

**Paweł Rajewski<sup>1,2</sup>, Justyna Kwiatkowska<sup>1</sup>, Anna Nowicka-Matuszewska<sup>1</sup>, Piotr Rajewski<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Oddział Internistyczno-Zakaźny, Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Wyższa Szkoła Nauk o Zdrowiu w Bydgoszczy

<sup>3</sup>Katedra Neurologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

# Przewlekłe zapalenie wątroby typu C – dlaczego warto badać anty-HCV w POZ

## Streszczenie

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (PZW C) jest jedną z głównych przyczyn przewlekłych chorób wątroby na świecie i jedną z najczęstszych przyczyn marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Choroba ta przyczynia się do pogorszenia jakości życia i zmniejszenia jego długości. Szacuje się, że na świecie żyje 71 mln chorych na PZW C (0,5–2,3% populacji), w Polsce odsetek osób z dodatnimi przeciwciałami anty-HCV wynosi ok. 1% populacji, a z potwierdzonym zakażeniem, czyli wykrywalną wiremią HCV RNA – 0,4% (ok. 140 tys. osób). Dane te mogą być jednak niedoszacowane z uwagi na brak programów profilaktycznych/screeningowych. Zagrożenie związane z HCV wynika z wieloletniego skąpoobjawowego lub bezobjawowego przebiegu zakażenia, niskiej wykrywalności, braku szczepionki i zaniedbań w jednostkach ochrony zdrowia, gdzie najczęściej dochodzi do zakażenia (ok. 70–80% przypadków). Z uwagi na mało charakterystyczny przebieg choroby (objawy zmęczenia, bóle mięśni, stawów) HCV bywa nazywany „wirusową bombą zegarową”, gdyż niezdiagnozowana w porę infekcja prowadzi do poważnych następstw związanych z progresją włóknienia, rozwojem marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Zakażenie HCV może być również przyczyną tzw. manifestacji pozawątrobowych, z którymi mogą się zetknąć lekarze większości specjalizacji, głównie reumatolodzy, hematolodzy, dermatolodzy czy nefrolodzy. Dlatego warto u pacjentów z takimi objawami oznaczyć przeciwciała anty-HCV, a od czerwca 2022 r. taką możliwość mają również lekarze POZ. W artykule przedstawiono historię naturalną zakażenia HCV, drogi transmisji, przegląd najczęstszych manifestacji pozawątrobowych zakażenia oraz grupy pacjentów, u których w pierwszej kolejności należałoby wykonać badanie na obecność przeciwciał anty-HCV.

## Słowa kluczowe

HCV, anty-HCV, HCV RNA, PZW C, marskość wątroby

## Wstęp

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (PZW C) jest jedną z głównych przyczyn przewlekłych chorób wątroby na świecie i jedną z najczęstszych przyczyn marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Choroba ta przyczynia się do pogorszenia jakości życia i zmniejszenia jego długości.

Szacuje się, że na świecie żyje 71 mln chorych na PZW C (0,5–2,3% populacji), w Polsce odsetek osób z dodatnimi przeciwciałami anti-HCV wynosi ok. 1% populacji, a z potwierdzonym zakażeniem, czyli wykrywalną wirusową HCV RNA – 0,4% (ok. 140 tys. osób). Dane te mogą być jednak niedoszacowane z uwagi na brak programów profilaktycznych/screeningowych [1–7].

Zagrożenie związane z HCV wynika z wieloletniego skąpoobjawowego lub bezobjawowego przebiegu zakażenia, niskiej wykrywalności, braku szczepionki i zaniedbań w jednostkach ochrony zdrowia, gdzie najczęściej dochodzi do zakażenia (ok. 70–80% przypadków). Z uwagi na mało charakterystyczny przebieg choroby (objawy zmęczenia, bóle mięśni, stawów) HCV bywa nazywany „wirusową bombą zegarową”, gdyż niezdiagnozowana w porę infekcja prowadzi do poważnych następstw związanych z progresją włóknienia, rozwojem marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. W 80% zakażenie HCV przechodzi w formę przewlekłą. U ok. 20% pacjentów, zwykle po 20 latach trwania choroby, rozwija się marskość wątroby, a u 1–5% z nich dochodzi do rozwoju pierwotnego raka wątroby [2–4].

