

Novinky v léčbě hepatitidy C

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, Brno

Léčba chronické hepatitidy C prodělává v posledních 4 letech mimořádné změny. Do praxe se postupně zavádí přímo působící antivirové léky (DAA), které se podávají buď v kombinaci s pegylovaným interferonem a ribavirinem, nebo v tzv. interferon-free nebo dokonce ribavirin-free režimech. V Evropské unii a ve Spojených státech jsou již schváleny sofosbuvir, simeprevir a fixní kombinace sofosbuviru s ledipasvirem. V Evropské unii je navíc schválen i daclatasvir. Výhodami DAA jsou vysoká účinnost a minimum nežádoucích účinků.

Klíčová slova: hepatitida C, pegylovaný interferon, ribavirin, boceprevir, telaprevir, sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir.

News in the treatment of hepatitis C

Treatment of chronic hepatitis C is undergoing extraordinary changes in the past 4 years. Direct-Acting Antivirals (DAA) are gradually introducing into routine clinical practice either in combination with pegylated interferon and ribavirin, or in interferon-free or even ribavirin-free regimes. Sofosbuvir, simeprevir, and fixed combination of sofosbuvir and ledipasvir have been already approved in the European Union and United States. Daclatasvir has been additionally approved in the European Union. The advantages of DAA are high potency and minimum of adverse events.

Key words: hepatitis C, pegylated interferon, ribavirin, boceprevir, telaprevir, sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir.

Interní Med. 2015; 17(1): 26–27

Úvod

Virová hepatitida C je v posledních letech nejčastějším typem virových hepatitid v České republice (tabulka 1). V tabulce je uveden součet hlášených akutních hepatitid C a nově diagnostikovaných chronických hepatitid C. V České republice se naplňují předpoklady z jiných států Evropy a Severní Ameriky, že počet nových případů v rozvinutých zemích světa již kulminoval a nyní se budeme potýkat především s důsledky dlouhodobé infekce HCV – jaterní cirhózou a hepatocelulárním karcinomem (HCC), kterých bude v následujících desetiletích významně přibývat. S akutní hepatitidou C se v praxi setkáváme poměrně vzácně a na toto onemocnění musíme v současnosti myslet téměř výhradně u aktivních injekčních uživatelů drog (1).

Léčba hepatitidy C

Standardem léčby chronické hepatitidy C byla od začátku 21. století **kombinace pegylovaného interferonu alfa (PEG-IFN) a ribavinu (RBV)**. Ribavirin 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.

V rámci klinických studií různých fází byla, je a v následujících letech bude prověřována účinnost a bezpečnost specificky cílené antivirové terapie hepatitidy C pomocí léků označovaných jako DAA (Direct-Acting Antivirals), jak u pacien-

Tabulka 1. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 2004–2013 (dle Epidatu)

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
VH A	70	322	132	128	1 648	1 104	862	264	284	348
VH B	392	361	307	307	306	247	244	192	154	133
VH C	868	844	1 022	980	974	836	709	812	794	873
VH E	36	37	35	43	65	99	72	163	258	218

Legenda: VH = virová hepatitida

tů dosud neléčených, 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 NS3/4A 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 (2).

Nejprve byly do komerční praxe zavedeny proteázové inhibitory (PI) – **boceprevir (BOC)** a **telaprevir (TVR)**, a to v řadě rozvinutých zemí světa již v roce 2011. V České republice jsou dostupné od konce roku 2012, a to původně jen pro pacienty v minulosti neúspěšně léčené kombinací PEG-IFN a RBV, a od 1. 1. 2015 je možnost léčit trojkombinací BOC (nebo TVR) + PEG-IFN + RBV i pacienty naivní, tedy ještě neléčené dvojkombinací PEG-IFN + RBV. PI přerušují štěpení polyproteinu HCV, který vznikl translací z HCV RNA, čímž inhibují tvorbu strukturálních a nestrukturálních proteinů viru, nutných k výstavbě nových HCV partikulí. Používají se

zásadně v kombinaci s PEG-IFN a RBV, protože monoterapie PI vede velmi rychle ke vzniku rezistence. Tato trojkombinační léčba působí jednak přímo protivirově, jednak stimuluje hostitelskou imunitní reakci proti HCV. BOC a TVR se v současnosti v literatuře označují jako PI 1. generace, nebo také 1. vlny 1. generace.

