

NOVINKY V LÉČBĚ CHRONICKÝCH VIROVÝCH HEPATITID

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno

Infekce viry hepatitidy B (HBV) a hepatitidy C (HCV) patří mezi vůbec nejčastější virové infekce u lidí a představují i v současné době velmi závažný zdravotnický problém. 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. V současnosti je ve Spojených státech a řadě zemí západní Evropy schváleno pro léčbu chronické hepatitidy B celkem 6 účinných léků – pegylovaný interferon alfa-2a, konvenční interferon alfa, lamivudin, adefovir dipivoxil, entecavir a telbivudin. Pouze v Jižní Koreji je dostupný i clevudin. Standardem léčby chronické hepatitidy C je na celém světě kombinace pegylovaného interferonu alfa a ribavirinu.

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

NEWS IN TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections are among the most frequent viral infections of man and represent a major global public health problem. Hepatitis B virus- and HCV-related chronic hepatitis are the main causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma which are responsible for a high rate of mortality. End-stage HBV- and HCV-related liver diseases are the main causes of liver transplantation. Six potent drugs are already approved for treatment of chronic hepatitis B in the United States and some countries in Western Europe – pegylated interferon alfa-2a, conventional interferon alfa, lamivudine, adefovir dipivoxil, entecavir and telbivudine. Clevudine is approved only in South Korea. The standard of chronic hepatitis C is combination of pegylated interferon alfa and ribavirin globally.

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

Interní Med. 2007; 5: 217–220

Úvod

Infekce viry hepatitidy B (HBV) a hepatitidy C (HCV) patří mezi vůbec nejčastější virové infekce u lidí a představují i v současné době velmi závažný zdravotnický problém. 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. V posledních několika letech se znalosti přirozeného průběhu infekcí HBV a HCV výrazně zlepšily, a zejména se dramaticky změnila možnost léčby chronických hepatitid B a C. To platí především pro léčbu chronické infekce HBV, kde se prakticky každý rok rozšiřuje spektrum léků schválených pro léčbu této velmi závažné infekce (9).

Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v posledních 10 letech je v **tabulce 1**. Více než čtyřnásobný vzestup incidence hepatitidy A v roce 2005 oproti předchozímu roku v roce 2006 nepokračoval a počet případů hepatitidy A v tomto roce již nijak nevybočoval z trendu

posledních let. Incidence akutní hepatitidy B je v současnosti velmi vyrovnaná a ročně je hlášeno 350 až 450 případů. Vzhledem k tomu, že v současnosti onemocní hepatitidou B především mladí lidé infikovaní cestou sexuální či sdílením injekčních jehel a stříkaček, je u nich pravděpodobnost přechodu infekce HBV do chronicity velmi nízká a pohybuje se pod 5 %. Počet pacientů s chronickou hepatitidou B vzniklou v posledních zhruba 15 letech je v České republice velmi nízký. Většina pacientů je infikována HBV několik desetiletí. Překvapením je nárůst počtu nově diagnostikovaných případů infekce HCV, akutních i nově poznávaných chronických hepatitid C, v roce 2006. Ve všech rozvinutých zemích světa, včetně České republiky, se předpokládá, že počet nově diagnostikovaných infekcí HCV již dosáhl vrcholu nebo bude kulminovat kolem roku 2010 a v následujících letech již lze očekávat pokles. Pravděpodobně se tedy v České republice jedná o výsledek mediálně propagovaných vyhledávacích akcí, zaměřených na cílené pátrání po osobách s chronickou infekcí HCV, které nemají klinické projevy onemocnění. Právě ak-

tivní vyhledávání a léčba nemocných s chronickými hepatitidami B a C dříve, než se u nich onemocnění dostane do stadia jaterní cirhózy či hepatocelulárního karcinomu (HCC), je hlavním úkolem současnosti (2, 3, 5).

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) (8). Podle posledních sérologických přehledů, které proběhly v České republice v roce 2001, byla pozitivita HBsAg prokázána u 0,56 % našich občanů (10). Pokud trvá infekce HBV déle než 6 měsíců, hovoříme o chronické hepatitidě B. Dlouhodobá infekce HBV může vyvolat závažná, život ohrožující poškození jater – jaterní cirhózu a hepatocelulární karcinom. Do těchto konečných stadií infekce se během svého života dostane 15–40 % pacientů chronicky infikovaných HBV.

