

Diagnostika a liečba chronickej vírusovej hepatitídy B a C

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.

Klinika pre infekčné choroby LF UPJŠ a FNLP Košice

Bojnice 17.10.2008

Vírusové hepatitídy

- Jeden z najväčších celosvetových zdravotníckych problémov
- Vo vyspelých krajinách výrazne poklesol počet akútnych hepatitíd
- Prvoradým problémom sa stali chronické infekcie vírusmi hepatitídy B a C
- V mnohých prípadoch sú spoznané až v období pokročilého pečenevého ochorenia
- Včasná diagnostika a liečba má pre osud infikovaných prvoradý význam

Charakteristika akútnych hepatítid B a C

Akútna vírusová hepatída B

- v 1/3 asymptomatická infekcia
- v 2/3 symptomatický priebeh
- ikterická forma v 50% - (stúpa v súvislosti s vekom infikovaného)
- prechod do chronicity – v novorodeneckom veku > 90%, v dospelosti 5 -10%
- fulminantný priebeh < 1,5% ikterických foriem

Akútna vírusová hepatída C

- v 30 - 40% asymptomatická infekcia
- symptomatický priebeh väčšinou bez ikteru
- ikterická forma < 20%
- prechod do chronicity > 80%
- nie je isté či môže prebiehať aj fulminantne

Prejavy chronických hepatitíd

- v úvode väčšinou bez príznakov alebo len nešpecifické príznaky

- zvýšená únavnosť
- tráviace ťažkosti
- bolesti svalov a kĺbov
- úzkosť alebo depresia
- citlivosť pod pravým rebrovým oblúkom

Diagnostika vírusových hepatítid

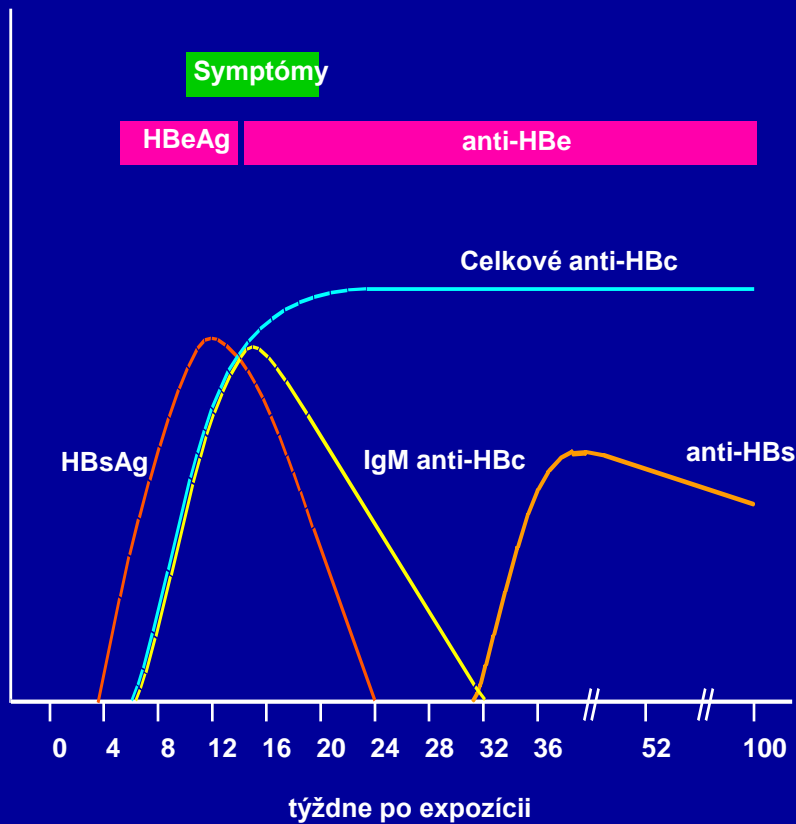
Anamnéza	subjektívne a objektívne príznaky, epidemiologická anamnéza
Fyzikálne vyšetrenie	ikterus, hepato(spleno)megália
Biochemické vyšetrenie	hepatálne testy (ALT)
Sérologické testy - základné (skrínigové) - nadstavbové vyšetrenia	vyšetrenie antigénov, resp protilátok VH (základné pri HB: HBsAg, pri HC: anti-HCV)
Metódy PCR	kvalitatívne vyšetrenie – dôkaz prítomnosti vírusov kvantitatívny test – určenie vírusovej nálože
Histologické vyšetrenie pečene	určenie intenzity a pokročilosti zmien

