

Pegylované interferony v léčbě chronických virových hepatitid

Petr Husa

Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika / Department of Infectious Diseases, Teaching Hospital Brno, Brno, Czech Republic

Husa P. Pegylované interferony v léčbě chronických virových hepatitid. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (1): 29 - 39.

Souhrn. Základem léčby je pro většinu pacientů s chronickou infekcí virem hepatitidy B nebo C interferon alfa (IFN alfa), původně ve formě, kterou bylo nutno podávat třikrát týdně a kterou nyní označujeme jako konvenční nebo klasický IFN alfa. V posledních letech jsou konvenční IFN alfa postupně nahrazovány pegylovanými interferony alfa (PEG-IFN), které se podávají jen jednou týdně, jsou účinnější a obvykle lépe tolerované. Po létech výzkumu se do klinické praxe dostaly dvě formy pegylovaných interferonů alfa, PEG-IFN alfa-2a a PEG-IFN alfa-2b, které se navzájem liší velikostí a strukturou použitého polyetylénglykolu (PEG) a způsobem vazby PEG na IFN alfa. Tím jsou významně ovlivněny farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti obou preparátů. Kombinovaná léčba PEG-IFN a ribavirinem je v současnosti standardem léčby naprosté většiny nemocných s chronickou hepatitidou C. Podle předběžných výsledků klinických studií nahradí v krátké době pegylované interferony konvenční interferony i v léčbě chronické hepatitidy B. Všechny dosud publikované studie přitom potvrdily srovnatelnou bezpečnost pegylovaných i konvenčních interferonů a lepší snášenlivost PEG-IFN ze strany pacientů.

Klíčová slova: chronická hepatitida B, chronická hepatitida C, interferon alfa, pegylovaný interferon alfa

Husa P. Pegylated interferons in the treatment of chronic viral hepatitis. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (1): 29 - 39.

Abstract. Polyethylene glycol (PEG) is a water-soluble, non-toxic polymer that can be covalently linked to different proteins. Pegylation increases protein half-life by reducing renal clearance and proteolysis. Pegylation leads to less antigenicity, increased solubility, and thermal as well as chemical stability of the base protein. Pegylated interferons (PEG-IFN) have a significantly increased plasma half-life and thus it can be administered only once a week. PEG-IFN alfa-2a and PEG-IFN alfa-2b are two forms of commercially available pegylated interferons. These forms of PEG-IFN are chemically dissimilar due to different types of PEGs used, linear or branched, and different types of chemical bonds between PEG and IFN alfa - stable amide bond in PEG-IFN alfa-2a or unstable urethane (carbonyl) bond in PEG-IFN alfa-2b. These characteristics affect differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of both forms of pegylated interferons. Despite these differences, efficacy of the two drugs was quite similar in registration trials, particularly when used in combination with ribavirin. In these studies PEG-IFNs were compared with standard IFN alfa, being used alone as monotherapy or in combination with ribavirin. Monotherapy studies clearly indicated that both forms of PEG-IFNs were significantly superior to standard IFNs in relation to end-of-treatment (EVR) and sustained virologic responses (SVR). At present, combination of PEG-IFN and ribavirin is a standard of the treatment in chronic hepatitis C patients according to the results of three pivotal trials. The main findings from these studies were:

1. The rates of sustained virologic response were almost identical with PEG-IFN alfa-2a (56 %) or PEG-IFN alfa-2b (54 %) combined with ribavirin and were significantly higher than those observed with standard IFN alfa plus ribavirin combination therapy.
2. The benefit of using of PEG-IFN instead of conventional IFN alfa in combination with ribavirin was not uniform

in different patients subgroups: PEG-IFNs significantly improved SVR in patients with genotype 1 infection (HCV-1) but not in those with genotypes 2 or 3 infections (HCV-2,3).

3. *In a study using PEG-IFN alfa-2a in combination with ribavirin for 24 or 48 weeks, it was clear that patients with HCV-1 significantly improved SVR when treated for longer, independently of pre-treatment viral load while no such difference was seen for patients HCV-2,3 again independently of pre-treatment HCV RNA levels. Furthermore, a fixed dose of 800 mg of ribavirin was sufficient to maximise SVR rates in patients with HCV-2,3 while patients with HCV-1 responded better to higher dosages (1000 - 1200 mg daily) of ribavirin.*
4. *In the studies conducted with PEG-IFN alfa-2b post hoc analysis showed that SVR was dependent on the ribavirin dose expressed as mg/kg body weight with a threshold value of 10.6 mg/kg below which, rates of SVR become unsatisfactory.*
5. *Adherence to the intended dosage of PEG-IFN and ribavirin and duration of therapy is important to maximise SVR rates, particularly for HCV-1 patients.*

Probably, PEG-IFN in monotherapy or in combination with lamivudine will be the standard of the treatment in chronic hepatitis B patients in the near future.