Žádná specifická dietní opatření nemají vliv na progresi chronické hepatitidy B do jaterní cirhózy, ale pravidelný zvýšený příjem alkoholu (> 20 gramů denně u žen a > 30 gramů denně u mužů) může být rizikovým faktorem pro vznik jaterní cirhózy (5). Zvýšená pravděpodobnost přechodu do jaterní cirhózy je i u starších lidí vzhledem k většinou dlouhé době trvání infekce HBV, při infekci genotypem C,

Tabulka 1. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 1997–2006 (dle Epidatu)

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
VH A	1195	904	933	614	325	127	114	70	322	132
VH B	564	575	636	604	457	413	370	392	361	304
VH C	273	448	634	637	798	858	846	868	840	1011
VH E	5	17	5	12	13	12	21	36	37	35

Legenda: VH = virová hepatitida

vysoké virémii (hladině HBV DNA v séru) a při koinfekci HBV s HCV, virem hepatitidy D (HDV) nebo virem lidského imunodeficitu (HIV) (14). V podmínkách České republiky má z těchto parametrů význam především dlouhá doba infekce, vysoká virémie a pravidelná konzumace alkoholu. Koinfekce s uvedenými viry není u nás častá a podle předběžných informací u nás převládá infekce genotypy A a D (7).

Rizikové faktory pro vznik HCC představují u osob chronicky infikovaných HBV pravidelná konzumace alkoholu a karcinogenů v potravě (zejména aflatoxinu), mužské pohlaví, vyšší věk, rodinný výskyt HCC, přítomnost jaterní cirhózy, obnovení pozitivivity HBeAg v séru po předchozí sérokonverzi HBeAg/anti-HBe a koinfekce s HCV (14). V posledních letech se k těmto rizikovým faktorům poněkud překvapivě řadí i kouření a naopak časté popíjení černé kávy (nejméně 6 šálků denně) představuje určitou ochranu před vznikem HCC. Ačkoliv je jaterní cirhóza významným rizikovým faktorem pro vznik HCC, 30–50 % případů primární rakoviny jater spojené s chronickou infekcí HBV vzniká v terénu bez jaterní cirhózy (1). Podle výsledků asijských studií představují přítomnost HBeAg a vysoká hladina HBV DNA v séru nezávislé rizikové faktory pro vznik jaterní cirhózy a HCC, zejména pokud vysoká replikace viru přetrvává déle než 40 let (6, 13). Rizikové faktory pro vznik HCC spojeného s chronickou infekcí HBV jsou v České republice z předchozích údajů jasné – abúzus alkoholu, mužské pohlaví, vyšší věk, přítomnost jaterní cirhózy a snad i kouření.

Léčba virové hepatitidy B

Léčba akutních virových hepatitid probíhá za hospitalizace na infekčních odděleních a klinikách, 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 je ve Spojených státech, západní Evropě a řadě dalších ekonomicky vyspělých států světa schváleno pro léčbu chronické infekce HBV 6 preparátů – pegylovaný interferon (IFN) alfa-2a, konvenční IFN alfa-2a a alfa-2b, lamivudin, adefovir dipivoxil, entecavir a telbivudin. Pouze v Jižní Koreji je komerčně dostupný clevudin. Každý z uvedených preparátů má určité výhody a nevýhody proti ostatním a je velmi pravděpodobné, že v blízké budoucnosti bude narůstat tendence k používání „léčby šitě na míru“ (tailoring therapy) každému konkrétnímu pacientovi.

