

VIROVÁ HEPATITIDA C, KAZUISTIKY

MUDr. Jana Kleinerová

Infekční oddělení, nemocnice Prostějov

V článku je stručně nastíněna virová hepatitida C, původce onemocnění, způsob přenosu, sérologické vyšetření a klinický průběh onemocnění virovou hepatitidou C jak akutní, tak i chronickou, stručný je i popis terapie. Jsou uvedeny celkově pouze dvě kazuistiky z léčených pacientů na našem oddělení, a to pacienta, u kterého byla během terapie zjištěna beta thalasémie minor, a gravidní ženy.

Virus hepatitidy C působí problémy zdravotníkům na celém světě. Onemocnění, které vyvolává, je hlavní příčinou chronického onemocnění jater asi v 55–80 % případů. Odhaduje se, že virem jsou infikovány asi 3 % světové populace, tj. asi 170 milionů lidí, z tohoto počtu asi 5 milionů v Evropě a asi 4 miliony v USA. Perzistující infekce tímto virem během 20–40 let vyvolává hepatocelulární karcinom.

Původce onemocnění – virus virové hepatitidy C byl identifikován v roce 1989 a zařazen do rodu Hepacivirus a čeledi Flaviviridae. Genom tvoří jednovláknitá, pozitivně orientovaná RNA obsahující asi 9500 nukleotidů. Rozlišujeme 6 genotypů a celou řadu (asi 50) subtypů označovaných malými písmeny. Rozšíření jednotlivých genotypů je vázáno na určité oblasti, ale s celosvětovou migrací populace může být určitý genotyp zavlečen do oblasti, kde se běžně vyskytuje jiný. V Evropě se nejčastěji vyskytuje genotyp 1, v Japonsku genotyp 2, na indickém subkontinentu genotyp 3, v Africe genotyp 4 s výjimkou jižní Afriky, kde je genotyp 5, genotyp 6 v Hongkongu a jihoovýchodní Asii.

Přenos infekce virem hepatitidy C

V minulosti (především do doby objevení viru v roce 1989 a následně pak vyvinutím testovacích souprav a s tím souvisejícím vyšetřováním krve a krevních produktů) byla hlavní cestou přenosu nákazy kontaminovaná krev a krevní produkty – vznik tzv. potransfúzní virové hepatitidy C. Další možný způsob přenosu je iatrogenní – kontaminovanými nástroji při výkonech nebo při transplantaci ve zdravotnickém zařízení, i když tento způsob přenosu se snaží zdravotníci co nejvíce eliminovat. Problémem ale stále zůstává skupina lidí – intravenózních narkomanů, kde bohužel kvůli způsobu života stále dochází k přenosu této infekce. Možným přenosem nákazy je sexuální styk a vertikální přenos z matky na dítě, přenos v rodině. Rizikovou skupinou jsou i dialyzovaní pacienti.

Detekce HCV infekce

Při vyšetřování pacientů s podezřením na HCV infekce k diagnostice používáme jak metody sérologické, nejčastěji stanovení HCV protilátek metodou ELISA (anti HCV), tak i metody molekulárně genetické – stanovení HCV RNA v séru řetězovou polymerázovou reakcí (HCV RNA PCR). V poslední době je k dispozici **PCR real time** (PCR v reálném čase) – jde o kvantitativní metodu. Samozřejmostí u pacientů s chronickou infekcí je i vyšetření genotypu viru, který je důležitý pro stanovení délky terapie.

Klinický obraz

Akutní virová hepatitida C probíhá většinou jako mírné onemocnění, nebo může mít i zcela asymptomatický průběh, takže velmi snadno uniká pozornosti. Ikterický průběh virové hepatitidy C je popisován do 20–25 % případů. V klinickém obraze se mohou objevit gastrointestinální obtíže (nauzea, zvracení, průjem). V současnosti je někdy těžké rozhodnout, zda se jedná o hepatitidu akutní, či chronickou, pokud probíhá velmi mírným způsobem. Ze zkušeností spíše tato hepatitida bývá stanovena u pacientů při vyšetřování pro jaterní postižení. Za progresi z akutního onemocnění do chronického považujeme období trvání onemocnění po dobu delší než 6–12 měsíců. Chronická virová hepatitida C má spíše necharakteristický průběh, příznakem může být zvýšená únavnost, dyspeptické potíže nebo pacienti mohou být zcela bez obtíží. U pacientů s chronickou virovou hepatitidou po komplexním vyšetření a splnění kritérií by měla být zahájena terapie. Otázkou ale stále zůstávají pacienti – aktivní intravenózní narkomani, kteří by měli abstinovat alespoň po dobu ½ roku před nasazením terapie a je nutná jejich spolupráce s psychiatrem, popřípadě jsou na substitučním programu.