Diagnostika chronickej hepatitídy B a C

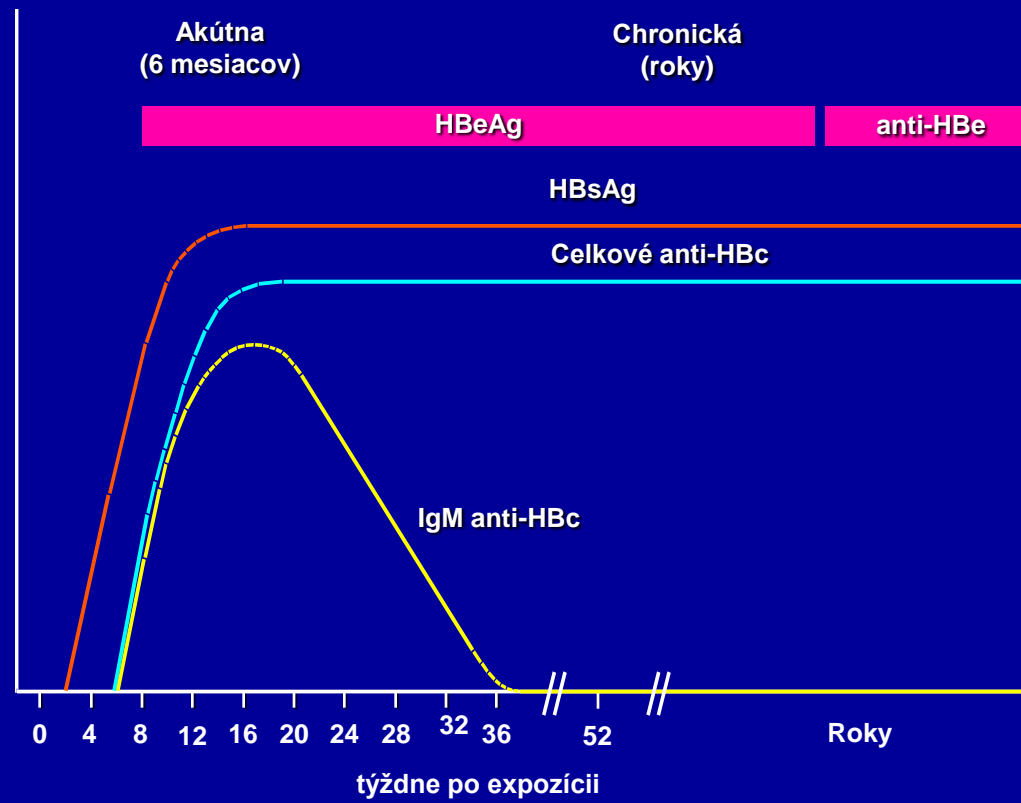
	Základné (skrínigové) vyšetrenie	Nadstavbové (konfirmačné alebo dif. dg. vyšetrenie)
Chronická VHB	HBsAg ELISA	HBe/anti-HBe anti-HBs anti-HBc IgM HBV DNA
Chronická VHC	anti-HCV ELISA	anti-HCV Western blot, HCV RNA PCR kvalitatívna HCV genotyp HCV RNA PCR kvantitatívna