Interferonové preparáty mají výhodu v časově omezené době podávání a setrvalosti dosažené suprese virové replikace. Jejich nevýhodou je poměrně vysoká frekvence nežádoucích účinků léčby, nemožnost léčit pacienty s pokročilou jaterní cirhózou a některými dalšími kontraindikacemi, relativně vysoká cena a nutnost parenterálního podávání. Při hodnocení ekonomičnosti léčby chronické hepatitidy B je však nutné vzít v úvahu, že léčba interferonovými preparáty trvá maximálně 1 rok a léčba ostatními léky je zpravidla na mnoho let, či dokonce na celý zbytek života, čímž se poměr nákladů na léčbu zcela zásadně změní. **Pegylovaný IFN alfa-2a** se podává jen jednou týdně podkožně a je poněkud účinnější než **konvenční IFN alfa**, který je třeba aplikovat třikrát týdně podkožně. Proto se v současnosti dává pegylovanému IFN alfa-2a přednost před konvenčním IFN alfa. Doba léčby pegylovaným IFN alfa-2a je 48 týdnů. Mechanismus účinku IFN alfa je především imunomodulační, méně výrazný je přímý antivirový efekt.

Všechny ostatní preparáty se podávají perorálně, velmi dobře se snášejí, prakticky nemají kontraindikace (lze je použít i u cirhotiků) a mají velmi výrazný přímý antivirový efekt. Není však u nich jasně stanovena doba léčby (určitě je třeba léčit déle než 1 rok, většinou celoživotně) a setrvalost odpovědi dosažené léčby bývá nižší než u IFN alfa. Jedná se nukleosidová (lamivudin, entecavir, telbivudin, clevudin) či nukleotidová analoga (adefovir dipivoxil). **Lamivudin** je z těchto léků nejlevnější, ale dlouhodobá léčba je zatížena nejvyšší frekvencí vzniku rezistentních mutant virů (kolem 20 % po 1 roce léčby, 70 % po 5 letech léčby). **Telbivudin** je poněkud dražší než lamivudin a pravděpodobnost vzniku rezistentních mutant virů během léčby je rovněž vysoká (kolem 25 %). Lamivudin ani telbivudin nejsou dle nových amerických doporučení z roku 2007 vhodné pro dlouhodobou léčbu nemocných s chronickou infekcí HBV vzhledem k vysokému riziku vzniku rezistentních mutant virů během léčby. Pro dlouhodobou léčbu se naopak hodí **adefovir dipivoxil** a **entecavir**, u kterých je potenciál pro tvorbu a selekci rezistentních mutant HBV výrazně potlačen. Během prvního roku léčby adefovirem dipivoxilem se rezistentní mutanty HBV neobjevují a po 5 letech léčby má 29 % léčených prokazatelnou genotypovou rezistenci (mutaci v HBV genomu, která může způsobit rezistenci), ale jen 16 % má současně významný vzestup sérové HBV DNA (virologická rezistence) a jen 11 % léčených má i vzestup aktivity alaninaminotransferázy (ALT) v séru (biochemický breakthrough). Ještě lepších výsledků v tomto ohledu je dosaženo při léčbě entecavirem, kdy během prvních dvou let léčby došlo ke vzniku rezistence u méně než 1 % léčených, a to pacientů

rezistentních na lamivudin před zahájením léčby entecavirem. Tato pozitiva jsou bohužel vyvážena vysokou cenou adefoviru dipivoxilu a extrémně vysokou cenou entecaviru.

Začátkem roku 2007 byla vydána nová doporučení (guidelines) Americké asociace pro studium jaterních nemocí (AASLD) pro chronickou hepatitidu B (8), 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 HCC 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 3-6měsíčních intervalech a zahájit léčbu, pokud se jejich nález 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 pegylovaným IFN alfa, adefovirem dipivoxilem nebo entecavirem. Naopak léčba lamivudinem či telbivudinem není preferovaná vzhledem k vysoké pravděpodobnosti vzniku rezistence. V případě kontraindikací, nesnášenlivosti nebo absence účinnosti pegylovaného či konvenčního IFN alfa je na místě léčba adefovirem dipivoxilem nebo entecavirem.

U pacientů s pokročilou, fibrotizující hepatitidou a kompenzovanou jaterní cirhózou je hranice významnosti virémie snížena na 2000 IU/ml (10^4 kopií viru/ml). U těchto pacientů lze použít pro iniciační léčbu všechny preparáty kromě pegylovaného a konvenčního IFN alfa, ale opět není preferována léčba lamivudinem či telbivudinem vzhledem k časné 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.

