

Virová hepatitida C

Petr Husa

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

Standardem léčby chronické infekce virem hepatitidy C (HCV) je od začátku 21. století kombinace pegylovaného interferonu alfa a ribavirinu. Hledají se však cesty, jak využít co nejefektivněji terapeutický potenciál těchto léků. Na podkladě analýzy vstupních parametrů, týkajících se viru i pacienta, a monitorování virové kinetiky v počátcích antivirové léčby je potřebná délka léčby upravována danému pacientovi přesně na míru. Opakovaná léčba pegylovaným interferonem a ribavirinem vede u části nemocných, již v minulosti těmito léky neúspěšně léčených, k dosažení setrvalé virologické odpovědi. 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).

Klíčová slova: virová hepatitida, pegylovaný interferon alfa, ribavirin, STAT-C.

Viral hepatitis C

Since the early 21st century, the standard treatment for chronic infection with the hepatitis C virus (HCV) has been the combination of pegylated interferon alpha and ribavirin. However, new ways of how to make the most of the therapeutic potential of these drugs are being sought. Based on an analysis of baseline parameters, relating to both the virus and the patient, and on monitoring viral kinetics in the early stages of antiviral therapy, the required duration of treatment is tailored specifically to fit an individual patient's needs. Repeated treatment with pegylated interferon and ribavirin results in achieving a sustained virological response in a proportion of patients who had been unsuccessfully treated with these drugs in the past. Clinical trials in various phases test the efficacy and safety of Specifically Targeted Antiviral Therapy for hepatitis C (C – STAT-C).

Key words: viral hepatitis C, pegylated interferon alpha, ribavirin, STAT-C.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(1): 30–34

Úvod

Akutní virové hepatitidy jsou v naprosté většině případů onemocnění s dobrou prognózou. Naopak důsledky chronických infekcí viry hepatitidy B (HBV), hepatitidy C (HCV) a hepatitidy D (HDV) mohou být velmi závažné a významně ovlivňovat kvalitu a délku života nemocných. Chronické hepatitidy B a C jsou v celosvětovém měřítku nejčastějšími příčinami jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu, které jsou zatíženy významnou mortalitou (1–3).

Virus hepatitidy C

Virus hepatitidy C je malým obaleným RNA virem patřícím mezi flaviviry. Genetická variabilita HCV je mimořádná a je pravděpodobně způsobena velkou frekvencí mutací při dlouhodobém průběhu infekce a velmi rychlém obratu viru v organismu. HCV se vyskytuje v 6 různých genotypech (genotypy 1–6) a několika desítkách subtypů označovaných malými písmeny abecedy. Celosvětově, i u nás, je nejčastější infekce subtypem 1b. Genetická odlišnost jednotlivých genotypů HCV je tak významná, že k oddělení jejich vývoje muselo dojít nejméně před 20 tisíci lety. Nejde tedy o nového původce infekčního onemocnění, ale o tradiční infekční agens, jehož

význam však vzrostl až v posledních desetiletích v souvislosti se zvýšenou četností podávání transfuzí krve a krevní derivátů a parenterální aplikace léků a drog. Mechanismus poškození jaterních buněk virem hepatitidy C je pravděpodobně kombinací přímého cytopatického účinku virových proteinů a imunitních reakcí. Protilátky anti-HCV nejsou projektivní. Je možná reinfekce jiným typem viru.

Epidemiologie hepatitidy C

Virus hepatitidy C se přenáší parenterální cestou. Podle kvalifikovaných odhadů jsou asi 3 % světové populace chronicky infikována HCV. Celosvětově se tedy jedná o 180–200 milionů chronicky infikovaných osob. V rámci sérologických přehledů prováděných v roce 2001 byla infekce

prokázána u 0,2 % občanů České republiky (4). Vzhledem k tomu, že se infekce HCV u nás vyskytuje výrazně častěji v určitých rizikových skupinách obyvatelstva než v běžné populaci a že osoby z těchto rizikových skupin sérologický přehled tohoto typu nezachytí v dostatečném počtu, je pravděpodobné, že skutečná prevalence bude v naší populaci vyšší. Ročně je v České republice hlášeno 800–1 000 případů akutních hepatitid C a nově poznaných chronických hepatitid C. Přehled hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 1997–2008 je uveden v tabulce 1. Od roku 2001 se v České republice sérologické přehledy neprováděly, takže současná prevalence infekce HCV není známa. Proto není ani možné odhadnout, kolik lidí bude v následujících letech indikováno k protivirové léčbě a jaké budou ekono-