Terapie

Terapie chronické virové hepatitidy není jednoduchou záležitostí, dle genotypu viru se

řídí délka léčby – genotyp 2 a 3 po dobu 24 týdnů, u ostatních genotypů, v našich podmínkách nejčastěji genotypu 1, po dobu 48 týdnů. K terapii používáme interferon alfa nebo pegylovaný interferon alfa při monoterapii, při kombinované terapii kombinaci výše uvedených s ribavirinem. Za standard v dnešní době je považována kombinovaná terapie pegylovaným interferonem alfa s ribavirinem.

Při hodnocení terapie je důležité stanovení virové nálože před zahájením terapie, stanovení virové nálože ve 12. týdnu terapie – EVR (Early Viral Response), která rozhoduje o postupu dále. Pokud se virová nálož neprokáže nebo klesne alespoň řádově o 2 log, terapie pokračuje do stanovené délky. Na konci terapie se hodnotí opět virová nálož (End of Treatment Response) a dále ještě v období po skončení terapie – tzv. follow up (ve 12. týdnu a 24. týdnu), zda trvá SVR (Sustained Viral Response – setrvalá virová odpověď). Úspěšnost terapie interferonem alfa se uvádí mezi 10–20 %, při kombinované terapii interferonem alfa s ribavirinem mezi 30–40 %, kombinovaná terapie pegylovaným interferonem a ribavirinem dosahuje nejlepších léčebných výsledků mezi 40–80 % v závislosti na genotypu viru.

Naše první zkušenosti s terapií chronické virové hepatitidy C se datují od roku 1998, kdy byli na našem oddělení léčeni 2 pacienti, počet léčených pacientů postupně stoupal, v dalším období pokračovala již kombinovaná terapie.

Kazuistiky

Z počtu našich léčených pacientů vyběráme dvě kazuistiky. Během terapie pacientů je nutná úzká spolupráce s praktičkou, ale i s dalšími odbornými lékaři vzhledem k tomu, že naši pacienti během trvání terapie mohou vyžadovat i jinou lékařskou péči. V souboru léčených pacientů jsem měla i dvě pacientky – obě zdravotní sestry – u kterých šlo o chorobu z povolání, u obou terapie skončila dobře a trvá setrvalá virová odpověď. **Pacient, 35letý muž**, byl na naši ambulanci odeslán v únoru 2003 pro nález: bilirubin 37,8 $\mu\text{mol/l}$, alaninaminotransferáza (ALT) 1,76 $\mu\text{kat/l}$ a aspartátaminotransferáza (AST) 0,98 $\mu\text{kat/l}$, pozitivní anti HCV protilátky. Rodinná anamnéza v té době negativní, v osobní anamnéze uveden údaj o hypochromní anémii před 10 lety, terapie ferro preparáty a postupně stav upraven, trvalá medikace není. Epidemiologická anamnéza byla negativní, rizikové chování nejištěno, transfúzi krve neguje. Pacient je sice české národnosti, žije od dětství s rodiči v ČR, ale v dětství žil krátce v Turecku, vysokoškolák, vystudoval u nás. V klinickém obraze u pacienta dominuje jen zvýšená únava a malátnost, jiné potíže nejsou (pozn. pacient zvládal zátěž

