

# NOVÉ MOŽNOSTI LÉČBY CHRONICKÝCH VIROVÝCH HEPATITID

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

Chronické hepatitidy B a C jsou v celosvětovém měřítku nejčastějšími příčinami jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu, které jsou zatíženy významnou mortalitou. Léčba chronických virových hepatitid prodělává v současnosti velmi rychlý vývoj. Do praxe jsou zaváděny stále nové léky účinné proti viru hepatitidy B (HBV) a účinnost a bezpečnost řady dalších nadějných léků je prověřována v klinických studiích různých fází. Standardem léčby chronické infekce virem hepatitidy C (HCV) je stále kombinace pegylovaného interferonu alfa a ribavirinu. Hledají se však cesty, jak využít co nejefektivněji terapeutický potenciál těchto léků. Na podkladě analýzy vstupních parametrů, týkajících se viru i pacienta, a monitorování virové kinetiky v počátcích antivirové léčby je potřebná délka léčby upravována danému pacientovi přesně na míru.

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

## NEW OPTIONS OF TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Chronic hepatitis B and C are in a worldwide scale the most frequent causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma causing significant mortality. The treatment of chronic viral hepatitis has been recently quickly developing. New medications against hepatitis B virus (HBV) continue to be introduced in clinical practice and efficacy and safety of many other medications is being tested in clinical trials of various phases. Standard treatment of chronic infection with hepatitis C virus (HCV) is still the combination of pegylated interferon alpha and ribavirin. New ways how to make use of the therapeutic potential of these medications the most effectively are being searched for. Based on analysis of initial parameters concerning the virus and the patient and also monitoring of viral kinetics during the initial phase of treatment the necessary length of treatment is adjusted to fit an individual patient.

**Key words:** viral hepatitis, pegylated interferon alfa, standard interferon alfa, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudine, ribavirin.

Interní Med. 2008; 10 (7 a 8): 327–332

## Úvod

Zatímco akutní virové hepatitidy jsou v naprosté většině případů onemocnění s dobrou prognózou, důsledky chronických infekcí viry hepatitidy B (HBV), hepatitidy C (HCV) a hepatitidy D (HDV) mohou být velmi závažné a významně ovlivňovat kvalitu a délku života nemocných. Chronické hepatitidy B a C jsou v celosvětovém měřítku nejčastějšími příčinami jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu, které jsou zatíženy významnou mortalitou. Konečná stadia infekce HBV a HCV jsou nejčastějšími indikacemi pro transplantaci jater. Proto je snahou lékařů diagnostikovat chronické hepatitidy co nejdříve a pomocí účinných léků zabránit progresi onemocnění do jaterní cirhózy a primární rakoviny jater (3, 8, 11).

Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v posledních 10 letech je uveden v tabulce 1. Od počátku 21. století jsou počty hlášených případů akutních virových hepatitid A, B i E velmi stabilní a výkyvy jsou jen minimální. V případě

hepatitidy C se hlásí jak akutní hepatitidy C, tak nově diagnostikované chronické hepatitidy C. Určitý nárůst případů nově rozpoznávaných hepatitid C v letech 2006 a 2007 jde na vrub opožděného hlášení již delší dobu známých případů chronických hepatitid C některými hepatologickými centry. Nejde tedy o významný nárůst incidence infekce virem hepatitidy C v České republice v posledních dvou letech.

## Léčba virové hepatitidy B

Léčba akutních virových hepatitid probíhá v České republice za hospitalizace na infekčních odděleních a klinikách, neliší se podle typů virových hepatitid. Léčba je u naprosté většiny nemocných pouze symptomatická a spočívá 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. V případě velmi těžkého průběhu akutní hepatitidy B, zejména při fulminant-

ním průběhu spojeném s rizikem rychlého rozvoje jaterního selhání, je namísto podávání antivirových léků. Antivirová léčba se doporučuje i u protrahované probíhající akutní hepatitidy B, u které prodloužení protrombinového času a hluboký ikterus přetrvávají déle než 4 týdny. Nejvíce zkušeností je v této indikaci s lamivudinem, použít lze i telbivudin či entecavir. Naproti tomu adefovir dipivoxil není v této indikaci vhodný vzhledem k relativně pomalejšímu nástupu účinku a potencionální nefrotoxicitě. Interferon (IFN) alfa je u akutní hepatitidy B kontraindikovaný vzhledem k riziku zhoršení hepatitidy a častým nežádoucím účinkům (7).