Vývoj sérologických markerov VHB

Akútna VHB



VHB s prechodom do chronicity



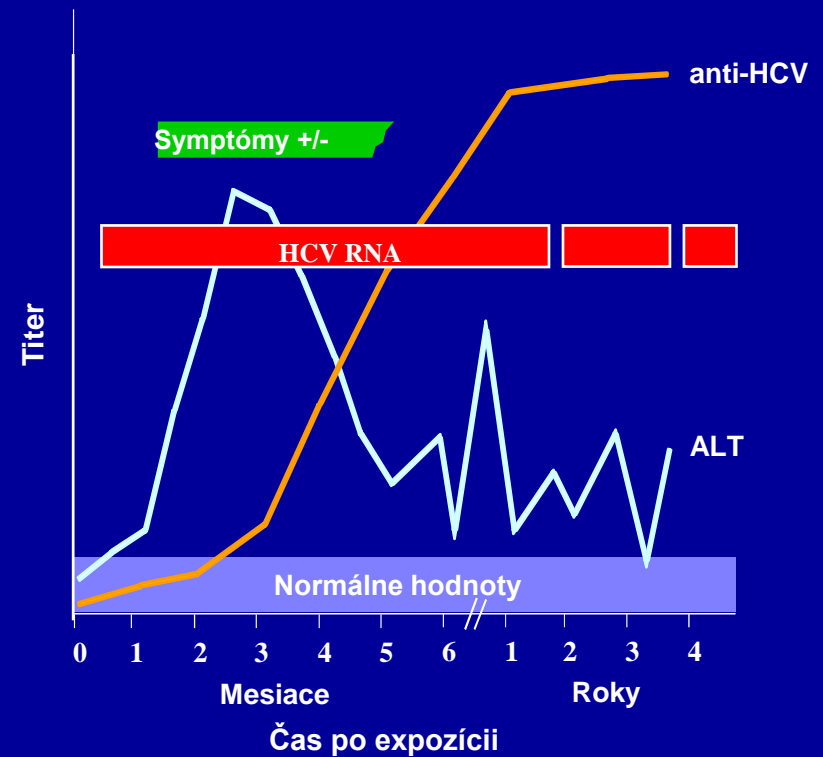
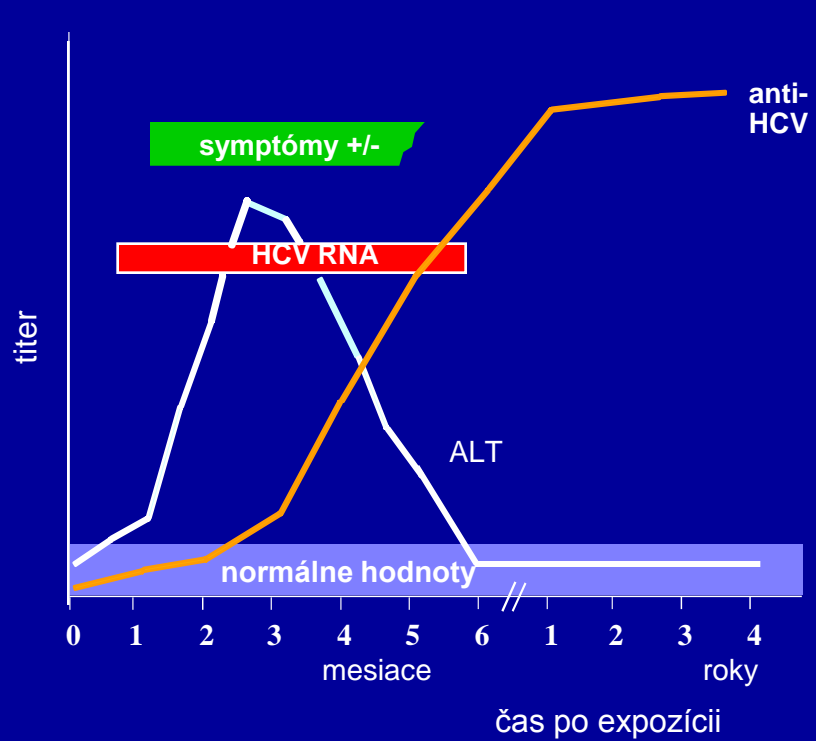
Interpretácia sérologických markerov HB

HBsAg	IgM anti-HBc	IgG anti-HBc	Anti-HBs	Interpretácia
+	+	+	-	Akútna hepatitída B
+	-	+	-	Chronická infekcia vírusom hepatitídy B
-	-	+	+	Infekcia v minulosti s vytvorením imunity
-	-	-	+	Imunita po vakcinácii
-	+	+	-	Periódna okna „Window period“
-	-	+	-	Infekcia v minulosti s nedetekovateľnou anti-HBs Nedetekovateľná hladina HBsAg pri chronickej infekcii Nedávne uzdravenie po akútnej infekcii Falošná pozitivita

Formy chronickej infekcie vírusom HB

	HBeAg pozit. CHB	HBeAg negat. CHB	Inaktívne nosičstvo
HBsAg	pozit. > 6 mes.	pozit. > 6 mes.	pozit. > 6 mes.
HBeAg	pozit.	negat.	negat.
anti-HBe	negat.	pozit.	pozit.
HBV DNA	> 20.000 IU/ml (> 10 ⁵ k/ml)	> 2.000 IU/ml (> 10 ⁴ k/ml)	< 2.000 IU/ml (< 10 ⁴ k/ml)
AST/ALT	trvale alebo intermitentne zvýšené	trvale alebo intermitentne zvýšené	trvale normálne
biopsia	CH s nekroticko- zápalovými zmenami	CH s nekroticko- zápalovými zmenami	bez nekroticko- zápalových zmien

