

Léčba chronických virových hepatitid v roce 2009

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

V dubnu 2009 byl vydán nový český doporučený postup týkající se diagnostiky a léčby chronické hepatitidy B. Po stránce terapeutické je nejvýznamnější změnou odklon od používání léků s nejnižší účinností a největší pravděpodobností vzniku rezistence během léčby (lamivudin, telbivudin, adefovir dipivoxil). U dosud neléčených (naivních pacientů) mají v současnosti jednoznačnou přednost pegylovaný interferon alfa-2a, tenofovir a entecavir. Kombinace pegylovaného interferonu alfa a ribavirinu zůstává standardem léčby chronické infekce virem hepatitidy C. Ve snaze maximálně využít terapeutický potenciál těchto léků vzrůstá význam monitorování virové kinetiky v počátcích antivirové léčby a úprava potřebné délky léčby podle virologické odpovědi na léčbu.

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

Treatment of chronic viral hepatitises in 2009

In April 2009, a new Czech guideline was issued on diagnosing and treatment of chronic hepatitis B. Therapeutically, the most significant change is the diversion from using drugs that have the lowest efficacy and are associated with a high risk of developing resistance to them during treatment (lamivudine, telbivudine, adefovir dipivoxil). Currently, pegylated interferon alpha-2a, tenofovir, and entecavir are clearly preferred in treatment-naive patients. The combination of pegylated interferon alpha and ribavirin remains the standard treatment of chronic infection with the hepatitis C virus. Monitoring of viral kinetics at the beginning of antiviral therapy and adjusting the duration of therapy based on the virological response to treatment are of increasing significance in an attempt to maximize the therapeutic potential of these drugs.

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

Interní Med. 2009; 11(11): 504–506

Úvod

Chronické hepatitidy B a C jsou v celosvětovém měřítku nejčastějšími příčinami jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu (HCC), které jsou zatíženy významnou mortalitou. Konečná stadia infekce virem hepatitidy B (HBV) a virem hepatitidy C (HCV) jsou nejčastějšími indikacemi pro transplantaci jater. Díky lepší diagnostice a zejména neustálému zavádění nových terapeutických postupů do praxe se v posledních 15–20 letech podařilo u významné části pacientů chronicky infikovaných virem hepatitidy B (HBV) dosáhnout klinické, virologické a biochemické remise onemocnění a tím zabránit vzniku terminálních fází infekce. Úspěšnost léčby chronické infekce virem hepatitidy C (HCV) je nyní velmi vysoká a u naprosté většiny nemocných vede antivirová terapie k trvalé eradikaci virové infekce (1, 2).

Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v posledních 10 letech je uveden v tabulce 1. V roce 2009 proběhla v České republice velká epidemie virové hepatitidy A, která postihla zejména Prahu a Středočeský kraj. Počet hlášených případů hepatitidy A v tomto roce několikrát přesáhl údaje z let minulých. Od počátku 21. století je množství hlášených případů

akutní hepatitidy B 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 rozpoznaných hepatitid C v letech 2006 až 2008 jde spíše na vrub opožděného hlášení již delší dobu známých případů chronických hepatitid C než skutečnému nárůstu incidence infekce virem hepatitidy C v České republice v posledních třech letech. Počet hlášených případů hepatitidy E v České republice každý rok pozvolna narůstá. Příčinou je pravděpodobně nejen nárůst počtu infikovaných osob, ale i fakt, že se na toto onemocnění mezi lékaři více myslí a průkaz protilátek proti viru hepatitidy E (anti-HEV) se stal součástí diagnostických algoritmů zaměřených na určení příčiny akutních jaterních onemocnění.

Tabulka 1. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 1999–2008 (dle Epidatu)

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
VH A	933	614	325	127	114	70	322	132	128	1655
VH B	636	604	457	413	370	392	361	304	307	306
VH C	634	637	798	858	846	868	844	1022	980	980
VH E	5	12	13	12	21	36	37	35	43	65

Legenda: VH = virová hepatitida

Léčba chronické hepatitidy B

Léčba chronické hepatitidy B prodělala v posledních 10–15 letech zcela mimořádný vývoj. Cílem léčby je prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu prostřednictvím zábrany progresu chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vzniku HCC. Předpokladem pro dosažení tohoto cíle je trvalá suprese virové replikace spojená s redukcí histologické aktivity, což snižuje riziko vzniku cirhózy a HCC u pacientů bez jaterní cirhózy a pravděpodobně i u cirhotiků, i když na nižší úrovni. Infekce HBV nemůže být trvale eradikována vzhledem k perzistenci cirkulární kovalentně vázané deoxyribonukleové kyseliny (cccDNA) viru v jádrech infikovaných hepatocytů.

