. S. |
| Ztracen ze sledování | 3 (1,1 %) | 2 (2,0 %) | 1 (0,6%) | |
| Relaps | 4 (1,4 %) | 0 (0 %) | 4 (1,4 %) | |
| SVR 24 | 251 (90,2 %) | 89 (88,1 %) | 163 (92,1 %) | N. S. |
| Ztracen ze sledování | 16 (5,8 %) | 10 (9,9 %) | 5 (2,8 %) | |
| Relaps | 10 (3,6 %) | 1 (1 %) | 9 (5,1 %) | |
| Reinfekce | 1 (0,4 %) | 1 (1%) | 0 (0 %) | |

2.10.3 Demografické faktory charakteristické pro skupinu IVDU

Data jsou shrnuta v Tabulce 4. Ve skupině IVDU bylo signifikantně častější zastoupení osob, které absolvovaly výkon trestu odnětí svobody, pacienti měli rovněž častěji tetováž. IVDU významně častěji kouřili a škodlivě užívali alkohol (z hlediska jaterního poškození denní příjem 28 g alkoholu pro ženy a 42 g pro muže), byli zastoupeni i pacienti, kteří absolvovali

protialkoholní léčbu. Pacienti ve skupině IVDU měli významně častěji psychiatrickou komorbiditu.

Pacienti ze skupiny IVDU se častěji k léčbě přihlásili sami nebo na základě doporučení svých kamarádů, častěji je rovněž odeslal k léčbě psychiatr nebo adiktolog. Signifikantně častěji byli nezaměstnaní. Skupina pacientů s IVDU dosáhla statisticky nižšího vzdělání ve srovnání s kontrolami. Pacienti ze skupiny IVDU statisticky častěji hodnotili své bydlení jako nestabilní, nikdo z nich však nebyl bez domova.

Tab. 4. Demografické faktory charakteristické pro skupinu IVDU.

| Proměnná | Všichni | IVDU | Kontroly | P |
|-----------------------------------------|--------------|-------------|--------------|-------------------|
| Pobyt ve vězení | 8 (2,9 %) | 7 (6,9%) | 1 (0,6%) | 0,004 |
| Tetování | 62 (22,3 %) | 50 (49,5 %) | 12 (6,8 %) | < 0,001 |
| Kouření | 116 (41,7 %) | 69 (68,3 %) | 37 (20,9 %) | < 0,001 |
| Škodlivé užívání alkoholu | 20 (7,2 %) | 13 (12,9 %) | 7 (4,0 %) | 0,008 |
| Protialkoholní léčba | 9 (3,2 %) | 7 (6,9%) | 2 (1,1 %) | |
| Psychiatrické onemocnění v léčbě | 38 (13,7 %) | 29 (28,7 %) | 9 (5,1 %) | < 0,001 |
| Reference k léčbě | | | | |
| Infektolog | 102 (36,7 %) | 34 (33,7 %) | 68 (38,4 %) | < 0,001 |
| Gastroenterolog | 92 (33,1%) | 25 (24,8 %) | 67 (37,8 %) | |
| Pr. lékař, amb. specialista | 41 (14,7 %) | 11 (10,9 %) | 30 (17 %) | |
| Adiktolog, psychiatr | 9 (3,2 %) | 9 (8,9 %) | 0 (0 %) | |
| Autoreference | 34 (12,3 %) | 22 (21,8 %) | 12 (6,8 %) | |
| Práce | | | | |
| Stabilní | 146 (52,5 %) | 56 (56,3 %) | 90 (50,8 %) | < 0,001 |
| Nestabilní | 5 (1,8 %) | 5 (5,0 %) | 0 (0 %) | |
| Nezaměstnaný | 17 (6,1 %) | 13 (12,9 %) | 4 (1,4 %) | |
| Starobní důchod | 76 (27,3 %) | 1 (1 %) | 75 (43,2 %) | |
| Invalidní důchod | 22 (8,0 %) | 15 (14,9 %) | 7 (4,0 %) | |
| Mateřská dovolená | 12 (4,3 %) | 11 (9,9 %) | 1 (0,6%) | |
| Vzdělání | | | | |
| Základní | 24 (8,6 %) | 20 (19,8 %) | 4 (1,4 %) | < 0,001 |
| Vyučen/a | 149 (53,6 %) | 57 (56,4 %) | 92 (52,0 %) | |
| Střední s maturitou | 83 (29,9 %) | 19 (18,8 %) | 64 (38,0 %) | |
| Vysokoškolské | 15 (5,4 %) | 0 (0 %) | 15 (8,5 %) | |
| Neuvedeno | 7 (2,5 %) | 5 (5,0 %) | 2 (1,1 %) | |
| Bydlení | | | | |
| Stabilní | 262 (94,2 %) | 86 (85,1 %) | 176 (99,4 %) | < 0,001 |
| Nestabilní | 15 (5,4 %) | 15 (14,9 %) | 0 (0 %) | |
| Bez domova | 1 (0,4 %) | 0 (0 %) | 1 (0,6%) | |