Vývoj laboratorních parametrov VHC



Význam diagnostických testov

Metóda	Skríning	Konfirmácia	Dĺžka liečby	Hodnotenie odpovede na liečbu	Predpoveď trvalej odpovede
Anti-HCV ELISA	X				
Doplnkové testy (RIBA, Western-Blot)	X				
HCV RNA – kvalitatívne testy		X		X	
HCV RNA – kvantitatívne testy				X	X
HCV genotyp			X		

Ciele liečby chronickej HB a HC

- Eradikácia vírusu (HCV)
- Normalizácia biochemickej aktivity
- Supresia aktívneho ochorenia = zníženie rizika dlhodobých komplikácií
- Zlepšenie histologického nálezu
- Zlepšenie kvality života

Súčasn \acute{e} liečebné možnosti pri chronickej hepatitíde B

- Interferón - α r. 1976
- Pegylovaný interferón – α 2a - “Pegasys“ r. 2005

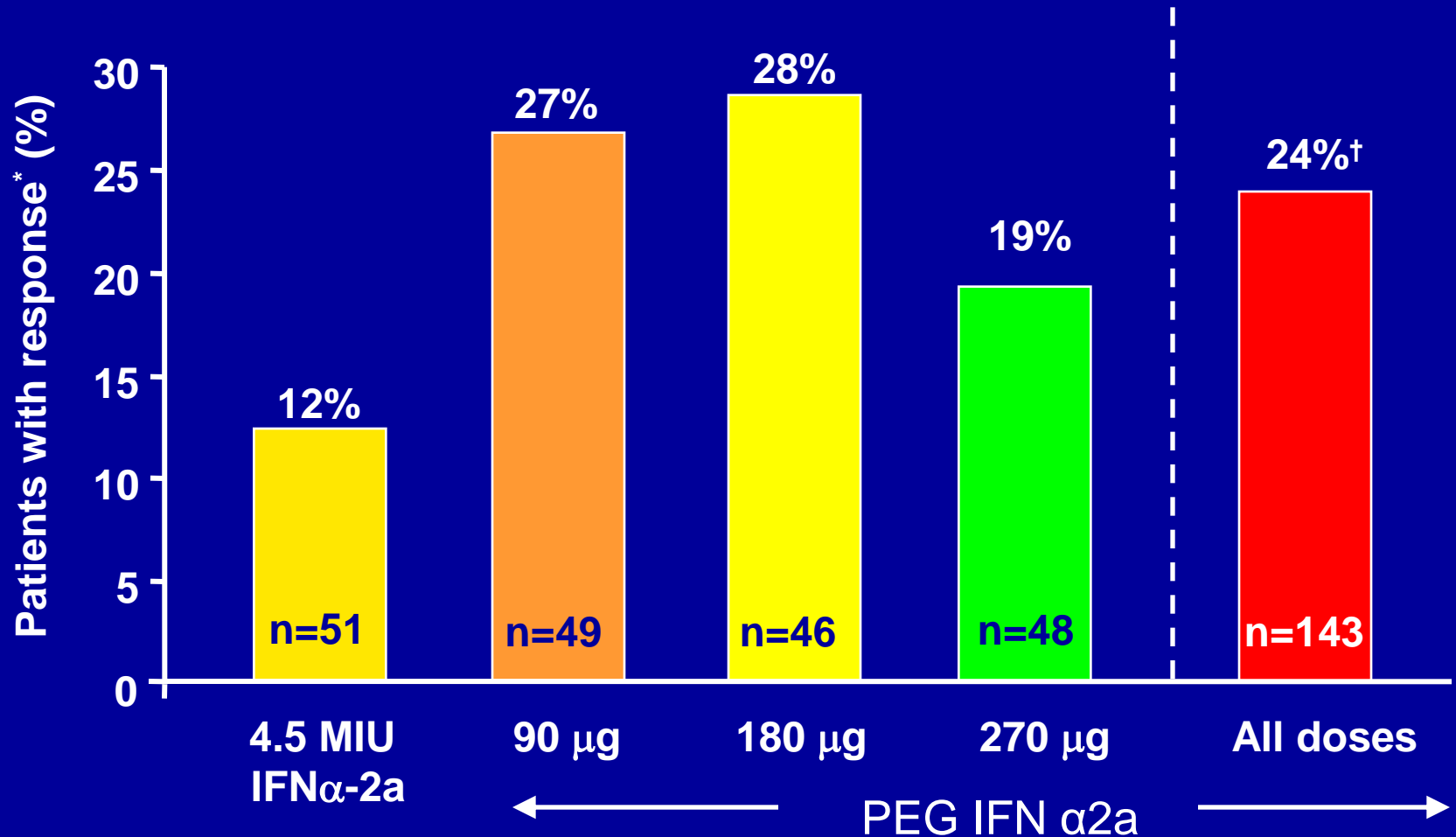
- Lamivudín (LAM) - „Zeffix“ - GSK r. 1998
- Adefovir dipivoxil (ADV) - „Hepsera“ - Gilead r. 2002
- Entecavir (ETV) - „Baraclude“ - BMS r. 2005
- Telbivudine (LdT) – „Sebivo“ - Novartis/Idinex r. 2007
- Tenofovir (TDF) - „Viread“ Gilead Science * r. 2008

