

# Hepatitída C stále aktuálna – pohľad infektológa

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.

Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a UN LP Košice

XXIII. Konferencia SSVPL SLS  
Starý Smokovec 11.-13.10.2012

# Vírusové hepatitídy

- Dnes je známych 5 hlavných typov vírusových hepatitíd (A,B,C,D a E)
- Na Slovensku podobne ako v iných vyspelých krajinách výrazne **poklesol počet akútnych** hepatitíd A aj B
- **Prvoradým problémom** sa stali **chronické** hepatitídy typu B ale najmä C, ktoré môžu viesť ku cirhóze pečene a hepatocelulárnemu karcinómu
- **Efektivita liečebných postupov** v poslednom období sa **výrazne zvýšila**
- Preto pre úspešnosť prevencie chronických následkov má rozhodujúci význam predovšetkým ich **včasná diagnostika a liečba**

# Charakteristika infekcie vírusom hepatitídy C

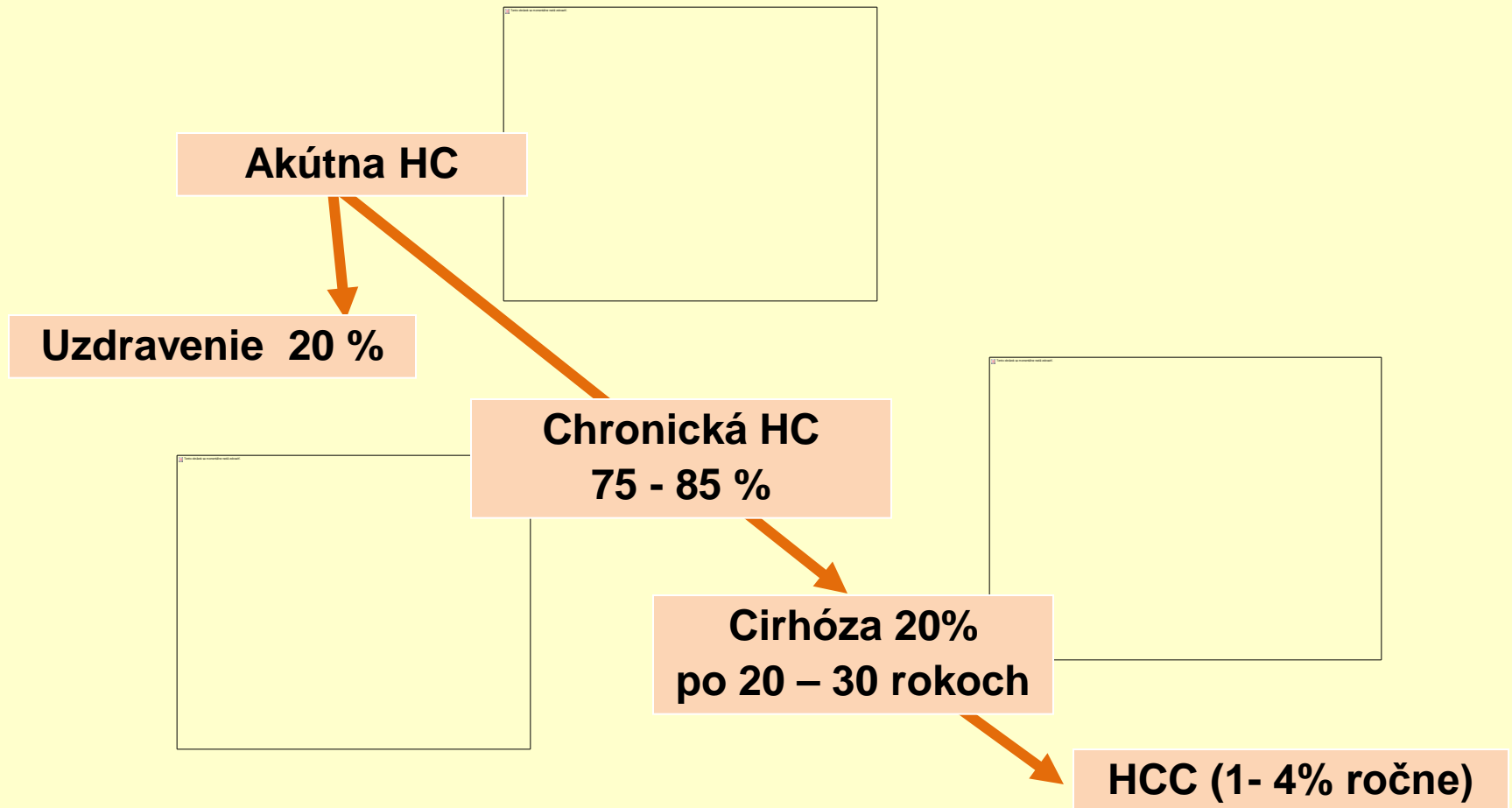
## Akútna hepatitída

- 30 - 40% pacientov nemá **žiadne príznaky** ochorenia
- **väčšinou bez ikteru**, bez bolesti
- v 80 % sa vyvíja chronická infekcia

## Chronická hepatitída

- v úvode **bez príznakov**, alebo len **nešpecifické** príznaky
  - zvýšená únavnosť
  - tráviace ťažkosti
  - bolesť svalov a kĺbov
  - úzkosť alebo depresia
  - citlivosť pod pravým rebrovým oblúkom

# Priebeh infekcie vírusom hepatitídy C



- Hepatitída C predstavuje vo vyspelých krajinách najčastejšiu príčinu chronických ochorení pečene a je najčastejšou príčinou na transplantáciu tohoto orgánu

# Rizikové faktory pre vznik hepatocelulárneho karcinómu (HCC)

Rizikový faktor (%)				
	VHC	VHB	Alkohol	Iné
<b>Európa</b>	60-70	10-15	20	10