Léčba chronické hepatitidy B prodělává v posledních letech bouřlivý vývoj. Cílem léčby je u HBeAg pozitivní formy chronické hepatitidy dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe a snížení virémie pod hranici detekovatelnosti polymerázovou řetězovou reakcí (PCR), která trvá i po ukončení léčby. U HBeAg negativní formy chronické hepatitidy B je cílem snížení virémie pod hranici detekovatelnosti metodou PCR, která trvá i po skončení léčby, tzv. setrvalá virologická odpověď.

Ve většině vyspělých zemí světa je pro léčbu chronické infekce HBV schváleno 6 preparátů – pegylovaný interferon (PEG-IFN) alfa-2a, konvenční IFN alfa-2a a alfa-2b, lamivudin, adefovir dipivoxil, entecavir a telbivudin. V Korejské republice je navíc

Tabulka 1. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 1998–2007 (dle Epidatu)

|      | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| VH A | 904  | 933  | 614  | 325  | 127  | 114  | 70   | 322  | 132  | 128  |
| VH B | 575  | 636  | 604  | 457  | 413  | 370  | 392  | 361  | 304  | 307  |
| VH C | 448  | 634  | 637  | 798  | 858  | 846  | 868  | 840  | 1011 | 981  |
| VH E | 17   | 5    | 12   | 13   | 12   | 21   | 36   | 37   | 35   | 43   |

Legenda: VH = virová hepatitida

komerčně dostupný i clevudin. V dubnu 2008 byl evropskou lékovou agenturou (EMA) schválen pro léčbu chronické hepatitidy B tenofovir, což je nukleotidový analog strukturálně podobný adefoviru. Tenofovir, stejně jako kombinovaný preparát Truvada, který obsahuje emtricitabin a tenofovir, se používají již řadu let pro léčbu infekce HIV a jsou velmi účinné i při chronické infekci HBV. Protože je tenofovir méně nefrotoxický než adefovir, je možné jej bezpečně podávat v mnohem vyšší dávce než adefovir (300 mg versus 10 mg denně). V této dávce vede k významně vyšší redukci sérové HBV DNA než adefovir. Naproti tomu monoterapie emtricitabinem je provázána vznikem stejných rezistentních mutant HBV, jako je tomu u LAM, protože je emtricitabin strukturálně podobný lamivudinu. Proto se předpokládá použití emtricitabinu jen v kombinaci s tenofovirem (4, 7).

V roce 2007 byla vydána nová doporučení (guidelines) Americké asociace pro studium jaterních nemocí (AASLD) pro chronickou hepatitidu B (7), která obecně doporučují léčit pouze pacienty s trvale, nebo alespoň intermitentně zvýšenou aktivitou ALT v séru na minimálně dvojnásobek horní hranice normy a významnou výší virémie. U pacientů s normální nebo minimálně zvýšenou aktivitou ALT starších 40 let nebo s rodinnou anamnézou hepatocelulárního karcinomu má význam provést jaterní biopsii a léčit pacienty se středním nebo vysokým stupněm aktivity jaterního zánětu nebo signifikantní fibrózou. Ostatní nemocné je nutné sledovat v 3–6 měsíčních intervalech a zahájit léčbu, pokud se jejich nálezy významně zhorší.

