

NOVÉ MOŽNOSTI TERAPIE CHRONICKÝCH VIROVÝCH HEPATITID

MUDr. Petr Urbánek, CSc.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Chronické virové infekce jater představují v současné době jeden z největších celosvětových zdravotních problémů. Tato skutečnost je dána jednak velkým počtem osob, které jsou virem nakaženy, jednak skutečností, že v řadě případů v důsledku chronických virových infekcí jater dochází k rozvoji jaterní cirhózy, případně primární rakoviny jater. Péče o nemocné v těchto pokročilých stádiích jaterního onemocnění je přitom finančně velmi náročná. Další nepřímé náklady vznikají i vyřazením nemocných osob z pracovního procesu.

V současné době je odhadováno, že ve Spojených státech je chronicky infikováno virem hepatitidy B (HBV) kolem 2 mil. osob, virem hepatitidy C (HCV) potom 3 mil. osob. Ve světě je přitom celkem infikováno virem hepatitidy B kolem 350 mil. lidí (z toho 75 % žije v Asii). HCV infekce je prokazatelná u asi 200 mil. lidí. Takováto epidemiologická data jsou jistě alarmující.

Vzhledem k uvedeným skutečnostem není divu, že problematika virových hepatitid patří mezi nejdynamičtější se rozvíjející oblasti hepatologie. V posledních 10 letech jsme svědky nebývalé rychlého pokroku na poli diagnostiky, terapie ale i prevence virových hepatitid. V důsledku nových poznatků došlo k významnému poklesu incidence potransfuzních hepatitid. Dramaticky se zvýšila i úspěšnost léčby chronických virových hepatitid. Nejvýznamnější skutečností ale asi je to, že se podařilo pomocí technologií genetického inženýrství vyrobit velmi účinné a bezpečné očkovací látky, jejichž pomocí se lze účinně bránit šíření virové hepatitidy A i B.

V následujícím přehledu se budeme věnovat nejnovějším terapeutickým možnostem chronické infekce HBV a HCV.

Klíčová slova: chronická hepatitida B, chronická hepatitida C, lamivudin, interferon-alfa, ribavirin.

NOVEL THERAPEUTIC MODALITIES OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Chronic viral infection of the liver now represents one of the principal health problems worldwide. This statement is based upon the large number of infected people and the evidence of many cases of liver cirrhosis or possibly primary liver cancer which developed as a direct consequence of a chronic viral infection. The management of patients in the advanced stages of liver disease is a great financial burden. Further indirect costs arise from the inability of these people to continue working. Data reveal that in the USA approximately 2 million people are chronically infected by the Hepatitis B virus (HBV) and 3 million by the Hepatitis C virus (HCV). Chronic hepatitis B affects 350 million people worldwide, 75% of whom live in Asia. A Hepatitis C virus infection has been detected in about 200 million people. These epidemiological data are obviously alarming.

With regard to these presented facts, it is of no surprise that the field of viral hepatitis belongs to the most dynamically developing areas of study in hepatology. During the last decade we have been witnessing unusually rapid advances in the diagnosis, therapy and prevention of viral hepatitis. As a result of the latest knowledge a significant decline in post-transfusion hepatitis has now been observed. Successful rates in the treatment of viral hepatitis have been rising dramatically. Very efficient and safe vaccines are now available which have been made by the recombinant techniques of genetic engineering and which have had a profound impact on the cessation of the spread of viral hepatitis A and B. In the following review we present the latest therapeutic modalities in the management of chronic infections by HBV and HCV.

Key words: chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, lamivudine, interferon alfa, ribavirine.

Chronická infekce virem hepatitidy B

Vzhledem ke komplikovanému replikačnímu cyklu viru, několika možnostem interakce virus-hostitel a některým nejednotnostem v nomenklatuře připomeneme na úvod základní pojmy a sérologické nálezy, bez nichž se při rozboru terapeutických možností nelze obejít.

Akutní infekce – virus je z organismu eliminován během 6 měsíců od vzniku infekce.