<b>Severná Amerika</b>	50-60	20	20	10
<b>Ázia* a Afrika</b>	20	70	10	<10 <sup>‡</sup>

\* Okrem Japonska kde HVC zodpovedá za 70%, VHB za 10-20%, alkohol za 10% a iné za <10 prípadov

‡ Aflatoxin je hlavným kofaktorom zvyšujúcim onkogenetické riziko u pacientov s infekciou HBV

# Odhady poddiagnostikovania HCV

- V diagnostike infekcií vírusom hepatitídy C pretrvávajú prekážky, ktoré sú príčinou **poddiagnostikovania** a tým aj neadekvátnej starostlivosti o mnohých, ktorí sú infikovaní týmto vírusom
- Podľa údajov z **USA** veľké množstvo pacientov s chronickou HCV infekciou je stále nediodagnostikovaných
  - Odhaduje sa, že až 50% z nich nevie o tom, že sú infikovaní<sup>[1,2]</sup>
- Odhadované množstvo jedincov s HCV infekciou v jednotlivých krajinách **Európy**, ktorí ostávajú nediodagnostikovaní sa výrazne líši <sup>[3]</sup>
  - Francúzsko: 44%
  - UK: 69%
  - Severné Španielsko: 84%
  - Nemecko: 90%
  - Poľsko: 98%

1. Gordon FD. Am J Med. 1999;107:36S-40S. 2. Culver DH, et al. Transfusion. 2000;40:1176-1181. 3. Eurasian Harm Reduction Network. Comparative analysis of HCV prevalence across selected countries of Europe and the Mediterranean area. October 2007.

# Prekážky v identifikácii HCV infikovaných

- Chybná predstava lekárov o príčinách pečeňových ochorení
  - Predpoklad že ochorenia pečene sú zapríčinené hlavne alkoholom alebo NAFLD
- Pocit hanby zo strany pacientov brániaci priznanie rizikových faktorov akým je užívanie drog
- Nedostatok príznakov
  - Väčšina osôb s chronickou HCV infekciou nemá príznaky alebo má len mierne prejavy predtým než ich ochorenie progreduje do pokročilého štádia