Voľba optimálnej iniciálnej liečby

- v iniciálnej liečbe je možné použiť ktorýkoľvek z liekov
- ako **optimálnu iniciálnu liečbu** HBeAg pozitívnej aj negatívnej formy CHB je vhodné použiť **peginterferón alfa-2a**
- pokiaľ je liečba interferónmi kontraindikovaná, neúčinná alebo zle tolerovaná, je vhodné použiť niektorý z **nukleot(z)idových analógov**
- vzhľadom na ich účinnosť a rôzne riziko vzniku rezistencie sa odporúča **uprednostniť adefovir alebo entecavir** pred lamivudínom či telbivudínom

PEG IFN α 2a v liečbe CHB

kombinovaná odpoveď na konci liečby*



* HBeAg loss, HBV DNA <500,000 copies/mL, and ALT normalisation

[†] $P=0.036$

Cooksley et al. *J Viral Hepat* 2003

Výhody a nevýhody rôznych stratégií liečby

Priame antivirotiká

perorálne podávanie
účinné potlačenie HBV DNA
málo vedľajších účinkov
bez imunomodulačného efektu
riziko vzniku rezistencie
HBsAg sérokonverzia výnimočne
časovo neohraničená liečba
– „lieková únava“

Interferónová liečba

subkutánne podávanie
menej účinné potlačenie DNA
časté vedľajšie účinky
antivírusový aj imunomodulačný efekt
nevzniká rezistencia
HBsAg sérokonverzia častejšia
definovaná dĺžka liečby