Velmi významným problémem je náhrada léku, na který je buď HBV primárně rezistentní, nebo na který vznikla rezistence během léčby jiným preparátem. Za projev primární rezistence se bere stav, kdy během 6 měsíců léčby neklesne hladina HBV DNA v séru nejméně o 2 logaritmy oproti výchozí hodnotě. V průběhu léčby nukleosidovými či nukleotidovými analogy je nutné provádět stanovení HBV DNA v séru v intervalu 3–6 měsíců a v případě signifikantního vzestupu sérové HBV DNA (virologická rezistence) potvrdit in vitro existenci genotypové rezistence HBV. Tato vyšetření však bohužel nejsou v naší republice běžně dostupná. V případě potvrzené rezistence na lamivudin je nutné přidat adefovir dipivoxil k lamivudinu, nebo vysadit lamivudin a zahájit léčbu preparátem Truvada (kombinace emtricitabinu a tenofoviru), 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.

V České republice jsou zatím pro léčbu chronické hepatitidy dostupné pouze pegylovaný IFN alfa-2a, konvenční IFN alfa-2a a alfa-2b, lamivudin a adefovir dipivoxil. Léčba se řídí platnými doporučeními České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně z roku 2005 (4). Pro iniciační terapii je nejvhodnější pegylovaný IFN alfa-2a, použít lze i konvenční IFN alfa-2a nebo alfa-2b nebo lamivudin. V případě kontraindikací interferonových preparátů je jedinou možností iniciační terapie léčba lamivudinem. Z důvodů ekonomických je adefovir dipivoxil v České republice vyhrazen pouze pro léčbu pacientů s rezistencí na lamivudin.

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 (10). 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 zabránění přechodu akutní infekce HCV do chronicity, ale jednoznačně není zatím tato léčba doporučována. Zatím není jasné ani optimální dávkování a zejména doba podávání antivirových preparátů.

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 nekróz.
3. Většina těchto pacientů má také trvale vyšší aktivitu ALT.

U ostatních pacientů nejsou rizika léčby a její případný prospěch pro pacienta natolik jednoznač-

ná, aby u nich šlo doporučit léčbu paušálně, ale až po individuálním posouzení každého konkrétního případu (11).

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 80–85% u pacientů nakažených typy 2 nebo 3. Tohoto výborného léčebného úspěchu je dosahováno při použití kombinace pegylovaného interferonu a ribavirinu, 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 (11, 12).

Závěr

Diagnostika a léčba pacientů s chronickými hepatitidami B a C je v České republice na vysoké úrovni. 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 a C dříve, než se u nich onemocnění dostane do pokročilých stadií, kdy je již kvalita a délka jejich života výrazně ovlivněna a léčebné možnosti omezené.

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

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

Literatura

1. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 2005; 9: 191–211.
2. Husa P, Husová L. Chronické virové hepatitidy v ordinaci praktického lékaře. Spolupráce praktika a hepatologa. 1. vyd. Praha: Triton 2002: 28s.
3. Husa P, Husová L. Hepatitida C. Diagnostické možnosti praktického lékaře z pohledu infektologa. Practicus 2004; 3: 258–260.
4. 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.
5. Husa P. Virové hepatitidy v ordinaci praktického lékaře. Prakt Lék 2006; 86: 313–316.
6. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 295: 65–73.
7. Krekulová L, Řehák V, Killoran P, Zavoral M, Riley LW. Distribuce genotypů HBV v české populaci. Vnitř Lék 2004; 50: 106–111.
8. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2007; 45: 507–539.
9. Marcellin P. Hepatitis C and hepatitis B in 2007. In: Marcellin P, editor. Management of patients with viral hepatitis. Paris: APHC 2007: 7–23.
10. Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. Zprávy CEM 2003; 12: 55–61.
11. Strader DFB, Wright T, Thomas DL, Seeff L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. AASLD Practice Guideline. Hepatology 2004; 39: 1147–1171.
12. 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.
13. Yang HI, Lu SN, Liaw WY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2002; 347: 168–174.
14. Yim HJ, Lok ASF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology 2006; 43: S173–181.