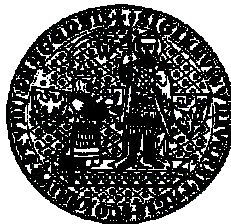
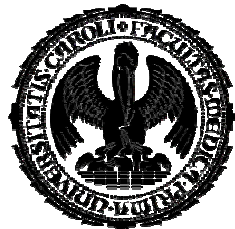


Dlouhodobý průběh a prognóza potransfuzní virové hepatitidy C

Petr Urbánek

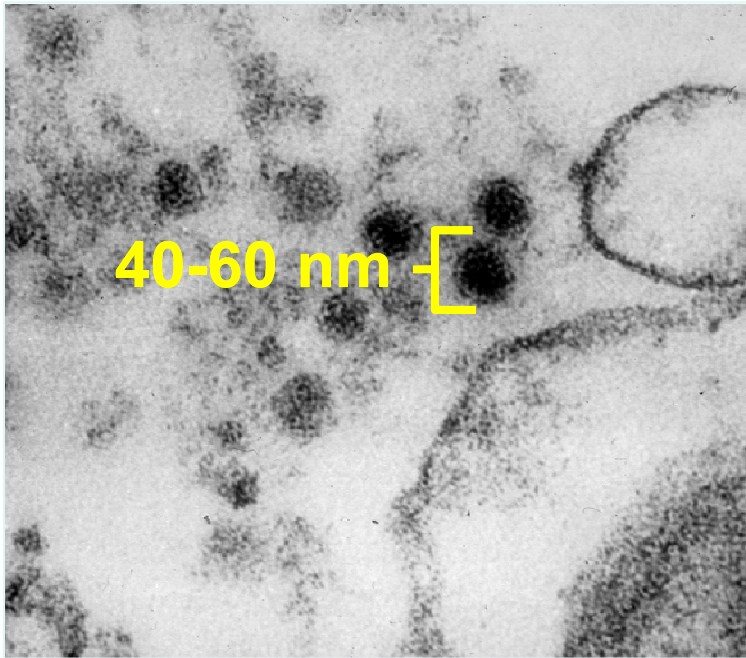
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha



ÚVN

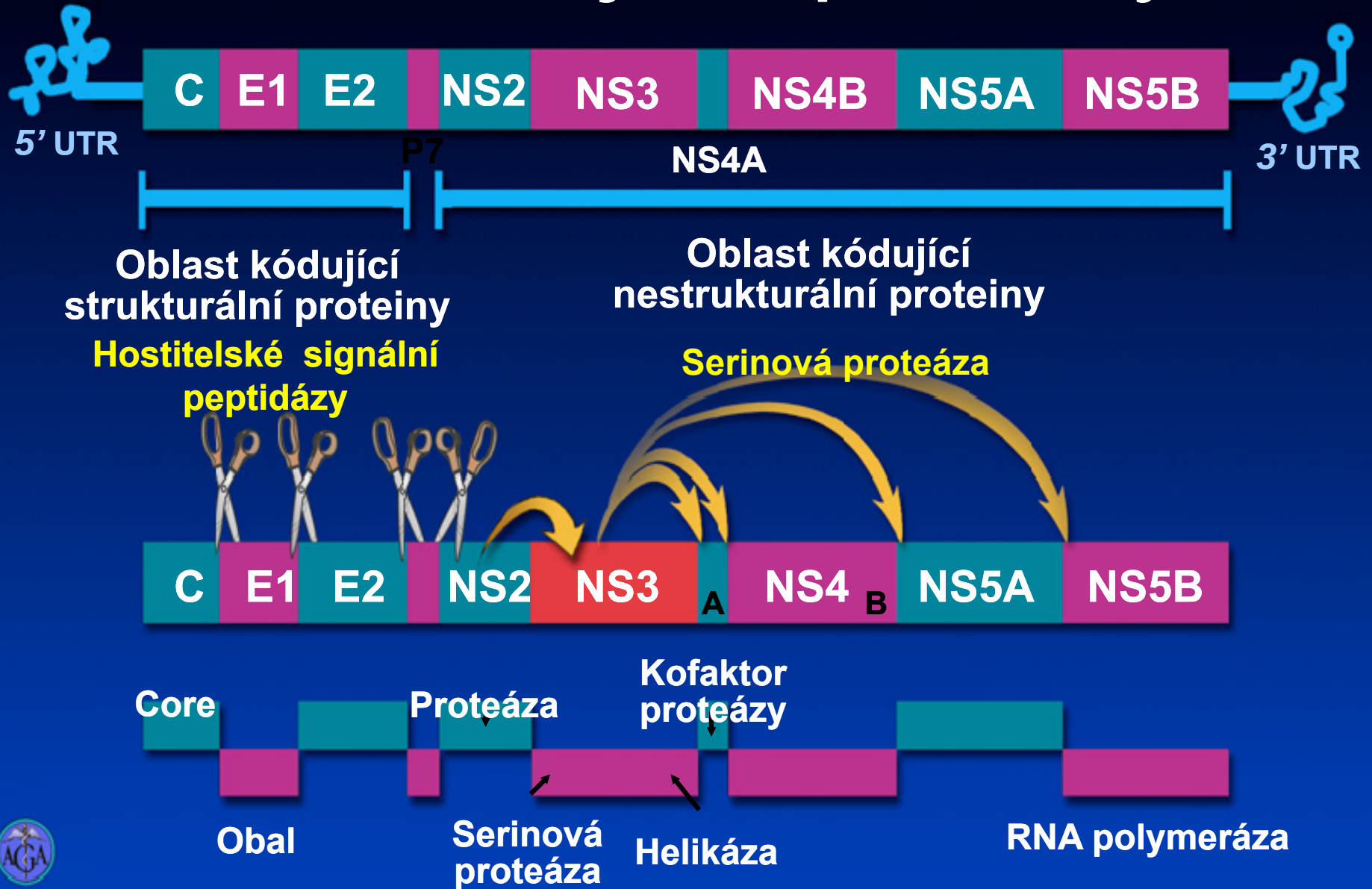
ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Infekce virem hepatitidy C



- 9.6 kb ssRNA
- *Flaviviridae*
 - *rod Hepacivirus*
- Genotypy: 1 - 6
- Obalený virus
- Replikace *in vivo*
 - Cytoplasma hepatocytů a lymfocytů
 - Člověk a šimpanzi