2.10.4 Adherence k léčbě

Data jsou shrnuta v Tabulce 5. Všichni pacienti krom jedné ženy z kontrolní skupiny dokončili celou plánovanou 8 nebo 12týdenní léčbu DAA, v daném termínu či o několik dní později. Opožděně ukončilo léčbu 2 % pacientů ze skupiny IVDU a 4 % pacientů z kontrolní skupiny, rozdíl nebyl statisticky významný. Pacienti ze skupiny IVDU se opozdili maximálně o 3 dny, nejdelší prodloužení léčby bylo o 7 dní u pacienta z kontrolní skupiny, který léčbu přerušil pro průjem, který však s protivirovou léčbou nesouvisel. Oba pacienti z IVDU zmeškali 3 dávky léku.

Pacienti ve skupině IVDU měli signifikantně větší počet přeobjednaných návštěv (celkem 28,7 % pacientů vs. 4 % ve skupině kontrolní), přeobjednání návštěvy však vedlo pouze u 1 pacienta k nedostatku léků a vynechání dávky. Ve skupině kontrolní měli nedostatek léků z důvodu přeobjednání pacienti dva.

Rozdíl ve zmeškání návštěvy v týdnu 12 po léčbě ke zhodnocení SVR12 není v obou skupinách významný, zatímco zmeškání návštěvy 24 týdnů po léčbě (SVR24) bylo statisticky významně častější ve skupině IVDU (10,9 % vs. 1,1 %).

Tabulka 5. Adherence k léčbě

| Proměnná | Všichni | IVDU | Kontroly | P |
|------------------------------------------|-------------------|-------------|--------------|-------------------|
| Ukončení léčby dle plánu | 268 (96,4 %) | 99 (98%) | 169 (95,5 %) | N.S. |
| Předčasné ukončení léčby | 1 (0,4 %) | 0 (0%) | 1 (0,6%) | N.S. |
| Opožděné ukončení léčby | 9 (3,2 %) | 2 (2,0 %) | 7 (4,0 %) | N.S. |
| Zpoždění (dny) | | | | |
| Pacient 1 | | 3 | | |
| Pacient 2 | | 3 | | |
| Pacient 3 | | | 2 | |
| Pacient 4 | | | 1 | |
| Pacient 5 | | | 1 | |
| Pacient 6 | | | 1 | |
| Pacient 7 | | | 7 | |
| Pacient 8 | | | 2 | |
| Pacient 9 | | | 2 | |
| Zmeškané dávky (počet pacientů) | | | | |
| 1 dávka | | 0 | 3 | N. S. |
| 2 dávky | | 0 | 3 | |
| 3 dávky | | 2 | 0 | |
| 7 dávek | | 0 | 1 | |
| Přobjednané návštěvy (počet pac.) | 36 (12,9 %) | 29 (28,7 %) | 7 (4,0 %) | < 0,001 |
| 1 návštěva | | 17 | 7 | |
| 2 návštěvy | | 8 | 0 | |
| 3 návštěvy | | 4 | 0 | |
| Zmeškané návštěvy (počet pac.) | 19 (6,8 %) | 13 (12,9 %) | 6 (3,4 %) | 0,006 |
| 1 návštěva | 17 | 11 | 6 | |
| 2 návštěvy | 2 | 2 | 0 | |
| Nedostatek léků (počet pac.) | 3 (1,1 %) | 1 (1 %) | 2 (1,1 %) | N. S. |
| Pacient 1 |] (neužitá dávka) | 3 | | |
| Pacient 2 | | | 2 | |
| Pacient 3 | | | 2 | |
| Zmeškaná návštěva SVR 12 | 3 (1,1 %) | 2 (2 %) | 1 (0,6%) | N. S. |
| Zmeškaná návštěva SVR 24 | 13 (4,7 %) | 11 (10,9%) | 2 (1,1 %) | 0,004 |
| | | | | |

