

Léčba chronických virových hepatitid v roce 2011

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno

V roce 2011 dojde k zásadní změně v léčbě chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Příčinou této změny je komerční dostupnost nových antivirových léků pro terapii chronické infekce HCV – telapreviru a bocepreviru – v kombinaci s pegylovaným interferonem (PEG-IFN) alfa a ribavirinem. Schválení těchto léků lze očekávat ve Spojených státech a Evropské unii pravděpodobně v červnu 2011. Jak u pacientů dosud antivirově neléčených, naivních, tak u nemocných, u kterých klasická léčba PEG-IFN a ribavirinem nevedla k trvalé eliminaci infekce HCV, je trojkombinační léčba významně účinnější než kombinace PEG-IFN a ribavirinu.

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

Treatment of chronic viral hepatitis in 2011

In 2011, there will be a major change in the treatment of chronic infection with hepatitis C virus (HCV). The reason for this change is the commercial availability of novel antiviral drugs for the treatment of chronic HCV infection – telaprevir and boceprevir – in combination with pegylated interferon (PEG-IFN) alpha and ribavirin. These drugs are likely to be approved in the United States and the European Union in June 2011. In patients not yet treated with antiviral drugs (treatment-naïve ones) as well as in those in whom classical treatment with PEG-IFN and ribavirin failed to eliminate HCV infection permanently, the triple combination therapy is significantly more effective than the combination of PEG-IFN and ribavirin.

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

Interní Med. 2011; 13(5): 196–198

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 HBV dosáhnout klinické, virologické a biochemické remise onemocnění a tím zabránit vzniku terminálních fází infekce. Úspěšnost léčby chronické infekce 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 letech 2008–2009 došlo k výraznému nárůstu počtu hlášených případů hepatitidy A. V minulém roce již došlo k poklesu incidence tohoto onemocnění, ale přesto počet hlášených případů hepatitidy A několikrát přesáhl údaje z počátku uplynulé dekády. Od počátku 21. století je množství hlášených případů akutní hepatitidy B velmi stabilní, výkyvy jsou jen minimální a lze pozorovat trvalý trend k poklesu případů tohoto závažného onemoc-

nění. 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 těchto letech. To se potvrdilo v následujících dvou letech, kdy je již jasně patrný pokles počtu nově poznaných infekcí HCV. Naplňují se tím předpoklady i z jiných rozvinutých států Evropy a Severní Ameriky, že počet nových případů v těchto oblastech již kulminoval a nyní se budeme potýkat především s důsledky dlouhodobé infekce HCV – jaterní cirhózou a HCC, kterých bude v následujících desetiletích významně přibývat. Počet hlášených případů hepatitidy E v České republice od roku 1999 každý rok pozvolna narůstal. Příčinou byl pravděpodobně nejen nárůst počtu infikovaných osob, ale i fakt, že se na toto onemocnění

začalo mezi lékaři více myslet a průkaz protilátek proti viru hepatitidy E (anti-HEV) se stal součástí diagnostických algoritmů zaměřených na určení příčiny akutních jaterních onemocnění. V uplynulém roce byl poprvé zaznamenán pokles hlášených případů oproti roku předchozímu. Teprve v následujících letech se ukáže, zda to byl náhodný pokles, nebo začátek dlouhodobějšího trendu.

Zatímco v uplynulých 10 letech se novinky týkaly především léčby chronické hepatitidy B a u chronické hepatitidy C se jednalo především o snahu o maximální využití terapeutického potenciálu pegylovaného interferonu (PEG-IFN) alfa a ribavirinu, slibuje rok 2011 zásadní změnu v léčbě chronické infekce HCV. Příčinou této změny je komerční dostupnost nových antivirových léků pro terapii chronické infekce HCV – telapreviru a bocepreviru – v kombinaci s PEG-IFN a ribavirinem. Schválení těchto léků lze očekávat ve Spojených státech a Evropské unii pravděpo-

Tabulka 1. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 2001–2010 (dle Epidatu)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
VH A	325	127	114	70	322	132	128	1648	1104	862
VH B	457	413	370	392	361	307	307	306	247	244
VH C	798	858	846	868	844	1022	980	974	836	708
VH E	13	12	21	36	37	35	43	65	99	72

Legenda: VH = virová hepatitida

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.
telbivudin	SEBIVO*	Novartis Pharma

dobně v červnu 2011. Jak dlouho budou v České republice trvat jednání o úhradě těchto nových léků, lze zatím jen těžko odhadnout. Podobně složitá jednání budou i o indikačních kritériích pro trojkombinační léčbu. Jde zejména o to, zda bude tato léčba nejprve určena jen pacientům, u kterých klasická léčba PEG-IFN a ribavirinem nevedla k trvalé eliminaci infekce HCV, nebo bude dostupná i pro dosud neléčené, naivní pacienty. U pacientů z obou uvedených skupin je sice trojkombinační léčba významně účinnější než kombinace PEG-IFN a ribavirinu, ale zásadní roli v rozhodovacím procesu bude hrát nárůst ekonomické náročnosti nové léčby oproti stávající.

