

Novinky v léčbě virových hepatitid B a C

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, Brno

Akutní hepatitida B je ve většině případů benigní onemocnění, které si nevyžaduje použití antivirové léčby. Chronickou infekci virem hepatitidy B lze léčit pegylovaným interferonem (PEG-IFN), tenofovirem nebo entecavirem. Standardem léčby chronické hepatitidy C v České republice je u naivních (dosud neléčených) pacientů infikovaných genotypem 1 a u všech pacientů infikovaných genotypy non-1 stále kombinace PEG-IFN a ribavirinu (RBV). Trojkombinační léčba – boceprevir nebo telaprevir + PEG-IFN + RBV – je v České republice schválena zatím jen pro pacienty bez trvalého efektu na iniciační duální terapii PEG-IFN a RBV.

Klíčová slova: hepatitida B, hepatitida C, pegylovaný interferon, ribavirin, boceprevir, telaprevir, tenofovir, entecavir.

Advances in the treatment of viral hepatitis B and C

Acute hepatitis B is in most cases benign disease without necessity of antiviral therapy. Chronic hepatitis B viral infection can be treated with pegylated interferon (PEG-IFN), tenofovir or entecavir. Standard of therapy in chronic hepatitis C naïve patients, infected with genotype 1, is still combination of PEG-IFN and ribavirin (RBV). Triple combination therapy – boceprevir or telaprevir + PEG-IFN + RBV is so far in the Czech Republic approved only for patients without sustained effect of initial dual PEG-IFN and RBV therapy.

Key words: hepatitis B, hepatitis C, pegylated interferon, ribavirin, boceprevir, telaprevir, tenofovir, entecavir.

Interní Med. 2013; 15(11–12): 352–354

Úvod

Virová hepatitida B je parenterálně přenosná virová hepatitida, která je jedním z nejzávažnějších zdravotnických problémů současnosti, a to především v rozvojových zemích. Odhadem se během svého života nakazí virem hepatitidy B (HBV) více než dvě miliardy osob, v současnosti je chronicky infikováno asi 350–400 milionů lidí. Největší počet z nich žije v Číně (125 milionů).

Česká republika patří mezi státy s nízkou prevalencí infekce HBV. Podle posledních sérologických přehledů z roku 2001 je virem hepatitidy B chronicky infikováno 0,56 % našich občanů. V posledních letech je u nás hlášeno 150–250 případů akutní hepatitidy B ročně, výkyvy jsou jen minimální a lze pozorovat trvalý trend k poklesu případů tohoto závažného onemocnění (tabulka 1). Je to důsledek dlouhodobé vakcinace významné části naší populace proti HBV. Nejčastěji se infekce HBV přenáší v rozvinutých zemích, včetně České republiky, sexuálním stykem a sdílením injekčních jehel a stříkaček mezi injekčními uživateli drog (IUD). V rozvojových zemích se infekce přenáší především vertikálně z matky na novorozence v průběhu porodu či kojení nebo transfuzemi krve a krevních derivátů při absenci rutinního vyšetřování dárců krve (1, 2).

V případě hepatitidy C se hlásí jak akutní hepatitidy C, tak nově diagnostikované chronické hepatitidy C. Určitý nárůst případů nově rozpoznávaných 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 letech, kdy je již jasně patrný pokles počtu nově poznávaných 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. S akutní hepatitidou C se setkáváme poměrně vzácně a na toto onemocnění musíme v současnosti myslet téměř výhradně u aktivních IUD (3).