Vývoj liečebných možností chronickej hepatitídy C

Terapia HNANB IFN alfa

Objav genómu HCV

Terapia IFN alfa 24, alebo 48 týždňov – 3 x týždenne – nízky efekt liečby

Pridanie RBV ku IFN alfa - zlepšenie výsledkov

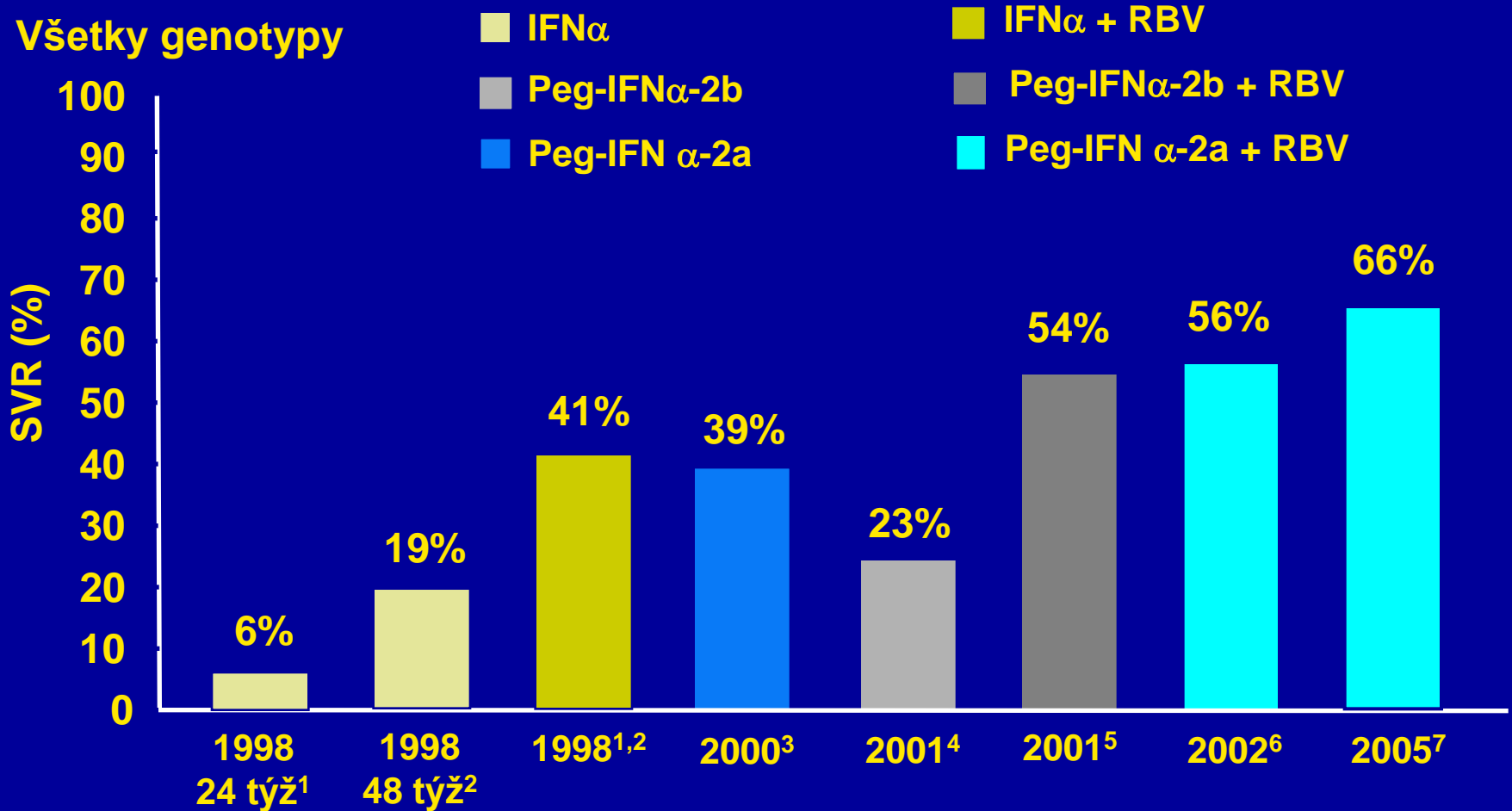
Peg-IFN – dávkovanie raz týždenne – ďalšie zlepšenie výsledkov

Peg-IFN alfa + RBV sa stal zlatým štandardom

1978

2008

Narastanie podielu SVR



1. McHutchison J, et al. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485 2. Poynard T, et al. *Lancet* 1998; 352: 1426
3. Zeuzem S, et al. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666 4. Lindsay K, et al. *Hepatology* 2001; 34: 395 5. Manns M, et al. *Lancet* 2001; 358: 958 6. Fried M, et al. *N Engl J Med* 2002; 347: 975 7. Zeuzem S, et al. *J Hepatol* 2005; 43: 250