Za hranici významnosti virémie (hladiny HBV DNA v séru) se u pacientů s chronickou hepatitidou B (HBeAg pozitivní i HBeAg negativní) považuje 20 000 mezinárodních jednotek (IU)/ml (to odpovídá zhruba  $10^5$  kopií viru/ml podle staršího způsobu kvantifikace virémie). U pacientů HBeAg negativních s virémií v rozmezí 2 000–20 000 IU/ml ( $10^4$ – $10^5$  kopií viru/ml) a hraničně normální nebo minimálně zvýšenou aktivitou ALT v séru je nutné provést jaterní biopsii a pacienty se střední nebo vysokou aktivitou nebo signifikantní fibrózou léčit. Pro iniciační terapii lze použít dle amerických doporučení kterýkoliv z výše uvedených schválených léků, přičemž přednost by měla mít léčba PEG-IFN alfa, adefovirem dipivoxilem nebo entecavirem. Naopak léčba lamivudinem či telbivudinem není preferována vzhledem k vysoké pravděpodobnosti vzniku rezistence. V případě kontraindikací, nesnášenlivosti nebo absence účinnosti pegylovaného či konvenčního IFN alfa je namísto léčba adefovirem dipivoxilem nebo entecavirem.

U pacientů s pokročilou fibrotizující hepatitidou a kompenzovanou jaterní cirhózou je hranice významnosti virémie snížena na 2 000 IU/ml ( $10^4$  kopií viru/ml). U těchto pacientů lze použít pro iniciační

léčbu všechny preparáty, ale léčba pegylovaným nebo konvenčním IFN alfa je možná jen ve stadiu Child A a je přitom nutná maximální obezřetnost (častější kontroly, včasná reakce na projevy dekompenzace cirhózy). Opět není preferována léčba lamivudinem či telbivudinem vzhledem k časté vznikající a časté rezistenci.

V případě dekompenzované cirhózy je nutná transplantace jater, které předchází antivirová léčba nasazená bez ohledu na výši virémie. K léčbě je nejvhodnější kombinace lamivudinu a adefoviru dipivoxilu. Lamivudin lze eventuálně nahradit telbivudinem, ale jeho účinnost a bezpečnost není u pacientů s dekompenzovanou cirhózou dosud ověřena. Totéž platí i pro monoterapii entecavirem.

Pro léčbu dětí platí stejná vstupní kritéria jako pro dospělé, ale použít lze zatím jen konvenční IFN alfa nebo lamivudin.

Největším současným problémem léčby chronické infekce HBV nukleosidovými (lamivudin, telbivudin, entecavir, clevudin) a nukleotidovými (adefovir dipivoxil, tenofovir) analogy je rezistence viru na tyto léky a náhrada léku, na který je buď HBV primárně rezistentní nebo na který vznikla rezistence během léčby jiným preparátem. Jako primární rezistence na určitý antivirový lék je u chronické hepatitidy B označován stav, kdy během prvních 12 týdnů léčby dojde k poklesu HBV DNA v séru o méně než 1 dekadický logaritmus. Nepříznivá je ještě i tzv. suboptimální odpověď na léčbu, definovaná jako pokles HBV DNA o méně než 2–3 dekadické logaritmy během prvních 12 týdnů léčby. V obou popsanych případech je krajně nepravděpodobné, že by pokračování v léčbě těmito léky vedlo k dosažení setrvalé virologické odpovědi na léčbu, a namísto je náhrada těchto málo účinných léků jinými (6, 9).

Pokud dojde během antivirové léčby k vzestupu hladiny HBV DNA v séru minimálně o 1 dekadický logaritmus oproti nejnižší hladině dosažené během léčby (nadir), máme podezření na vznik mutanty HBV rezistentní na podávaný lék. Je třeba zopakovat stanovení HBV DNA v séru a v případě potvrze-

ní vzestupu hladiny HBV DNA provést následující opatření:

- zkontrolovat compliance pacienta (až 30 % virologických breakthrough je způsobeno nedostatečnou compliance)
- pokud je to možné, potvrdit vznik rezistentní mutanty HBV in vitro
- přejít na alternativní léčbu
- výjimečně lze antivirovou léčbu bez náhrady ukončit (pouze u pacientů s kompenzovanou jaterní chorobou, zejména mladých). Potom je však nutné monitorovat hladinu HBV DNA v séru a aktivitu ALT minimálně každé 3 měsíce a v případě výrazného vzestupu virémie a zejména aktivity ALT je nutné zahájit antivirovou léčbu podle principů uvedených níže. Definice termínů užívaných v literatuře v souvislosti s rezistencí na antivirovou léčbu jsou uvedeny v tabulce 2 (4, 6, 7, 9).