U všech pacientů s chronickou hepatitidou C je trojkombinační léčba (BOC nebo TVR + PEG-IFN + RBV) významně účinnější než opakování léčby kombinací PEG-IFN a RBV – u naivních pacientů zhruba dvakrát a u pacientů již v minulosti léčených dokonce třikrát. Trojkombinační léčba chronické infekce HCV je ale bohužel provázena i řadou nežádoucích účinků, které jsou pacienty často velmi nepříjemně vnímány a mohou ovlivňovat jejich adheenci k léčbě. Ve všech klinických studiích s BOC i TVR se častěji v trojkombinačních větvích než v kontrolní dvojkombinační větvi objevovala anémie. Dysgeusie (kovová či hořká pachuť v ústech) je častým nežádoucím účinkem při léčbě BOC. Exantém a pruritus kůže jsou typickými nežádoucími účinky léčby TVR, stejně jako anorektální syndrom, který bývá často popisová-

ván jako anální pruritus, anorektální dyskomfort či potíže s hemorroidy (3–7).

Vzhledem k těmto nežádoucím účinkům a nástupu nových účinnějších a lépe tolerovaných léků je podle posledních evropských doporučení z dubna 2014 trojkombinační léčba s BOC a TVR, stejně jako pouze dvojkombinační léčba s PEG-IFN a RBV, akceptovatelná pouze v zemích s omezenými ekonomickými možnostmi (bohužel to zatím platí i pro Českou republiku), kdy v systému zdravotní péče nejsou dostupná modernější antivirotika. V doporučeních je však zdůrazněno, že v roce 2014 již rozhodně nejde o léčbu optimální (8). Americká doporučení, která jsou od ledna 2014 průběžně doplňována o nově získané poznatky a jsou dostupná jen v on-line formě, o možnostech duální terapie ani trojkombinace s BOC nebo TVR již vůbec nehovoří a zabývají se pouze novějšími DAA, které jsou zmíněny níže (9).

Koncem roku 2013 a v první polovině roku 2014 byly schváleny v USA a v Evropské unii dva nové perorální léky – sofosbuvir a simeprevir, v srpnu potom lék třetí – daclatasvir. Tyto moderní a dobře tolerované léky lze podávat buď v kombinaci s PEG-IFN a RBV, nebo ve vzájemných kombinacích bez PEG-IFN (bezinterferonové režimy – IFN-free) nebo i bez RBV (bezribavirinové režimy – RBV-free). IFN-free a RBV-free režimy prakticky nemají kontraindikace, mají jen minimum nežádoucích účinků, a to většinou nepříliš závažných. Protože se v České republice vyskytují především infekce genotypy 1 a 3, v menší míře genotypem 2, další text si všimá pouze léčby nemocných infikovaných genotypy 1–3. Infekce genotypy 4–6 je v naší republice vzácná, v případě nutnosti lze všechny léčebné možnosti nalézt v textu standardních doporučení vydaných Evropskou asociací pro studium jater na www.easl.eu.

Sofosbuvir (SOF) je nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy HCV, který in vitro vykazuje aktivitu vůči všem genotypům HCV. Podává se 1 tableta s obsahem 400 mg účinné látky jednou denně bez závislosti na jídle. Pro pacienty infikované genotypem 1 byla schválena trojkombinace SOF + PEG-IFN + RBV v délce 12 týdnů a IFN-free režimy SOF + SMV (12 týdnů) a SOF + DCV (12 týdnů pro naivní pacienty a 24 týdnů pro v minulosti antivirově léčené). Pro nemocné infikované genotypem 2 je určena dvojkombinace SOF + RBV v délce 12 týdnů a pro léčbu komplikovaných pacientů (s jaterní

cirhózou a/nebo neúspěšnou léčbou v minulosti) trojkombinace SOF + PEG-IFN + RBV v délce 12 týdnů. Stejná trojkombinace je indikována i při infekci genotypem 3. Bezinterferonovou alternativu léčby představují u nemocných infikovaných genotypem 3 kombinace SOF + DCV (12 týdnů pro naivní pacienty a 24 týdnů pro v minulosti antivirově léčené) a SOF + RBV (24 týdnů). Sofosbuvir je velmi dobře snášen, z nežádoucích účinků jsou nejčastější únava a bolest hlavy (10–12).