Problematika diagnostiky HB a HC v akútnej fáze infekcie

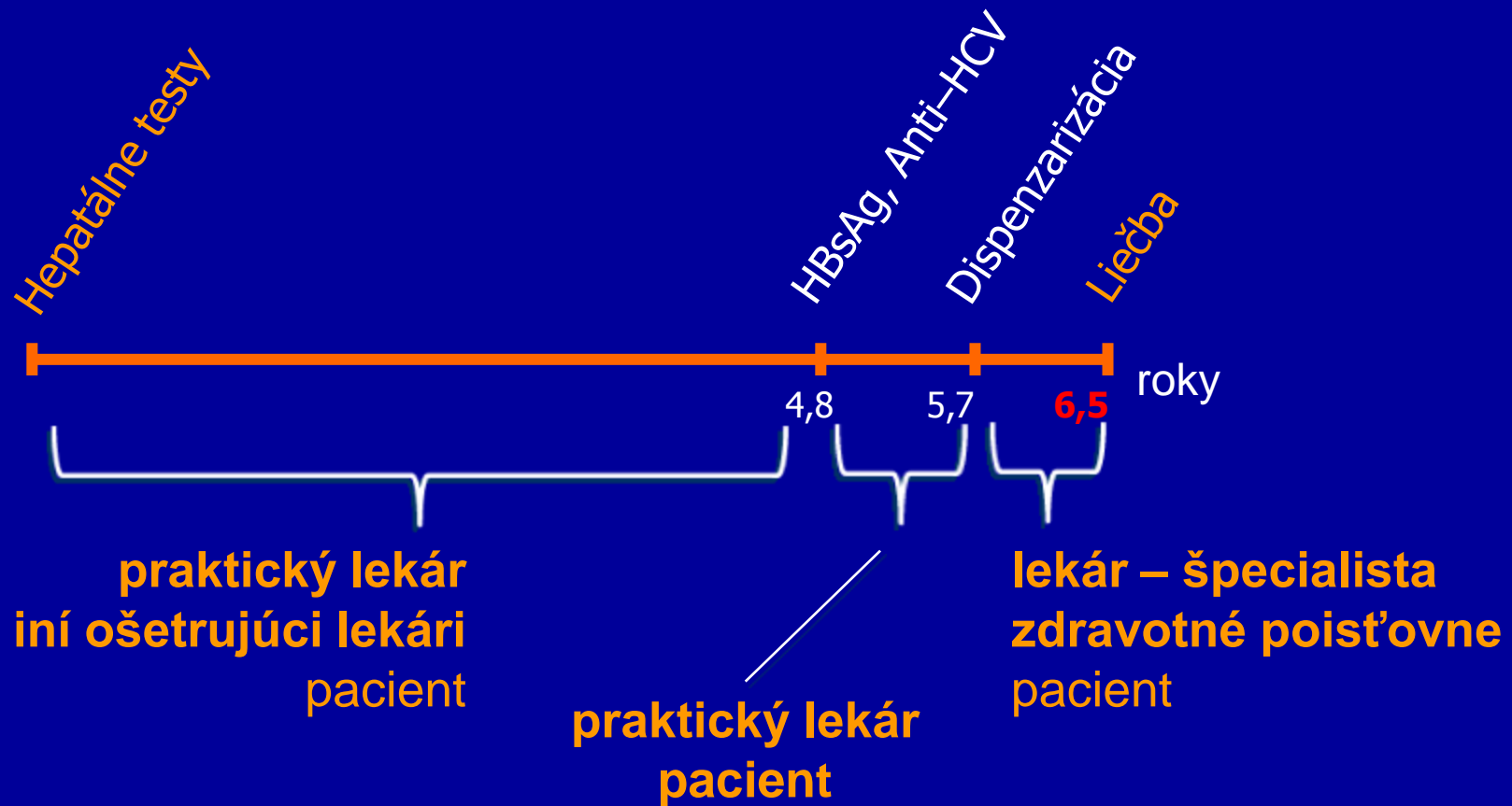
- diagnostike uniká väčšina akútnych infekcií pre asymptomatický a atypický priebeh (anikterické formy)
- diagnostika týchto foriem je možná najčastejšie v súvislosti so sledovaním kontaktov v ohniskách nákazy
- len zriedka sa diagnostikuje akútna hepatitída náhodne pri vyšetrení z iných dôvodov
- pri hepatitíde C neexistuje možnosť sérologicky odlíšiť akútnu infekciu od chronickej (okrem prípadov kde sa zachytí sérokonverzia)

Problematika diagnostiky HB a HC v chronickej fáze infekcie

- chronické hepatitídy často prebiehajú **asymptomaticky** alebo s **nevýraznými** ťažkosťami
- hepatálne testy (ALT, AST) môžu byť **v norme** aj pri závažnejších histologických zmenách v pečeni
- pozitivita hepatálnych testov (ALT) sa pripisuje často **inej etiológii** najmä toxickej (alkohol)
- **nedôslednosť** v postupe v priebehu diagnostického procesu

Epidemiologické a klinické aspekty hepatitídy B a C – klúčový význam aktívneho prístupu k pacientom

Kto je zodpovedný za včasnú diagnostiku CHB a CHC ?



Potreba aktívneho prístupu všetkých zúčastnených !

Aké sú možné dôsledky oneskorenej diagnostiky pre pacienta ?

- existujú predpoklady, že progresia chronickej hepatitídy nie je lineárna
 - opakované biopsie u pacientov s miernym ochorením svedčia pre akceleráciu ochorenia vekom
- starší pacienti majú vyššiu pravdepodobnosť progresie do cirhózy
- úspešnosť liečby je nepriamo úmerná veku pacienta
 - rozdiel 10 rokov veku zodpovedá poklesu úspešnosti o 8%

Kto by mal byť vyšetrený na HB a HC ?