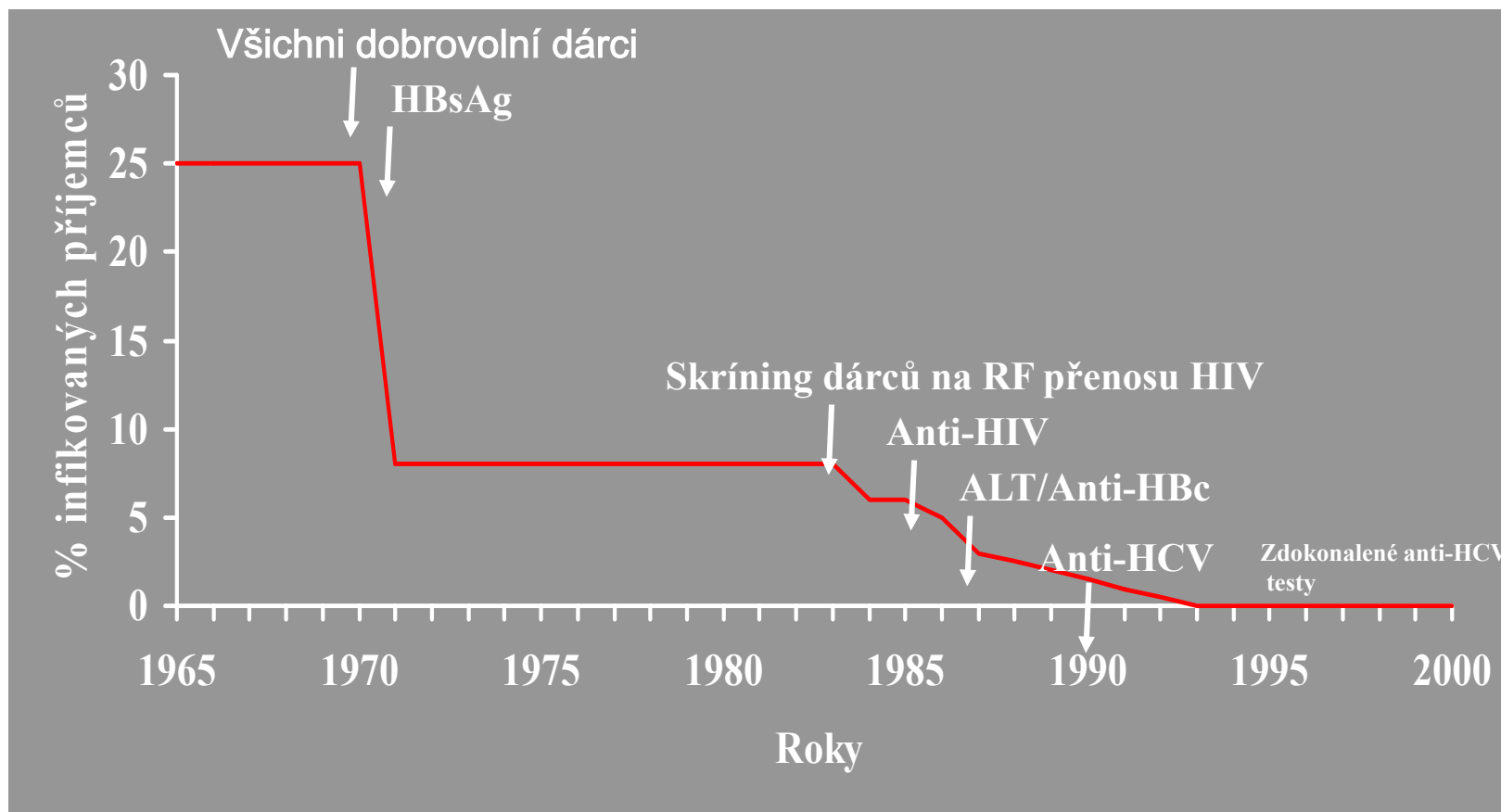
Genom a jeho produkty



Rizikové faktory přenosu HCV



Potransfuzní hepatitida C



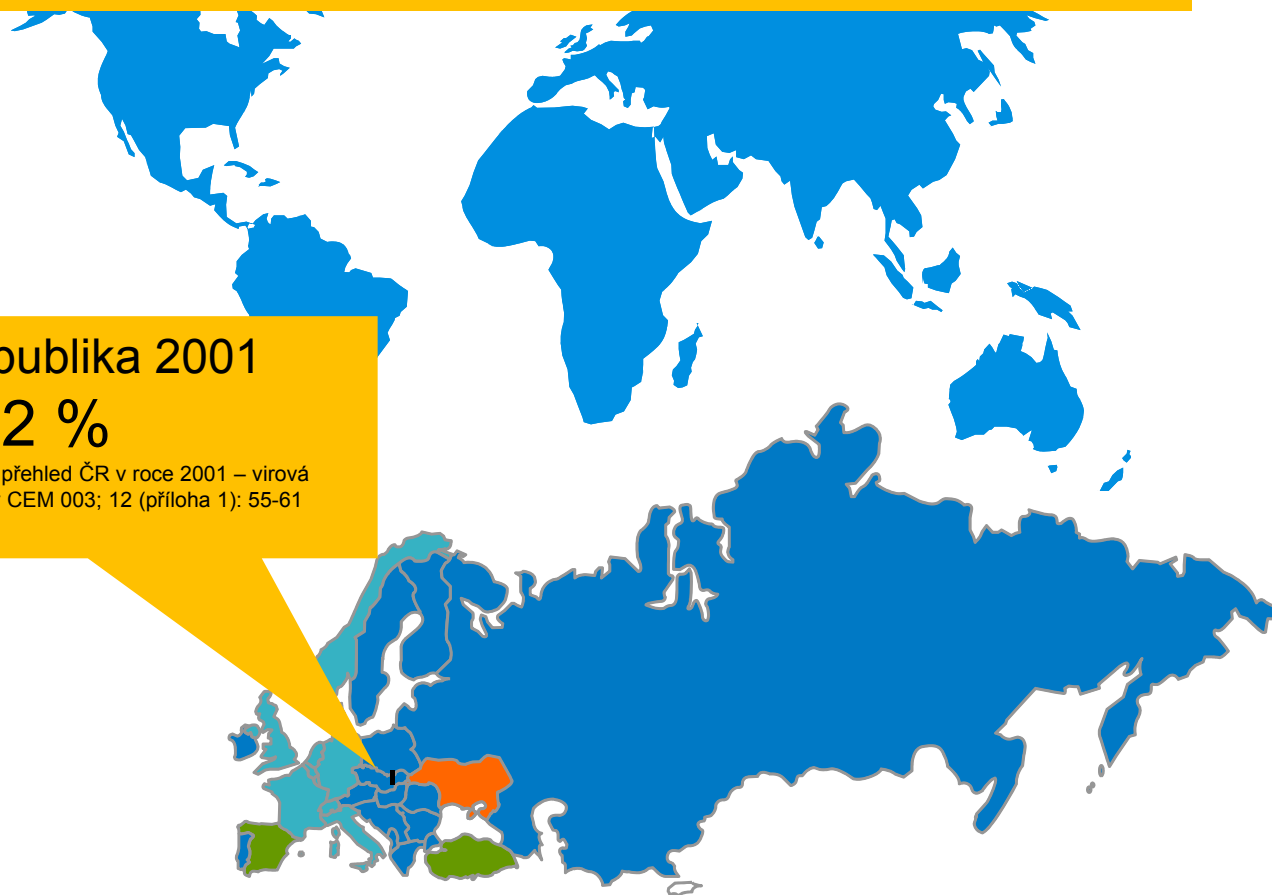
HJ Alter et al Clin Chem 1997

Epidemiologie HCV

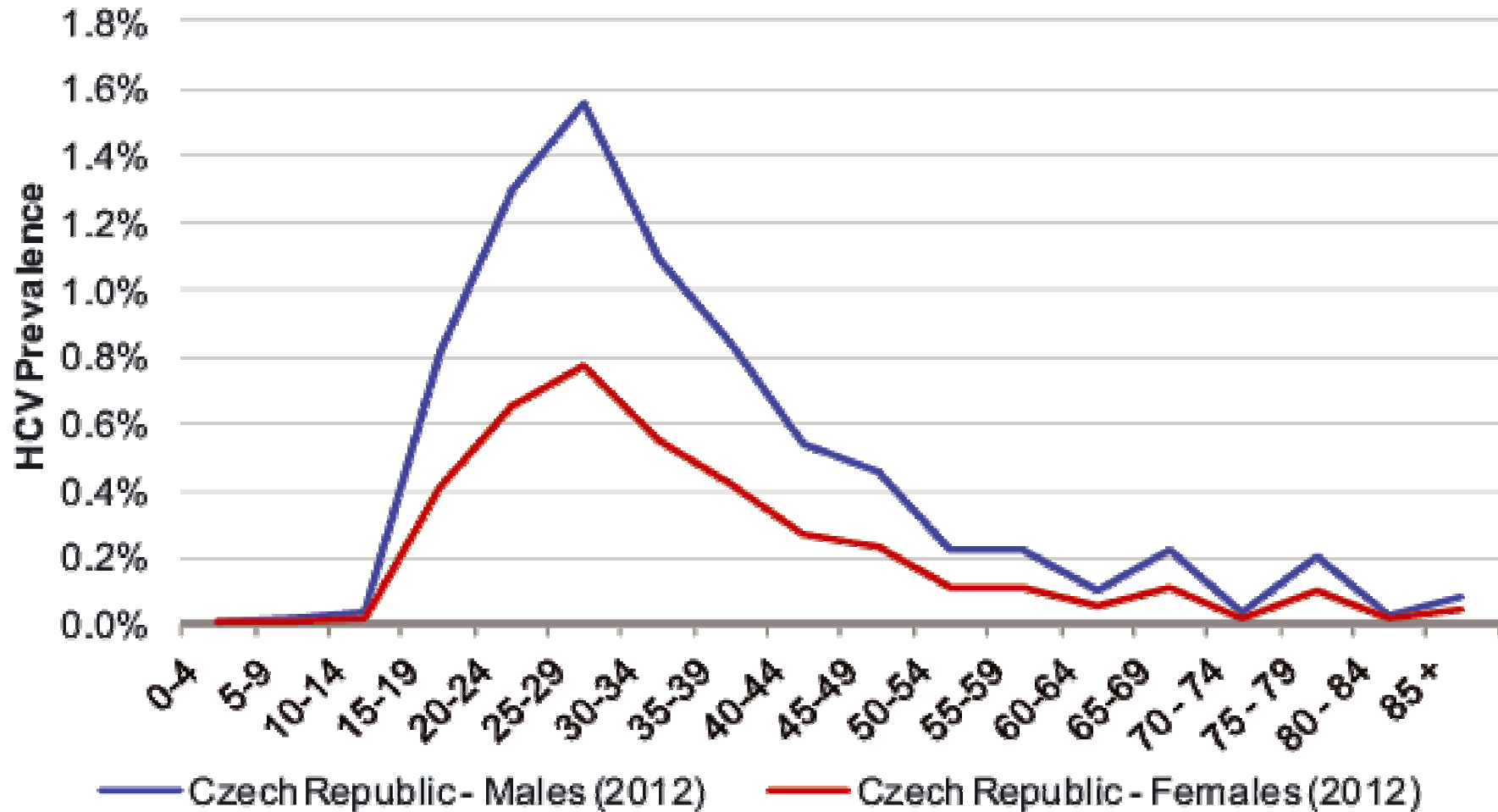
170 milionů (3,1%)

Česká republika 2001
0,2 %

Němeček, V.: Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová
hepatitida A, B, C. Zprávy CEM 003; 12 (příloha 1): 55-61



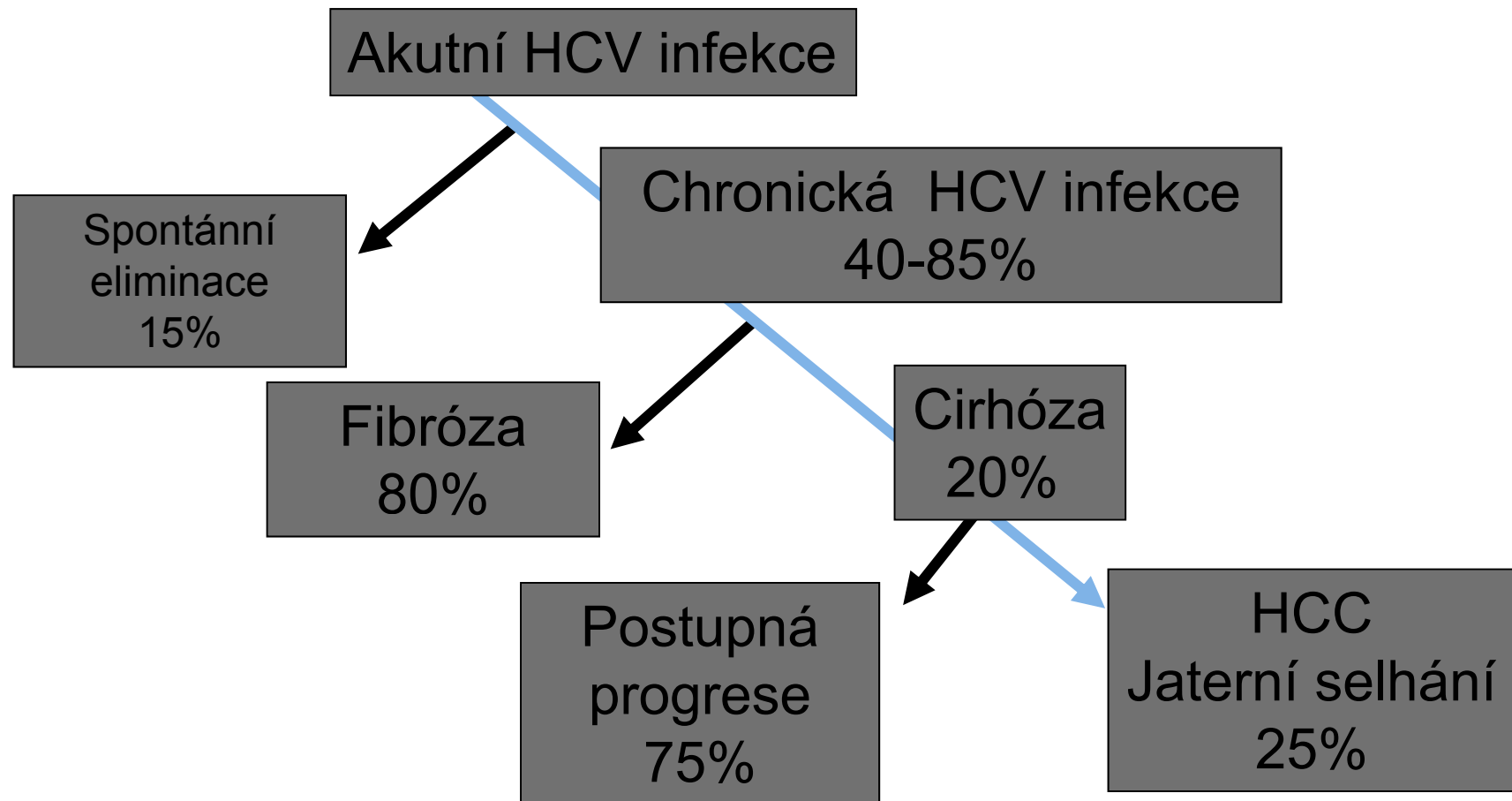
HCV prevalence podle věku a pohlaví



Přirozený průběh HCV infekce

Metodika	Popis	Nevýhody	Cirhóza (%)	HCC (%)	Jaterní mortalita (%)	Trvání infekce (roky)
Retrospektivní studie	Sledování pouze nemocných pacientů. Trvání infekce odhadována na základě expozice RF	Selektovaná populace Trvání infekce je odhadováno	17 – 52	2,5 – 19	4 – 15	20 – 31
Prospektivní studie	Sledování identifikovaných pozitivních osob po určitou dobu	Krátké trvání sledování	8 – 20	0 – 2	1,6 – 6	8 – 14
Retrospektivně prospektivní studie	Kohorta osob s rozpoznanou akutní HCV infekcí v minulosti je prospektivně sledována po několik let a zároveň je sledována kontrolní kohorta osob	Pozorování je limitováno pouze na osoby identifikované v rámci definovaných epidemií akutní HCV	0 – 17	0 – 1,9	0 – 9	15 -50