3 Diskuse

V dřívější době byla skupina IVDU považována v léčbě HCV infekce za skupinu „speciální“, obtížně léčitelnou, s nižšími počty vyléčených pacientů. Většina IVDU, i když o HCV infekci věděla, nebyla k léčbě indikována z nejrůznějších důvodů: předpokládaná špatná adherence k léčbě, vysoké riziko nežádoucích účinků a jejich špatná tolerance, jednoznačná kontraindikace terapie z důvodu např. psychiatrické komorbidity. Tito nemocní nyní přicházejí k léčbě DAA, ale dostupnost léčby je pro ně často omezená, neboť stále existují bariéry v dostupnosti péče ze strany lékařů, plátců zdravotní péče i negativní pohled na úhradu nákladné léčby ze strany laické veřejnosti. Cílem naší práce bylo doložit, že účinnost léčby ve skupině IVDU je vysoká a finanční prostředky jsou tak vynaloženy efektivně. Vyléčením osob v epidemiologicky vysoce rizikové skupině snižujeme riziko šíření infekce.

Účinnost léčby chronické hepatitidy C pomocí DAA byla ve skupině IVDU 98 %, tedy excelentní a srovnatelná nejen s naší skupinou kontrolní, ale rovněž s výsledky registračních studií i s daty z reálné klinické praxe v ČR, která byla prezentována v nedávné době (HARM 2019, Libuše Husová, sympozium Nová éra v hepatologii, Praha 23. 3. 2019). Dosažená účinnost podporuje oprávněnost protivirové léčby HCV infekce ve skupině IVDU, neboť vynaložené finanční prostředky jsou adekvátně využity.

Skupina IVDU je významně mladší a má méně pokročilé poškození jater. Vyléčením HCV infekce se předejde progresi jaterního onemocnění, což vede k významnému snížení morbidit i mortality na jaterní onemocnění způsobené HCV. Dále u vyléčených pacientů odpadají finanční náklady, které jsou potřebné na léčbu pokročilé jaterní fibrózy a cirhózy, dále pak odpadá péče o pacienty s jaterním selháním a hepatocelulárním karcinomem, která je extrémně finančně náročná.

Podávaná léčba byla ve všech případech perorální, ve formě tablet, více než polovina pacientů užívala v jedné denní dávce pouze jednu tabletu léku (tzv. STR, single-tablet regimen). Tolerance léčby byla vynikající, nikdo z pacientů ze skupiny IVDU léčbu neukončil pro nežádoucí účinky. Tento fakt vnímáme, ve srovnání s režimy založenými na podávání IFN- α , jako zcela zásadní v dosažení výborných výsledků SVR a adherence k léčbě. Jednou z mála kontraindikací podávání DAA mohou být lékové interakce, velmi často s psychiatrickou

medikací. V případě, že pacient byl stabilní při medikaci nastavené psychiatrem, volba DAA byla podřízena medikaci psychiatrické a zvolena s ohledem na potenciál lékových interakcí tak, aby bylo dosaženo co možná nejvyšší účinnosti terapie.

Časně po zavedení DAA do klinické praxe v ČR v letech 2015 a 2016 byl podíl IVDU, kteří do léčby DAA vstupovali, významně nižší, než je v současné době. Prioritizováni byli pacienti s pokročilým jaterním onemocněním, většinou již s cirhózou, pacienti podstupující chronickou hemodialýzu a pacienti po orgánových transplantacích. Pacienti s IVDU tak byli stále indikováni k léčbě IFN- α nebo léčení nebyli vůbec z důvodu kontraindikací, nejčastěji z důvodu psychiatrické komorbidity. V průběhu let podíl IVDU vstupujících do léčby stoupá, nyní představuje v některých centrech až 80 % léčených pacientů. Pro zařazení do léčby není již rozhodující stupeň jaterního poškození, ale pouze motivace pacienta k léčbě a dodržení léčebného režimu.