## Manifestacje pozawątrobowe zakażenia HCV

Zakażenie HCV może być również przyczyną tzw. manifestacji pozawątrobowych, z którymi mogą się zetknąć lekarze większości specjalizacji, głównie reumatolodzy, hematolodzy, dermatolodzy czy nefrolodzy, dlatego warto u pacjentów z takimi objawami oznaczyć przeciwciała anti-HCV.

Do najczęściej występujących manifestacji pozawątrobowych zakażenia HCV należą: krioglobulinemia mieszana, zapalenie naczyń, B-komórkowe chłoniaki niezłośliwe, zespół suchości, guzkowe zapalenie naczyń, bóle stawów i mięśni, produkcja przeciwciał (np. krioglobuliny, czynnik reumatoidalny, autoprzeciwciała ANA, ASMA, antykardiolipinowe, przeciwtarczycowe), gammopatie monoklonalne, małopłytkowość, liszaj płaski, porfiria skórna, kłębuszkowe zapalenia nerek, depresja.

Zakażenie HCV jest również nieklasycznym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym

zawału serca i udaru mózgu, a także zaburzeń metabolicznych: otyłości, zaburzeń lipidowych, insulinooporności, cukrzycy [3, 4, 8, 9].

## Kogo należy badać na obecność przeciwciał anti-HCV?

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji rekomendował w swoim stanowisku, aby badania w kierunku anti-HCV umieścić w katalogu świadczeń gwarantowanych lekarza POZ, dla osób:

- którym przetaczano krew przed 1992 r.,
- które używają lub używały w przeszłości dożylnych środków odurzających,
- które były hospitalizowane więcej niż 3 razy w życiu,
- które przebywały w placówkach karnych,
- które zgłaszają się do punktów anonimowego testowania w kierunku zakażenia HIV,
- u których wykryto podwyższoną aktywność aminotransferaz w poradni lekarza rodzinnego lub na oddziale szpitalnym,
- u których występuje podejrzenie jakiegokolwiek choroby wątroby,
- u których zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zachodzi konieczność wykonania takiego badania.

Oznaczanie przeciwciał anti-HCV zostało wprowadzone do koszyka świadczeń gwarantowanych lekarza POZ w czerwcu 2022 r.

## Najczęstsze drogi zakażenia w Polsce

Zakażenia HCV w ok. 70–80% przypadków mają charakter jatrogeny – są związane z procedurami medycznymi, takimi jak usuwanie znamion, iniekcje, pobieranie krwi, zabiegi stomatologiczne, operacje, badania endoskopowe.

Pozostałe 20–30% przypadków to zakażenia poza zakładami ochrony zdrowia. Dochodzi do nich podczas zabiegów upiększających, przyjmowania dożylnych i donosowych środków odurzających, w kontakcie domowym (< 1%), drogą płciową, drogą wertykalną z matki na dziecko (< 1%), a także w związku z ekspozycją zawodową (lekarze, pielęgniarki, technicy, diagnosty laboratoryjni).

Materiałem zakaźnym są krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn opłucnowy, płyn osierdziowy, płyn maziowy, płyn otrzewnowy, płyn owodniowy, hodowla wirusowa, nasienie, treść dróg rodnych, tkanki nieutralizowane formaliną, inne płyny ustrojowe zanieczyszczone w sposób widoczny krwią.

Zakażenie HCV nie stanowi przeciwwskazania do porodu drogami natury ani do karmienia piersią, jeśli brodawki sutkowe nie są poranione, z widoczną krwią.

### Diagnostyka

Rozpoznanie PZW C jest dwuetapowe:

- wykrycie przeciwciał anti-HCV – podejrzenie zakażenia,
- oznaczenie HCV RNA – potwierdzenie zakażenia.

Wykrycie anti-HCV przy braku obecności HCV RNA świadczy o przebytych zakażeniu, po spontanicznej eliminacji lub skutecznym leczeniu.

Badanie HCV RNA metodą PCR można wykonać odpłatnie w większości w laboratoriach komercyjnych lub bezpłatnie w ramach poradni chorób zakaźnych, hepatologicznych lub podczas hospitalizacji w ośrodkach specjalistycznych [2–7].

### Leczenie PZW C

Obecnie wszyscy pacjenci w Polsce wymagający leczenia mają szybki, bezpłatny dostęp do tzw. terapii bezinterferonowych za pomocą leków działających bezpośrednio na wirusa (*direct acting antivirals* – DAA), które są dostępne w ramach programów lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia.