dobře, byl judista). Při kompletním vyšetření laboratorní nálezy potvrdily mírnou elevaci jaterních enzymů – ALT 1,55 $\mu\text{kat/l}$, AST 1,40 $\mu\text{kat/l}$, bilirubin v normě, krevní obraz na dolní hranici normy, sérologické vyšetření vyloučilo hepatitidu A a B, protilátky proti hepatitidě C (anti HCV) pozitivní, HCV RNA PCR pozitivní, poté vyšetřen i genotyp viru – 3a. Virová nálož před zahájením terapie stanovena na $7,77 \times 10^6$. Sonografické vyšetření jater vykazuje normální nález na přehledných orgánech. Pacient sledován, poté následuje krátká hospitalizace a provedení biopsie jater, kde byly popsány minimální změny. Po domluvě s pacientem bylo přistoupeno k terapii koncem dubna 2003 a vzhledem ke stanovenému genotypu viru 3a zahájena kombinovaná terapie interferonem alfa 2b (INTRON) s ribavirinem v dávce 2x2 tablety po dobu 24 týdnů. Při terapii zaznamenán zpočátku výraznější flu like syndrom, výraznější bolesti kloubů, únavnost. Postupně dochází k úpravě jaterních enzymů, ve 12. týdnu terapie (EVR) virová nálož neprokázána, v krevním obraze pozvolna pokles hemoglobinu (HB) na 106 ...88 g/l, pro výrazný pokles hemoglobinu ribavirin vysazen. Nastala nutnost řešit tuto situaci i hospitalizací a úpravou krevního obrazu krevními převody, neboť v té době byl HB již 68 g/l. Terapie dokončena pouze interferonem alfa 2b aplikovaným 3x týdně v dávce 3MU. V té době byla u dcery našeho pacienta pediatrem zjištěna anémie, která nereagovala na substituci ferro preparáty, dítě bylo kompletně vyšetřeno na dětské klinice a hematologii, při vyšetření zjištěna beta thalasémie minor. Po zjištění této informace podstoupil náš pacient vyšetření na hematologické klinice, kde byla tato choroba potvrzena. Postupným došetřením rodičů dle informací pacienta byla tato diagnóza stanovena i u nich. Bohužel ke konci terapie vedené pouze interferonem alfa 2b se postupně objevila mírná elevace jaterních enzymů (ALT 1,06 $\mu\text{kat/l}$, AST 0,72 $\mu\text{kat/l}$), ve 24. týdnu terapie protilátky anti HCV pozitivní, HCV RNA PCR pozitivní, virová nálož nyní opět $9,42 \times 10^3$. Při dalším sledování dochází k výraznější elevaci jaterních enzymů, vzestup ALT až na 6,78 $\mu\text{kat/l}$, AST 3,41 $\mu\text{kat/l}$, opět výraznější únava. Jaterní enzymy postupně klesají, ale návrat k normě nebyl. Dochází k úpravě krevního obrazu a hodnota hemoglobinu 118 g/l. Terapie hodnocena jako neúspěšná, pozvolna dochází ke zvyšování virové nálože na $2,2 \times 10^6$. Po ½ ročním sledování zahájena nová terapie. Volena terapie pegylovaným interferonem alfa 2b v dávce 120 MCG 1x týdně (dle váhy pacienta) v kombinaci s amantadinem, neboť ribavirin u pacientů s thalasémií je kontraindikován. Při takto volené terapii nastává pozvolná úprava jaterních enzymů, v krevním obraze pokles HB na 90–

100 g/l. Protože první terapie byla kompletně neúspěšná a délka terapie u genotypu 3a by měla být 24 týdnů, byla zvažována délka nově nasazené terapie pegylovaným interferonem. Nakonec byl pacient léčen po stejnou dobu jako pacienti s ostatními genotypy. Otázka délky léčby je diskutabilní. Ke konci terapie pacient stále vykazuje HCV RNA metodou PCR negativitu, virová nálož bude odebrána koncem října 2005, při posledním vyšetření HB 100 g/l. U pacienta nastala situace o to složitější, že nikdy nebylo pomýšleno na jeho zjištěnou diagnózu – beta thalasémii minor, ani před 10 lety, kdy v anamnéze byla zjištěna anémie. Díky jeho malé dceři byla nakonec v rodině tato choroba diagnostikována. Je jen s podivem, že náš pacient a dle jeho sdělení ani rodiče za celá léta neměli větší potíže.

Pacientka, 30letá žena, byla odeslána na naše oddělení gynekologem ve 14. týdnu gravidity v listopadu 2002. Rodinná anamnéza negativní, v osobní anamnéze pouze údaj o operaci cysty na noze v minulosti, trvalá medikace není. Při epidemiologickém šetření uvádí údaj o pobytu v Itálii v posledních dvou letech trvale, rizikové chování neguje. V klinickém obraze pacientka bez větších potíží, projevuje se snad jen mírná únava. V rámci screeningového vyšetření v graviditě v Itálii byla zjištěna pozitivita anti HCV protilátek, kvůli čemuž se pacientka vrátila zpět do České republiky. Vyšetření u nás potvrdilo protilátky anti HCV pozitivní, HCV RNA metodou PCR byla také pozitivní, poté stanoven genotyp viru – 1b, virová nálož nevyšetřována vzhledem k tomu, že nebyla zahajována terapie. Jaterní testy v té době byly v normě. Gravidita probíhala bez větších komplikací, ke konci ve III. trimestru postupně docházelo ke zvyšování jaterních enzymů (ALT 1,49 $\mu\text{kat/l}$ a AST 1,54 $\mu\text{kat/l}$, bilirubin 26,6 $\mu\text{mol/l}$), v květnu pacientka porodila chlapce – dítě po narození v pořádku. Po porodu opakované kontroly a zvažován postup stran další léčby. Pacientka se sama rozhoduje podstoupit terapii a nekoji. Kompletně vyšetřena, provedeno sonografické vyšetření jater s negativním nálezem, biopsii jater pacientka z obav odmítla, trvá mírná elevace jaterních enzymů a virová nálož v té době $9,74 \times 10^6$. Navržena kombinovaná terapie pegylovaným interferonem alfa 2a v kombinaci s ribavirinem, terapie zahájena koncem července 2003, tedy asi 10 týdnů po porodu. Terapii zvládala pacientka zpočátku s výraznějším flu like syndromem, postupně se ale objevují spíše bolesti v epigastriu. Dávka ribavirinu byla redukována o 1 tabletu na 2x2 tablety (pacientka má nižší hmotnost 48–50 kg). Při terapii dochází k normalizaci jaterních enzymů, v krevním obraze se objevuje pokles leukocytů až na hodnoty v rozmezí $1,5–1,6 \times 10^9/l$, trombocyty v rozme-