Tabulka 1. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 1998–2008 (dle Epidatu)

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
VH A	904	933	614	325	127	114	70	322	132	128	1 655
VH B	575	636	604	457	413	370	392	361	304	307	306
VH C	448	634	637	798	858	846	868	844	1 022	980	980
VH E	17	5	12	13	12	21	36	37	35	43	65

Legenda: VH = virová hepatitida

mické náklady spojenou s diagnostikou a léčbou těchto nemocných.

Epidemiologie infekce HCV se v Evropě od začátku 90. let minulého století významně změnila. Tyto změny byly ovlivněny 4 základními faktory:

- 1) výrazně zvýšenou bezpečností krevních transfuzí, protože od roku 1992 se testují rutinně krevní dárce vzhledem k infekci HCV,
- 2) používáním jednorázové injekční techniky i instrumentaria pro řadu invazivních zdravotnických zákroků,
- 3) trvale narůstajícím počtem injekčních uživatelů drog (IUD),
- 4) migrací osob ze zemí, ve kterých se infekce HCV vyskytuje mnohem častěji než v Evropě.

Výše uvedené změny podmiňují významné snížení počtu osob infikovaných HCV ve zdravotnických zařízeních, nárůst počtu infekce HCV mezi IUD, kteří sdílejí injekční stříkačky, jehly a ostatní instrumentarium potřebné k přípravě a aplikaci drogy, a narůstající počet nemocných infikovaných genotypy viru, které se původně v Evropě nevyskytovaly. Tato změna epidemiologické situace se v plné míře týká i České republiky. Stále je sice infekce nově diagnostikována i u osob infikovaných před desítkami let krevními transfuzemi či při parenterálních zákrocích, ale naprostou většinu nových pacientů s prokázanou infekcí HCV představují v současnosti osoby, které někdy v průběhu svého života zneužívaly drogy. Rizikové aktivity představují i tetování a piercing, pokud nejsou prováděny za aseptických kautel, a společné sdílení předmětů, které mohou být kontaminovány krví (zubní kartáčky, holicí strojky apod.), ale ve srovnání s injekční aplikací drog jsou tyto cesty přenosu infekce HCV mnohem méně významné. Možný je i přenos infekce sexuálním stykem a vertikálně z matky na dítě v průběhu porodu či kojení, ale ve srovnání s virem hepatitidy B se HCV těmito způsoby přenáší mnohem méně často.

Klinický obraz hepatitidy C

Akutní hepatitida C probíhá převážně velmi mírně nebo zcela asymptomaticky, a proto ve většině případů uniká pozornosti. Inkubační doba je zpravidla 5–12 týdnů. Podle současných poznatků kolísá pravděpodobnost přechodu infekce HCV do chronicity v rozmezí od 40–50% až po 90–100% v závislosti na věku, způsobu přenosu infekce, velikosti infekční dávky, koinfekci s HBV nebo HIV a řadě dalších faktorů. Nebezpečí chronicity je

větší u starších lidí než u mladých, při větší infekční dávce předané krevní transfuzí než při menší dávce přenesené společným sdílením injekčních jehel a stříkaček mezi IUD, při současné infekci HBV, při abusu alkoholu nebo při imunosupresi (vrožené imunodeficity, infekce HIV apod.).

Chronická hepatitida C a často i **jaterní cirhóza** probíhají většinou asymptomaticky a jsou odhaleny převážně náhodou při preventivních prohlídkách nebo při vyšetřeních zaměřených na jiná onemocnění. Teprve dekompenzovaná cirhóza a **hepatocelulární karcinom** se klinicky manifestují, ale v těchto případech jsou již léčebné možnosti velmi omezené. O chronické virové hepatitidě obecně mluvíme, pokud přetrvávají známky virové infekce déle než 6 měsíců. Během 10–20 let vznikne cirhóza zhruba u 20% nemocných s chronickou hepatitidou C. Rychlost progresu do cirhózy je ovlivněna věkem (rychlejší přechod při infikování ve vyšším věku), abusem alkoholu a při koinfekci s HBV či HIV. Hepatocelulární karcinom vzniká ročně u 1–4% nemocných s jaterní cirhózou. U pacientů bez cirhózy je výskyt rakoviny jater jen výjimečný.