The clinical trials of Phase II and III showed that pegylated interferons alfa-2a and alfa-2b provide good on-treatment and sustained response rates both in HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. PEG-IFN alfa-2a in monotherapy was well tolerated and was associated with substantially greater efficacy compared with conventional IFN alfa-2a in the overall HBeAg-positive patient population, as well as in patients with difficult-to-treat disease. PEG-IFN alfa-2a monotherapy had significantly superior efficacy compared with lamivudine in HBeAg-negative patients. In addition, the combination of lamivudine and PEG-IFN alfa-2a did not improve response rates over PEG-IFN monotherapy. Combination of PEG-IFN alfa-2b and lamivudine had a superior anti-viral effect to lamivudine monotherapy in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. Prolonged, one-year treatment with PEG-IFN alfa-2b had a comparable safety profile to short term conventional interferon alfa-2b therapy.

In all published clinical studies with chronic hepatitis B or C patients, the safety of therapy with pegylated interferons was similar to standard IFN alfa and the tolerability of pegylated interferons was even better.

Key words: *chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, interferon alfa, pegylated interferon alfa*

Význam chronických virových hepatitid

Chronické virové hepatitidy jsou difúzní zánětlivě-nekrotická onemocnění jater. Představují i v současné době velmi závažný zdravotnický problém, protože jsou příčinou významné morbidity a mortality u nás i ve světě. V rámci České republiky mají zásadní význam pouze chronické hepatitidy B a C, protože infekce virem hepatitidy D se u nás vyskytuje jen zcela výjimečně a o klinickém významu infekce virem hepatitidy G se nyní v celosvětovém měřítku pochybuje.

Virová hepatitida B je jedním z nejzávažnějších zdravotnických problémů současnosti, a to především v rozvojových zemích světa. Odhadem se během svého života nakazí více než 2 miliardy osob virem hepatitidy B (HBV) a v současnosti je chronicky infikováno 350 - 400 milionů lidí. Podle posledních sérologických přehledů, které proběhly v České republice v roce 2001, byla chronická infekce virem hepatitidy B prokázána u 0,56 % našich občanů.

Anamnestické protilátky anti-HBc byly v roce 2001 nalezeny u 5,59 % občanů České republiky (15). Plošná vakcinace obyvatelstva proti HBV probíhá již ve 124 státech světa, je proto velmi pravděpodobné, že se v budoucnu podaří dostat toto onemocnění pod kontrolu. Od roku 2001 je na území České republiky uplatňována strategie plošné vakcinace novorozenců a dvanáctiletých dětí proti HBV, která určitě přispěje k dalšímu poklesu incidence tohoto onemocnění v budoucnu, ale na tento efekt si budeme muset ještě několik let počkat.

Rovněž virová hepatitida C představuje velmi závažný globální zdravotnický problém. Odhady hovoří asi o 3 % chronicky infikovaných osob v celosvětovém měřítku. V absolutních číslech to je více než 180 milionů nemocných, přičemž zhruba 4 miliony žijí v USA, 5 milionů v západní Evropě a 2 miliony v Japonsku. Infekce je nejčastější v Africe, Jižní Americe a jihovýchodní Asii, kde se předpokládá prevalence 10 - 20 %, místy i vyšší. Počet případů akutních

a nově zjištěných chronických hepatitid C v České republice rok od roku narůstá - v roce 2002 bylo hlášeno 858 nově poznaných akutních i chronických onemocnění. Skutečná čísla však budou několikanásobně vyšší, protože naprostá většina onemocnění probíhá bezpříznakově, a proto uniká pozornosti. Podle výsledků sérologických přehledů z roku 2001 je u nás prevalence infekce HCV velmi nízká, jen 0,2 %. Lze se tedy domnívat, že se infekce HCV u nás vyskytuje spíše jen v rizikových skupinách obyvatelstva než v běžné populaci a že osoby z těchto rizikových skupin sérologický přehled tohoto typu nezachytí (15).