V případě potvrzené rezistence na lamivudin je nutné přidat adefovir dipivoxil k lamivudinu, nebo vysadit lamivudin a zahájit léčbu preparátem kombinací emtricitabinu a tenofoviru (Truvada), nebo vysadit lamivudin a začít léčit entecavirem. Pokud vznikne rezistence na adefovir dipivoxil, je možné buď přidat lamivudin k adefoviru, nebo vysadit adefovir a nasadit lék Truvada, přidat entecavir nebo jím nahradit adefovir. U rezistence na entecavir je možné přidat adefovir nebo tenofovir, nebo těmito preparáty (v monoterapii) nahradit entecavir. Pro rezistenci na telbivudin platí stejná pravidla jako pro rezistenci na lamivudin (4, 6).

V České republice jsou zatím pro léčbu chronické hepatitidy dostupné pouze PEG-IFN alfa-2a, konvenční IFN alfa-2a a alfa-2b, lamivudin, adefovir dipivoxil a entecavir, přičemž konvenční IFN alfa se již používají minimálně a byly nahrazeny PEG-IFN alfa-2a. Léčba se řídí platnými Doporučeními České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně z roku 2007 (4). Nejúčinnější dostupnou léčbu

**Tabulka 2. Definice termínů týkajících se rezistence na nukleosidová či nukleotidová analoga používaná k léčbě chronické infekce HBV (4, 6, 7, 9)**

|                               |                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primární rezistence           | během prvních 12 týdnů léčby dojde k poklesu hladiny HBV DNA v séru < 1 log <sub>10</sub> IU/ml                                                                    |
| Suboptimální odpověď na léčbu | během prvních 12 týdnů léčby dojde k poklesu hladiny HBV DNA v séru < 2–3 log <sub>10</sub> IU/ml                                                                  |
| Genotypová rezistence         | detekce mutací, o kterých je dle výsledků in vitro studií známo, že způsobují rezistenci na léky, kterými je pacient léčen                                         |
| Fenotypová rezistence         | in vitro potvrzení, že detekovaná mutace snižuje citlivost viru vůči podávanému léku (projevuje se vzestupem inhibičních koncentrací)                              |
| Virologický breakthrough      | vzestup sérové HBV DNA > 1 log <sub>10</sub> IU/ml nad nejnižší hodnotu zaznamenanou během léčby (nadir), během pokračující léčby po dosažení virologické odpovědi |
| Biochemický breakthrough      | vzestup ALT nad horní hranici normy během pokračující léčby po dosažení normalizace ALT                                                                            |
| Virový rebound                | vzestup sérové HBV DNA > 20 000 IU/ml nebo nad hodnotu před léčbou během pokračující léčby po dosažení virologické odpovědi                                        |

představuje v současnosti PEG-IFN alfa-2a, proto by měl být lékem první volby pro iniciační terapii chronické hepatitidy B, HBeAg pozitivní i negativní formy, pokud nejsou přítomny kontraindikace léčby interferonem alfa. Hlavní předností interferonů oproti ostatním komerčně dostupným lékům je relativně kratší a jasně definovaná doba léčby, velká pravděpodobnost setrvalosti dosaženého útlumu virové replikace a sérokonverze HBeAg/anti-HBe (u původně HBeAg pozitivních pacientů) a absence vzniku mutant HBV rezistentních na IFN během léčby. Nevýhodou jsou poměrně časté kontraindikace léčby a nežádoucí účinky, které vznikají během léčby IFN alfa, ať konvenčním či pegylovaným. Díky jejich existenci se zužuje spektrum pacientů, u kterých lze interferonové preparáty použít. Pokud je IFN alfa (pegylovaný i konvenční) kontraindikovaný, neúčinný nebo špatně tolerovaný, je jedinou současnou možností iniciační terapie v České republice léčba lamivudinem. Z ekonomických důvodů jsou adefovir dipivoxil a entecavir u nás zatím vyhrazeny pouze pro léčbu pacientů s rezistencí na lamivudin. Léčba perorálními virostatiky je obecně dlouhodobá a má trvat nejméně 1 rok, a navíc u HBeAg pozitivní formy chronické hepatitidy B pokračujeme minimálně do dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe a ještě nejméně 6 měsíců poté, a u HBeAg negativní chronické hepatitidy B do vymizení HBsAg. Po vysazení antivirové léčby dochází často k relapsu onemocnění, i když v době léčby není HBV DNA v séru opakovaně prokazatelná ani vysoce senzitivní polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) v reálném čase. U cirhotiků je nutná v naprosté většině případů celoživotní léčba (5).