Přirozený průběh HCV infekce



IL28B a spontánní clearance viru

Tillman HL, Gastroenterology 2010

- analyzován SNP rs12979860
 - 190 pacientek z německé anti-D cohorty
 - spontánní clearance C/C: 43/67 (64%)
 - spontánní clearance C/T: 22/90 (24%)
 - spontánní clearance T/T: 2/33 (6%)
- } $p < 0.001$
- RE: SNP rs12979860 je spojen s vyšší spontánní clearance viru HCV

Thomas, Nature 2009

- 1008 pacientů (spont. clearance vs. chronická HCV infekce)
- pacienti s C/C genotypem měli 3x vyšší šanci na spont. clearance než non-C/C
- OR = 0,33 ($p < 10E-12$)

Přirozený průběh chronické HCV infekce



IR=insulinová rezistence.

1. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36 (Suppl 1):S47-56. .
2. Massard J, Ratzu V, Thabut D. et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006;44(1 suppl):S19-S2.
3. Collier JD, Woodall T, Wight DG. et al. Predicting progressive hepatic fibrosis stage on subsequent liver biopsy in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2005;12:74-80.
4. Cholet F, Noursbaum JB, Richecoeur M. et al. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28:272-278.

Potransfuzní hepatitida C

Studie	Vyšetřovaná skupina	Interval od expozice v letech	Cirhóza v % *	HCC v %	Smrt z jaterních příčin v %
Vogt [1]	Děti	17	0.3	0	0
Kenny-Walsh [2]	Mladé ženy	17	2.0	0	0
Wiese [3]	Mladé ženy	20	0.4	0	0
Seef [4]	Mladí muži	45-50	5.9	0	0
Thomas [5]	Narkomani	9-15	1.0	0	2.1
Rodger [6]	Sporadická HCV	25	4.0	0	1.0
Seef [7]	Potransfuzní hepatitida	23	15.0	1.9	2.8

1 Vogt, M., Lay, T., Frosner, G., et al.: Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before implementation of blood-donor screening. N Engl J Med, 1999, 341, p 866-870 2 Kenny-Walsh, E., for the Irish Hepatology Research Group: Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. N Engl J Med, 1999, 340, p 1228-1233 3 Wiese, M., Berr, F., Lafrenz, M., et al.: Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. Hepatology, 2000, 32, p 91-96 4 Seef, L.B., Miller, R.N., Rabkin, C.S. et al.: 45-year follow up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. Ann Intern Med, 2000, 132, p 105-111 5 Thomas, D.L., Astemborski, J., Rai, R., et al.: The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. JAMA, 2000, 284, p 450-456 6 Rodger, A.J., Roberts, S., Lanigan, A., et al.: Assessment of long term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971-1975. Hepatology, 2000, 32, p 582-587 7 Seeff, L.B., Hollinger, F.B., Alter, H.J., et al.: Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B and type C hepatitis, a national Heart, Lung and Blood Institute collaborative study. Hepatology, 2001, 33, p 455-463

Potransfuzní hepatitida C

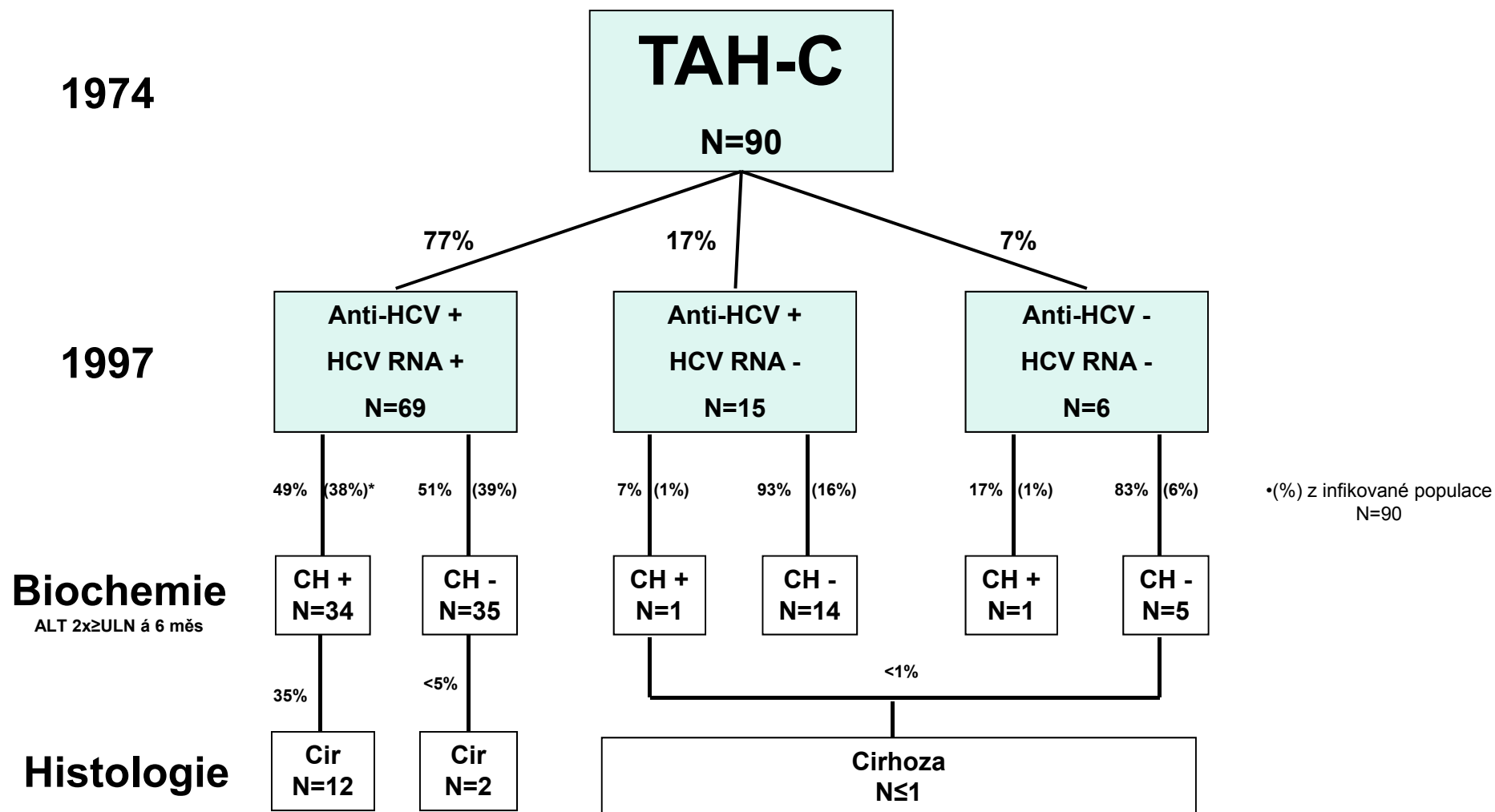
Studie	Vyšetřovaná skupina	Interval od expozice v letech	Cirhóza v % *	HCC v %	Smrt z jaterních příčin v %
Vogt [1]	Děti	17	0.3	0	0
Kenny-Walsh [2]	Mladé ženy	17	2.0	0	0
Wiese [3]	Mladé ženy	20	0.4	0	0
Seef [4]	Mladí muži	45-50	5.9	0	0
Thomas [5]	Narkomani	9-15	1.0	0	2.1
Rodger [6]	Sporadická HCV	25	4.0	0	1.0
Seef [7]	Potransfuzní hepatitida	23	15.0	1.9	2.8