Pegylované interferony

Léčba chronických virových hepatitid prodělala za uplynulých deset let bouřlivý vývoj, v jehož průběhu se výsledky léčby výrazně zlepšily a zlepšila se tak prognóza chronicky infikovaných osob. Základem léčby je pro většinu pacientů s chronickou infekcí HBV nebo HCV interferon alfa (IFN alfa), původně ve formě, kterou bylo nutno podávat třikrát týdně a kterou nyní označujeme jako konvenční nebo klasický IFN alfa. V posledních dvou letech jsou konvenční IFN alfa postupně nahrazovány pegylovanými interferony alfa (PEG-IFN), které se podávají jen jednou týdně, jsou účinnější a obvykle lépe tolerované. To platí i o konsenzuálním interferonu (CIFN), který je v monoterapii i v kombinované léčbě s ribavirinem zhruba stejně účinný a stejně bezpečný a snášený pacienty jako rekombinantní IFN alfa. V éře pegylovaných interferonů však jeho význam prudce poklesl, protože CIFN neexistuje, alespoň zatím, v pegylované formě. Všechny interferonové preparáty je nutno podávat parenterálně ve formě podkožních injekcí.

Pegylované proteiny obecně

Pegylovaný rozumíme navázání jednoho nebo více řetězců polyetylénglykolu (PEG) na jinou molekulu kovalentní vazbou. V medicíně má praktický význam vazba PEG na terapeutický protein, s enzymatickou aktivitou nebo bez ní. Protein si i po vazbě s PEG zachovává svou biologickou aktivitu a jeho plazmatický poločas je významně prodloužen v důsledku sníženého vylučování ledvinami a degradace proteolýzou. Zároveň se snižuje antigenicita proteinu, zvyšuje jeho rozpustnost, tepelná a chemická stabilita. Proč byl zvolen právě PEG? Polyetylénglykol je inertní, absolutně netoxický, ve vodě rozpustný polymer, který lze vyrobit v jakékoliv velikosti a tvaru. Podle

počtu použitých etylénoxidových podjednotek - $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_n$ - existují tekuté i pevné formy PEG. Ve vodním prostředí jsou na každou etylénoxidovou podjednotku PEG navázány 2 - 3 molekuly vody. Hydratací se stává polymer ve vodním prostředí vysoce pohyblivým a výrazně zvyšuje svou velikost (pegylovaný protein je 5 - 10-krát větší než solubilní protein stejné molekulové hmotnosti). Hydratační obal navíc protein určitým způsobem "maskuje", a tím ho chrání před proteolýzou a rozpoznáním imunitním systémem.

Pegylované proteiny mají tyto zřetelné výhody oproti "nepegylovaným" formám:

- Výhodnější farmakokinetiku (viz níže).
- Menší kolísání plazmatických koncentrací.
- Zvýšenou aktivitu in vitro i in vivo.
- Sníženou antigenicitu.
- Zvýšenou fyzikální a chemickou stabilitu.
- Lze je podávat v delších intervalech.
- Jsou většinou pacienty lépe tolerovány. To vede k menšímu ovlivnění kvality života během léčby, a tím se zlepšuje adherence s léčbou.

Všechny výše uvedené výhody platí v plné míře i pro pegylované interferony alfa ve srovnání s konvenčními interferony alfa.

Biologické vlastnosti všech pegylovaných proteinů, tedy i pegylovaných interferonů, jsou ovlivňovány:

- Molekulovou hmotností a strukturou použitého řetězce PEG - lineární či větvenou.
- Počtem navázaných řetězců PEG.
- Místem a zejména způsobem vazby PEG na protein (2,9,11,20).

Pegylované interferony alfa pro klinickou praxi

Po létech výzkumu se do klinické praxe dostaly dvě formy pegylovaných interferonů alfa, které se navzájem liší velikostí a strukturou použitého PEG a způsobem vazby PEG na IFN alfa. Tím jsou významně ovlivněny farmakokinetické vlastnosti obou preparátů.

V **PEG-IFN alfa-2a** je použit rozvětvený polyetylénglykol, proto je molekulová hmotnost tohoto preparátu vyšší (40 kD), než lineárního PEG-IFN alfa-2b. PEG je navázán na IFN alfa-2a velmi stabilní amidovou vazbou, kterou lze jen obtížně rozrušit. Proto lze PEG-IFN alfa-2a skladovat ve formě roztoku, ihned použitelného k aplikaci. PEG-IFN alfa-2a působí v organismu jako biologicky aktivní jednotka, nejedná se jen o "proléčivo" (prodrug) IFN alfa-2a. Vstřebávání do cirkulace je pomalejší než u konvenčních IFN

