

NOVÉ PREPARÁTY K LÉČBĚ CHRONICKÝCH VIROVÝCH HEPATITID

doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, LF MU a FN, Brno

Chronické virové hepatitidy představují i začátkem 21. století závažný terapeutický problém. Pro léčbu chronické hepatitidy B máme v České republice k dispozici čtyři účinné preparáty – pegylovaný interferon alfa-2a, konvenční interferon alfa, lamivudin a adefovir dipivoxil. Ve Spojených státech je od března 2005 pro léčbu schválen i entecavir. Standardem léčby chronické hepatitidy C je zhruba 5 let kombinace pegylovaného interferonu alfa a ribavirinu. Je velmi pravděpodobné, že tato situace se nebude měnit ještě několik let.

Klíčová slova: virová hepatitida, pegylovaný interferon alfa, konvenční interferon alfa, lamivudin, adefovir dipivoxil, entecavir, ribavirin.

NEW DRUGS FOR TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Chronic viral hepatitis represents a serious health problem also in the beginning of the 21st century. Four drugs for chronic hepatitis B treatment have been approved in the Czech Republic – pegylated interferon alpha-2a, standard interferon alpha, lamivudine and adefovir dipivoxil. Entecavir, has been approved in United States since March, 2005. Treatment with pegylated interferon alpha and ribavirin has been the standard of chronic hepatitis C therapy for about 5 years. It is very probable that this situation will be without changes for some more years.

Key words: viral hepatitis, pegylated interferon alpha, standard interferon alpha, adefovir dipivoxil, entecavir, ribavirin.

Interní Med. 2006; 5: 227–230

Úvod

Virové hepatitidy jsou difuzní zánětlivě-nekrotická onemocnění jater. Představují i v současné době velmi závažný zdravotnický problém. Akutní i chronické formy onemocnění jsou příčinou významné morbidity a mortality u nás i ve světě. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v posledních 10 letech je uveden v tabulce 1. V České republice mají největší význam chronické hepatitidy B a C. Hlavním úkolem současnosti je aktivní vyhledávání a léčba nemocných s chronickými hepatitidami B a C dříve, než se u nich onemocnění dostane do stadia jaterní cirhózy či hepatocelulárního karcinomu, kdy je již kvalita a délka jejich života výrazně ovlivněna a léčebné možnosti omezené (3, 4).

Virová hepatitida B

Celosvětově se během svého života nakazí více než 2 miliardy osob virem hepatitidy B (HBV) a v současnosti je chronicky infikováno 350–400 milionů lidí. Největší počet z nich žije v Číně (125 milionů) (2, 5, 10, 11). Podle posledních sérologických přehledů, které proběhly v České republice v roce 2001, byla pozitivita HBsAg prokázána u 0,56 % našich občanů (12). Pokud trvá délka infekce HBV déle než 6 měsíců, hovoříme o chronické hepatitidě B. Chronická infekce HBV může vyvolat závažná, život ohrožující poškození jater – jaterní cirhózu a hepatocelulární karcinom. Jaterní cirhóza vyvolaná infekcí HBV patří mezi obecně uznávané indikace transplantace jater. Transplantovat lze játra i pacientovi s nepříliš pokročilým hepatocelulárním karcinomem (6).

Tabulka 1: Počet hlášených případů virových hepatitid (VH) v České republice v letech 1996–2005 (dle Epidatu)

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
VH A	2083	1195	904	933	614	325	127	114	70	322
VH B	680	564	575	636	604	457	413	370	392	359
VH C	279	273	448	634	637	798	858	846	868	841
VH E							4	17	30	38

Legenda: VH = virová hepatitida

Léčba virové hepatitidy B

Léčba akutních virových hepatitid probíhá za hospitalizace na infekčních odděleních a klinikách a neliší se podle typů virových hepatitid. Terapeutické přístupy se nezměnily již několik desítek let a spočívají ve fyzickém a psychickém zklidnění pacienta, dietě a podávání podpůrných léků, které mají zmírňovat nepříznivé projevy onemocnění, zabránit dalšímu poškození jaterních buněk a přispět k jejich regeneraci.