# Počty hlásených hepatitíd C v SR

Spolu v SR hlásených **2 895** prípadov



# Anti-HCV prevalencia u darcov krvi a v niektorých rizikových skupinách v SR

- prevalencia anti-HCV na transfúznej stanici v Košiciach v r. 1993–1998<sup>1</sup>
  - u 10 735 prvodarcov **0,25 %**
- v rámci epidemiologického prieskumu v r. 2000<sup>1</sup> v rizikových skupinách na východnom Slovensku zistená prítomnosť anti-HCV protilátok:
  - u intravenózných narkomanov (n= 24) **33,3 %**
  - u hemodialyzovaných pacientov (n =118) **7,6 %**
  - v skupine zdravotníckych pracovníkov (n=368) **0,5 %**
- v rámci epidemiologického prieskumu v r. 2001<sup>2</sup> z jedného zariadenia na západnom Slovensku zistená prítomnosť anti-HCV protilátok
  - v skupine internovaných vo vyšetrovacej väzbe (n=88) **49 %**

1.Hugecová D, Falk symposium Basel, 1999

2.Gazdíková K. Via practica, 2011

# Odhadovaná prevencia anti-HCV vo svete

Región	Počet obyvateľov (miliónov)	Prevalencia (%)	Počet infikovaných (miliónov)
Afrika	602	5,3	31,9
Amerika	785	1,7	13,1
Bližky Východ	466	4,6	21,3
<b>Európa</b>	<b>858</b>	<b>1,03</b>	<b>8,9</b>
JV Ázia	1500	2,15	32,3
Západné Tichomorie	1600	3,9	62,2
<b>Spolu</b>	<b>5811</b>	<b>3,1</b>	<b>169,7</b>

# Štúdium prevalencie HCV u obyvateľstva SR

## Prevalencia infekcie vírusom hepatitídy C v Slovenskej republike

I. SCHRÉTER<sup>1</sup>, P. KRISTIAN<sup>1</sup>, C. KLEMENT<sup>2</sup>, D. KOHÚTOVÁ<sup>2</sup>, P. JARČUŠKA<sup>1</sup>,  
L. MAĐAROVÁ<sup>2</sup>, M. AVDIČOVÁ<sup>2</sup>, E. MÁDEROVÁ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika pre infekčné choroby LF UPJŠ a FN LP v Košiciach, <sup>2</sup>Regionálny úrad verejného zdravotníctva v Banskej Bystrici,

<sup>3</sup>Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky v Bratislave

---

### SOUHRN

Schréter I., Kristian P., Klement C., Kohútová D., Jarčuška P., Maďarová L., Avdičová M., Máderová E.: **Prevalencia infekcie vírusom hepatitídy C v Slovenskej republike**

**Cieľ:** Zistiť prevalenciu hepatitídy C v bežnej populácii na Slovensku bez akéhokoľvek posudzovania a zadelenia do rôznych rizikových skupín.

**Materiál a metodika:** Vyšetrených bolo 3 608 zbytkových sér z epidemiologických prehľadov v rokoch 1997 (1 484 sér) a 2002 (2 124 sér) od náhodne vybraných osôb vo veku nad 15 rokov z celého Slovenska. Protilátky anti-HCV boli stanovené ELISA testom 4. generácie a v prípade pozitívneho alebo hranične pozitívneho výsledku stanovená prítomnosť HCV RNA kvalitatívne.

**Výsledky:** Z 3 608 vyšetrených vzoriek bolo celkovo 55 (1,52 %) anti-HCV pozitívnych a 10 (0,28 %) hranične pozitívnych. HCV RNA sa dokázala v 24 prípadoch (0,67 %). Pri porovnaní výsledkov z rokov 1997 a 2002 vidieť nárast počtu anti-HCV pozitívnych vzoriek, ktorý bol aj štatisticky významný ( $p < 0,01$ ). Podobne bol zaznamenaný aj nárast HCV RNA pozitívnych prípadov, avšak nesignifikantný. Napriek miernej prevahe HCV infekcie u žien sa nezistili štatisticky významné rozdiely podľa pohlavia. Anti-HCV pozitivita s vekom mierne stúpala, zatiaľ čo podiel HCV RNA pozitívnych pacientov bol najvyšší v strednej vekovej skupine od 36 do 45 rokov. Geografické rozdelenie prípadov HCV infekcie podľa krajov poukazuje na pomerne rovnomerný výskyt na celom území SR.