### Léčba virové hepatitidy C

Virová hepatitida C je rozpoznána v akutním stadiu jen zřídka. Symptomatická léčba akutní hepatitidy C se nijak neliší od léčby jiných akutních virových hepatitid a je popsána v kapitole o akutní hepatidě B. V literatuře je řada informací o významu antivirové léčby (konvenčním IFN nebo PEG-IFN alfa v monoterapii či v kombinaci s ribavirinem) pro zábranu přechodu akutní infekce HCV do chronicity. Základním problémem interpretace výsledků většinou malých klinických studií je nejednotnost v definování akutní hepatitidy C. Někteří autoři si všímají jen aktivity ALT a jako akutní hepatitidu C berou onemocnění s ALT vyšším než pětinašobek, desetinásobek či dvacetinásobek horní hranice normy. Přesnější je posuzování objevení protilátek anti-HCV či ribonukleové kyseliny viru (HCV RNA) v séru během sledovaného období. To je v praxi možné jen u osob patřících vzhledem k infekci HCV do rizikových skupin obyvatelstva (injekční uživatelé drog, příjemci infikovaných krevních derivátů apod.). Rozdílná definice akutní infekce HCV potom zásadním způsobem ovlivňuje dosažené výsledky anti-

rové léčby a znemožňuje zobecnění a jednoznačné doporučení antivirové léčby v akutním stadiu infekce HCV. Přesto je pravděpodobné, že antivirová léčba významně snižuje pravděpodobnost přechodu do chronicity. Výsledky léčby jsou nejlepší, dosažení setrvalé virologické odpovědi až v 90 % případů, pokud byla léčba zahájena během prvních 12 týdnů po předpokládaném začátku akutní hepatitidy C. Pokud se léčba zahájí až po 20 týdnech, jsou výsledky léčby naopak výrazně horší (8). Je jasné, že mezi úspěšně léčené v rámci dřívějšího zahájení léčby patří i zhruba polovina pacientů, u kterých by infekce HCV nepřešla do chronicity ani bez léčby. Studie s léčbou akutní hepatitidy C se totiž týkají především injekčních uživatelů drog, u kterých je vzhledem k nízkému věku a malé infekční dávce viru pravděpodobnost přechodu do chronicity jen 40–50 %.

Standardem léčby chronické hepatitidy C je kombinace PEG-IFN a ribavirinu. 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. Trvale normální aktivita ALT však není kontraindikací protivirové léčby.

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 (9, 10).

Cílem terapie je zabránit rozvoji komplikací HCV infekce, což je podmíněno dosažením eradikace infekce HCV. Za důkaz eradikace infekce se bere dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR), definované jako negativní sérová HCV RNA metodou PCR se standardním detekčním limitem (50 IU/ml) ve 24. týdnů po skončení terapie.

Podle v současnosti platných doporučení (9, 10) by měl být každý pacient léčen PEG-IFN a ribavirinem 12 týdnů, pokud se u něj neobjeví závažné nežádoucí účinky léčby nebo se sám nerozhodne léčbu ukončit. Potom se stanoví sérová hladina HCV RNA kvantitativně a porovná se s hladinou HCV RNA před započtením léčby. Pokud dojde za 12 týdnů léčby k poklesu virémie nejméně o 2 dekadické logaritmy, což představuje ve skutečnosti redukci virové nálože o minimálně 99 %, doporučuje se pokračovat v léčbě

do celkových 24 (při infekci genotypy 2 nebo 3) nebo 48 týdnů (při infekci genotypy 1 nebo 4). Pokud se nedosáhne tohoto cíle, označovaného jako časná virologická odpověď (EVR), nemá smysl v léčbě pokračovat, protože vyhlídky na dosažení SVR jsou u tohoto pacienta jen minimální (do 3 %). Naopak pacient, u kterého došlo k EVR, má velkou pravděpodobnost, že dosáhne i SVR (až 75–80 %) (11–12).