zí 96–102×10⁹/l, hemoglobin a erytrocyty na dolní hranici normy, ke konci terapie pokles hemoglobinu na 115 g/l. Ve 12. týdnu terapie EVR neprokázána a terapie dokončena do 48 týdnů. V následujícím období ve follow up ve 12. a 24. týdnu již zcela normalizace krevního obrazu, jaterní enzymy zcela v normě, i po skončení terapie od června 2004 trvá stále setrvalá virová odpověď (SVR).

Dítě naší pacientky, chlapec – p.h. 2750 g/48 cm, bylo na našem oddělení opakovaně vyšetřeno. V červnu 2003 se ukázaly jaterní testy a krevní obraz v normě, protilátky anti HCV pozitivní, HCV RNA PCR negativní. Další vyšetření dítěte koncem října 2003 proběhlo se stejným laboratorním nálezem jako při předchozím vyšetření. V dubnu 2004 bylo dítě v pořádku, prospívá, jaterní enzymy a krevní obraz v normě, ale již došlo k vymizení mateřských protilátek- anti HCV negativní, HCV RNA PCR negativní, při posledním vyšetření v červenci 2005 ve věku dvou let je u chlapce stejný laboratorní nálezn.

Na tomto případě je dobré poukázat na nutnost mezioborové spolupráce s gynekolo-

gem a praktickým lékařem pro dospělé a u dítěte s praktickým lékařem pro děti a dorost, neboť dítě bylo vyšetřeno opakovaně až u nás a veškeré potíže v graviditě byly řešeny ve spolupráci gynekologa a infekcionista.

Závěr

Při terapii pacientů s chronickou virovou hepatitidou C je řada úskalí, která musí lékař zvládat, a terapie není ani bez složitostí pro pacienta. Je nutná spolupráce i s ostatními odbornými lékaři a praktickým lékařem pro dospělé. Při terapii u našeho prvního pacienta byla nutná spolupráce s hematologickou klinikou, kam pacient po stanovení beta thalasémie

minor docházel na pravidelné kontroly. V tomto případě stojí spíše za zamyšlení, že o tomto onemocnění nebylo uvažováno ani před 10 lety, kdy u pacienta byla anémie. Teprve léčba, která vedla k výrazné anémii (vedlejší účinek ribavirinu), a dále i anémie u jeho malé dcery vedla nakonec ke stanovení této diagnózy. Je otázkou i do budoucna, jakým způsobem bude zúročena kombinovaná terapie pegylovaným interferonem alfa 2a s amantadinem. V druhé kazuistice je spíše naznačen problém naší pacientky v graviditě, kdy byla nutná spolupráce s gynekologem během celé gravidity, neboť ti se s takovou pacientkou zatím ve své praxi nesetkali.

Literatura

1. Leslie Collier et John Oxford: Human Virology, second edition, 2003, The bloodborne hepatitis flaviviruses, p.169–170.
2. Husa P. Virové hepatitidy.
3. Kew M, Francois G, Lawanchy D, Margolis H, Van Damme P, Grob P, Hallauer J, Shouval D, Perouc-Roels G, Meheus A. Prevention of hepatitis C virus infection, Journal of Viral Hepatitis, 2004; 11: 198–205.
4. Krekulová L, Řehák V. Virové hepatitidy, Praha 2002.
5. Lim JK, Wooten D, Sigel R, Cheung RC. Amantadin in treatment of chronic hepatitis C virus infection, Journal of Viral Hepatitis, 2005; 5: 445–455.
6. Marcellin P, Editor. Management of Patient with Viral Hepatitis, Paris 2004.
7. Urbánek P. Infekce virem hepatitidy C.

