Léčba chronické virové hepatitidy u starších nemocných

MUDr. Stanislava Šimková, MUDr. Milan Zlámal
Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Sdělení prezentuje dvě pacientky ve věku nad 65 let, které byly úspěšně léčeny pro chronickou virovou hepatitidu C, infekce genotypem 1. Přes pokročilý věk, komorbidity a nežádoucí vedlejší účinky léčby pegylovaným interferonem alfa 2a, resp. 2b s ribavirinem, která byla ve zkráceném režimu, pacientky dosáhly setrvalé virologické odpovědi.

Klíčová slova: virus hepatitidy C (HCV), chronická virová hepatitida C (VHC), antivirotika, interferon (IFN), cytokiny, pegylovaný interferon (PEG-IFN), ribavirin, setrvalá virologická odpověď (SVR), polymerázová řetězová reakce (PCR), ribonukleová kyselina (RNA).

Treatment chronic virus hepatitis C two female over 65 years

The following announcement presents two female patients over 65 years old with chronic viral hepatitis C, genotype 1 infection, who were successfully treated. Despite high age, comorbidities and adverse effects of the treatment that was carried out in the shortened regime/pegylated interferon alfa 2a or 2b and ribavirin/, and patients achieved sustained virological response.

Key words: hepatitis C virus (HCV), chronic hepatitis C (VHC), antivirotic drugs, interferon (IFN), cytokines, pegylated interferon alpha (PEG-IFN), ribavirin, sustained virological response (SVR), polymerase chain reaction (PCR), ribonucleic acid (RNA).

Interní Med. 2011; 13(2): 82–84

Epidemiologie

Chronická infekce virem hepatitidy C (HCV) je v populaci celosvětově odhadována na 3 %. V rozvinutých zemích světa se většina nemocných infikovala (HCV) v 70. a 80. letech (transfuze, hemodialýzy), tento virus je zodpovědný za 70 % chronických hepatitid, 40 % jaterních cirhóz a 60 % hepatocelulárních karcinomů. Předpoklad kulminace pandemie virové hepatitidy C (VHC) je rok 2018. V naší populaci je prevalence infekce HCV nízká – okolo 0,2 %. Inkubační doba VHC je v rozmezí 15–180 dní. Přenos tohoto viru se odehrává parenterální cestou. Rizikové skupiny jsou narkomani, lidé po transfuzích, hemodialýzách, po tetováních nebo piercingu v rizikových salonech a podobně. Do roku 1992 se neprováděly rutinní testy před dárcovstvím krve, spousta pacientů byla infikována touto cestou, a to nejen virem hepatitidy typu C.

Obraz infekce

Chronická infekce HCV probíhá asymptomaticky, často se na ni přijde až při rozvoji cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu. Dříve je infekce odhalena např. při preventivním nebo předoperačním vyšetření.

Akutní VHC probíhá mírně a často asymptomaticky, ikterická forma akutní VHC je méně častá – maximálně ve 20 %.

Léčba a prognóza léčby

Léčba chronické VHC kromě dietních a režimových opatření spočívá v kombinaci pegylovaného interferonu alfa (PEG-IFN), který působí dlouhodobě, s antivirotikem ribavirinem. V klinické praxi jsou používány dva druhy pegylovaných interferonů – alfa 2a a alfa 2b. Interferon (IFN) alfa je cytokin, který působí imunomodulačně a antivirově (potlačuje virovou replikaci přímo a také imunomodulací). Pegylovaný interferon (PEG-IFN) alfa 2a je látka přímo aktivní, připravená k aplikaci (nemusí se ředit). V tomto preparátu je použit rozvětvený polyetylenglykol navázaný na IFN alfa 2a. Tato molekula je „velká" a „odolná", proto těžce proniká mimo cévy, má tedy malý distribuční prostor a dostává se do dobře prokrvených orgánů – jater. PEG-IFN alfa 2b je prodrug IFN alfa 2b. V tomto preparátu je použit lineární polyetylenglykol, který je vázán lehce rozrušitelnou vazbou (před aplikací se proto musí naředit a nelze jej naředěný skladovat). Oba se aplikují jednou týdně subkutánně. Léčba standardně dle doporučených postupů probíhá kombinací PEG -IFN s ribavirinem – antivirotikem, které se podává perorálně denně. Ribavirin je analog guaninu. Podává se rozděleně dvakrát denně a dávka závisí na váze pacienta (1000 mg při váze do 74 kg, nebo 1200 mg při váze nad 75 kg). Délka léčby závisí na genotypu viru. Pro genotyp 2, 3 je doporučená délka léčby 24 týdnů, pro genotyp 1 a 4 je to délka 48 týdnů.