**Záver:** Zistená prevalencia protilátok anti-HCV u vyšetovaných osôb, ktoré predstavujú bežnú populáciu Slovenska nad 15 rokov, bola 1,52 %, chronická infekcia HCV sa potvrdila v 0,67 %.

*Kľúčová slova: hepatitída C, prevalencia, anti-HCV, HCV RNA, Slovensko.*

## Prevalencia HCV infekcie u obyvateľstva SR (r. 1997,2002)

- počet vyšetrených sér spolu **3608**
- celkový počet **anti-HCV pozit.:** **1,52 %**
  - výsledok sporný **+ 0,28 %**
- celkový počet **HCV RNA pozit.:** **0,67 %**



predpoklad: **35.000** infikovaných v SR



# Epid“ projekt - „Epidemiologické aspekty výskytu vírusovej hepatitídy B a C na Slovensku“

- **Charakteristika:** prospektívny multicentrický epidemiologický projekt pod záštitou *Slovenskej spoločnosti infektológov SLS* z edukačného grantu Roche Slovensko, s.r.o.
- **Primárne ciele:** Stanovenie výskytu chronickej infekcie VHB a VHC v dospeljej populácii na Slovensku a porovnanie s doteraz dostupnými staršími údajmi.
- **Spoluriešiteľské pracoviská:** všetky krajské lôžkové infektologické pracoviská
- **Trvanie projektu:** 12 mesiacov (4.2010 – 3.2011)
- **Počet zaradených pacientov:** 4 598
- **Kritéria pre zaradenie:** hospitalizovaní, starší ako 15 rokov s výnimkou známej diagnóza chronickej hepatitídy B, alebo C.

# Výsledky „Epid“ projektu

Pracovisko	Počet pacientov	Anti HCV pozit	Anti HCV pozit (%)	HCV RNA pozit	HCV RNA pozit (%)
Bratislava	737	19	2,58	7	0,95
Trnava	550	6	1,09	6	1,09
Nitra	550	8	1,45	3*	0,55
Trenčín	499	4	0,80	2	0,40
Martin	350	6	1,71	4	1,14
Banská Bystrica	414	9	2,17	4+	0,97
Prešov	555	7	1,26	2	0,36
Košice	943	6	0,64	4	0,42
<b>Spolu</b>	<b>4598</b>	<b>65</b>	<b>1,41%</b>	<b>32</b>	<b>0,70%</b>

\* 3 vzorky neboli vyšetriteľné na HCV RNA

+ 1 vzorka nebola vyšetriteľná na HCV RNA

# Porovnanie výsledkov projektov na zisťovanie prevalence HCV v SR

Publikované údaje z rokov 1997 a 2002:

- celkovo vyšetrených **3608** sér

	prevalencia	/ počet osôb
■ anti-HCV pozit.:	1,52 %	76 000
■ HCV RNA pozit.:	0,67 %	33 500

- Epidemiologický projekt z rokov 2010 a 2011:

- celkovo vyšetrených **4598** osôb

	prevalencia	/ počet osôb
■ anti-HCV pozit.:	1,41 %	57 000
■ HCV RNA pozit.:	0,70 %	35 000

# „Epid“ projekt - ALT varovný signál prítomnosti infekcie VHB alebo VHC

- **4598** vyšetrených:
  - 144 pac. HBsAg al. anti-HCV pozit., t.j. **3,1 %**
- **1364** pac. s **↑ALT**:
  - 94 pac. HBsAg al. anti-HCV pozit., t.j. **6,9 %**
- **3234** pac. s **norm. ALT**:
  - 50 pac. HBsAg al. anti-HCV pozit., t.j. **1,5 %**
- rozdiel 4,6-násobný