Diagnostika

Základním vyšetřením je průkaz protilátek anti-HCV metodou ELISA. V případě průkazu protilátek anti-HCV je nutné doplnit vyšetření přítomnosti HCV RNA v séru metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). Přitom mohou nastat dvě možnosti:

1. **Pozitivita anti-HCV i HCV RNA.** Nejčastěji jde o nemocného s chronickou infekcí HCV, méně často o akutní hepatitidu C. K odlišení obou těchto situací je nutné zhodnocení anamnézy a dynamiky biochemických parametrů, zejména sérové aktivity alaninaminotransferázy (ALT). Ani to však ve všech případech obě onemocnění od sebe spolehlivě neoddelí.
2. **Pozitivita anti-HCV a negativita HCV RNA.** Mnohem méně častý nález, který lze interpretovat jako stav po akutní hepatitidě C, která nepřešla do chronicity, nebo jde o pacienta vyléčeného z chronické infekce HCV (spontánní eliminace viru bez antivirové terapie je u chronické infekce HCV velmi nepravděpodobná).

Pokud jde o pacienta imunosuprimovaného, nebo je podezření, že jde o časně stadium akutní infekce HCV, má význam provádět průkaz HCV RNA i při negativitě anti-HCV. V tomto případě lze někdy prokázat pozitivní HCV RNA i bez přítomnosti protilátek anti-HCV, které se buď

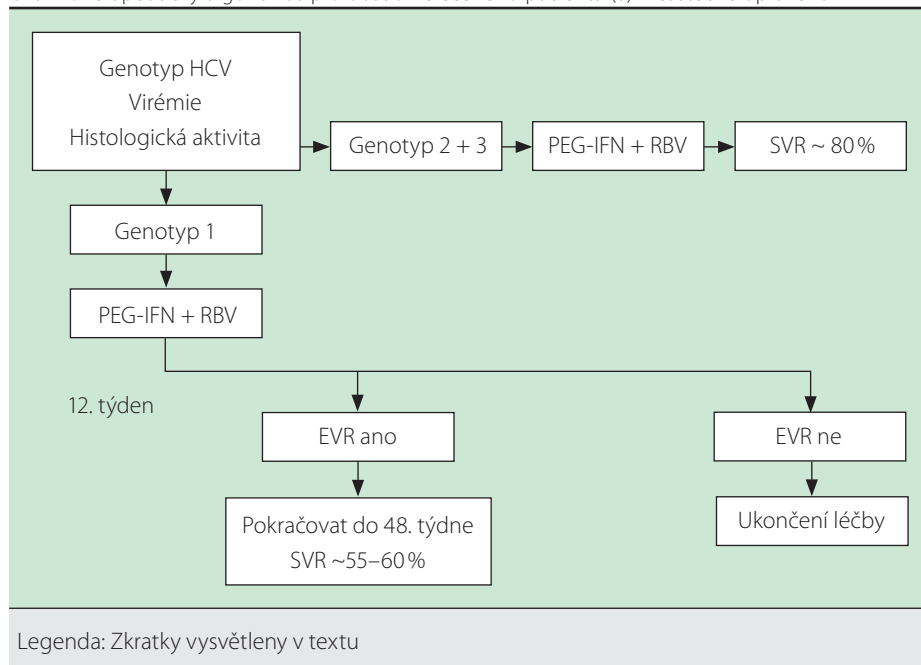
ještě nestačily vytvořit, nebo je jejich tvorba utlumena při imunosupresi (5).