Léčba chronické hepatitidy B

Cílem léčby chronické infekce HBV je prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu prostřednictvím zábrany progresi 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 nejnížší 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 bere 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 známkou úspěšné léčby i u pacientů s HBeAg negativní chronickou hepatitidou B (3, 4).

I když je pro léčbu chronické infekce HBV schváleno 8 preparátů (PEG-IFN alfa-2a, konvenční IFN alfa-2a a alfa-2b, lamivudin, adefovir dipivoxil, telbivudin, entecavir a tenofovir – tabulka 2), pro moderní a vysoce efektivní léčbu jsou vhodné pouze PEG-IFN alfa-2a, entecavir a tenofovir.

Časově omezená léčba PEG-IFN alfa-2a přichází do úvahy u pacientů s nejlepšími předpoklady úspěšnosti: aktivitou alaninaminotransferázy (ALT) vyšší než trojnásobek horní hranice normy a hladinou deoxyribonukleové kyseliny viru hepatitidy B (HBV DNA) nižší než 10⁷ IU/ml. Výsledky klinických studií opakovaně ukázaly, že úspěšnost léčby IFN alfa, klasickým i pegylovaným, je u nemocných infikovaných genotypy A a B ve srovnání s osobami infikovanými genotypy C a D významně vyšší. Doba léčby HBeAg pozitivních i HBeAg negativních pacientů je 48 týdnů.

Před zahájením léčby entecavirem nebo tenofovirem nelze předem stanovit, zda bude postačovat časově omezená léčba, nebo zda bude nutná dlouhodobá, časově neomezená léčba. Časově omezená léčba těmito léky přichází do úvahy pouze u HBeAg pozitivních pacientů. Doba léčby má pokračovat 6 měsíců, ale lépe 12 měsíců, po dosažení HBeAg/anti-HBe sérokonverze. Při splnění této podmínky lze očekávat trvalou sérokonverzi HBeAg/anti-HBe v 80 % případů. Tohoto cíle však není u většiny pacientů během krátkodobé léčby dosaženo, a proto je mnohem pravděpodobnější nutnost dlouhodobé léčby entecavirem nebo tenofovirem.

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 (3, 4).

V posledních několika letech se ukazuje, že velký význam pro předpovídání konečného efektu léčby má kvantitativní stanovení HBsAg v séru a monitorování hladiny HBsAg v séru během prvních 12 týdnů léčby PEG-IFN alfa a 24 týdnů léčby nukleosidovými či nukleotidovými analogy.

Léčba chronické hepatitidy C

Standardem léčby chronické hepatitidy C je v současné době stále 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 zatím ne zcela jasným mechanismem zvyšuje efekt IFN alfa. Nejčastěji se v literatuře hovoří o mutagenním účinku ribavirinu, díky kterému se HCV stane citlivější na IFN alfa, nebo o imunomodulačním účinku. Denní dávka ribavirinu je závislá na genotypu HCV a tělesné hmotnosti pacienta a pohybuje se v rozmezí 800–1400 mg denně, vždy rozdělené do dvou dávek ve dvanactihodinových intervalech.

Kombinovanou léčbou PEG-IFN a ribavirem lze dosáhnout setrvalé virologické odpovědi (SVR), definované jako neprokazatelná HCV RNA v séru za 24 týdnů po skončení léčby metodou PCR v reálném čase, u 50–60 % nemocných infikovaných genotypem 1 viru (po 48 týdnech léčby) a 80–85 % pacientů nakažených genotypy 2 nebo 3 (po 24 týdnech léčby) (5).