1 Vogt, M., Lay, T., Frosner, G., et al.: Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before implementation of blood-donor screening. N Engl J Med, 1999, 341, p 866-870 2 Kenny-Walsh, E., for the Irish Hepatology Research Group: Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. N Engl J Med, 1999, 340, p 1228-1233 3 Wiese, M., Berr, F., Lafrenz, M., et al.: Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. Hepatology, 2000, 32, p 91-96 4 Seef, L.B., Miller, R.N., Rabkin, C.S. et al.: 45-year follow up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. Ann Intern Med, 2000, 132, p 105-111 5 Thomas, D.L., Astemborski, J., Rai, R., et al.: The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. JAMA, 2000, 284, p 450-456 6 Rodger, A.J., Roberts, S., Lanigan, A., et al.: Assessment of long term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971-1975. Hepatology, 2000, 32, p 582-587 7 Seeff, L.B., Hollinger, F.B., Alter, H.J., et al.: Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B and type C hepatitis, a national Heart, Lung and Blood Institute collaborative study. Hepatology, 2001, 33, p 455-463

Kenny – Walsh study

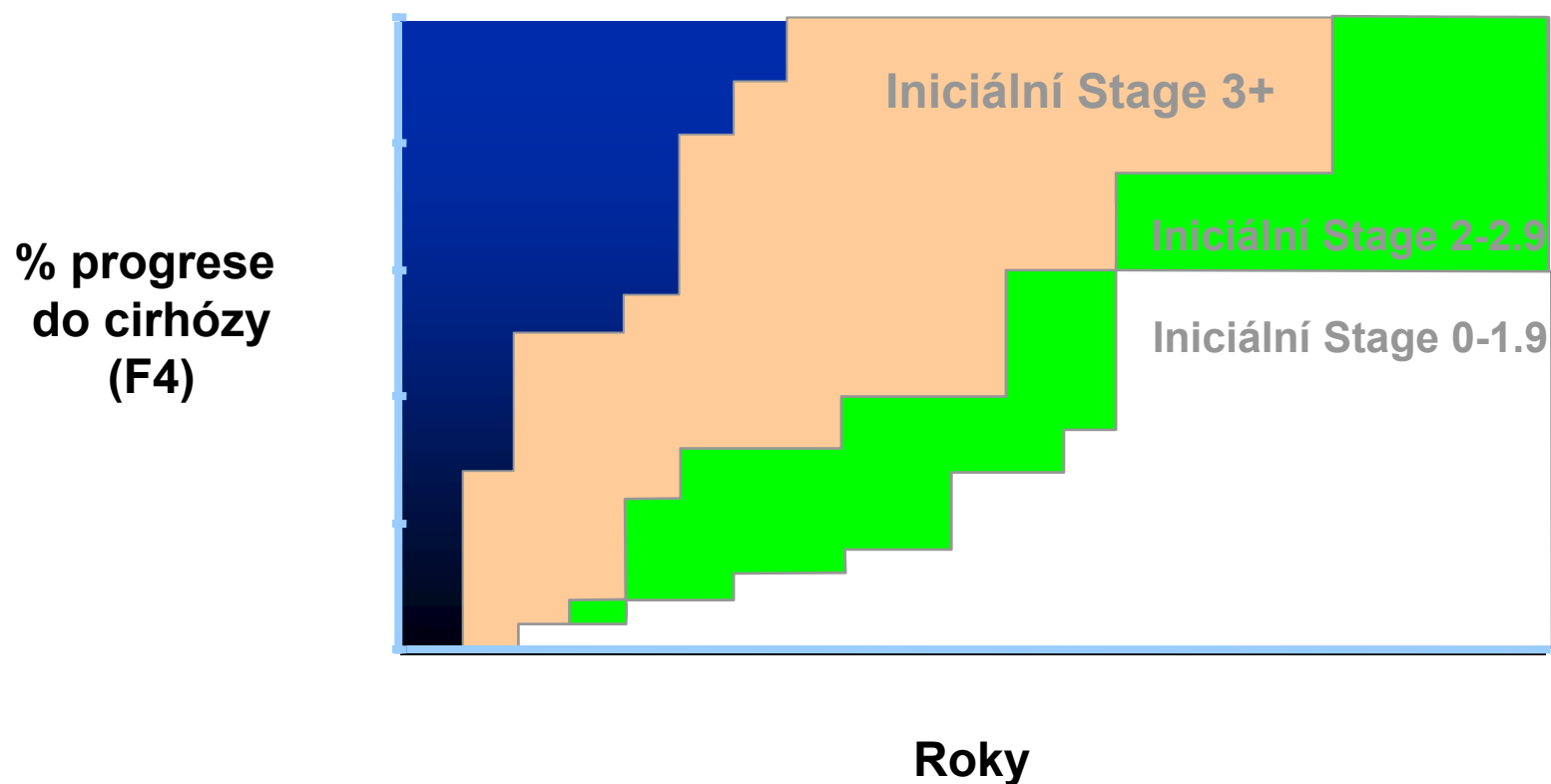
- n=62 667
 - příjemkyně anti-Rh v letech 1970-1994
 - důsledek identifikace kontaminovaného anti-Rh z 1 zdroje používaného 1977 - 1978
 - Průměrný věk 45 (+- 6 let)
 - Délka infekce 17 let
- Anti-HCV pozitivní n=704 1,13 %
- HCV RNA pozitivní n=390/704 55 %
 - ALT norm. 45 %
 - ALT ≤ 2xULN 47 %
 - ALT > 2xULN 8 %
 - F0 49 %
 - F1-F2 34 %
 - F3 15 %
 - F4 2% (n=7, 2/7 ETOH)

Transfusion Associated Hep-C



Seeff, L.B., Hollinger, F.B., Alter, H.J., et al.: Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B and type C hepatitis, a national Heart, Lung and Blood Institute collaborative study. *Hepatology*, 2001, 33, p 455-463

Předpověď rozvoje jaterní cirhózy dle stadia fibrózy v jaterní biopsii



Neinvazivní diagnostika jaterní fibrózy



The advertisement features a large FibroScan 502 machine on the left, with a 'NEW' badge. In the center, two smaller machines are shown. On the right, a circular inset shows a person using the device, and another circular inset shows a close-up of the screen displaying liver stiffness measurements (350 and 5.6). The background is white with blue wavy lines.