Chronická infekce – virus je v organismu přítomen po dobu delší nežli 6 měsíců

- jaterní postižení charakteru chronické hepatitidy až jaterní cirhózy

Terapeutické možnosti

V současné době jsou dostupné dva preparáty vhodné k terapii chronické HBV infekce. Jde o *interferon-alfa (IFN)* a virostatikum *lamivudin (LAM)*. Vzhledem k dlouhodobým zkušenostem s interferonem se této možnosti terapie chronické HBV infekce věnovat nebudeme, zmíníme se naopak podrobně o lamivudinu a potom o kombinaci IFN + LAM.

Lamivudin

LAM je analog deoxycytidinu. LAM inhibuje aktivitu virové RNA dependentní DNA polymerázy (reverzní transkriptázy), což je enzym mající klíčovou roli v replikačním procesu HBV. Mechanismem jeho účinku je te-

Indikace zahájení terapie

- chronická infekce HBV
- replikační fáze infekce HBV (tabulka 1)
- imunoeliminace doprovázená biochemickou aktivitou (vyšší ALT)

Tabulka 1. Význam sérologických a molekulárně genetických nálezů u chronické HBV infekce

Fáze infekce	HBsAg	anti-HBs	HBeAg	anti-HBe	IgG HBc	anti-IgM HBc	anti-HBV-DNA
replikační	+	–	+	–	+	+/-	+
latentní	+	–	–	+	+	–	– ¹
prodělaná HBV infekce	–	+	–	+	+	–	–
vakcinace	–	+	–	–	–	–	–

Pozn.: Platí pouze pro infekci „wild“ virem – nejčastější variantou v ČR. Nálezy neplatí pro virové mutace, u nichž jsou nálezy odlišné.¹ Asi u 10 % nemocných je možno prokázat tzv. reziduální replikaci. Viremie je v tomto případě minimální.

dy blokáda syntézy virové DNA (1). Jde o čistý (-) enantiomer. Touto skutečností je dána jeho vysoká specifická účinnost, neboť lidské enzymatické systémy jsou schopny interakce pouze s (+) enantiomery. Tato selektivita není naopak prokazatelná u virové DNA polymerázy (2). V důsledku této vlastnosti má LAM minimum nežádoucích účinků, respektive tyto jsou zcela srovnatelné s placebem.

Indikace podání lamivudinu

Lamivudin je možno podat u každého pacienta splňujícího základní obecná terapeutická kritéria (viz výše). Zcela jednoznačně je LAM indikován u pacientů se závažnými nežádoucími účinky při léčbě IFN (myelosuprese, tyreopatie). LAM je indikován i u pokročilé jaterní cirhózy s portální hypertenzí, s hypersplenismem. Jednoznačná indikace je i u pacientů s dekompenzací jaterní cirhózy. V těchto případech dochází po zahájení léčby k významné stabilizaci jaterních funkcí, celková prognóza je však i při dobré virologické odpovědi dána stupněm jaterní insuficience. Největší přínos LAM je právě v možnosti léčby pokročilých jaterních lézí, protože transplantace HBV DNA pozitivní jaterní cirhózy je finančně extrémně náročná záležitost vzhledem k nutnosti profylaxe relapsu HBV infekce po transplantaci. Lamivudin těmto nemocným v řadě případů život značně zlepší a prodlouží.

Průběh a účinnost léčby lamivudinem

Po zahájení monoterapie lamivudinem dochází k prudkému poklesu viremie HBV (graf 1). Rychlost poklesu je takřka nezávislá na dávce. Pokles viremie je doprovázen poklesem ALT a AST. Obojí také vede k histologickému

zlepšení. V počátcích terapie lamivudinem nelze očekávat vymizení HBeAg ani HBsAg. K sérokonverzi v HBe systému po 12–18 měsících dochází u 20 % případů, léčba je proto ve většině případů dlouhodobá. Srovnání účinnosti terapie LAM a IFN podle výchozí aktivity ALT ukazuje graf 2.