Léčba chronické hepatitidy B prodělala v posledních 15 letech bouřlivý vývoj. V současnosti jsou v České republice komerčně dostupné čtyři účinné preparáty – pegylovaný interferon (IFN) alfa-2a, konvenční interferon alfa, lamivudin a adefovir dipivoxil (6, 10, 11, 15). Před zahájením antivirové léčby infekce HBV musí být splněna následující kritéria:

1. Přítomnost chronické infekce HBV, tedy doba trvání infekce déle než 6 měsíců.
2. Přítomnost známek aktivní virové replikace (hladina deoxyribonukleové kyseliny viru – HBV DNA – v séru vyšší než 10^5 kopií/ml).
3. Biochemická či morfologická aktivita nebo progredující fibróza jater.

Indikační kritéria se nijak neliší u pacientů s jaterním postižením charakteru chronické hepatitidy a kompenzované jaterní cirhózy (stadium A dle Childovy-Pughovy klasifikace). Pro všechny dostupné léčebné možnosti platí, že vyšší naděje na terapeutický úspěch mají osoby s vyšší počáteční aktivitou sérových aminotransferáz (ALT, AST). Léčba je indikována jak u nemocných infikovaných „divokým“ typem HBV, který tvoří HBeAg, tak při infekci HBeAg-mínus mutantním virem, který HBeAg netvoří, a přesto se aktivně replikuje (5, 6).

Podle současných poznatků nelze zatím dostupnými léky chronickou infekci HBV zcela a definitivně eliminovat. Primárním cílem léčby je proto redukce hladiny HBV DNA, tj. vymizení či výrazné potlačení virové replikace a její udržení na minimální možné úrovni co nejdéle, nejlépe po celou dobu života pacienta. Dosažení tohoto cíle je spojeno s histologickým zlepšením, poklesem až normalizací aktivity ALT, snížením rizika rozvoje hepatocelulárního karcinomu.

Z hlediska délky podávání antivirových léků rozlišujeme relativně krátkodobou (časově omezenou) a dlouhodobou (časově neomezenou) léčbu chronické hepatitidy B. Cílem **časově omezené léčby** je u HBeAg pozitivní formy chronické hepatitidy B dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe a snížení sérové hladiny HBV DNA pod 10^5 kopií/ml, které trvá i po ukončení léčby. U HBeAg negativní formy chronické hepatitidy B je cílem snížení HBV DNA v séru pod 10^5

Tabulka 2. Doporučená délka léčby chronické hepatitidy B (7)

	HBeAg pozitivní	HBeAg negativní
PEG-IFN alfa-2a	48 týdnů	48 týdnů
IFN alfa	4–6 měsíců	nejméně 12 měsíců
lamivudin	do sérokonverze HBeAg/anti-HBe nejméně 12 měsíců, lépe ještě 3–6 měsíců po sérokonverzi	pravděpodobně déle než 12 měsíců
adefovir dipivoxil	asi jako lamivudin	asi jako lamivudin

kopií/ml, které trvá i po skončení léčby (setrvalá virologická odpověď – SVR). Doporučená délka antivirové léčby schválenými léky je uvedena v tabulce 2.

Neúčinnější dostupnou léčbu představuje v současnosti pegylovaný IFN alfa-2a (Pegasys) v dávce 180 µg jednou týdně podkožně, proto by měl být lékem první volby pro iniciační terapii chronické hepatitidy B, HBeAg pozitivní i negativní, pokud nejsou přítomny kontraindikace léčby IFN alfa (především dekompenzovaná jaterní cirhóza). Použit lze i konvenční (standardní, klasický) IFN alfa (5–10 milionů mezinárodních jednotek – MU – třikrát týdně event. denně subkutánně), který je ale podle výsledků klinických studií méně účinný a většinou i hůře pacienty tolerovaný než pegylovaný IFN alfa-2a. Hlavní předností interferonu oproti ostatním komerčně dostupným lékům je relativně kratší a lépe definovaná doba léčby a velká pravděpodobnost setrvalosti dosaženého potlačení virové replikace a sérokonverze HBeAg/anti-HBe (u původně HBeAg pozitivních pacientů).