Adherenci IVDU k léčbě hodnotíme jako dobrou. Adherence byla horší ve srovnání s kontrolní skupinou pouze v počtu a přebjedených a promeškaných návštěv, nikoliv však v užívání léčby. Pacienti si uvědomovali nutnost pravidelného užívání medikace a dostavili se adekvátně na kontroly, při kterých byly léky vydávány. Naopak, adherence klesla v okamžiku, kdy byla potvrzena SVR12, tedy vyléčení. Tento fakt přičítáme nižšímu věku pacientů a pocitu plného zdraví. V kontrolní skupině byli pacienti starší, častěji s cirhózou, kteří podstupovali screening hepatocelulárního karcinomu a jejich motivace k setrvání v dalším sledování byla proto vyšší a medicínsky dobře pochopitelná.

Naše výsledky adherence i SVR jsou o něco vyšší než ve výše citovaných studiích. Tento fakt může být přičítán velké motivaci nejen pacientů, ale i lékařů a sester k úspěšnosti léčby. Ambulance Kliniky hepatogastroenterologie IKEM je pracoviště, které má v léčbě HCV infekce včetně IVDU dlouholetou tradici, včetně spolupráce s adiktologickými centry a terapeutickými komunitami. Díky tomu byly vytipovány klíčové body péče o IVDU, které adherenci zásadně zvyšují. Ambulantní provoz umožňoval odběr krve k laboratornímu vyšetření v kteroukoliv denní dobu. Stejně tak návštěvy u lékaře bylo možno absolvovat ve všechny pracovní dny, od ranních do podvečerních hodin. Individuální a empatický přístup pracovníků zvýšil motivaci pacientů k návštěvám. Všichni pacienti byli velice podrobně poučeni, jak sami mohou přispět k co nejlepšímu výsledku léčby: existují pouze dva kroky

k úspěšné léčbě: „přijít tehdy když mám, a užít všechny tablety, které dostanu“. Pacientům byly navrženy metody, jak docílit pravidelného užívání medikace (ritualizace užívání léku).

Ve skupině IVDU jsme u všech pacientů předpokládali infekci cestou injekčního užívání drog, přestože řada z nich byla vystavena i dalším rizikovým faktorům, jako jsou amatérské tetování, rizikový pohlavní styk, MSM a pobyt ve vězení. I když IVDU dodržují striktně postupy harm-reduction v ohledu na aplikaci drogy, je nutné je poučit o dalších rizikových faktorech, které mohou vést k přenosu HCV a případné reinfekci.

4 Závěr

IVDU v současné době představuje nejčastější rizikový faktor akvizice HCV infekce a počet pacientů, kteří k léčbě přicházejí, stále stoupá.

Účinnost léčby chronické hepatitidy C pomocí DAA byla ve skupině IVDU excelentní a srovnatelná se skupinou kontrolní, s osobami, které neužívaly drogy nitrožilně.

Adherence k léčbě byla u skupina IVDU horší ve srovnání s kontrolní skupinou pouze při hodnocení docházení na smlouvané kontroly. Adherence k užívání medikace byla srovnatelná.

Ve skupině IVDU nebyly prokázány žádné faktory vedoucí ke snížení účinnosti léčby DAA. Nižší adherence v docházení k lékaři nevedla k vynechání medikace a ke snížení účinnosti léčby.

Umožnění léčby DAA ve skupině IVDU má zcela zásadní význam ve strategiích eliminace HCV infekce.