Léčba hepatitidy B

Akutní hepatitida B je ve většině případů benigní onemocnění, které si nevyžaduje použití antivirové léčby. U 95–99 % imunokompetentních dospělých pacientů vymizí do 6 měsíců od vzniku onemocnění ze séra povrchový antigen viru hepatitidy B – HBsAg (australský antigen). Podávání virostatik je indikováno pouze v případě těžké protrahované nebo dokonce fulminantně probíhající akutní hepatitidy B, které jsou naštěstí poměrně vzácné. Cílem léčby je zábrana rozvoje jaterního selhání a snížení nebezpečí nutnosti provedení transplantace jater. Nejvíce zkušeností je v těchto indikacích s lamivudinem (ZEFFIX®, GlaxoSmithKline), ale lze předpokládat, že podání léků s vyšší genetickou bariérou k rezistenci (entecavir, tenofovir) by bylo vhodnější, ale za-

tím chybí dostatek zkušeností s těmito novějšími léky v indikaci akutní hepatitidy B. Interferon alfa, pegylovaný či konvenční, je v této indikaci jednoznačně kontraindikován, protože při jeho podávání hrozí jaterní selhání. Délka antivirové léčby akutní hepatitidy B není přesně stanovena, ale doporučuje se pokračovat nejméně 3 měsíce po sérokonverzi HBsAg/anti-HBs nebo 6 měsíců po sérokonverzi HBeAg/anti-HBe. Pokud nelze odlišit akutní hepatitidu B a akutní exacerbaci chronické hepatitidy B, je na místě antivirová léčba. Problémem interpretace výsledků těchto malých klinických studií je nejednotná definice těžké nebo fulminantní hepatitidy B.

Cílem léčby **chronické hepatitidy B** je prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu prostřednictvím zábrany progresu chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vzniku hepatocelulárního karcinomu (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. Chronickou hepatitidu B a kompenzovanou jaterní cirhózu lze léčit interferonem α , v současnosti pegylovaným (PEG-IFN), který se podává injekčně jednou týdně po dobu 48 týdnů. V případě nemožnosti podávat interferonové

Tabulka 1. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 2003–2012 (dle Epidat)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
VH A	114	70	322	132	128	1 648	1 104	862	264	284
VH B	370	392	361	307	307	306	247	244	192	154
VH C	846	868	844	1022	980	974	836	709	812	794
VH E	21	36	37	35	43	65	99	72	163	258
VH – virová hepatitida										

Tabulka 2. Definice virologické odpovědi v průběhu protivirové terapie a po jejím skončení (3)

Rychlá virologická odpověď (RVR)	HCV RNA < 50 IU/ml ve 4. týdnu terapie
Časná virologická odpověď	
(EVR)	HCV RNA > 50 IU/ml ve 4. týdnu léčby a nedetekovatelná ve 12. týdnu léčby
Parciální odpověď (PR)	Ve 12. týdnu léčby je HCV RNA detekovatelná, ale proti výchozím hodnotám je ve 12. týdnu pokles HCV RNA > 2log. Ve 24. týdnu léčby je HCV RNA i nadále detekovatelná.
Pomalá virologická odpověď, opožděná virologická odpověď (slow/delayed virological response, DVR)	Ve 12. týdnu léčby je HCV RNA detekovatelná, ale proti výchozím hodnotám je ve 12. týdnu pokles HCV RNA > 2log. Ve 24. týdnu léčby je HCV RNA nedetekovatelná.
Nulová odpověď (NR)	pokles HCV RNA ve 12. týdnu o < 2log ₁₀ proti výchozím hodnotám
Virologická odpověď na konci léčby (ETVR)	Nedetekovatelná sérová HCV RNA metodou PCR se standardním detekčním limitem v okamžiku ukončení protivirové léčby.
Setrvalá virologická odpověď (SVR)	Negativní sérová HCV RNA metodou PCR se standardním detekčním limitem ve 24. týdnu (event. 12. týdnu) po skončení terapie.
Relaps	Znovuobjevení sérové HCV RNA u pacienta s dosažením ETVR, ke kterému dojde po skončení terapie.
Breakthrough (fenomén průlomu)	Během léčby, po dosažení některé z forem virologické odpovědi, dojde k novému vzplanutí infekce, tj. původně negativní sérová HCV RNA se stává opět pozitivní.