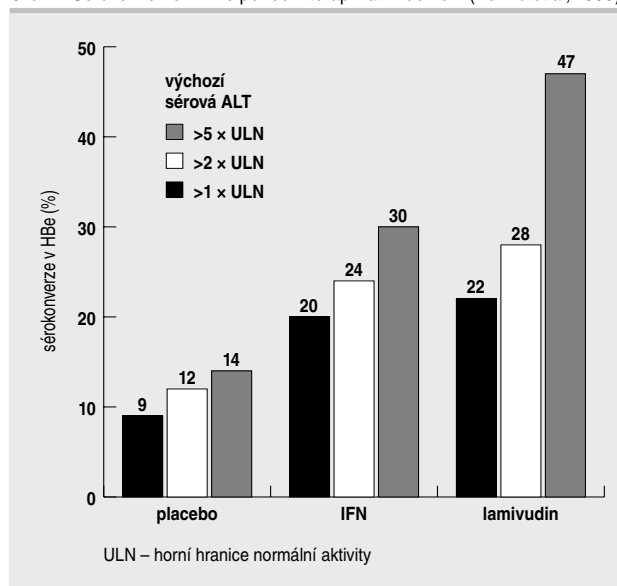
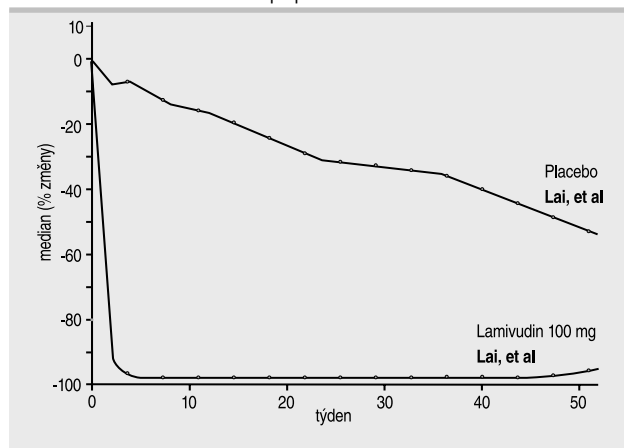
Dávkování a délka léčby LAM

LAM by v případě chronické HBV infekce měl být podáván v dávce 100 mg denně. U pacientů s renální insuficíencí je nutno dávku redukovat dle renálních funkcí. LAM je podle současných názorů nutno podávat ještě 2 měsíce po průkazu sérokonverze v HBe systému (změna pozitivit HBeAg na pozitivitu antiHBe protilátky), teprve poté je možno léčbu ukončit. Při předčasném ukončení hrozí nebezpečí „rebound hepatitidy“ (2).

Komplikace terapie lamivudinem

První komplikací, která může nastat po předčasném vysazení lamivudinu, může být tzv. rebound hepatitida. Jde vlastně o znovuvzplanutí virové replikace doprovázené značnou imunitní odezvou. Klinickým projevem může být v některých případech až jaterní selhání. Prevence spočívá pouze ve správném vedení terapie, která je ukončena v pravý okamžik.

Další komplikací léčby může být vznik tzv. YMDD mutace HBV. YMDD je sekvence aminokyselin (tyrosin, methionin, glutamát, glutamát) v určité oblasti RNA dependentní

Graf 2. Sérokonverze v HBe po roční terapii lamivudinem (Perrillo et al, 1999)**Graf 1.** Pokles sérové HBV DNA po podání lamivudinu

DNA polymerázy, která je zodpovědná za vazbu lamivudinu a tím pádem za inhibici enzymové aktivity. Dojde-li ke změně v uvedeném lokusu (např. methionin zaměněn valinem, tj. YMDD na YVDD), dojde ke změně konformace této oblasti a v důsledku toho není vazba LAM tak významná a inhibice virové replikace není úplná. Dosavadní údaje svědčí pro to, že mutovaná populace viru je replikačně insuficientní, je pravděpodobně i méně virulentní a vznik této mutace nebrání dosažení histologického zlepšení ani případné sérokonverzi v HBe systému (3, 4). Proto je i v případě vzniku YMDD mutace indikováno pokračovat v terapii LAM beze změny dále.