V rámci klinických studií různých fází je prověřována účinnost a bezpečnost specificky cíle-

Tabulka 3. Srovnání základních charakteristik telapreviru a bocepreviru

Parametr	Telaprevir (6)	Boceprevir (7)
Úvodní terapie (lead-in) PEG-IFN a RBV	ne	ano, 4 týdny
Typ PEG-IFN	2a	2b
Dávkování	3× denně, s tučným jídlem	3× denně
Délka trojkombinační léčby	8–12 týdnů, potom 12–40 týdnů PEG-IFN +RBV	4 týdny úvodní terapie PEG-IFN+RBV, potom 24–44 týdnů
Důvod pro zkrácení léčby	dosažení eRVR	dosažení RVR (4 týdny po přidání bocepreviru; 8 týdnů celkové terapie)
Možnost zkrácení terapie, %	58 (24 týdnů)	44 (28 týdnů)
SVR při trojkombinaci, %	69–75	63–66
Relaps po skončení léčby, %	9	9
Hlavní nežádoucí účinky	vyrážka, anémie, pruritus, nauzea	anémie, kovová pachuť v ústech
Legenda: PEG-IFN = pegylovaný interferon alfa RBV = ribavirin RVR = rapid virologic response = nedetekovatelná HCV RNA v séru v týdnu 4 eRVR = extended rapid virologic response = nedetekovatelná HCV RNA v séru v týdnech 4 a 12 SVR = setrvalá virologická odpověď		

né antivirové terapie hepatitidy C, dříve označované jako STAT-C (Specifically Targeted Antiviral Therapy for hepatitis C), nyní častěji jako DAAs (Direct Acting Antiviral Agents), jak u pacientů dosud neléčených (naivních), tak u nemocných, u kterých předchozí léčba PEG-IFN a ribavirinem nevedla k trvalé eradikaci infekce HCV. V rámci této léčby se podávají blokátory virových enzymů HCV, a to nukleosidové a nenukleosidové blokátory polymerázy a proteáz. Nejvíce zkušeností je zatím s telaprevirem a boceprevirem, které se stanou s velkou pravděpodobností komerčně dostupné v průběhu roku 2011.

Boceprevir je inhibitor NS3 proteázy a telaprevir inhibitor NS3/4A proteázy. Oba léky byly testovány ve studiích fáze III v kombinaci s PEG-IFN a ribavirinem u naivních i dříve neúspěšně léčených pacientů infikovaných genotypem 1 HCV. U bocepreviru se jednalo o studii SPRINT-2 s pacienty naivními a studii RESPOND-2 s non-respondery a relabujícími po standardní

léčbě PEG-IFN a ribavirinem. Telaprevir byl pro-
věřován u naivních pacientů jednak ve studii
ADVANCE, a dále ve studii ILLUMINATE, kde se
jednalo o léčbu modifikovanou podle jejího
efektu (response-guided therapy). Ve všech ci-
tovaných studiích bylo dosažení SVR ve větvích
s trojkombinační léčbou statisticky významně
častější než v kontrolní větvi, ve které byli ne-
mocní léčení standardně PEG-IFN a ribavirinem
(6, 7). Bližší informace o designu a výsledcích
výše uvedených studií lze nalézt na <http://www.clinicaloptions.com/Boston2010>.

Závěr

Úspěšnost léčby chronické hepatitidy C je
v současnosti výrazně vyšší, než je tomu u chro-
nické hepatitidy B. Zavedení telapreviru a bo-
cepreviru povede jistě k dalšímu zvýšení efektu
antivirové léčby u nemocných chronicky infiko-
vaných HCV. Naproti tomu 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 sérokon-
verzi HBeAg/anti-HBe dochází po 1 roce léčby
maximálně u třetiny léčených. Ještě horší jsou
výsledky léčby nemocných s HBeAg negativní
chronickou hepatitidou B. Po skončení léčby se
u naprosté většiny původně úspěšně léčených
osob obnoví aktivní virová replikace.

Literatura

1. Urbánek P. Infekce virem hepatitidy C. Praha: Galén; 2004.
2. Husa P. Virové hepatitidy. 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, a kol. Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Doporučený postup ČHS a SIL ČLS JEP. Datum vydání doporučení: duben 2009. 1) Prakt Lék 2009; 89: 167–176 2) Klin Mikrobiol Inf Lék 2009; 15: 65–76.
5. Urbánek P, Husa P, Galský J, a kol. 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 Lék Čes 2008; 146: I–XII.
6. Shiffman M, Berg T, Muir A, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype1 HCV treatment-naive patients, prior relapsers and prior non-responders: pooled analysis of PROVE1, PROVE2, PROVE3 and Study 107. Am J Gastroenterol 2010; 105 (Suppl 1): S102.
7. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet 2001; 376: 1224.

Článek přijat redakcí: 8. 2. 2011
Článek přijat k publikaci: 21. 2. 2011

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
phusa@med.muni.cz