preparáty (dekompenzovaná cirhóza a jiné kontraindikace léčby), je na místě léčba entecavirem (BARACLUDE®, Bristol-Myers Squibb) nebo tenofovirem VIREAD®, Gilead Sciences International) per os většinou doživotně. Léčba lamivudinem se v současnosti považuje v této indikaci za překonanou, protože je spojena s vysokou pravděpodobností vzniku rezistentních mutantů HBV. V případě vzniku rezistence na lamivudin se tento lék nahrazuje tenofovirem. Lamivudin se podává především jako zábrana rekurence a reaktivace infekce HBV při cytostatické či imunosupresivní terapii. Pro HBeAg pozitivní i HBeAg negativní formu chronické hepatitidy jsou obecně platné stejné indikace. O léčbě by mělo být uvažováno, pokud je hladina HBV DNA v séru > 2000 IU/ml a/nebo 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. Při rozhodování o léčbě je nutné vzít do úvahy věk, výskyt jaterní cirhózy či HCC v rodině a komorbiditu. Pacient musí být před léčbou informován o nežádoucích účincích léčby PEG-IFN a měl by se podílet na rozhodnutí, zda chce být léčen PEG-IFN nebo perorálními virostatiky (1, 2).

Léčba hepatitidy C

Standardem léčby chronické hepatitidy C v České republice je u naivních (dosud neléčených) pacientů infikovaných genotypem 1 a u všech pacientů infikovaných genotypy non-1 kombinace PEG-IFN a RBV. Doporučená dávka PEG-IFN alfa-2a (PEGASYS®, Hoffmann-La Roche) je 180 mg jednou týdně podkožně, u PEG-IFN alfa-2b (PEGINTRON®, Merck Sharp & Dohme Ltd.) je to 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti jednou týdně podkožně. Ribavirin (REBETOL®, Merck Sharp & Dohme Ltd., COPEGUS®, Hoffmann-La Roche) je analogem guanozinu a zatím ne zcela jasným mechanismem zvyšuje efekt interferonu (IFN) alfa, konvenčního i pegylovaného. Nejčastěji se v literatuře hovoří o mutagenním účinku RBV, díky kterému se HCV stane citlivější na IFN alfa, nebo o imunomodulačním účinku. Denní dávka RBV 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.

Kombinovanou léčbou PEG-IFN a RBV lze dosáhnout setrvalé virologické odpovědi (SVR), definované jako neprokazatelná nukleová kyselina viru (HCV RNA) v séru za 24 týdnů po skončení léčby polymerázovou řetězovou re-

akcí (PCR) v reálném čase, u 40–55 % nemocných infikovaných genotypem 1 viru (po 48 týdnech léčby) a 80–85 % pacientů nakažených genotypy 2 nebo 3 (po 24 týdnech léčby) (3).

V rámci klinických studií různých fází byla, je a v mnoha následujících letech bude prověřována účinnost a bezpečnost specificky cílené antivirové terapie hepatitidy C, pomocí léků označovaných jako DAA (Direct-Acting Antiviral Agents), jak u pacientů dosud neléčených (naivních), tak u nemocných, u kterých předchází léčba PEG-IFN a RBV nevedla k trvalé eradikaci infekce HCV. V rámci této léčby se podávají blokátory virových enzymů HCV, a to NS3/4 proteázové inhibitory, inhibitory NS5B polymerázy (nukleosidové, nukleotidové a nenukleosidové) a NS5A inhibitory. Cyklofilinové inhibitory, které ovlivňují hostitelské faktory podílející se na protivirové obraně, představují další potenciální možnost léčby chronické infekce HCV.