Terapie

Virová hepatitida C není rozpoznána v akutním stadiu často. V naprosté většině případů jde o IUD a průběh onemocnění je většinou nekomplikovaný. **Léčba akutní hepatitidy C** je pouze symptomatická a nijak se neliší od léčby jiných akutních virových hepatitid. V literatuře lze nalézt řadu informací o významu antivirové léčby – konvenčním interferonem (IFN) nebo pegylovaným interferonem (PEG-IFN) alfa v monoterapii či v kombinaci s ribavirinem – pro zábranu přechodu akutní infekce HCV do chronicity. Základním problémem interpretace výsledků většinou malých klinických studií je nejednost v definování akutní hepatitidy C. Někteří autoři si všímají jen aktivity ALT a jako akutní hepatitidu C berou onemocnění s ALT vyšším než je pětinasobek, desetinásobek či dvacetinásobek horní hranice normy. Přesnější je posuzování objevení protilátek anti-HCV či HCV RNA v séru během sledovaného období. To je v praxi možné jen u osob patřících vzhledem k infekci HCV do rizikových skupin obyvatelstva (IUD, příjemci infikovaných krevních derivátů apod.). Rozdílná definice akutní infekce HCV potom zásadním způsobem ovlivňuje dosažené výsledky léčby a znemožňuje zobecnění a jednoznačné doporučení antivirové léčby v akutním stadiu infekce HCV. Přesto je pravděpodobné, že antivirová léčba významně snižuje pravděpodobnost přechodu do chronicity. Výsledky léčby byly nejlepší, pokud byla léčba zahájena během prvních 12. týdnů po předpokládaném začátku akutní hepatitidy C. K dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR), definované jako negativní HCV RNA v séru metodou PCR za 24 týdnů po skončení léčby, došlo až v 90% případů. Pokud se začalo léčit až po 20 týdnech, byly výsledky léčby naopak výrazně horší (5). Je jasné, že mezi úspěšně léčené v rámci dřívějšího zahájení léčby patřila i zhruba polovina pacientů, u kterých by infekce HCV nepřešla do chronicity ani bez léčby. Studie s léčbou akutní hepatitidy C se totiž týkají především IUD, u kterých je vzhledem k nízkému věku a malé infekční dávce viru pravděpodobnost přechodu do chronicity jen 40–50%.

Standardem léčby chronické hepatitidy C je kombinace PEG-IFN a ribavirinu. Cílem terapie je zabránit rozvoji komplikací HCV infekce, což je podmíněno dosažením eradikace infekce HCV. Za důkaz eradikace infekce se bere dosažení SVR.

Podle v současnosti platných doporučení (7, 8) by měl být každý pacient léčen PEG-IFN a ribavirinem 12 týdnů, pokud se u něj neobjeví závažné nežádoucí účinky léčby, nebo se sám

Graf 1. Terapeutický algoritmus pro dosud neléčeného pacienta (8) – částečně upraveno

nerozhodne léčbu ukončit. Potom se stanoví sérová hladina HCV RNA kvantitativně a porovná se s hladinou HCV RNA před zahájením léčby. Pokud dojde za 12 týdnů léčby k poklesu virémie nejméně o 2 dekadické logaritmy, 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 (EVR), nemá smysl v léčbě pokračovat, protože vyhlídky na dosažení SVR 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%) (9, 10). Algoritmus léčby chronické hepatitidy C je na obrázku 1.

Podle výsledků klinických studií publikovaných v posledních 2 letech je účelné rozlišovat parciální časnou virologickou odpověď (pEVR), definovanou jako prokazatelnou HCV RNA v séru ve 4. i ve 12. týdnu terapie, ale s poklesem o minimálně 2 dekadické logaritmy ve 12. týdnu léčby oproti výchozím hodnotám, a úplnou časnou virologickou odpověď (cEVR), při které je HCV RNA v séru ve 4. týdnu pozitivní a ve 12. týdnu léčby negativní. Dosažení pEVR či cEVR, stejně jako rychlé virologické odpovědi (RVR), definované jako nemožnost průkazu HCV RNA v séru ve 4. týdnu terapie, má zásadní význam pro stanovení délky léčby, která je optimální pro dosažení SVR. Zkrácení terapie na 24 týdnů je velmi pravděpodobně možné 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 o prodloužení te-

rapie na 72 týdnů je možno uvažovat 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 (8).