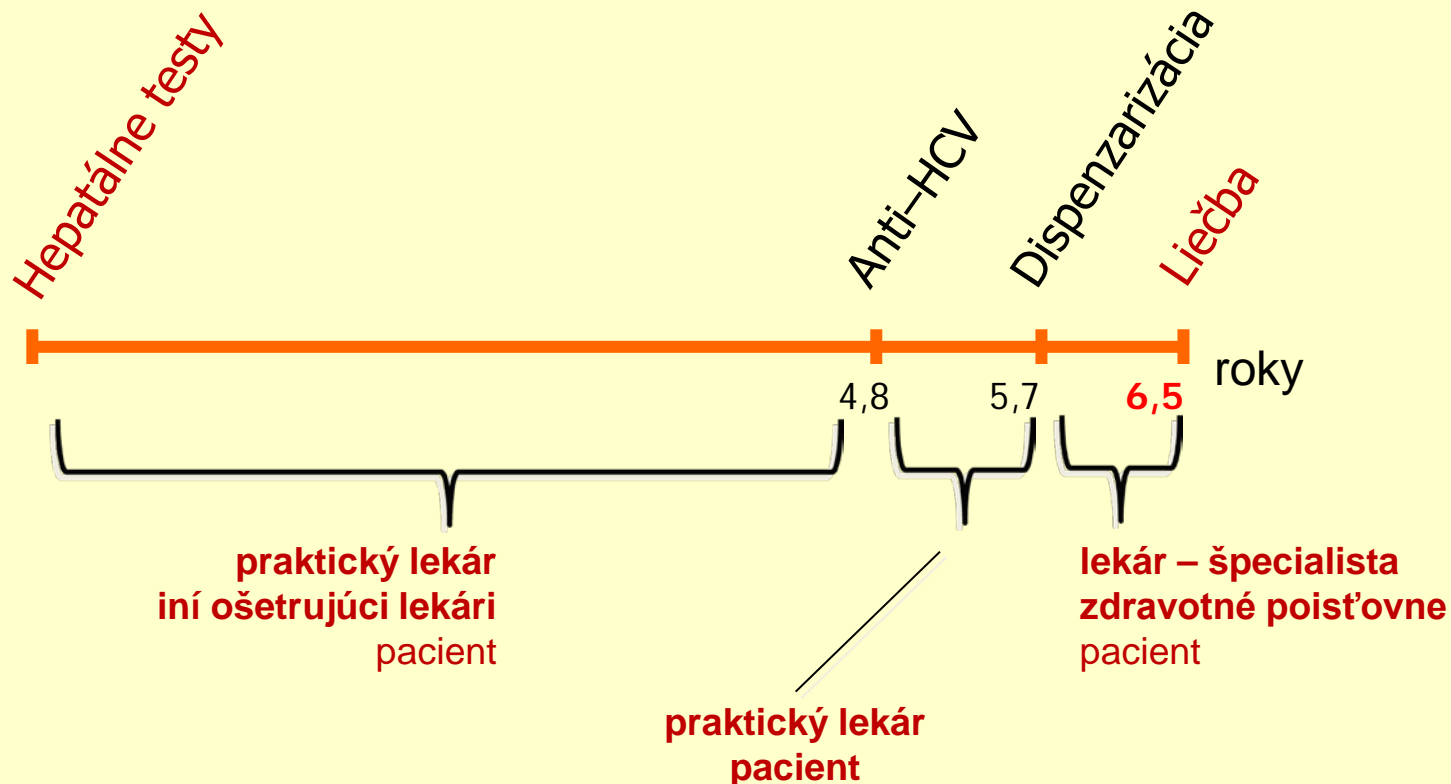


# Najčastejšie spôsoby diagnostikovania infekcie vírusom hepatitídy C v praxi

- diagnostika v **akútnom** štádiu hepatitídy C
- skríning pri **darčovstve** krvi
- skríningové vyšetrenie v **rizikových skupinách**
- **diferenciálna diagnostika** hepatopátií (zvýšená aktivita aminotransferáz)
- vyšetrenia v rámci **prevencie** – (nie je bežnou súčasťou)

# Trvanie diagnostického procesu pri chronických hepatitídach

*Kto je zodpovedný za včasnú diagnostiku CH ?*



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

# CHC diagnostikovaná v štádiu cirhózy (kazuistika)

## Popis prípadu:

49 ročný muž

Pri preventívnej prehliadke (25.10.2011) zistená **zvýšená aktivita AST,ALT a trombocytopenia**