Pokud je IFN alfa (pegylovaný i konvenční) kontraindikovaný, neúčinný nebo špatně tolerovaný, je na místě podání lamivudinu (Zeffix). Denní dávka je 100 mg per os, pokud je kreatininová clearance > 50 ml/min, při renálním selhávání je nutná redukce denní dávky. Doba podávání lamivudinu nebyla zatím jednoznačně stanovena. Většinou se udává, že by měla u infekce virem, který tvoří HBeAg, trvat do sérokonverze HBeAg/anti-HBe, ale nejméně 1 rok. Pro snížení nebezpečí obnovení virové replikace po skončení léčby je vhodné podávat lamivudin ještě 3–6 měsíců po dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe. U infekce HBeAg-mínus mutantním virem se obecně doporučuje léčba dlouhodobá, ve většině případů trvalá. Po vysazení léčby dochází velmi často k relapsu onemocnění, i když je v době léčby HBV DNA v séru opakovaně negativní.

Léčba lamivudinem je velmi často provázena vznikem mutant HBV, které jsou na lamivudin částečně nebo úplně rezistentní. V případě vzniku rezistence na lamivudin je indikováno podání adefoviru dipivoxilu (Hepsera) v dávce 10 mg denně. V případě poklesu kreatininové clearance pod 50 ml/min. je nutné prodloužit intervaly mezi jednotlivými dávkami adefoviru dipivoxilu.

Nepodaří-li se časově omezenou léčbou dosáhnout sérokonverze HBeAg/anti-HBe nebo SVR, u HBeAg negativní formy, jsou pacienti s aktivní

chronickou hepatitidou či progredující jaterní fibrózou indikováni k **dlouhodobé časově neomezené léčbě**, jejímž cílem je dlouhodobě suprimovat replikaci HBV a zastavit či zpomalit progresi jaterního onemocnění. Lékem volby pro dlouhodobou léčbu je adefovir dipivoxil. V praxi je ale dlouhodobá léčba zahajována výrazně levnějším lamivudinem, i když rezistence na lamivudin se objevuje téměř u poloviny léčených pacientů již po dvou letech léčby a po čtyřech letech je zhruba 70 % léčených infikováno virem rezistentním na lamivudin. Naproti tomu rezistence na adefovir dipivoxil vzniká mnohem později a méně často, než je tomu v případě lamivudinu (3 % po 2 letech léčby, 18 % po 4 letech léčby) (8). V případě vzniku rezistence na lamivudin je nutná léčba adefovirem dipivoxilem. Pro délku dlouhodobé léčby chronické hepatitidy B neplatí dosud žádná standardní doporučení, rozhodnutí o ukončení závisí na zhodnocení případu ošetřujícím lékařem. Nepochybně lze zkusit léčbu ukončit, dojde-li k vymizení HBsAg, u imunosuprimovaných pacientů je ale nutno i v tomto případě počítat s možností závažné rekurence onemocnění (5, 6, 9, 10, 11).

Ve Spojených státech je od dubna 2005 schválen pro léčbu chronické infekce HBV ještě preparát pátý – entecavir (Baraclude). Jde u nukleosidový analog guanosinu. Denní dávka je 0,5 mg pro pacienty dosud neléčené nukleosidovými analogy a 1 mg pro pacienty s rezistencí na lamivudin. Potřebná doba léčba není zatím známa (1).

V různých fázích klinických studií je prověřována úspěšnost a bezpečnost léčby celou řadou nukleosidových (emtricitabin, clevudin, telbivudin) a nukleotidových (tenofovir) analogů. Zdá se, že většina z nich se stane v dohledné době další alternativou léčby nemocných chronicky infikovaných HBV. Přesné datum uvedení na trh však zatím nelze ani odhadnout (5).