5 Použitá literatura

Andreone, P., Colombo, M. G., Enejosa, J. V., Koxsal, I., Ferenci, P., Maieron, A., & Bernstein, B. (2014). ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*, *147*(2), 359-365 e351.

doi:10.1053/j.gastro.2014.04.045

Asselah, T., Bieche, I., Sabbagh, A., Bedossa, P., Moreau, R., Valla, D., et al. (2008). Gene expression and hepatitis C virus infection. *Gut*, *58*(6), 846-858. doi:10.1136/gut.2008.166348

Bochud, P., Cai, T., Overbeck, K., Bochud, M., Dufour, J., Müllhaupt, B., et al. (2009). Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, *51*(4), 655-666. doi:10.1016/j.jhep.2009.05.016

Cooke, G. S., Lemoine, M., Thursz, M., Gore, C., Swan, T., Kamarulzaman, A., et al. (2013). Viral hepatitis and the Global Burden of Disease: a need to regroup. *Journal of Viral Hepatitis*, *20*(9), 600-601. doi:10.1111/jvh.12123

Dore, G. J., Altice, F., Litwin, A. H., Dalgard, O., Gane, E. J., & Shibolet, O. (2016). Elbasvir–Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy. *Annals of Internal Medicine*, *165*(9), 625-634. doi:10.7326/m16-0816

Edlin, B. R. (2011). Perspective: Test and treat this silent killer. *Nature*, *474*(7350_suppl), s18-s19. doi:10.1038/474s18a.

European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>

Chlibek, R., Smetana, J., Sosovickova, R., Gal, P., Dite, P., Stepanova, V., et al. (2017). Prevalence of hepatitis C virus in adult population in the Czech Republic – time for

birth cohort screening. *PLOS ONE*, 12(4), e0175525. doi:10.1371/journal.pone.0175525

Feld, J. J., Jacobson, I. M., Hézode, C., Asselah, T., Ruane, P. J., Gruener, N., et al. (2015). Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *New England Journal of Medicine*, 373(27), 2599-2607. doi:10.1056/nejmoa1512610

Feld, J. J., Kowdley, K. V., Coakley, E., Sigal, S., Nelson, D. R., Crawford, D., et al. (2014). Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *New England Journal of Medicine*, 370(17), 1594-1603. doi:10.1056/NEJMoa1315722

Ferenci, P., Bernstein, D., Lalezari, J., Cohen, D., Luo, Y., Cooper, C., et al. (2014). ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *New England Journal of Medicine*, 370(21), 1983-1992. doi:10.1056/nejmoa1402338

Forns, X., Lee, S. S., Valdes, J., Lens, S., Ghalib, R., Aguilar, H., et al. (2017). Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet*, 390(10187), 1062-1068. doi:10.1016/S0140-6736(17)30496-6

Fried, M. W., Shiffman, M. L., Reddy, K. R., Smith, C., Marinos, G., Gonçales, F. L., et al. (2002). Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, 347(13), 975-982. doi:10.1056/nejmoa020047

Grebely, J., Dalgard, O., Conway, B., Cunningham, E. B., Bruggmann, P., Hajarizadeh, B., et al. (2018). Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 3(3), 153-161. doi:10.1016/s2468-1253(17)30404-1

Hadziyannis, S. J. (2004). Peginterferon- α 2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*, 140(5), 346-355. doi:10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00010

Iversen, J., Grebely, J., Catlett, B., Cunningham, P., Dore, G. J., & Maher, L. (2017). Estimating the cascade of hepatitis C testing, care and treatment among people who inject drugs in Australia. *International Journal of Drug Policy*, 47, 77-85. doi:10.1016/j.drugpo.2017.05.022

Jacobson, I. M., Dore, G. J., Foster, G. R., Fried, M. W., Radu, M., Rafalsky, V. V., et al. (2014). Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 384(9941), 403-413. doi:10.1016/s0140-6736(14)60494-3

Kattakuzhy, S., Mathur, P., Gross, C., Silk, R., Akoth, E., Hill, K., et al. (2018). High SVR in PWID with HCV despite imperfect medication adherence: data from the Anchor study. *Hepatology*.