V r. **1987** dostal **transfúziu** krvi pri plastike ľavej DK po úraze

Poukázaný hematológom pre zvýšené HT a reakt.anti-HCV na infektologické vyšetrenie (24.2.2012) - potvrdená **anti-HCV pozit** a **HCV RNA pozitivita**

## Charakteristika HC

Bez subjektívnych ťažkostí

Zvýšená aktivita ALT a AST, zvýšená hladina AFP, trombocytopenia

Biopsia kontraindikovaná pre trombocytopeniu

USG: zvýšená echogenita, splenomegália. MR 4.3.2012 povrdzuje cirhózu

Endoskopické vyšetrenie 28.3.2012: varixy pažeráka

## Doplňujúce údaje

Bilir. celk. 41,3umol/l, AST 2,04 ukat/l, ALT 2,88 ukat/l, AFP 84,4 kIU/l

Trombocyty 37.10x9/l

Alkohol príležitostne, občas fajčí

Hmotnosť 85 kg, výška 180 cm

Asi 2 roky užíval Lagosu pre mierne zvýšené HT

# Vyšetrenie MR

(14.3.2012.)

- **Hepatomegália** v MCL čiare dosahuje K-K rozmer 182 mm.  
**Známky rozvinutej cirhózy** – narušená architektonika heparu, zvlnený povrch, hrubozrnitá kresba. Dilatovaný kmeň v. portae (15mm), dilatovaná a vinutá v. lienalis, bez známok trombózy.  
**Portálna hypertenzia** s obrazom **splenomegálie**. Rekanalizácia v. umbilicalis a periumbilikálnych vén.

# 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 štandard od r. 2001**

**Trojkombinácia s boceprevirom alebo telaprevirom od r. 2010 (v SR od 2012)**

1978

2012

# Štandardná liečba chronickej hepatitídy C

(od roku 2001)