Úspěch léčby závisí na řadě faktorů, jako je věk, pohlaví, hmotnost pacienta, genotyp viru, vstupní virová nálož ap. Podle studií, které hodnotily tyto faktory, mají větší šanci na úspěch léčby ženy přiměřené hmotnosti (ne obézní), s genotypem viru 2, 3 – s nízkou vstupní virémií a s menšími histologickými změnami prokázanými jaterní biopsií. Kritériem úspěšné terapie je SVR – setrvalá virologická odpověď, která znamená nedetekovatelnou sérovou HCV RNA za 24 týdnů po skončení léčby. V ČR převládá genotyp viru 1, a to v 80–90 % případů. Pro předpoklad dosažení SVR má význam monitorace hladiny HCV RNA ve 12. týdnu léčby (měla by nejméně o 2 dekadické logaritmy poklesnout ve srovnání s počáteční hladinou – to znamená redukci virové nálože o 99 %).

Pacienty dělíme do tří skupin podle toho, zda již byli nebo nebyli léčeni.

1. doposud neléčeni – tzv. naivní
2. kteří byli léčeni, ale došlo k relapsu – tzv. relabující
3. u kterých po předchozí léčbě nedošlo ani přechodně k vymizení HCV RNA – tzv. non respondeři

Další možností je transplantace jater. Ta přichází v úvahu při jaterním selhání, cirhóze jater, nebo hepatocelulárním karcinomu dle jeho stadia. Léčba akutní VHC je symptomatická (klidový režim, dieta, hepatoprotektiva).

Nežádoucí účinky léčby

Nežádoucí účinky léčby pegylovaným interferonem jsou klinické i laboratorní – flu like syndrom, nechutenství, hubnutí, zvýšené padání vlasů, psychické potíže, manifestace autoimunitních onemocnění, tyreopatie, leukopenie, trombocy-

topenie, elevace kreatininu, hemolytická anemie. Jejich projev je u každého pacienta individuální a podle intenzity často ovlivňuje délku léčby.

Kazuistika

Pacientky, ženy pokročilejšího věku, které onemocněly chronickou VHC, podstoupily opakovaně invazivní injekční nebo infuzní výkony. První pacientka byla opakovaně léčena infuzemi pro vertebrogenní obtíže. Druhá z pacientek byla na sérii akupunktury v nejmenované ambulanci krajského města (později bylo zjištěno, že několik dalších klientů, kteří podstoupili akupunkturu ve stejném zařízení, onemocnělo také VHC). Jiné rizikové faktory u těchto dvou žen nebyly zjištěny, je tedy velmi pravděpodobné, že se nakazily touto iatrogenní cestou.

U prezentovaných pacientek byla infekce asymptomatická, u první ženy byla odhalena při dispenzarizaci pro hepatální lézi, která byla hodnocena jako suspektní autoimunitní, u druhé ženy byla infekce odhalena při plánovaném předoperačním vyšetření.

Pacientka 1

Narozena v roce 1928. V mládí vážněji nemocná nebyla, pracovala jako úřednice, vdaná. Pro recidivující tonzilitidy podstoupila ve 36 letech tonzilektomii, ve 49 letech měla konizaci čípku, poté 2× kyretáž, v 73 letech laparoskopickou cholecystektomii. Pro vertebrogenní algický syndrom byla ambulantně léčena na rehabilitační ambulanci polikliniky, kde byla v letech 2000 a 2001 opakovaně podávána infuzní terapie. Jiné rizikové faktory nebyly zjištěny.

V červnu 2001 byla pro hepatální lézi zjištěnou při preventivní prohlídce hospitalizována na interním oddělení. Byly vyloučeny virové hepatitidy, pro pozitivitu antinukleárních protilátek (ANA) bylo vysloveno podezření na autoimunitní hepatitidu. Z tohoto důvodu byla dispenzarizována a na jaře roku 2002 (v 74 letech věku pacientky) byla poprvé zjištěna pozitivita protilátek anti-HCV. HCV RNA v séru metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) byla také pozitivní (virová nálož stanovena na $5{,}1\times10^6$ mezinárodní jednotky na litr (IU/l). Pacientka byla dispenzarizována na našem pracovišti, léčbu delší dobu odmítala.

V roce 2003 bylo pro vertebrogenní obtíže provedeno radiodiagnostické vyšetření – computerová tomografie (CT) břicha a hrudníku s nálezem abdominální adenomegalie, další vyšetření vedla k diagnóze non Hodgkinského lymfomu (NHL). Pacientka byla poté v péči hematologie a podstoupila sérii chemoterapií a později také biologickou léčbu.