Kwo, P. Y., Poordad, F., Asatryan, A., Wang, S., Wyles, D. L., Hassanein, T., et al. (2017). Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 67(2), 263-271. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.039

Lavanchy, D. (2011). Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(2), 107-115. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x

Manns, M., Marcellin, P., Poordad, F., De Araujo, E. S., Buti, M., Horsmans, Y., et al. (2014). Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 384(9941), 414-426. doi:10.1016/S0140-6736(14)60538-9

Manns, M. P., McHutchison, J. G., Gordon, S. C., Rustgi, V. K., Shiffman, M., Reindollar, R., et al. (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*, 358(9286), 958-965. doi:10.1016/s0140-6736(01)06102-5

McHutchison, J. G., Gordon, S. C., Schiff, E. R., Shiffman, M. L., Lee, W. M., Rustgi, V. K., et al. (1998). Interferon Alfa-2b Alone or in Combination with Ribavirin as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. *New England Journal of Medicine*, 339(21), 1485-1492.

doi:10.1056/nejm199811193392101

Moradpour, D., Penin, F., & Rice, C. M. (2007). Replication of hepatitis C virus. *Nature Reviews Microbiology*, 5(6), 453-463. doi:10.1038/nrmicro1645

Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmannová, K., Janíková, B., Černíková, T., Rous, Z., et al. (2018) Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2017. Praha: Úřad vlády České republiky.

National Viral Hepatitis Roundtable. (2017, October 23). Retrieved from <https://stateofhepc.org/>

Nemecek, V., Cástková, J., Fritz, P., Linhartová, A., Svandová, E., Srámová, H., & Kríz, B. (2003). The 2001 serological survey in the Czech Republic--viral hepatitis. *Central European Journal of Public Health*.

Nkontchou, G., Ziou, M., Aout, M., Lhabadie, M., Baazia, Y., Mahmoudi, A., et al. (2011). HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *Journal of Viral Hepatitis*, 18(10), e516-e522. doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01441.x

Pawlotsky, J. (2012). The science of direct-acting antiviral and host-targeted agent therapy. *Antiviral Therapy*, 17(6 Pt B), 1109-1117. doi:10.3851/imp2423

Pawlotsky, J., Dahari, H., Neumann, A. U., Hezode, C., Germanidis, G., Lonjon, I., et al. (2004). Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 126(3), 703-714. doi:10.1053/j.gastro.2003.12.002

Polaris Observatory HCV Collaborators. (2017). Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet*, 2(3), 161-176.

doi:10.1016/S2468-1253(16)30181-9

Poordad, F., Hezode, C., Trinh, R., Kowdley, K. V., Zeuzem, S., Agarwal, K., et al. (2014). ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 370(21), 1973-1982. doi:10.1056/nejmoa1402869

Rossi, C., Butt, Z. A., Wong, S., Buxton, J. A., Islam, N., Yu, A., et al. (2018). Hepatitis C virus reinfection after successful treatment with direct-acting antiviral therapy in a large population-based cohort. *Journal of Hepatology*, 65(5), 1007.

doi:10.1016/j.jhep.2018.07.025

Špičák J. & kolektiv. (2017). *Novinky v gastroenterologii a hepatologii II*. Grada Publishing a.s.

Thomas, D. L., Thio, C. L., Martin, M. P., Qi, Y., Ge, D., O’Hugin, C., et al. (2009). Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 461(7265), 798-801. doi:10.1038/nature08463

Tong, M. J., El-Farra, N. S., Reikes, A. R., & Co, R. L. (1995). Clinical Outcomes after Transfusion-Associated Hepatitis C. *New England Journal of Medicine*, 332(22), 1463-1466.

doi:10.1056/nejm199506013322202

SPC Vosevi. (2019, April 20). Retrieved from

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_cs.pdf

Wedemeyer, H., Duberg, A. S., Buti, M., Rosenberg, W. M., Frankova, S., Esmat, G., et al. (2014). Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *Journal of Viral Hepatitis*, 21, 1-4. doi: 10.1111/jvh.12249

WHO. (2017). *Global hepatitis report, 2017*. Geneva, Switzerland.

Wiegand, J., Deterding, K., Cornberg, M., & Wedemeyer, H. (2008). Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(5), 860-865. doi:10.1093/jac/dkn346

Zeuzem, S., Ghalib, R., Reddy, K. R., Pockros, P. J., Ari, Z. B., Zhao, Y., et al. (2015). Grazoprevir–Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection. *Annals of Internal Medicine*, 163(1), 1-13. doi:10.7326/m15-0785