Léčba musí redukovat hladinu HBV DNA v séru na co nejnižší úroveň, ideálně pod dolní

limit citlivosti polymerázové řetězové reakce (PCR) v reálném čase (10–15 IU/ml). Ideální výsledek léčby představuje dosažení setrvalého vymizení HBsAg s/bez sérokonverze do anti-HBs. U HBeAg pozitivních pacientů se za uspokojivý výsledek léčby považuje dosažení trvalé sérokonverze HBeAg/anti-HBe. Pokud se léčbou nepodaří dosáhnout sérokonverze HBeAg/anti-HBe, považuje se během léčby nukleosidovými či nukleotidovými analogy za úspěch pokles hladiny HBV DNA v séru pod hranici detekovatelnosti metodou PCR v reálném čase nebo po skončení léčby interferonem (IFN) alfa (pegylovaným či konvenčním) setrvalý pokles HBV DNA v séru pod hranici detekovatelnosti. Dosažení těchto cílů je i známkou úspěšné léčby u pacientů s HBeAg negativní chronickou hepatitidou B (3, 4).

Pro léčbu chronické infekce HBV se používají léky uvedené v tabulce 2. Pro HBeAg pozitivní i HBeAg negativní formu chronické hepatitidy B jsou v současnosti obecně platné stejné indikace. O léčbě by mělo být uvažováno, pokud je hladina deoxyribonukleové kyseliny viru (HBV DNA) v séru > 2 000 IU/ml a/nebo aktivitou alaninamotransferázy (ALT) nad horní hranici normy a výsledek jaterní biopsie ukazuje na střední až těžký zánětlivě-nekrotický proces a/ nebo fibrózu při použití standardního skórovacího systému (Ishak, METAVIR). Při rozhodování o léčbě je nutné vzít do úvahy věk, zdravotní stav a aktuální dostupnost vhodných léků. Obecně jsou možné dvě strategie léčby chronické hepatitidy B – časově omezená a časově neomezená (dlouhodobá) léčba.

Časově omezená léčba přichází do úvahy u pacientů s nejlepšími předpoklady úspěšnosti: ALT vyšší než trojnásobek horní hranice normy, HBV DNA nižší než 2 miliony IU/ml. Pro časově omezenou léčbu lze obecně použít:

- Pegylovaný interferon (PEG-IFN) alfa-2a. Doba léčby HBeAg pozitivních i HBeAg negativních pacientů je 48 týdnů.
- Entecavir nebo tenofovir. Do úvahy přichází pouze u HBeAg pozitivních pacientů. Potřebnou dobu léčby není možné před léčbou stanovit, stejně tak nelze předem stanovit, zda bude postačovat časově omezená léčba, nebo zda bude nutná dlouhodobá, časově neomezená terapie. Závisí to na tom, zda se podaří v průběhu léčby dosáhnout sérokonverze HBeAg/anti-HBe či nikoliv. Doba léčby má pokračovat 6 měsíců, ale lépe 12 měsíců po dosažení HBeAg/anti-HBe sérokonverze. Při splnění této podmínky lze

Tabulka 2. Léky pro léčbu chronické hepatitidy B (dle Doporučeného postupu ČHS a SIL ČLS JEP z roku 2009 – 4)

Účinná látka	Obchodní název	Výrobce
pegylovaný interferon alfa-2a	PEGASYS*	Hoffmann-La Roche
interferon (konvenční) alfa-2a	ROFERON-A*	Hoffmann-La Roche
interferon (konvenční) alfa-2b	INTRONA*	Schering-Plough
lamivudin	ZEFFIX*	GlaxoSmithKline
adefovir dipivoxil	HEPSERA*	Gilead Sciences Intern.
entecavir	BARACLUDE*	Bristol-Myers Squibb
tenofovir	VIREAD*	Gilead Sciences Intern.
tenofovir a emtricitabin	TRUVADA*	Gilead Sciences Intern.
telbivudin	SEBIVO*	Novartis Pharma

očekávat trvalou sérokonverzi HBeAg/anti-HBe v 80 % případů.