Podle výsledků klinických studií publikovaných v posledních 2 letech je účelné rozlišovat parciální časnou virologickou odpověď (pEVR), definovanou jako HCV RNA v séru vyšší než 50 IU/ml ve 4. i ve 12. týdnu terapie, ale s poklesem o minimálně 2 dekadické logaritmy ve 12. týdnu léčby oproti výchozím hodnotám, a úplnou časnou virologickou odpověď (cEVR), při které je hladina HCV RNA v séru ve 4. týdnu vyšší než 50 IU/ml a negativní ve 12. týdnu léčby. Dosažení pEVR či cEVR, stejně jako rychlé virologické odpovědi (RVR), definované jako HCV RNA v séru nižší než 50 IU/ml ve 4. týdnu terapie, má význam pro stanovení délky léčby, která je optimální pro dosažení SVR. O zkrácení terapie na 24 týdnů je možno uvažovat u pacientů s genotypem 1, kteří mají velmi nízkou výchozí virémii (dle výsledků klinických studií  $\leq 600\,000$  IU/ml) a kteří dosáhnou RVR. Naopak o prodloužení terapie na 72 týdnů je možno uvažovat u pacientů s genotypem 1, kteří patří do skupiny tzv. pomalých responderů (slow responders), tj. osob, které dosáhnou pEVR ve 12. týdnu léčby a ve 24. týdnu je u nich HCV RNA v séru negativní (9).

Během uplynulého desetiletí vzrostla úspěšnost léčby osob s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených antivirovými preparáty (naivních), měřená dosažením SVR, z původních 5 % na současných 50–60 % u nemocných infikovaných typem 1 viru a 80–85 % u pacientů nakažených typy 2 nebo 3.

V literatuře je opakování léčby pacientů, u kterých nedošlo při předchozí léčbě PEG-IFN a ribavirinem k dosažení SVR, velmi diskutovaným tématem. Podle výsledků klinických studií může část těchto nemocných při opakované léčbě dosáhnout SVR. Před opakovanou léčbou je však nutné zvážit především následující faktory:

- a) výsledek předchozí léčby. U non-responderů na předchozí léčbu je nutno počítat s významně nižší pravděpodobností úspěchu léčby nežli u pacientů relabujících po původně úspěšné léčbě.
- b) pravděpodobnou příčinu selhání původní léčby. Skupina non-responderů je v České republice tvořena pravděpodobně z větší části pacienty se skutečnou virologickou či imunologickou rezistencí. Tito nemocní nebudou mít s velkou pravděpodobností profit ani z opakované léčby. Naopak nemocní, kteří nedostali při původní léčbě celou doporučenou dávku PEG-IFN a ribavirinu (nežádoucí účinky, špatná adherence, léč-

ba ukončená z dnešního pohledu předčasně), mohou opakovanou léčbou dosáhnout SVR poměrně často.

- c) závažnost existujícího jaterního postižení (stupeň jaterní dysfunkce). Pokud jde o nemocného s pokročilou jaterní cirhózou, musí být uvažováno o transplantaci jater a event. léčba chronické infekce HCV by měla být vedena v transplantačních centrech.
- d) spolupráci a motivaci pacienta pro další léčbu
- e) epidemiologická rizika dalšího šíření infekce HCV. Z tohoto pohledu jsou rizikovi především injekční uživatelé drog.
- f) genotyp HCV a další prediktivní (pozitivní i negativní) faktory úspěšné léčby
- g) toleranci předchozí léčby. Nelze předpokládat významně jinou toleranci podávaných léků, než jaká byla při původní léčbě (12).