Během uplynulého desetiletí vzrostla úspěšnost léčby osob s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených antivirovými preparáty (naivních), měřená dosažením SVR, z původních 5% na současných 50–60% u nemocných infikovaných typem 1 viru a 80–85% u pacientů nakažených typy 2 nebo 3.

Mezi hepatology je v současnosti velmi diskutovaným tématem opakování léčby (re-treatment) pacientů, u kterých nedošlo při předchozí léčbě PEG-IFN a ribavirinem k dosažení SVR. Podle výsledků klinických studií může část těchto nemocných při opakované léčbě dosáhnout SVR. Lepší vyhlídky na úspěch opakované léčby je 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). Skupina non-responderů je v České republice tvořena pravděpodobně převážně pacienty se skutečnou virologickou či imunologickou rezistencí na používané léky. U těchto nemocných s velkou pravděpodobností nepovede ani opakovaná léčba k dosažení SVR. Naopak nemocní, kteří nedostali při původní léčbě celou doporučenou dávku PEG-IFN a/bo ribavirinu (nežádoucí účinky, špatná adherence, léčba ukončená z dnešního pohledu předčasně), mají reálný předpoklad dosažení SVR při opakované léčbě. Před rozhodnutím, zda pacienta znovu léčit PEG-IFN a ribavirinem

je nutné zhodnotit i motivaci pacienta k nové léčbě, intenzitu a charakter nežádoucích účinků, které se vyskytly při první léčbě a budou velmi pravděpodobně i při léčbě opakované, pokročilost jaterního procesu, genotyp viru a výši virémie (lepší vyhlídky 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 (8).

V rámci klinických studií různých fází je pro- věřována účinnost a bezpečnost specificky cílené antivirové terapie hepatitidy C (Specifically Targeted Antiviral Therapy for hepatitis C – STAT-C), jak u pacientů naivních, tak non-responderů na léčbu PEG-IFN a ribavirinem či relabujících po skončení této léčby. 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 a R7128/PSI-6130. Monoterapie blokátory virových enzymů je obecně zatížena velmi rychlým vznikem rezistence, proto se v rámci klinických studií podávají většinou v kombinaci s PEG-IFN a často i s ribavirinem. Není zatím jasné, zda se některý z testovaných léků dostane do klinické praxe, ale v každém případě to bude trvat ještě několik let.

Závěr

Úspěšnost léčby chronické hepatitidy C je v současnosti velmi dobrá a je výrazně vyšší než je tomu u chronické hepatitidy B. Léčba PEG-IFN a ribavirinem vede u většiny pacientů s chronickou infekcí HCV k trvalému útlumu virové replikace, který je následován zastavením progresu jaterního procesu do jaterní cirhózy, odstraněním rizika vzniku hepatocelulárního karcinomu, postupným zlepšováním jaterního histologického nálezu, zlepšením kvality života nemocných, zábranou přenosu infekce na jiné osoby a zmírněním intenzity extrahepatálních projevů u nemocných s chorobami, u kterých se předpokládá souvislost s chronickou infekcí HCV (smíšená kryoglobulinémie, porfyria cutanea tarda, lichen ruber a další).

Literatura

1. Urbánek P. Infekce virem hepatitidy C. 1. vyd. Praha: Galén; 2004.
2. Husa P. Virové hepatitidy. 1. vyd. Praha: Galén; 2005.
3. Marcellin P. Hepatitis C and hepatitis B in 2007. In: Marcellin P, editor. Management of patients with viral hepatitis. Paris: APHC 2007: 7–23.

4. Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. Zprávy CEM 2003; 12: 55–61.
5. Husa P. Virové hepatitidy. Praha: Galén, 2005: 248.
6. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: Impact of onset of therapy on sustained virologic response. Gastroenterology. 2006; 130: 632–638.
7. Strader DFB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. AASLD Practice Guideline. Hepatology 2004; 39: 1147–1171.
8. Urbánek P, Husa P, Galský J, Šperl J, Kümpel P, Němeček V, Plíšek S, Volfová M. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Čas Lék Čes 2008; 146: I–XII.
9. Ferenci P, Fried M, Schiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. J Hepatol 2005; 43: 425–433.
10. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. Early virology response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38: 645–652.

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN

Jihlavská 20, 625 00 Brno

phusa@med.muni.cz