Léčba nemocných s chronickou hepatitidou B i C antivirovými léky probíhá v jaterních poradnách infekčních, gastroenterologických nebo interních oddělení a klinik a je v naprosté většině případů ambulantní.

Virová hepatitida C

Virová hepatitida C představuje v celosvětovém měřítku závažný zdravotnický problém. Podle kvalifikovaných odhadů jsou asi 3 % světové populace

chronicky infikována HCV (13). Podle výsledků sérologických přehledů z roku 2001 jsou chronicky infikovány 0,2% naší populace (12). V současnosti jsou jednoznačně nejohroženější skupinou injekční uživatelé drog, kteří si navzájem půjčují injekční stříkačky a jehly.

Léčba virové hepatitidy C

Virová hepatitida C je rozpoznána v akutním stadiu jen velmi zřídka. **Léčba akutní hepatitidy C** se nijak neliší od léčby jiných akutních virových hepatitid a je popsána v kapitole o akutní hepatitidě B. V literatuře je řada informací o významu antivirové léčby (konvenčním nebo pegylovaným IFN alfa v monoterapii či v kombinaci s ribavirinem) pro zábranu přechodu akutní infekce HCV do chronicity, ale jednoznačně není zatím tato léčba doporučována. Doposud není jasné ani optimální dávkování a zejména doba podávání antivirových preparátů (5).

Všichni pacienti s **chronickou infekcí HCV** jsou potenciálními kandidáty protivirové léčby. Terapie je jednoznačně doporučena pro pacienty se zvýšeným rizikem vzniku jaterní cirhózy. Tito pacienti jsou charakterizováni:

1. Prokazatelnou sérovou HCV RNA. Dolní hranice senzitivity používaných testů je přitom většinou 50 IU/ml.
2. Signifikantním histologickým nálezem ve vzorku tkáně získaném biopsií jater s portální nebo přemostující fibrózou a s alespoň střední aktivitou zánětu a středním stupněm nekrózy.
3. Většina těchto pacientů má také trvale vyšší aktivitu ALT.

U ostatních pacientů nejsou rizika léčby a její případný prospěch pro pacienta natolik jednoznačná, aby u nich šlo doporučit léčbu paušálně, ale až po individuálním posouzení každého konkrétního případu (13).

Úspěšnost léčby chronické hepatitidy C se hodnotí podle trvalého vymizení viru z krve. Během uplynulého desetiletí vzrostla účinnost léčby z původních 5% na současných 50–60% u nemocných infikovaných typem 1 viru a 70–80% u pacientů nakažených typy 2 nebo 3. Tohoto výborného léčeb-

ného úspěchu je dosahováno při použití kombinace pegylovaného interferonu (Pegasys, Peginteron) a ribavirinu (Copegus, Rebetol), který je ve formě tablet nebo kapslí. Délka léčby je 48 týdnů při infekci typem viru 1, který v naší populaci jednoznačně převládá (u nás zhruba 80% případů). Pokud je pacient infikován relativně příznivými typy viru 2 nebo 3, postačuje jen 24 týdnů léčby (5, 6, 14, 16).

Léčba chronické hepatitidy C je ambulantní a většinou pacientů je snášena uspokojivě, i když některé nežádoucí projevy léčby se objevují relativně často a mohou být někdy nepříjemné. Bezvadná spolupráce pacienta s lékařem je během léčby nezbytná a týká se zejména nutnosti pravidelných kontrol u lékaře (3, 4, 17, 18).

Podle výsledků klinických studií je zatím velmi nepravděpodobné, že by se v průběhu několika let stal komerčně dostupný jiný preparát pro léčbu chronické hepatitidy C než pegylovaný IFN alfa a ribavirin. Vývoj blokátorů virových enzymů (proteáz, helikáz, polymeráz) i ribozymů, „antisense“ nukleosidů a dalších antivirových léků probíhá zatím velmi pomalu a není zatím vůbec jasné, zda se ně-

kteří z těchto nových preparátů dostane do běžné klinické praxe.