Časově neomezená (dlouhodobá) léčba je indikována u následujících pacientů:

- HBeAg pozitivních, u kterých se nepodaří během léčby nukleosidovými (lamivudin, telbivudin, entecavir) či nukleotidovými (adefovir dipivoxil, tenofovir) analogy dosáhnout sérokonverze HBeAg/anti-HBe.
- u HBeAg negativních léčených nukleosidovými či nukleotidovými analogy
- u cirhotiků bez ohledu na stav HBeAg

Cílem dlouhodobé léčby je suprimovat replikaci HBV, tedy udržet HBV DNA v séru pod hranici detekovatelnosti metodou PCR v reálném čase, a tím zastavit či zpomalit progresi jaterního onemocnění.

Pro dlouhodobou léčbu lze použít entecavir nebo tenofovir, a to vzhledem k jejich vysoké účinnosti a současně vysoké genetické bariéře pro vznik rezistence, což má při dlouhodobé léčbě mimořádný význam. V současné době nejsou k dispozici informace o úspěšnosti, bezpečnosti a snášenlivosti léčby trvající déle než 5 let. Kombinovaný preparát Truvada, který obsahuje emtricitabin a tenofovir, se používá pro léčbu infekce HIV a je účinný i při chronické infekci HBV. V České republice není dosud pro léčbu chronické infekce HBV kategorizován (3, 4).

Léčba chronické hepatitidy C

Standardem léčby chronické hepatitidy C je kombinace PEG-IFN a ribavirinu. Doporučená dávka PEG-IFN alfa-2a (PEGASYS*, Hoffmann-La Roche) je 180 µg jednou týdně podkožně, u PEG-IFN alfa-2b (PEGINTRON*, Schering Plough) je to 1,5 µg/kg tělesné hmotnosti jednou týdně podkožně. Ribavirin (REBETOL*, Schering-Plough, COPEGUS*, Hoffmann-La Roche) je analogem guanozinu a má široké spektrum účinku proti

řadě DNA i RNA virů. Výhodou ribavirinu je možnost perorálního podávání. Monoterapie ribavirinem není účinná na chronickou infekci HCV, ale při kombinované terapii IFN alfa, pegylovaným nebo konvenčním, a ribavirinem se výrazně zvyšuje účinnost léčby oproti monoterapii IFN alfa. Zatím není jednoznačně stanoveno, jakým mechanismem zlepšuje ribavirin efekt IFN alfa. Nejčastěji se v literatuře hovoří o mutagenním účinku ribavirinu, díky kterému se HCV stane citlivější na IFN alfa. Možný je i imunomodulační efekt ribavirinu. Denní dávka ribavirinu je závislá na genotypu HCV a tělesné hmotnosti pacienta a pohybuje se v rozmezí 800–1400 mg denně, vždy rozděleně do dvou dávek ve dvanáctihodinových intervalech.

Podle v současnosti platných doporučení 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 započatím léčby. Pokud dojde za 12 týdnů léčby k poklesu virémie nejméně o 2 log₁₀, což představuje ve skutečnosti redukcí 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 (early virological response – EVR), nemá smysl v léčbě pokračovat, protože vyhlídky na dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR), definované jako neprokazatelná HCV RNA v séru za 24 týdnů po skončení metodou PCR v reálném čase, 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%).

Podle výsledků klinických studií je účelné rozlišovat parciální časnou virologickou odpověď (partial early virological response – pEVR),

definovanou jako HCV RNA v séru > 50 IU/ml ve 4. i ve 12. týdnu terapie, ale s poklesem o minimálně 2 $\log_{10}$ ve 12. týdnu léčby oproti výchozím hodnotám, a úplnou časovou virologickou odpověď (complete early virological response – cEVR), při které je hladina HCV RNA v séru ve 4. týdnu > 50 IU/ml a negativní ve 12. týdnu léčby. Dosažení pEVR či cEVR, stejně jako rychlé virologické odpovědi (rapid virological response – RVR), definované jako HCV RNA v séru < 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 prodloužení terapie na 72 týdnů je vhodné 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.