Počátkem roku 2004 byla hospitalizována na hematologii pro výraznou elevaci aminotransferáz a bilirubinu. Tato hepatální léze byla hodnocena jako toxická hepatopatie při léčbě lymfomu. Hodnota alaninaminotransferázy (ALT) byla 7,5 µkat/l, bilirubinu 120 µmol/l, gammaglutamyltransferázy (GMT) 39 µkat/l a alkalické fosfatázy (ALP) 5,3 µkat/l. Z těchto důvodů byla léčba non Hodgkinského lymfomu ukončena. Po celou dobu léčby NHL byla zvažována i antivirová terapie VHC.

V červenci roku 2004 byl počet kopií HCV RNA v séru stanoven na 168 000 IU/ml, genotyp 1b, na léčbu naléhal i ošetřující hematoonkolog pacientky. Pacientka váhala se započetím léčby, ale nakonec se rozhodla ji podstoupit. Počátkem roku 2005 byla zahájena (ve věku 77 let) terapie chronické VHC kombinací PEG-IFN alfa 2a a ribavirinu. Necílená jaterní biopsie nebyla provedena (pacientka ji odmítla).

Po zahájení terapie pacientka trpěla nechutenstvím, ubyla na váze, počínaly projevy deprese. Bylo nutno opakovaně pacientku hospitalizovat a parenterálně rehydratovat. Ve 12. týdnu terapie byla léčba pro její nesnášenlivost ukončena.

V roce 2009 došlo k relapsu non Hodgkinského lymfomu. V současné době pacientka podstupuje biologickou léčbu, je dispenzarizována, testy HCV RNA jsou negativní a hodnoty aminotransferáz jsou v mezích normy.

Pacientka 2

Narozena v roce 1938, v mládí prodělala běžné dětské choroby, pracovala jako vědecká pracovnice. Od 31 let byla dispenzarizována pro demyelinizační onemocnění, kterému předcházela virová meningoencefalitida. Ve 43 letech podstoupila laparotomickou cholecystektomii, v 54 letech konizaci čípku, jinak vážněji nemocná nebyla. V 59 letech měla opakovaně série akupunktury. Později bylo zjištěno, že několik dalších osob, které také absolvovaly akupunkturu ve stejném zařízení, onemocnělo rovněž VHC. Cesta přenosu byla tedy s největší pravděpodobností tato.

Ve věku 60 let byla plánována ortopedická operace – korekce prstu nohy – a v rámci předoperačního vyšetření byla zjištěna pozitivita protilátek anti-HCV. Pacientka byla odeslána na naše pracoviště. HCV RNA v séru byla pozitivní. Navrhovanou léčbu pacientka odkládala, postupně se „odhodlávala".

V 69 letech byla zahájena antivirová terapie PEG-IFN alfa 2b v kombinaci s ribavirinem. Před léčbou byla HCV RNA metodou PCR stanovena na $1{,}4\times10^6$ IU/l, genotyp 1. U pacientky byla provedena necílená jaterní biopsie s nálezem steatózy a s minimálními projevy zánětlivé aktivity, bez fibrózy – grade II. stage 0.

Po zahájení terapie si pacientka stěžovala na nechutenství, také ubývala na váze a byla depresivně laděna. Došlo také ke zhoršení potíží týkajících se demyelinizačního onemocnění.

Pro uvedené nežádoucí účinky byla léčba ukončena předčasně po 24 týdnech. Po jejím ukončení se pacientka postupem času cítila opět dobře, hmotnostní úbytek vyrovnala.

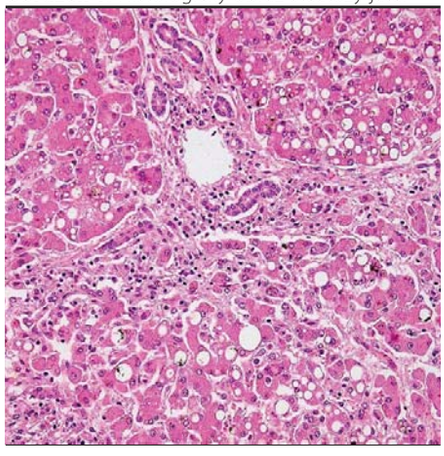
Tabulka 1. Hodnoty aminotransferáz (ALT, aspartátaminotransferáza – AST) a virová nálož (HCV RNA v séru) pacientky 1

	Před léčbou	2. týden léčby	4. týden léčby	12. týden *Konec léčby*
AST µk/l	4,46	0,71	1,01	0,51
ALT µk/l	5,07	0,58	0,48	0,32
PCR HCV IU/l	$5{,}1\times10^6$			Negat.