FibroScan[®] 502
touch
POWERED BY **VCTE[™]**

INNOVATION
in liver disease management

Cíle protivirové terapie

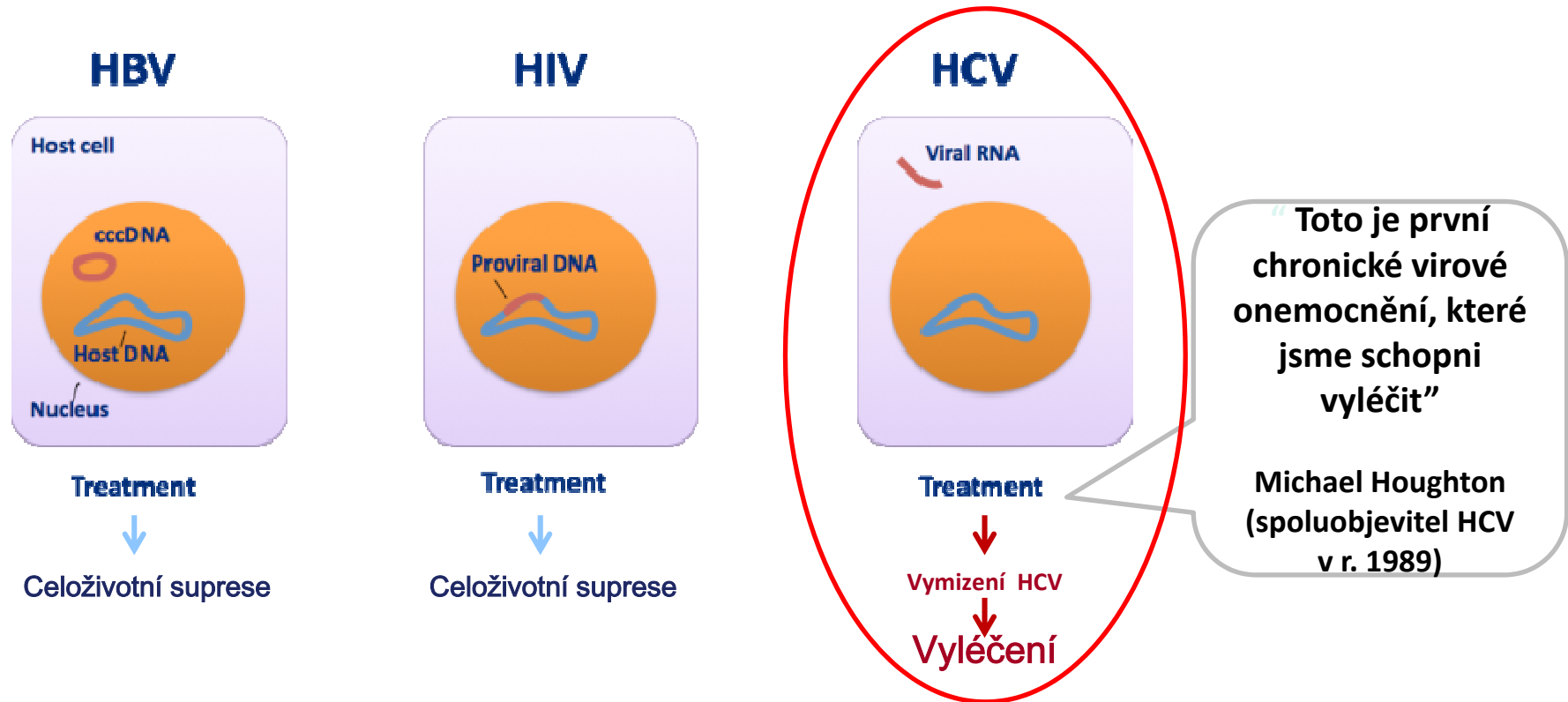
Primární

- Eradikace viru

Sekundární

- Zabránit progresi postižení do cirhózy
- Snížit incidenci HCC
- Snížit riziko nutnosti transplantace
- Prodloužit přežití

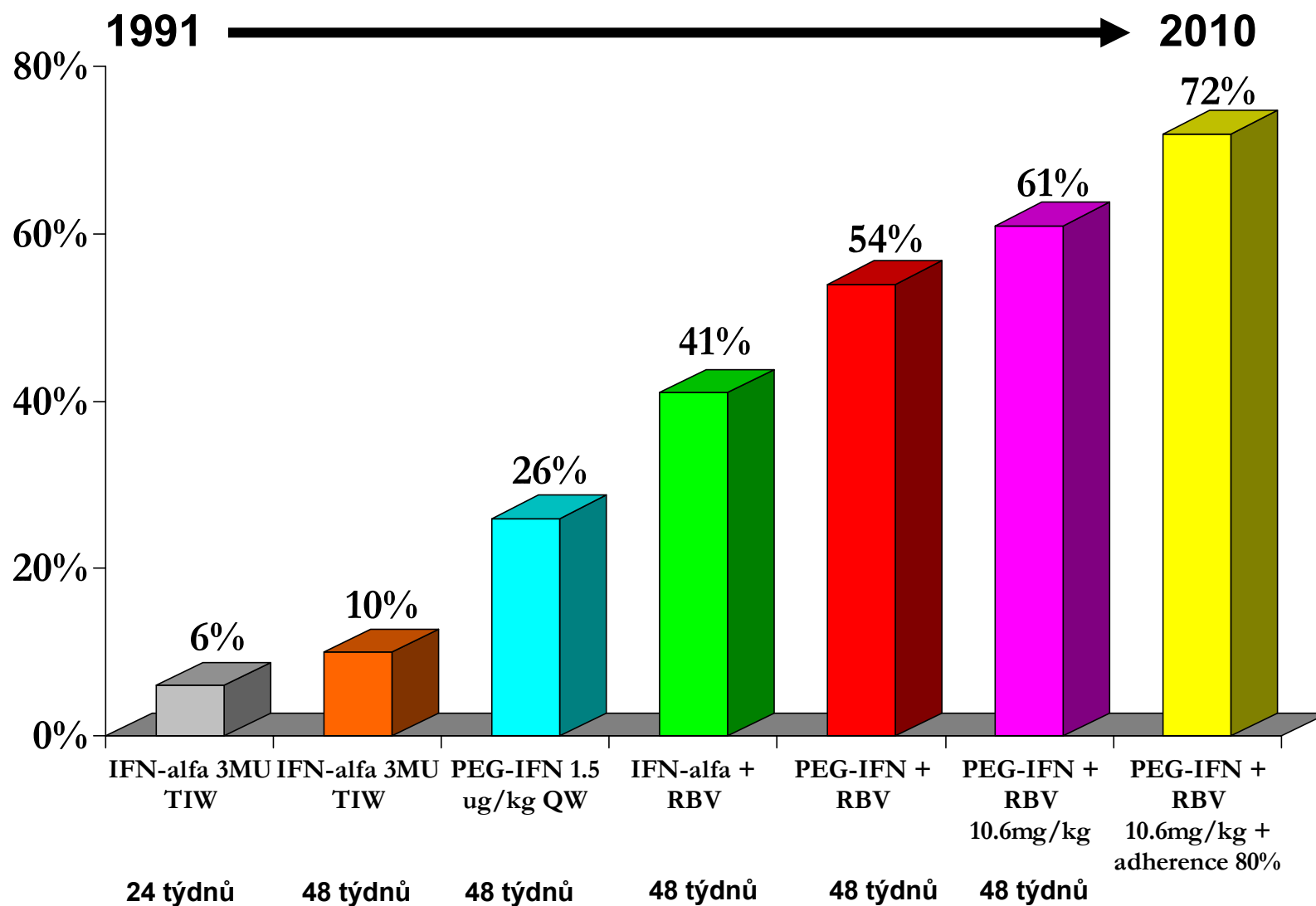
Na rozdíl od HIV a HBV je HCV vyléčitelná