Kombinace IFN+LAM

Přímé srovnání účinků IFN, LAM v monoterapii a kombinace IFN + LAM ukazuje graf 3. Hodnoceno je procento dosažení sérokonverze v HBe systému ve vztahu k výchozí aktivitě ALT jako nejdůležitějšího predikčního faktoru efektu terapie. Je patrné, že nejvýhodnější se zdá kombinace pro pacienty se střední elevací ALT (2–5× vyšší proti normě). Podle některých autorů (např. Schalm, 2001) je také sérokonverze v HBe systému po kombinaci IFN + LAM nejtrvanlivější, tj. ti pacienti, kteří dosáhnou sérokonverze v HBe kombinací IFN + LAM mají nejmenší riziko relapsu aktivní replikace. Podobně je dokazováno, že sérokonverze v HBs systému je kombinací dosahováno rovněž nejčastěji a i tato sérokonverze je nejtrvanlivější (5).

Shrnutí

Z uvedeného vyplývá, že LAM představuje další velmi účinnou terapeutickou možnost chronické HBV infekce. Tabulka 2 shrnuje výhody a nevýhody IFN a LAM. LAM má proti IFN minimum nežádoucích účinků a má i příjemnější cestu aplikace nežli IFN (perorální vs. subkutánní aplikace). Proti tomu stojí skutečnost, že jeho užívání je většinou dlouhodobé, může vést ke vzniku YMDD mutace apod. Nabízí se proto otázka, který preparát je indikován v první volbě pro pacienty s dosud neléčenou chronickou HBV infekcí.

Na tuto otázku neexistuje v současné době zcela jednoznačná odpověď. Z výše uvedených důvodů jsou považová-

Tabulka 2. Výhody a nevýhody Lam a IFN

výhody Lamivudinu	nemá NÚ široké indikační spektrum perorální aplikace
nevýhody Lamivudinu	mutace YMDD dlouhodobé užívání riziko relapsu HBeAg
výhody Interferonu	kratší léčení dlouhodobá sérokonverze HBe
nevýhody Interferonu	nežádoucí účinky injekční aplikace

Tabulka 3. Srovnání základních vlastností PEG-IFN-alfa2a a PEG-IFN-alfa2b

parametr	PEG-IFN-alfa2a	PEG-IFN-alfa2b
molekulová hmotnost	40 kD	12 kD
typ molekuly PEG	rozvětvená	lineární
typ vazby	kovalentní	nekovalentní

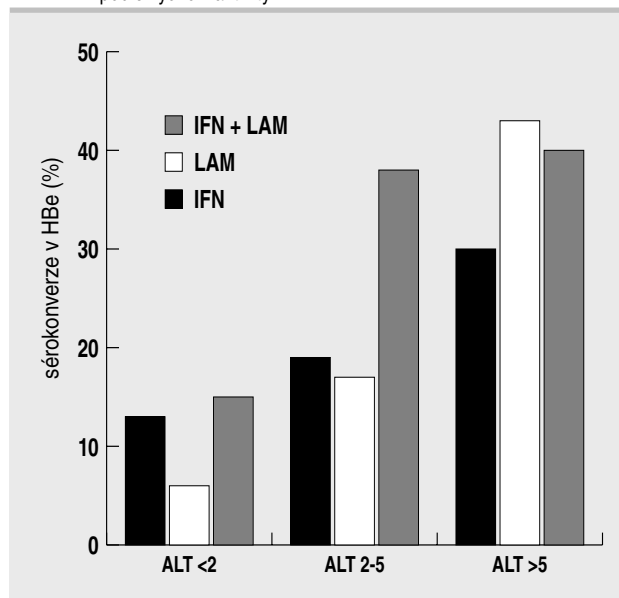
ny oba preparáty za srovnatelné, každý má své určité výhody i nevýhody. Většina světových autorů považuje za rozhodující názor pacienta. Někteří upřednostňují časově ohraničenou aplikaci IFN i s jeho nežádoucími účinky, někteří naopak dají přednost dlouhodobé perorální aplikaci LAM.