- všetky osoby so **zvýšenými pečeňovými testami**
- osoby **po podaní krvi**, krvných derivátov a po transplantáciách pred rokom **1992** (hepatitída C)
- **intravenózni užívatelia drog** (aj sporadickí)
- osoby s **tetovaním, piercingom** alebo po akupunktúre robených za nedostatočne sterilných podmienok
- **promiskuitné osoby** a sexuálni partneri osôb s hepatitídou B a C
- **ľudia v domácnosti s HBV/HCV infikovaným pacientom**
- hemofilici, hemodialyzovaní pacienti
- osoby **po expozícii** nakazenou alebo neznámou krvou (napr. zdravotníci)

Vírusové hepatitídy - pretrvávajúci problém

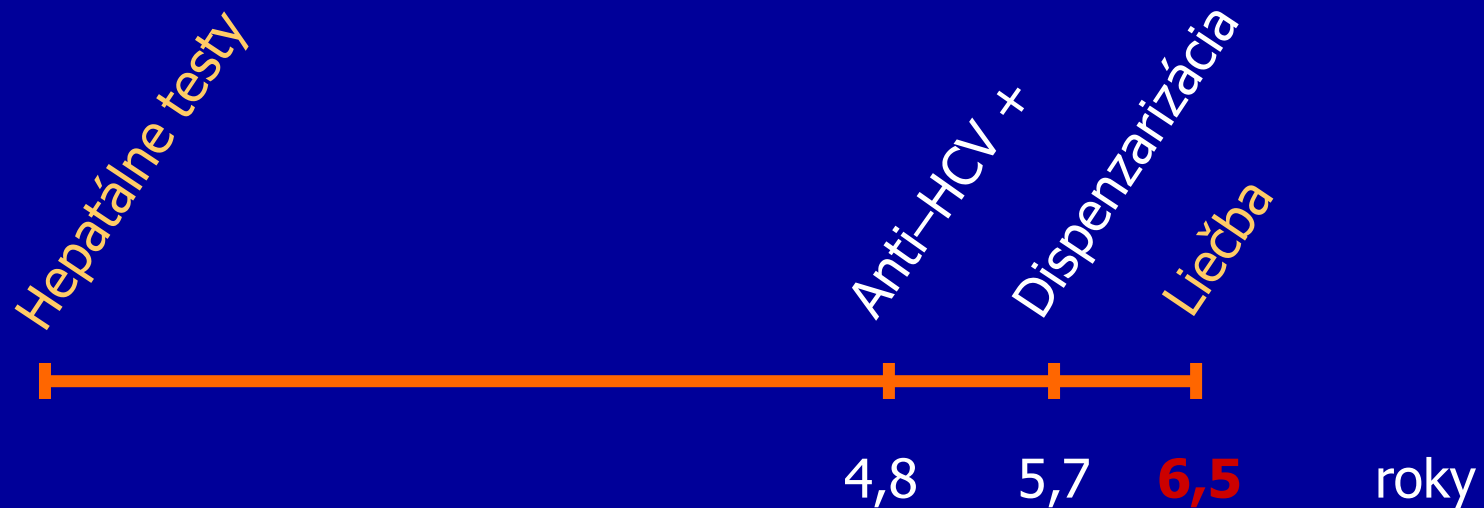
- v SR stúpa počet diagnostikovaných prípadov chronických hepatitíd B a C
- Často sa však diagnostikujú v pokročilom štádiu
- Včasná diagnostika a liečba chronických hepatitíd je základom prevencie vzniku závažných chorôb pečene
- Spolupráca klinických pracovníkov, mikrobiológov a epidemiológov je najdôležitejšou podmienkou pre zlepšenie výsledkov zdravotnej starostlivosti o týchto pacientov

Prehľad vyvolávateľov vírusových hepatitíd

	Hepatitis A virus	Hepatitis B virus	Hepatitis C virus	Hepatitis D virus	Hepatitis E virus
Trieda vírusu	Picorna-virus	Hepadna-virus	Flavivirus	Deltavirus	Calicivirus
Genóm	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Cesta prenosu	Fekálno-oralna	Telesné tekutiny	Telesné tekutiny	Telesné tekutiny	Fekálno-orálna
Inkubačná doba (dni)	15–50	28–160	15–150	Variabilná	15–45
Chronicita	Nie	Áno	Áno	Áno	Nie

1. Purcell R, et al. Proc Natl Acad Sci 1994; 91: 2401
2. Ryder S & Beckingham I. BMJ 2001; 322: 151
3. WHO. Hepatitis C Fact Sheet no. 164. 2000

CHC – čas od zistenia zvýšenej aktivity aminotransferáz po začiatok liečby



178 prvoliečených pacientov na KICH v Košiciach v rokoch 2003-2007