Cílem léčby je setrvalá virologická odpověď
• negativní HCV RNA 12/24 týdnů po ukončení léčby

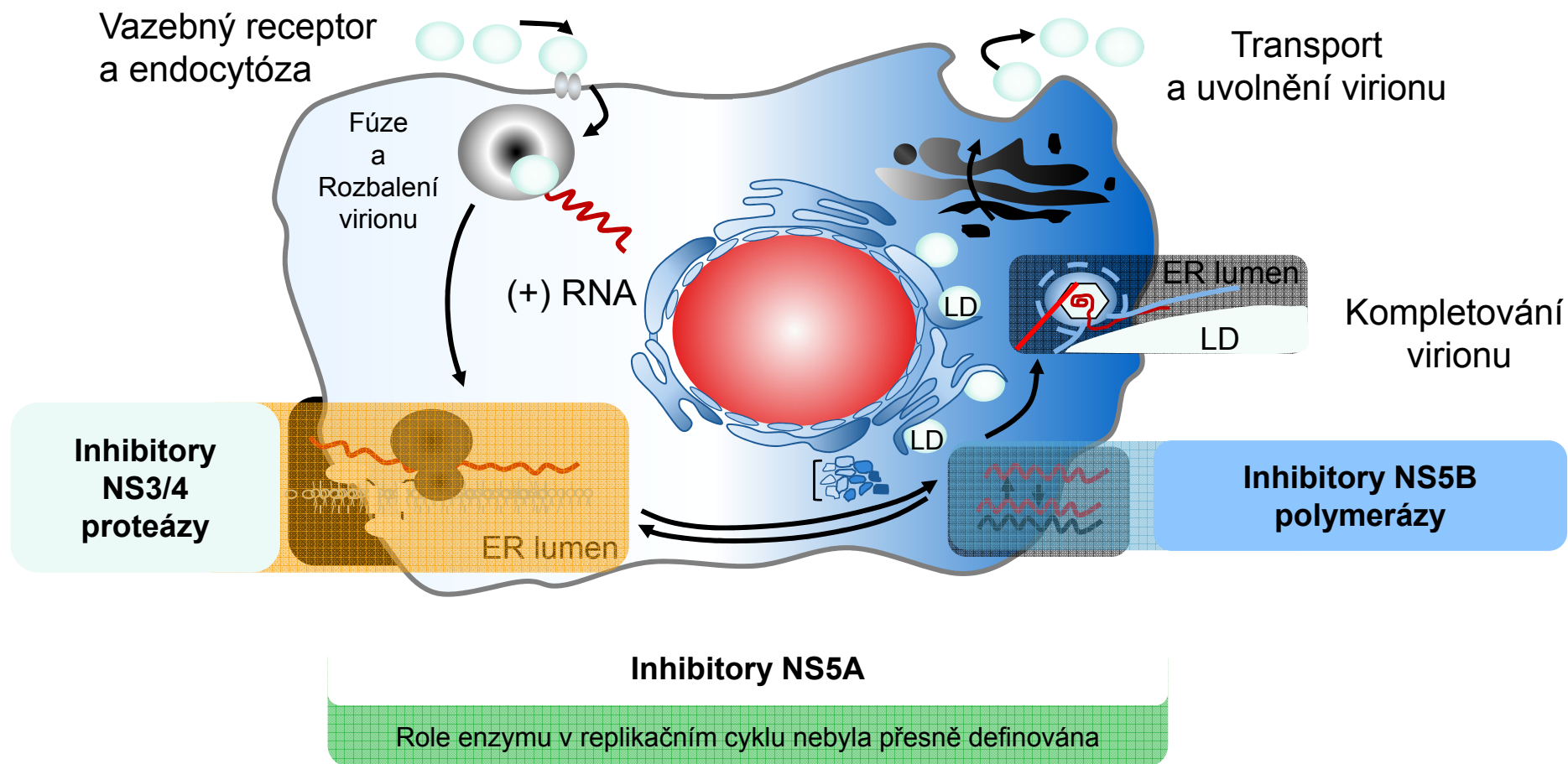
Vývoj úspěšnosti terapie

chronická HCV infekce, 1989-2010



Replikační cyklus HCV

potenciální cíle terapie

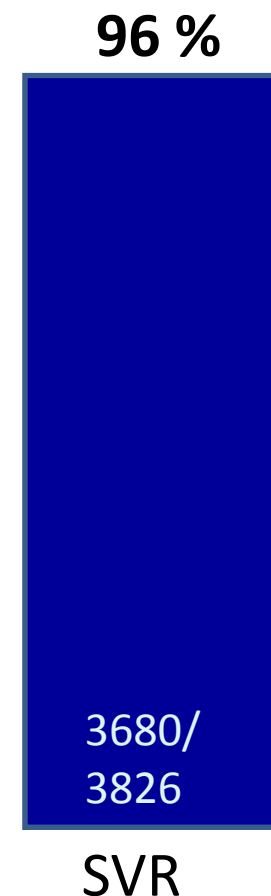


V éře DAA se SVR > 95 % považuje za „nutnost“

Shrnutí pilotních studií fáze 3 bezinterferonové terapie u pacientů GT 1 publikovaných v NEJM (2014)