Kryteria kwalifikacji do leczenia PZW C:

- wiek  $\geq$  18. roku życia,
- rozpoznanie PZW C,
- obecność HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej,
- udokumentowany stopień zaawansowania choroby wątroby określony z wykorzystaniem elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub wskaźnika APRI, lub FIB-4, lub biopsji wątroby.

W razie podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana), której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające.

W przypadku zastosowania terapii innej niż pan-genotypowa, np. grazoprewir + elbaswir lub sofosbuwir + ledipaswir, a także w przypadku niepowodzenia terapii należy oznaczyć genotyp HCV. Jeśli zastosowana została terapia pangenotypowa, np. glekaprewir + pibrentaswir, sofosbuwir + welpataswir czy sofosbuwir + welpataswir + woksylaprewir, nie ma konieczności oznaczania genotypu HCV.

Terapie bezinterferonowe (DAA) stosowane w przypadku zakażenia HCV to inhibitory proteazy (NS3), polimerazy (NS5B) czy NS5A. Charakteryzują się one bardzo dobrą tolerancją, znikomymi objawami niepożądanymi (praktycznie nie występują) i wysoką skutecznością (> 95%), niezależnie od zaawansowania włóknienia wątroby i historii wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego za pomocą interferonu i rybawiryny.

Stosowane są w formie tabletek przyjmowanych raz na dobę – 1 lub 3 tabletki w zależności od terapii. Dzięki wykorzystaniu DAA skrócił się czas leczenia. W przypadku podawania interferonu i rybawiryny wynosił on średnio 48 tygodni, a obecnie najczęściej wynosi 8–12 tygodni.

Terapie te umożliwiły leczenie chorych z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu czy rybawiryny oraz pacjentów po przeszczepach narządowych, z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek lub dializowanych [10–15].

Leki działające bezpośrednio na wirusa, czyli DAA, mają bardzo dobry profil bezpieczeństwa, jednak mogą wchodzić w interakcje z niektórymi innymi lekami. Może to powodować zmniejszenie lub zwiększenie ekspozycji na dany lek, a przez to niepowodzenie terapii lub nasilenie działań niepożądanych. Dlatego bardzo ważne jest sprawdzenie wszystkich interakcji lekowych przed włączeniem danej terapii oraz każdorazowo przy włączaniu leków dodatkowych, np. w POZ. Interakcje lekowe można łatwo i szybko sprawdzić bezpłatnie na stronie internetowej: [www.hep-druginteractions.org/checker](http://www.hep-druginteractions.org/checker) [16].

### Dlaczego warto diagnozować i leczyć zakażenie HCV

Leczenie zakażenia HCV zapobiega rozwojowi powikłań związanych z wątrową (w tym martwicy i zapaleniu wątroby, progresji włóknienia wątroby, marskości wątroby, dekompensacji marskości wątroby, rozwojowi raka wątrobowokomórkowego), a także ciężkim manifestacjom pozawątrobowym (m.in. zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy). Poprawia jakość życia, pozwala uniknąć częstych hospitalizacji i przedwczesnego zgonu. Leczenie osób zakażonych zapobiega przekazywaniu HCV w przyszłości i przyczynia się do eliminacji HCV zgodnie z celami Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO). Niestety – pomimo rosnącej świadomości lekarzy i pacjentów, pomimo dostępności łatwej i taniej diagnostyki (oznaczenie przeciwciał anti-HCV), pomimo wysoko skutecznych, bezpiecznych i bez-

płatnych terapii przeciwwirusowych – PZW C wciąż bywa rozpoznawane na etapie dekomensacji marskości wątroby, kiedy u pacjenta występuje wodobrzusze, żółtaczka, encefalopatia wątrobowa, czy po incydencie krwawienia z żyłaków przełyku, a nawet u chorych z rozpoznaniem już rakiem wątrobowokomórkowym lub kierowanych do transplantacji wątroby. Zdarza się, że dopiero na tym etapie wykrywane jest zakażenie HCV!