Kombinace LAM + IFN se nabízí jako logická možnost, protože velmi výhodně kombinuje různé mechanismy účinků obou preparátů. Dosavadní data zatím neumožňují definitivní zhodnocení efektu dvojkombinace. Předběžné výsledky několika studií jsou však velmi slibné a zdá se, že pro některé kategorie pacientů bude kombinace nejvýhodnější terapeutickou variantou. Většina v současnosti probíhajících studií je právě proto postavena tak, aby bylo možno přesně tyto podskupiny pacientů definovat a stanovit přesná indikační kritéria pro jednotlivé terapeutické modalit.

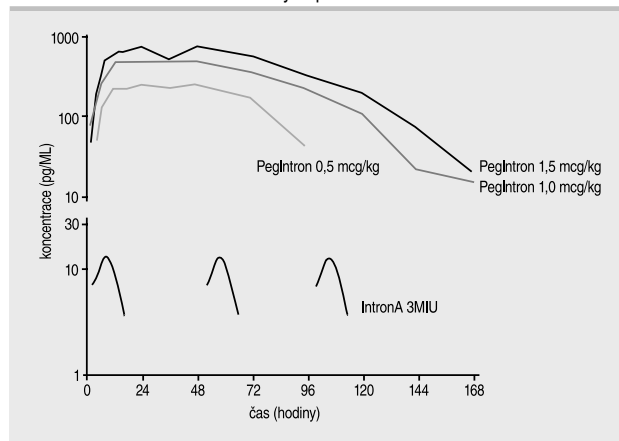
Chronická infekce virem hepatitidy C

Během několika posledních let je do terapie chronické HCV infekce zaváděno několik nových preparátů. Jedná se o tzv. *pegylované* interferony (PEG-IFN) a o *konsenzuální*

Graf 3. Srovnání úspěšnosti terapie monoterapie IFN, LAM a kombinace IFN + LAM podle výchozí aktivity ALT



Graf 4. Porovnání farmakokinetických profilů PEG Intron vs. Intron A



interferon (CIFN). Protože jde v obou případech o preparáty relativně nové, není v současné době stále definitivně jasné, jaké místo v terapii zaujmou. Nejsou dosud jednoznačně dána dávkovací schémata ani přesná indikační kritéria použití těchto nových typů interferonu. O těchto otázkách se proto v části věnované těmto novým preparátům zmíníme pouze stručně.

Žádná ze světových odborných společností zatím nedala doporučení k zařazení těchto preparátů do standardních postupů léčby HCV infekce (6). Zdá se však, že zejména tzv. *pegylované* interferony (viz níže) představují budoucnost terapie chronické hepatitidy C.

Pegylované interferony

Jde o klasické rekombinantní interferony, které jsou navázány na molekulu polyethylenglykolu. Vazba na polymer zcela dramatickým způsobem mění farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti preparátu. V současné době jsou dostupné dva preparáty:

- PEG-IFN-alfa2a (Hoffmann LaRoche)
- PEG-IFN-alfa2b (Schering-Plough).

Tabulka 3 ukazuje porovnání několika základních vlastností a parametrů obou těchto produktů. Graf 4 ukazuje nejvýznamnější změnu, tj. prodloužení biologického poločasu ve srovnání s klasickými rekombinantními interferony. Prodloužená biologická dostupnost vede k tomu, že pegylované interferony lze aplikovat pouze 1× týdně, takže jejich užití je pro pacienta snadnější a příjemnější. Další důležitá změna je v tom, že dávkování těchto interferonů je uváděno nikoli v mezinárodních jednotkách biologické aktivity, ale v mikrogramech.

Účinnost léčby

Do současné doby bylo publikováno více studií s použitím monoterapie pegylovanými IFN. Studie s použitím kombinace PEG-IFN a ribavirinu se začínají v literatuře objevovat teprve během posledního roku. Všechny dosavadní výsledky svědčí pro jejich vyšší účinnost ve smyslu dosažení setrvalé virologické odpovědi ve srovnání s jinými dosavadními postupy. Účinnější jsou také u genotypu HCV 1, který je považován za nejhůře terapeuticky ovlivnitelný (7, 8, 9). Srovnání účinností různých možností terapie chronické HCV infekce ukazují graf 5 a tabulka 4.