Tabulka 2. Hodnoty jaterních aminotransferáz (AST, ALT) a virová nálož HCV RNA (v séru) pacientky 2

	Před léčbou	2. týden léčby	4. týden léčby	12. týden léčby	24. týden *Konec léčby*
AST µk/l	0,88	0,53	0,49	0,63	0,68
ALT µk/l	0,42	0,23	0,14	0,14	0,14
PCR HCV IU/l	$1{,}4\times10^6$	$1{,}6\times10^3$		Negat.	Negat.

Obrázek 1. Histologický obraz steatózy jater



Doposud je pacientka dispenzarizována, testy HCV RNA metodou PCR jsou negativní a hodnoty jaterních aminotransferáz jsou v normě.

Prezentované pacientky, ženy ve věku nad 65 let, byly přiměřeného habitu, genotyp viru hepatitidy C byl 1 a obě ženy měly vysokou virovou nálož ve vyšetření počtu kopií HCV RNA metodou PCR. Léčba byla dle platného doporučení zahájena kombinací PEG-IFN alfa 2a, resp. 2b s antivirotikem ribavirinem. V době zahájení léčby bylo nutné cestou revizního lékaře schválení terapie zdravotní pojišťovnou. Ženy měly také řadu přidružených chorob. První pacientce byl diagnostikován non Hodgkinský lymfom (NHL) a léčba chronické VHC nebyla započata ihned po její diagnóze, jelikož pacientka dlouho váhala, a to i přesto, že ze strany hematoonkologa byla snaha o brzké zahájení léčby. Pacientka nepodstoupila jaterní biopsii. Léčba byla zahájena po 3 letech, celkově trvala 12 týdnů a byla ukončena pro její intoleranci. I přesto ale pacientka dosáhla setrvalé virové odpovědi (SVR). Druhá žena jaterní biopsii podstoupila, byla pozitivně motivována, velmi aktivní a vitální. K léčbě se pozitivně postavil také její ošetřující neurolog, u kterého byla v péči pro demyelinizační onemocnění. Pro intoleranci léčby byla léčena jen 24 týdnů a také dosáhla SVR (HCV RNA ve 12. týdnu byla negativní).

Závěr

Naše sdělení prezentuje dvě pacientky ve věku nad 65 let, které byly úspěšně léčeny pro chronickou virovou hepatitidu C, infekce genotypem 1. Přes pokročilý věk, komorbidity a nežádoucí vedlejší účinky léčby, která byla ve zkráceném režimu, pacientky dosáhly setrvalé virologické odpovědi. Na úspěšnosti léčby se jistě podílela jejich nízká tělesná hmotnost a velkou váhu sehrála histologie jaterní tkáně, kde nebyla prokázána fibróza u druhé pacientky (u pacientky č. 1 se toto můžeme jen domnívat). Nevýhodou byla vysoká virémie na počátku léčby. V současnosti platná doporučení k léčbě chronické VHC nestanovují horní hranici věku, do kterého může být pacient zařazen do terapeutického programu, pouze obecně doporučují zařazení pacienta mimo jiné s ohledem k věku.

Mimo předpokládanou horší odpověď na léčbu je dalším handicapem u starých lidí výrazně horší snášenlivost této léčby. V praxi jsou proto většinou do antivirové léčby zařazovány osoby přibližně do 65 let věku s přihlédnutím k jejich biologické kondici, komorbiditám a též k jejich motivaci. U obou našich pacientek byla při rozhodování o zahájení léčby brána v úvahu hlavně jejich vysoká vitalita, pozitivní motivace a předpoklad efektu léčby VHC též na jejich přidružená onemocnění.

Literatura

1. Beneš J, a kol. Infekční lékařství. Praha, Galén 2010, 651 s.
2. Husa P. Chronické virové hepatitidy v ordinaci praktického lékaře: spolupráce praktika a hepatologa. Praha: Triton, 2002. 29 stran.
3. Plíšek S, a kol. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390–3 Chronické virové hepatitidy. Dostupné na: http://www.cls.cz/dokumenty2/postupy/t235.rtf.

Článek přijat redakcí: 30. 11. 2010
Článek přijat k publikaci: 10. 1. 2011

MUDr. Stanislava Šimková
Infekční oddělení FTN
Vídeňská 800, 140 59 Praha 4
stanislava.simkova@ftn.cz