Nejvíce klinických zkušeností je zatím s inhibitory NS3/4A serinové proteázy, telaprevirem (TVR) a boceprevirem (BOC), které se staly v průběhu roku 2011 komerčně dostupné pro léčbu nemocných chronicky infikovaných genotypem 1 HCV ve Spojených státech, následně i v Evropské unii a od podzimu roku 2012 i v České republice. Proteázové inhibitory přerušují štěpení polyproteinu HCV a tím inhibují tvorbu proteinů potřebných pro replikaci HCV. Používají se zásadně v kombinaci s PEG-IFN a RBV. Tato trojkombinační léčba působí jednak přímo protivirově, jednak stimuluje hostitelskou imunitní reakci proti HCV (4–8). Trojkombinační léčba – BOC nebo TVR + PEG-IFN + RBV – je v České republice schválena zatím jen pro pacienty bez trvalého efektu na iniciační duální terapii PEG-IFN a RBV. Telaprevir (INCIVO®, Janssen-Cilag International N.V.) se podává perorálně v dávce 2 tablety (750 mg) 3 × denně nebo 3 tablety (1125 mg) 2 × denně a boceprevir (VICTRELIS®, MSD) rovněž perorálně 4 kapsle (800 mg) 3 × denně, v obou případech s jídlem a zásadně vždy pouze v kombinaci s PEG-IFN a RBV (3).

V následujících letech lze očekávat postupné uvádění na trh dalších léků účinných proti HCV, a to různých genotypů, které se budou podávat buď v kombinaci s PEG-IFN a RBV nebo půjde o kombinaci pouze orálně podávaných léků v tzv. IFN-free režimech. Hlavními limitacemi v současnosti dostupné trojkombinační léčby jsou totiž významné nežádoucí účinky IFN alfa a omezená účinnost interferonové léčby u pacientů s pokročilou fibrózou a nulových responderů na předchozí léčbu PEG-IFN a RBV (vysvětlení pojmů používaných v literatuře zabývající

se léčbou chronické hepatitidy C je v tabulce 2) (3). V současnosti dostupné výsledky klinických studií jasně prokázaly, že různými IFN-free režimy lze dosáhnout setrvalé virologické odpovědi (SVR) u významné části nemocných s chronickou infekcí HCV, a to při významně nižší frekvenci výskytu nežádoucích účinků léčby. V letech 2015 a 2016 se plánuje schválení prvních IFN-free režimů. Z tohoto pohledu se nejperspektivnější jeví sofosbuvir s RBV (event. v kombinaci s dalším lékem zatím označovaným jako GS-5885), dvojkombinace daclatasvir + asunaprevir, nebo kombinace ABT-450/RTV + ABT-267 ± ABT-333 ± RBV. Již na podzim 2013 bude americká FDA posuzovat žádost o schválení sofosbuviru a simpreviru pro kombinovanou léčbu (s PEG-IFN a RBV) chronické hepatitidy C (9–13).

Literatura

- Husa P, Plíšek S, Šperl J, Urbánek P, Galský J, Hůlek P, Kümpel P, Němeček V, Volfová M. Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Duben 2009. Prakt Lék 2009; 89: 167–176.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2012; 57: 167–185.
- Urbánek P, Husa P, Galský J, et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup u chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Gastroent Hepatol 2012; 66(3): 214–229.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. For SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364(13): 1195–1206.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. For HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364(13): 1207–1217.
- Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G, et al. For ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364(25): 2405–2416.
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid virological response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study. Hepatology 2010 52(S4): 401A–402A.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011; 364(25): 2417–2428.
- Lange CM, Zeuzem S. Perspectives and challenges of interferon-free therapy for chronic hepatitis C. J Hepatol 2013; 58(4): 583–592.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013; 368: 1878–1887.
- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med 2013; 368: 1867–1877.
- Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. J Hepatol 2013; 58(4): 643–645.
- Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. N Engl J Med 2013; 368(1): 45–53.

Článek přijat redakcí: 21. 8. 2013
Článek přijat k publikaci: 30. 10. 2013

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob LF MU
a FN Brno, Brno
Jihlavská 20, 602 00 Brno
phusa@med.muni.cz