Závěr

Diagnostika a léčba pacientů s chronickými hepatitidami B a C je v České republice na vysoké úrovni a nijak se neliší od diagnostických a léčebných postupů používaných v nejvyspělejších státech světa. Podobné jsou i výsledky antivirové terapie. Léčba je dostupná pro všechny pacienty, kteří ji potřebují a které je možné tímto způsobem léčit, a je plně hrazena zdravotními pojišťovnami. Hlavním úkolem současnosti je aktivní vyhledávání a léčba nemocných s chronickou hepatitidou B dříve, než se u nich onemocnění dostane do pokročilých stadií, kdy je již kvalita a délka jejich života výrazně ovlivněna a léčebné možnosti omezené.

doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: phusa@fnbrno.cz

Literatura

1. Baraclude (entecavir). Information for doctors. Dostupné na www.baraclude.com.
2. Conjeevaram HS, Lok ASF. Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2003; 38 (Suppl. 1): S90–S103.
3. Husa P, Husová L. Chronické virové hepatitidy v ordinaci praktického lékaře. Spolupráce praktika a hepatologa. 1. vyd. Praha: Triton 2002, 28s.
4. Husa P, Husová L. Hepatitida C. Diagnostické možnosti praktického lékaře z pohledu infektologa. Practicus 2004; 3: 258–260.
5. Husa P. Virové hepatitidy. 1. vyd. Praha: Galén 2005.
6. Husa P, Plíšek S, Šperl J, Urbánek P (koordinátoři), Galský J, Hůlek P, Kumpel P, Němeček V, Volfová M. (v abecedním pořadí). Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Doporučený postup ČHS a SIL ČLS JEP. 1) Klin mikrobiol inf lék 2005; 11: 138–143. 2) Vnitř Lék 2005; 51: 1131–1137.
7. Husa P, Šlesinger P, Štroblová H, Svobodník A. Význam virové kinetiky v počátcích léčby chronické hepatitidy C pegylovaným interferonem alfa a ribavirinem. Vnitř Lék 2006; 52: 57–63.
8. Husa P. Adefovir dipivoxil – nová účinná léčba chronické infekce virem hepatitidy B. Klin mikrobiol inf lék 2005; 11: 119–122.
9. Husa P. Současné možnosti léčby virových hepatitid. Interní Med. 2005; 7: 342–345.
10. Lok ASF, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 – Summary of a workshop. Gastroenterology 2000; 120: 1828–1853.
11. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. AASLD Practice Guideline. Hepatology 2004; 39: 857–861.
12. Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. Zprávy CEM 2003; 12: 55–61.
13. Strader DFB, Wright T, Thomas DL, Seeff L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. AASLD Practice Guideline. Hepatology 2004; 39: 1147–1171.
14. Stránský J, Skřivánková J. Závažné vedlejší účinky při kombinované léčbě interferonem alfa a ribavirinem u pacientů s chronickou hepatitidou C. Vnitř Lék 2002; 1: 56–59.
15. The EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, 13–14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus Statement (Long version). J Hepatol 2003; 39 (Suppl.1): S3–S25.
16. Urbánek P, Husa P, Šperl J, Kumpel P (koordinátoři), Galský J, Hůlek P, Němeček V, Plíšek S, Volfová M. (v abecedním pořadí). Diagnostika a léčba chronické hepatitidy C. Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP. 1) Klin mikrobiol inf lék 2005; 11: 182–188. 2) Vnitř Lék 2005; 51: 1307–1313.
17. Urbánek P. Infekce virem hepatitidy C. 1. vyd. Praha: Galén 2004.
18. Urbánek P, Vedralová J, Mareček Z, Brodanová M, Procházková-Francisci E, Brůha R, Petráň J, Kaláb M. Význam jaterní biopsie při chronické infekci virem hepatitidy C. Vnitř Lék 2002; 48: 1025–1030.