Ocenění pro české vědce – Výroční ceny Nadačního fondu Dr. Paula Janssena, Praha, 8. listopadu 2005

10. listopadu 2005 byly ve Velké aule Karolina Univerzity Karlovy slavnostně vyhlášeny výroční ceny Nadačního fondu Dr. Paula Janssena. Tyto prestižní ceny se udělují za původní vědecké práce nebo monografie publikované tiskem v příslušném roce celkem v 11 medicínských oborech a nesou jména významných představitelů daného oboru v České republice.

Laureáty cen Nadačního fondu Dr. Paula Janssena za rok 2004 jsou:

- Cena Dr. Lišky – alergologie a klinická imunologie: Prof. RNDr. Jan Krejssek, CSc.
- Cena prof. Trapla – dermatovenerologie: Doc. MUDr. Karel Pizinger, CSc.
- Pawlikova cena – gynekologie a porodnictví: MUDr. Radovan Pilka, PhD.
- Hynkova cena – hematologie: MUDr. Ondřej Krejčí, PhD.
- Cena Jana Broda – nefrologie: Prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.
- Haškovicova cena – neurologie: Prof. MUDr. Eva Syková, DrSc.
- Štaškova cena – onkologie: Doc. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
- Cena prof. Hanzlíčka – psychiatrie: MUDr. Dagmar Seifertová, CSc.
- Charvátova cena – popularizace lékařské vědy: Doc. PhDr. Petr Svobodný

- Cena v oboru léčba bolesti (nově od letošního roku): Prof. MUDr. Richard Rokytka, DrSc.
- Cena v oboru farmakoekonomika a zdravotní politika (nově od letošního roku): JUDr. Ondřej Dostál, PhD.

„Obzvláště v dnešní době je třeba dávat dobré vzory a laureáty cen Nadačního fondu jimi bezpochyby jsou. Tito lidé většinou bez povšimnutí médií a širšího ocenění své práce přinášejí pokrok medicíně, z něhož pak bude mít prospěch mnoho pacientů,“ zdůraznil předseda správní rady fondu prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

Nadační fond Dr. Paula Janssena se od svého vzniku soustavně zabývá podporou lékařského výzkumu a popularizací jeho výsledků. Svého cíle Nadační fond dosahuje pořádáním soutěže o nejlepší vědeckou práci v daném medicínském oboru, organizací seminářů pro státní správu či pro studenty, vydáváním odborných publikací a cílenou podporou studentů (granty pro doktorandské práce). Soutěž se vyhlašuje vždy počátkem kalendářního roku pro práce publikované v roce uplynulém. Poprvé byly tyto ceny uděleny v roce 1993, většina současných cen je udělována od roku 1995, tedy letos již podesáté. Vyhodnocení provádějí nezávislé komise, které na žádost Nadačního fondu jmenují výbory jed-

notlivých odborných společností České lékařské společnosti J. E. Purkyně. S cenou získávají laureáti také nadační příspěvek ve výši 50 000 Kč, který je účelově vázán na podporu jejich další vědeckovýzkumné činnosti.

„Udělení prestižní ceny Nadačního fondu je pro každého oceněného lékaře událostí zavazující, motivující a stimulující k další vědecké a publikační činnosti,“ říká prof. MUDr. Václav Monhart, CSc. z Interní kliniky 1.LF UK a PCN, laureát Ceny Jana Broda v oboru nefrologie za rok 2004. „Tuto cenu považují za velmi významnou ze dvou důvodů – protože za více jak desetiletou existenci Nadačního fondu byla udělena již mnoha přínosným pracem a protože je spojena se jménem nejvýznamnější osobnosti v historii československé nefrologie, prof. Janem Brodem,“ vysvětluje prof. Monhart.

Zřizovatelem fondu je farmaceutická společnost Janssen-Cilag s.r.o., světový výrobce léčivých přípravků. U zrodu této společnosti stál Dr. Paul Adrian Jan Janssen – tvůrce a objevitel mnoha nových léků, zakladatel moderní psychofarmakologie, autor více než 100 patentů v oblasti vývoje nových léků, více než 800 vědeckých publikací a držitel několika desítek cen za vědecký výzkum včetně Galénovy ceny, která mu byla udělena opakovaně.

Více informací na www.nfpj.cz.