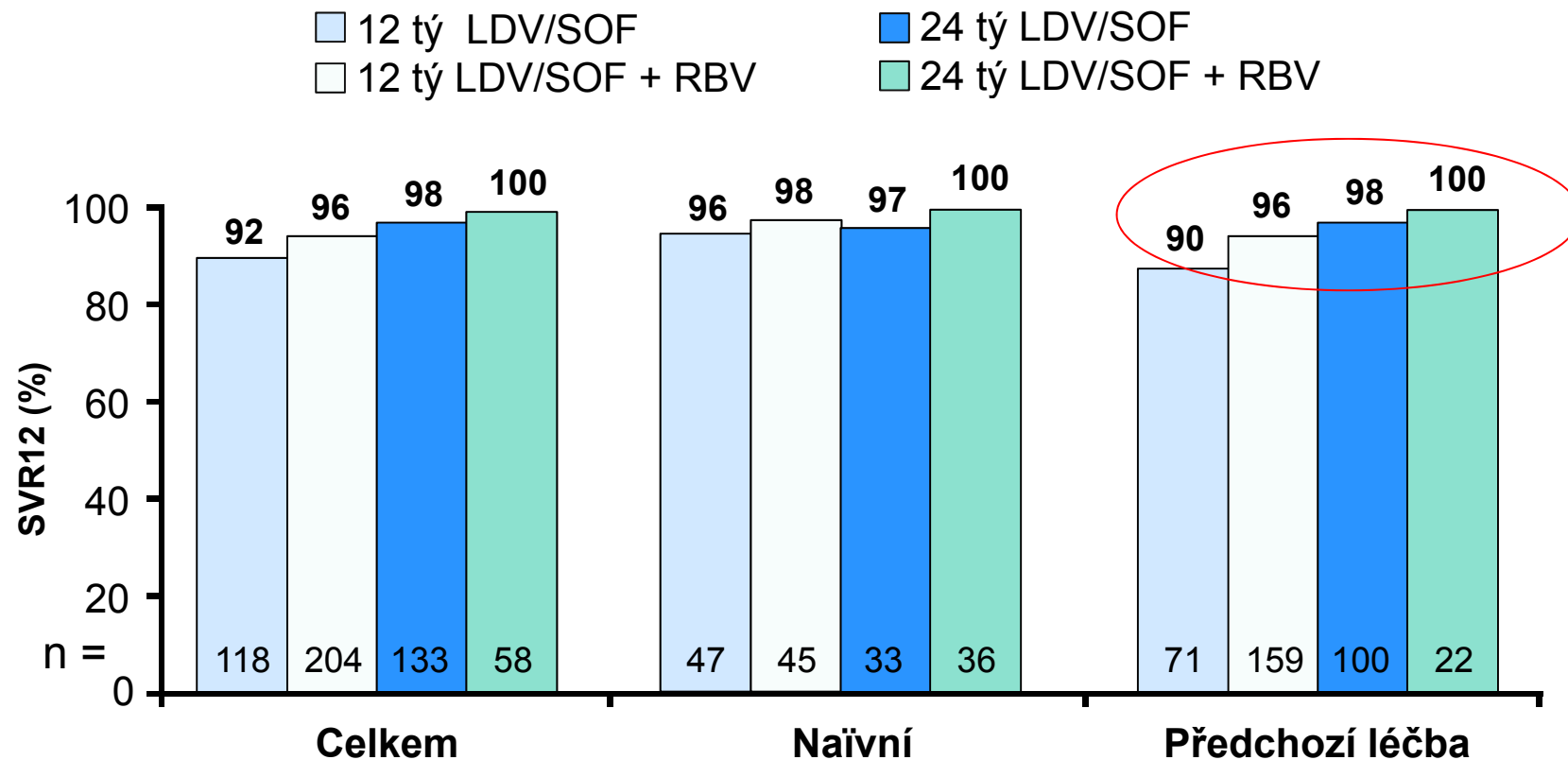
Studie	Režim
ION-1	LDV/SOF ± RBV
ION-2	LDV/SOF ± RBV
ION-3	LDV/SOF ± RBV
SAPPHIRE-I	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV
SAPPHIRE-II	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV
PEARL-III	OMV/PTV/RTV + DSV ± RBV
PEARL-IV	OMV/PTV/RTV + DSV ± RBV
TURQUOISE-II	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV

Krátkodobé, dobře snášené léčebné režimy
Zařazení byli dosud neléčení i již léčení pacienti



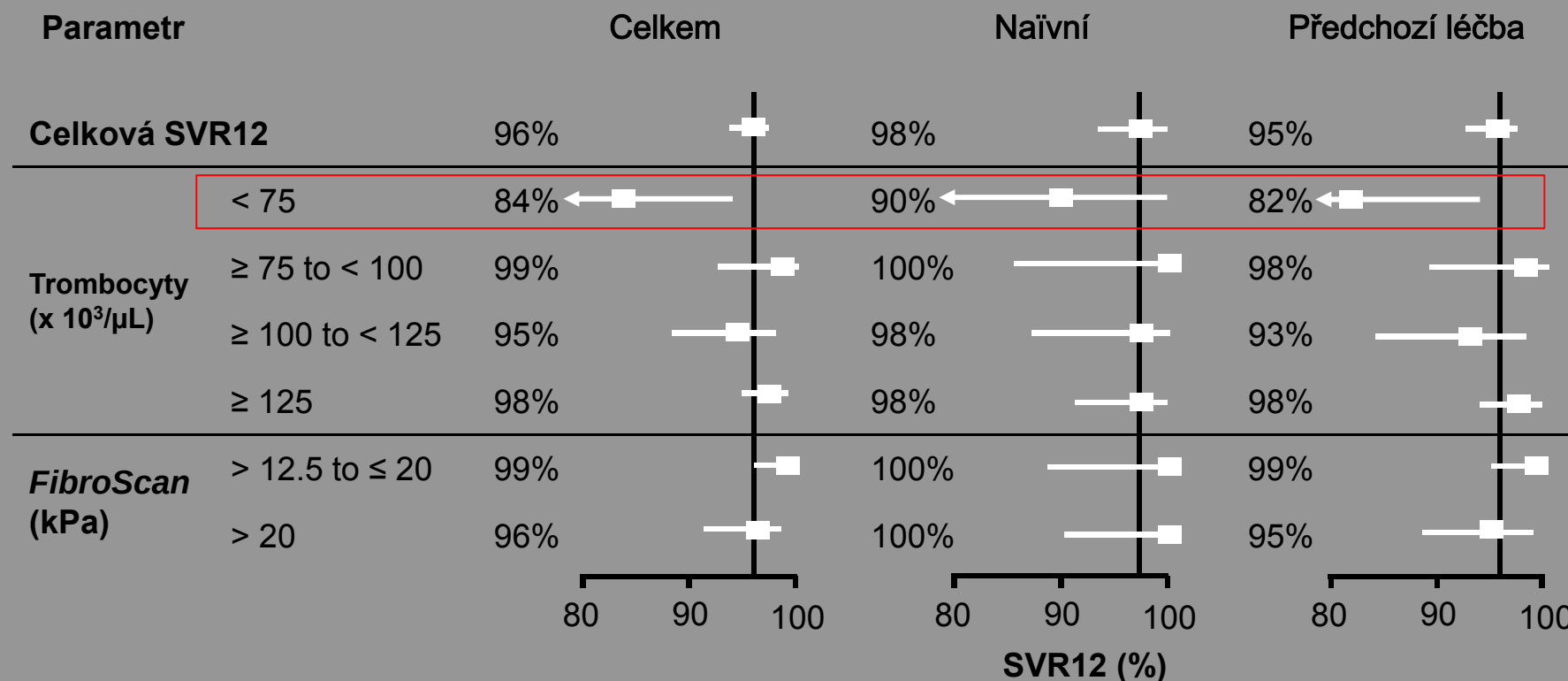
Účinnost SOF/LDV

Jaterní cirhóza dle předchozí léčby, trvání léčby a podání/nepodání RBV



SVR12 při terapii LDV/SOF $\pm$ RBV

Podle počtu trombocytů a „pokročilosti“ jaterní cirhózy



Bezpečnost podání LDV/SOF ± RBV

Kompenzovaná jaterní cirhóza

Pacienti, n (%)	LDV/SOF 12 a 24 týdnů (n = 251)	LDV/SOF + RBV 12 a 24 týdnů (n = 262)	Total (N = 513)
AE leading to study drug modification/discontinuation	3 (1)	38 (15)	41 (8)
Hemoglobin < 10 g/dL	1 (< 1)	26 (10)	27 (5)
Hemoglobin < 8.5 g/dL	0	3 (1)	3 (< 1)

- Bezpečnostní profil pacientů s cirhózou je stejný jako pacientů bez cirhózy
- AE jsou častější u pacientů ve větvi s RBV, včetně anemie

Závěr

- Potransfuzní hepatitida mívá příznivější přirozený průběh
- HCV infekce je vyléčitelná v jakémkoliv stádiu jaterní fibrózy
- Účinnost léčby odůvodňuje úvahy o globální eradikaci infekce