Konsenzuální interferon (CIFN)

Jedná se o nový typ rekombinantního interferonu. Na rozdíl od klasických IFN-alfa se však jeho molekula

Tabulka 4. Srovnání účinnosti monoterapie IFN-alfa 2a a PEG-IFN-alfa2a u obtížně léčitelných případů (Pockros J. P. EASI Praha 2001)

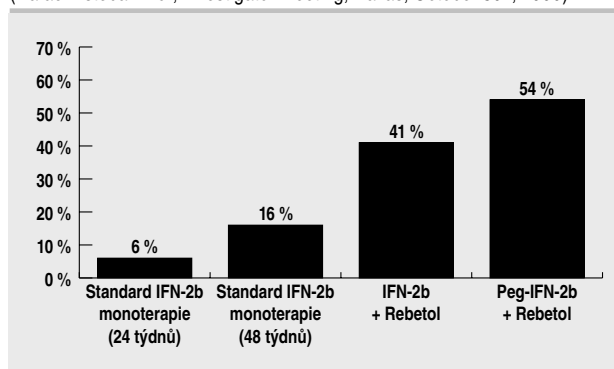
parametr	IFN-alfa-2a	PEG-IFN-alfa-2a
genotyp 1	< 10 %	28 %
genotyp 4	0 %	45 %
černoši	0 %	15 %
cirhóza	8 %	30 %
cirhóza HCV1	2 %	13 %
chron. hep HCV1	4 %	31 %

v lidském organismu přirozeně nevyskytuje. Jde o molekulu zcela novou, uměle vytvořenou. Sekvence aminokyseliny byla vytvořena na základě analýzy primární struktury všech typů IFN v organismu se vyskytujících. Na každou pozici v molekule CIFN byla zařazena ta aminokyselina, která se v dané pozici vyskytovala nejčastěji (tabulka 5). CIFN má asi 90 % homologii s interferonem-alfa a

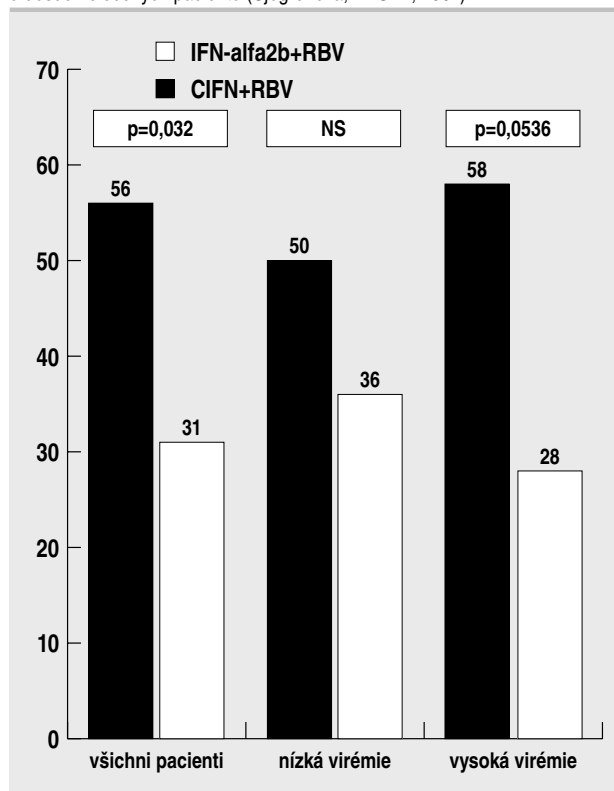
Tabulka 5. Mechanismus tvorby molekuly CIFN

IFN-α a	gly	asn	gly	phe	leu	lys	asn
IFN-α b	thr	gly	val	phe	his	lys	asn
IFN-α d	trp	asn	leu	asn	leu	glu	leu
IFN-α f	trp	phe	gly	gly	leu	lys	leu
IFN-α g	trp	asn	gly	asn	his	glu	his
IFN-α j	gln	gly	val	phe	leu	lys	asn
CIFN	trp	asn	gly	phe	leu	lys	asn