Simeprevir (SMV) je NS3/4A PI druhé generace, někdy také označovaný jako PI 2. vlny 1. generace. Podává se 1 kapsle se 150 mg účinné dávky jednou denně s jídlem. Je určen pro trojkombinační léčbu nemocných infikovaných genotypem 1, a to včetně kompenzované jaterní cirhózy. Dosud neléčeným pacientům se podává 12 týdnů trojkombinace SMV + PEG-IFN + RBV a následně 12 týdnů dvojkombinace PEG-IFN + RBV. U pacientů již v minulosti léčených následuje po 12 týdnech trojkombinace 36 týdnů dvojkombinace PEG-IFN a RBV. Indikace kombinace SOF + SMV jsou uvedeny výše. Nežádoucí účinky jsou především vyrážka, fotosenzibilizace kůže, svědění a nauzea (13).

Daclatasvir (DCV) je inhibitor replikačního komplexu NS5A. Blokuje dvě fáze virového replikačního cyklu, a to sice syntézu RNA, ale také kompletaci virionu a pravděpodobně i proces jeho uvolnění z hepatocytu. Daclatasvir je dostupný ve formě tablety obsahující 60 mg účinné látky. Celková denní dávka je 60 mg, tj. 1 tableta denně. U pacientů infikovaných genotypem 1 se podává kombinace DCV + PEG-IFN + RBV 12 nebo 24 týdnů v závislosti na rychlosti negativizace HCV RNA v séru. Tuto variantu léčby lze použít pouze při infekci subtypem 1b, u subtypu 1a je účinnost významně nižší. Možnosti použití kombinace DCV + SOF jsou uvedeny výše. Rovněž DCV je pacienty výborně tolerován (14).

Ledipasvir (LDV) je stejně jako DCV inhibitorem NS5A. V říjnu 2014 byla ve Spojených státech a v listopadu 2014 v Evropské unii schválena fixní kombinace SOF + LDV pro perorální léčbu nemocných infikovaných genotypem 1 (15).

V dalších letech lze očekávat postupné uvádění dalších léků účinných proti HCV na trh, 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 trojkom-

binační léčby jsou totiž významné nežádoucí účinky IFN alfa a omezená účinnost interferonové léčby u pacientů s pokročilou fibrózou a cirhózou (2, 8).

Literatura

1. Urbánek P, Husa P, Šperl J, et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Dostupné na: www.ces-hep.cz nebo www.infekce.cz.
2. Lange CM, Zeuzem S. Perspectives and challenges of interferon-free therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 58(4): 583–592.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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(5): 401A–402A.
7. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25): 2417–2428.
8. EASL recommendation on treatment of hepatitis C. April 2014. Dostupné na www.easl.eu.
9. AASLD recommendation for testing, managing, and treating hepatitis C. Dostupné na www.hcvguidelines.org.
10. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–1887.
11. 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.
12. Sovaldi Prescribing Information. Dostupné na: www.gilead.com.
13. U.S. Food and Drug Administration. Olysio (simeprevir) for the treatment of chronic hepatitis C in combination antiviral treatment. Dostupné na: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/ucm377234.htm>.
14. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211–221.
15. Ledipasvir-sofosbuvir (Harvoni) Full Prescribing Information. Dostupné na www.gilead.com.

Článek přijat redakcí: 15. 10. 2014

Článek přijat k publikaci: 11. 12. 2014

prof. MUDr. Petr Husa

Klinika infekčních chorob
Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20, 602 00 Brno
phusa@med.muni.cz