W ostatnich latach hepatologia zakaźna przeżywała prawdziwą rewolucję dzięki bezpiecznym, bardzo efektywnym, pangenotypowym terapiom zakażenia HCV za pomocą DAA. W związku z tym WHO podjęła inicjatywę mającą na celu znaczące zmniejszenie liczby nowych zakażeń i zgonów spowodowanych HCV oraz jego eliminację do 2030 r. Z powodu niedawno zakończonej pandemii SARS-CoV-2 celów tych w większości krajów może nie udać się zrealizować, a w Polsce na pewno się nie uda. Niestety mogą one zostać przesunięte w nieokreśloną przyszłość. Brak państwowego programu badań przesiewowych, brak czynnego poszukiwania osób zakażonych HCV, brak powszechnej edukacji chorych powodują, że perspektywa eliminacji HCV w Polsce przesunie się według szacunków do ok. 2060 r.!

W tej sytuacji konieczna wydaje się edukacja zarówno lekarzy, jak i pacjentów w zakresie HCV oraz aktywne poszukiwanie osób nieświadomych tego, że są zakażone, poprzez oznaczanie anty-HCV w ramach podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej. Priorytetem powinno być stworzenie narodowego programu badań przesiewowych w kierunku HCV. Takie postępowanie przełoży się bezpośrednio na zmniejszenie liczby groźnych powikłań PZW C, takich jak marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy, liczby hospitalizacji, transplantacji wątroby i liczby zgonów z powodu HCV. Wydaje się to korzystne również pod względem farmakoekonomicznym [17, 18].

#### Piśmiennictwo

1. Wedemeyer H, Dore GJ, Ward JW. Estimates on HCV diseaseburden worldwide – filling the gaps. *J Viral Hepatitis* 2015; 22 (Suppl. 1): 1-5.
2. Zaltron S, Spinetti A, Biasi L i wsp. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. *BMV Infect Dis* 2012; 12 (suppl. 2): S2.
3. Ascione A, Tartaglione MT, Di Costanzo G. Natural history of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2007; 39 (suppl. 1): 4-7.

4. Juszczak J. Hepatitis C. Patogeneza i terapia. Termedia, Poznań 2016.
5. 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.
6. Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2018. *Przegl Epidemiol* 2020; 74: 209-222.
7. Godzik P, Kołakowska A, Madaliński K i wsp. Prevalence of anti-HCV antibodies among adults in Poland – results of cross-sectional study in general population. *Przegl Epidemiol* 2012; 66: 575-580.
8. Rajewski P, Zarebska-Michaluk D, Janczewska E i wsp. Hepatitis C infection as a risk factor for hypertension and cardiovascular diseases: an EpiTer multicentre study. *J Clin Med* 2022; 11: 5193.
9. Rajewski P, Dulęba-Góra K, Kwiatkowska J. Przewlekłe zapalenie wątroby typu C jako choroba metaboliczna. *Hepatology* 2022; 22: 22-29.
10. Ghany MG, Morgan TR; AASLD-IDS Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2019 update: American Association for the Study of Liver Diseases – Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing and treating hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2020; 71: 686-721.
11. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020; 73: 1170-1218.
12. Tomaszewicz K, Flisiak R, Jaroszewicz J i wsp. Recommendations of the Polish Group of Experts for HCV for the treatment of hepatitis C in 2023. *Clin Exp Hep* 2023; 9: 1-8.
13. Fontana RJ, Lens S, McPherson S i wsp. Efficacy and safety of 8 weeks of Glecaprevir/Pibrentasvir in treatment-naïve, HCV-infected patients with APRI  $\leq 1$  in a single-arm, open-label, multicenter study. *Adv Ther* 2019; 36: 3458-3470.
14. Persico M, Aglitti A, Aghemo A i wsp. High efficacy of directacting anti-viral agents in hepatitis C virus-infected cirrhotic patients with successfully treated hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1705-1712.
15. Gadiparthi C, Cholankeril G, Perumpail BJ i wsp. Use of direct-acting antiviral agents in hepatitis C virus-infected liver transplant candidates. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 315-322.
16. Rajewski P. Problemy terapeutyczne w zakażeniu HCV – interakcje lekowe. *Biblioteka Faktów* 2015; 1: 11-16.
17. Flisiak R, Zarebska-Michaluk D. Perspectives of hepatitis C virus (HCV) elimination in Poland. *Clin Exp Hep* 2019; 3: 210-214.
18. Blach S, Kondili L, Aghemo A i wsp. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol* 2021; 74: 31-36.

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł Rajewski  
Oddział Chorób Wewnętrznych i Nefrologii  
Wielospecjalistyczny Szpital Miejski w Bydgoszczy  
ul. Szpitalna 19  
85-863 Bydgoszcz  
e-mail: rajson@wp.pl