Graf 5. Srovnání různých terapeutických postupů chronické HCV infekce (Rafael Esteban Mur, Investigator meeting, Dallas, October 30th, 2000)



Graf 6. Úspěšnost terapie (% SVR) kombinací CIFN+RBV a IFN-alfa2b+RBV u dosud neléčených pacientů (Sjögrenová, AASLD, 2001).



asi 30 % homologii s IFN-beta. Na studiích *in vitro* je dosahována až 10× větší biologická účinnost (měřeno aktivitou 2'5'oligoadenylát syntetázy) ve srovnání s klasickými IFN. Většina dosud publikovaných studií prokazuje jeho poměrně dobrou účinnost u rezistentních a relabujících onemocnění po léčbě s použitím „klasických“ IFN (10). Srovnání úspěšnosti léčby kombinace CIFN + RBV a IFN-alfa2b + RBV ukazuje graf 6. Nízká viremie je viremie < 2 mil. cp/ml. Z grafu je patrné, že největším přínosem je CIFN pro pacienty s vysokou viremii. Podobných výsledků lze dosáhnout při analýze účinnosti kombinace CIFN+RBV pro jednotlivé genotypy HCV (11).

Shrnutí

V současné době jsou do léčby chronické HCV infekce zaváděny nové typy interferonů. Jde jednak o interferony *pegylované* a jednak o *konsenzuální* interferon. *Pegylované* interferony představují jakousi depotní formu interferonu. Lze je aplikovat 1x týdně. *Konsenzuální* interferon je první typ interferonu, jehož primární struktura byla vytvoře-

na uměle. *In vitro* se optimálně váže na příslušné receptory, čímž je dána jeho vyšší biologická účinnost ve srovnání s klasickými interferony.

Dosud není bohužel dostatek jasných důkazů pro to, aby se *pegylované* IFN či *konsenzuální* IFN staly preparáty první volby. Dosavadní výsledky studií s kombinací PEG-IFN + RBV svědčí pro významný nárůst úspěšnosti léčby chronické HCV infekce pro všechny podskupiny pacientů s chronickou HCV infekcí, včetně vysoké viremie u genotypu HCV 1. Výsledky studií s použitím dvojkombinace CIFN + RBV jsou nadějně zejména pro pacienty relabující po předchozí léčbě klasickými IFN.

Nelze vyloučit, že se v brzké době dočkáme publikování jasných doporučení týkajících se volby určité terapeutické kombinace pro každou z podskupin pacientů s chronickou HCV infekcí. V ČR jsou v současnosti dostupné oba preparáty *pegylovaného* IFN-alfa ve formě klinických studií pro vybrané pacienty v několika specializovaných centrech. *Konsenzuální* interferon je běžně dostupný v lékárnách, stejně jako jiné „klasické“ interferony.

Literatura

1. Allen IM, Deslauriers M, Adreus W, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Hepatology* 1998; 27: 1670-1677.
2. Jarvis B, Faulds D. Lamivudine. A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs* 1999; 58: 101-141.
3. Somera T, Suzuki Y, Arase Y, et al. Interferon therapy for flare-up of hepatitis B virus infection after emergence of lamivudine-induced YMDD motif mutant. *J Gastroenterol* 2001; 36: 133-136.
4. Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 1998; 27: 628-633.
5. Mutimer D, Dowling D, Cane P, et al.: Additive antiviral effects of lamivudine and alpha-interferon in chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2000; 5: 273-277.
6. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30: 956-961.
7. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 433-438.
8. Perry CM, Jarvis B. Peginterferon-alpha-2a (40 kD): a review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2001; 61: 2263-2288.
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.
10. Heathcote EJ, Keeffe EB, Lee SS, et al. Re-treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon. *Hepatology* 1998; 27: 1136-1143.
11. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Efficacy of consensus interferon in the treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1418-1423.