**Pegylovaný interferón alfa 2a/2b + ribavirín**

**Trvanie liečby:**

HCV genotyp 1/4: 48 týždňov

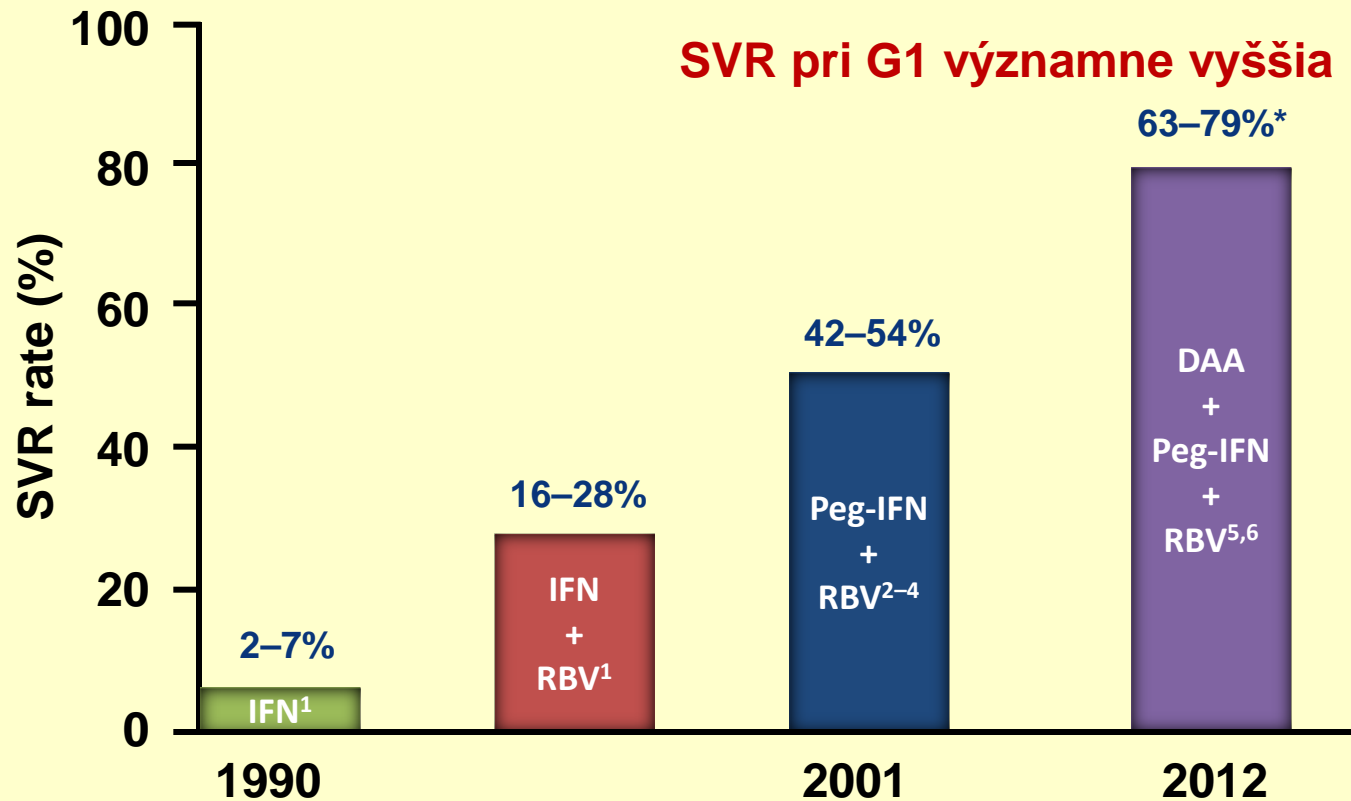
HCV genotyp 2/3: 24 týždňov

**Trvalá odpoveď na liečbu (SVR):**

všetky genotypy: 54 – 56%

genotype 1: 42 – 54 %

# Rok 2012 – možnosť liečby trojkombináciou s boceprevirom alebo telaprevirom aj v SR



\* Doteraz neliečení pacienti

1. *McHutchison JG, et al. N Engl J Med 1998;339:1485–92;*
2. *Fried M, et al. N Engl J Med 2002;347:975–82*
3. *Manns MP, et al. Lancet 2001;358:958–65;*
4. *Hadziyannis SJ, et al. Ann Intern Med 2004;140:346–55*
5. *Telaprevir EU SmPC;*
6. *Boceprevir EU SmPC*

# Rok 2012 – nové štandardné diagnostické a terapeutické postupy

*53.metodický list racionálnej farmakoterapie (apríl 2012, č. 5 - 6)*

**Manažment liečby chronickej hepatitídy C trojkombináciou  
3K-TVV telaprevir – pegylovaný interferón  $\alpha$  - ribavirín**

*54.metodický list racionálnej farmakoterapie (júl 2012, č. 8 - 9)*

**Manažment liečby chronickej hepatitídy C trojkombináciou  
3K- BOC boceprevir – pegylovaný interferón  $\alpha$  - ribavirín**



# Kto by mal byť vyšetrený na HC ?

- osoby so zvýšenými „pečeňovými testami“
- intravenózne užívatelia drog (aj sporadickí)
- osoby po transfúzii krvi, krvných derivátov a po transplantáciách pred rokom 1992
- osoby s tetovaním, piercingom alebo po akupunktúre robených za nedostatočne sterilných podmienok
- promiskuitné osoby a sexuálni partneri osôb s hepatítidou C
- ľudia v domácnosti s HCV infikovaným pacientom
- hemofilici, hemodialyzovaní pacienti
- osoby po expozícii nakazenou alebo neznámou krvou (napr. zdravotníci)

# Záver - rezervy v diagnostika chronickej infekcie VHC

- **Včasné spoznanie** infekcie vírusom hepatitídy C a jej liečba má rozhodujúci význam pre osud infikovanej osoby
- Osobitnú pozornosť je preto potrebné venovať zisťovaniu informácii o prípadnej príslušnosti k **rizikovej skupine** ohrozenej zvýšeným výskytom hepatitídy C ale aj osobám so **zvýšenou aktivitou ALT**, ktorá je dôležitým markerom poškodenia pečene a veľmi často súvisí s infekciou vírusom hepatitídy C