### Závěr

Úspěšnost léčby chronické hepatitidy C je v současnosti výrazně vyšší, než je tomu u chronické hepatitidy B. I přes stále narůstající spektrum léků účinných na infekci HBV zůstává úspěšnost léčby zhruba stejná jako začátkem 90. let minulého století, to znamená, že k sérokonverzi HBeAg/anti-HBe dochází po 1 roce léčby maximálně u třetiny léčených. Hodnocení setrvalého efektu léčby u HBeAg negativní

hepatitidy B je velmi komplikované, protože klinické studie většinou hodnotí efekt zkoumaných léků jen v době pokračující léčby a nikoliv s dostatečným odstupem od skončené léčby. Po skončení léčby se u naprosté většiny původně úspěšně léčených osob obnoví aktivní virová replikace. HBsAg vymizí jen řádově u několika málo procent léčených. Ani pacienti, u kterých byla antivirová léčba úspěšná, však nejsou zbaveni rizika reaktivace či rekurence

infekce HBV v případě imunosupresivní či cytostatické léčby. Naproti tomu léčba PEG-IFN a ribavirinem vede u většiny pacientů s chronickou infekcí HCV k trvalému útlumu virové replikace bez nebezpečí opětovného vzplanutí množení viru.

**prof. MUDr. Petr Husa, CSc.**

Klinika infekčních chorob LF MU a FN  
Jihlavská 20, 623 00 Brno  
e-mail: phusa@fnbrno.cz

### Literatura

1. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. Early virology response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645–652.
2. Ferenci P, Fried M, Schiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425–433.
3. Husa P. Virové hepatitidy. 1. vyd. Praha: Galén; 2005.
4. Husa P, Plíšek S, Šperl J, Urbánek P (koordinátoři), Galský J, Hůlek P, Kūmpel P, Němeček V, Volfová M (abecedně). Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Doporučený postup ČHS a SIL ČLS JEP. 1) Vnitř Lék 2007; 53: s. 1221–1230. 2) Klin Mikrobiol Inf Lék 2008; 14: 35–43.
5. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: Impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2006; 130: 632–638.
6. Keefe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 890–897.
7. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2007; 45: 507–539.
8. Marcellin P. Hepatitis C and hepatitis B in 2007. In: Marcellin P, editor. Management of patients with viral hepatitis. Paris: APHC 2007: 7–23.
9. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis, et al. Virologic monitoring of hepatitis B therapy in clinical trials and practice: recommendation for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008; 134: 405–415.
10. Strader DFB, Wright T, Thomas DL, Seeff L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2004; 39: 1147–1171.
11. Urbánek P. Infekce virem hepatitidy C. 1. vyd. Praha: Galén; 2004.
12. Urbánek P, Husa P, Galský J, Šperl J, (koordinátoři), Kūmpel P, Němeček V, Plíšek S, Volfová M (v abecedním pořadí). Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP. Datum vydání doporučení 18. března 2008. Dostupné na [www.ceskahepatologie.cz](http://www.ceskahepatologie.cz) a [www.infekce.cz](http://www.infekce.cz).

**NEJVĚTŠÍ A NEZÁVISLÁ SPOLEČNOST PRO MEDICÍNSKÉ VZDĚLÁVÁNÍ**

1999

2008

**ONKOLOGIE**

**DERMATOLOGIE pro praxi**

**praktické LÉKÁRENSTVÍ**

**MEDICÍNA PRO PRAXI**  
ČASOPIS PRAKTICKÝCH LÉKÁŘŮ

**KLINICKÁ FARMAKOLOGIE A FARMACIE**

**INTERVENČNÍ A AKUTNÍ KARDIOLOGIE**

**NEUROLOGIE pro praxi**

**UROLOGIE pro praxi**

**PSYCHIATRIE pro praxi**

**PEDIATRIE pro praxi**

**INTERNÍ MEDICÍNA pro praxi**

**SOLEN MEDICAL EDUCATION**

*vyrůstáme z vašich slov*

vydavatelská činnost • časopisy • kongresy