Kombinovanou léčbou PEG-IFN a ribavirem lze dosáhnout SVR u 50–60 % nemocných infikovaných genotypem 1 viru a 80–85 % pacientů nakažených genotypy 2 nebo 3.

V současnosti se bere za standardní postup opakování léčby (re-treatment) pacientů, u kterých nedošlo při předchozí léčbě PEG-IFN a ribavirem k dosažení SVR. Podle výsledků klinických studií může část těchto nemocných při opakované léčbě dosáhnout SVR. Lepší vyhlídky na úspěch opakované léčby jsou u pacientů relabujících po původně úspěšné léčbě (SVR v 36 %) než u non-responderů (SVR ve 4 % případů), u kterých neklesla během původní léčby virémie pod hranici detekovatelnosti metodou PCR v reálném čase (real-time PCR). Před rozhodnutím, zda pacienta znovu léčit PEG-IFN a ribavirem, je nutné zhodnotit i motivaci pacienta k nové léčbě, intenzitu a charakter nežádoucích účinků, které se vyskytly při prvotní léčbě a budou

velmi pravděpodobně i při léčbě opakované, pokročilost jaterního procesu, genotyp viru a výši virémie (lepší vyhlídka na úspěch léčby při infekci genotypy non-1 a nižší vstupní virémií) i epidemiologická rizika (nejnebezpečnější pro další šíření infekce jsou samozřejmě aktivní IUD). V každém případě je dle výsledků klinických studií během opakované léčby nezbytné dosažení úplné časné virologické odpovědi (cEVR), tedy neprokazatelné HCV RNA v séru po 12 týdnech léčby.

V rámci klinických studií různých fází je prověřována účinnost a bezpečnost specificky cílené antivirové terapie hepatitidy C (Specifically Targeted Antiviral Therapy for hepatitis C – STAT-C) jak u pacientů dosud neléčených (naivních), tak u nemocných, u kterých předchozí léčba PEG-IFN a ribavirem nevedla k trvalé eradikaci infekce HCV. V rámci STAT-C se podávají blokátory virových enzymů HCV, a to nukleosidové a nenukleosidové blokátory polymerázy a proteázy. Nejvíce zkušeností je zatím s telaprevirem, boceprevirem a látkami zatím označovanými R1626, R7128/PSI-6130, MK-7009 a BI 201335. Monoterapie blokátory virových enzymů je obecně zatížena velmi rychlým vznikem rezistence, proto se v rámci klinických studií podávají většinou v kombinacích s PEG-IFN a často i s ribavirem. Není zatím jasné, zda se některý z testovaných léků dostane do klinické praxe, ale v každém případě to bude trvat ještě řadu let.

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 u několika málo procent léčených a tento efekt léčby, který je nejbližší úplnému uzdravení z chronické hepatitidy B, lze reálně očekávat jen po léčbě PEG-IFN alfa 2a, entecavirem nebo tenofovirem. 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 ribavirem vede u většiny pacientů s chronickou infekcí HCV k trvalému útlumu virové replikace bez nebezpečí opětovného vzplanutí množení viru.

Literatura

1. Urbánek P. Infekce virem hepatitidy C. 1. vyd. Praha: Galén; 2004.
2. Husa P. Virové hepatitidy. 1. vyd. Praha: Galén; 2005.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009; 50: 227–242.
4. Husa P, Plíšek S, Šperl J, Urbánek P (koordinátoři), Galský J, Hůlek P, Kumpel P, Němeček V, Volfová M (abecedně). Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Doporučený postup ČHS a SIL ČLS JEP. Datum vydání doporučení: duben 2009. 1) Prakt Léč 2009; 89: 167–176 2) Klin Mikrobiol Inf Léč 2009; 15: 65–76.
5. Urbánek P, Husa P, Galský J, Šperl J, (koordinátoři), Kumpel 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. Čas Léč Čes 2008; 146: I–XII.

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
phusa@med.muni.cz