alfa nebo u PEG-IFN alfa-2b. Účinné plazmatické koncentrace je však dosaženo již za několik hodin po aplikaci, maximální plazmatické koncentrace potom za 3 až 4 dny po první dávce léku. Rovnovážný stav nastává při léčbě PEG-IFN alfa-2a po 5 - 8 týdnech léčby a poté již nedochází k dalšímu akumulování léku v organismu. Po dosažení této rovnováhy kolísají plazmatické koncentrace již jen velmi málo. Poměr mezi maximální a minimální plazmatickou koncentrací je jen 1,5-2,0:1. Vlivem velké molekuly opouští PEG-IFN alfa-2a obtížně krevní řečiště, plazmatická koncentrace je vyšší a lék se dostává zejména do vysoce prokrvených orgánů, mezi které patří i játra. Proto je distribuční prostor malý, podobný objemu krve (6 - 14 litrů). Více než stokrát je snížena clearance preparátu ledvinami oproti konvenčnímu IFN alfa. PEG-IFN alfa-2a je metabolizován především v játrech a je velmi pomalu degradován nespecifickými proteázami přítomnými v játrech a v krvi. Dávku je proto nutné redukovat až při velmi závažné renální nedostatečnosti - při poklesu clearance endogenního kreatininu pod 20 ml za minutu. Terapeutické hladiny PEG-IFN alfa-2a přetrvávají až 168 hodin. Doporučená dávka je 180 µg jednou týdně bez ohledu na tělesnou hmotnost (2,11,20).

V **PEG-IFN alfa-2b** je lineární PEG o molekulové hmotnosti 12 kD navázán na IFN alfa-2b málo stabilní uretanovou (karbonylovou) vazbou. Tuto vazbu lze velmi snadno hydrolyzovat, což má dva základní důsledky:

- a) PEG-IFN alfa-2b se musí skladovat ve formě suchého lyofilizovaného prášku a naředí se až těsně před aplikací.
- b) Tato forma PEG-IFN působí především jako "proléčivo" (prodrug) pro IFN alfa-2b. Vlastní reakci s buněčnými receptory realizuje IFN alfa-2b.

PEG-IFN alfa-2b se po subkutánním podání rychle vstřebává, maximální plazmatické koncentrace je dosaženo již po 15 - 44 hodinách. Vlivem malé molekuly se distribuuje v mnoha tělesných tekutinách a tkáních. Proto je plazmatická koncentrace relativně nižší, distribuční prostor obrovský, závislý na tělesné hmotnosti, konkrétně se udává 0,99 l/kg. Proto musí být i použitá dávka léku vztažena na hmotnost pacienta. Ani po opakovaných aplikacích nedochází k dosažení rovnovážného stavu, ale plazmatické hladiny preparátu významně kolísají. Poměr mezi maximální a minimální plazmatickou koncentrací je zhruba 100:1. Renální clearance je snížena zhruba 7-krát

oproti konvenčnímu IFN alfa. Lék se vylučuje zejména ledvinami, proto je nutná redukce dávky při poklesu kreatininové clearance pod 50 ml za minutu. Plazmatické koncentrace PEG-IFN alfa-2b rychle klesají, terapeutické hladiny se udržují zhruba 80 hodin. Doporučená dávka PEG-IFN alfa-2b je 1,5 µg/kg při kombinované léčbě a 1,0 µg/kg při monoterapii (9,11).

Základní vlastnosti obou komerčně dostupných PEG-IFN jsou uvedeny v **tabulce 1**. Z uvedených informací plyne, že oba komerčně dostupné preparáty se navzájem významně liší, nejde tedy o stejné léky. Odlišnosti vyplývají z rozdílné velikosti a charakteru použitého polyetylénglykolu a z rozdílně stabilní vazby PEG na IFN alfa. Těmito odlišnostmi je ovlivněna řada dalších farmakokinetických vlastností, ale i odlišnosti ve formě skladování a v doporučené dávce léků (5). Přes všechny tyto významné rozdíly v chemických a biologických vlastnostech PEG-IFN alfa-2a a PEG-IFN alfa-2b jsou však výsledky léčby oběma dostupnými preparáty velmi podobné (viz níže).

Léčba chronické hepatitidy B

Pro léčbu chronické hepatitidy B máme v současnosti k dispozici dva účinné preparáty - interferon alfa (IFN alfa) a lamivudin. Pravděpodobně v dohledné době bude k dispozici i lék třetí - adefovir dipivoxil, který je již dostupný ve Spojených státech i v zemích Evropského společenství. Výhodou lamivudinu i adefoviru je perorální podávání. Léčba pegylovanými interferony v monoterapii nebo v kombinaci s lamivudinem není zatím standardním postupem nikde na světě, ale podle předběžných výsledků klinických studií se tak s velkou pravděpodobností a v krátké době stane.

S ohledem na léčbu rozdělujeme pacienty s chronickou infekcí HBV podle přítomnosti či absence HBeAg v séru na HBeAg pozitivní a negativní. Úspěšnost léčby je obecně u pacientů HBeAg negativních nižší než u HBeAg pozitivních. Proto je u nich také nutné delší podávání antivirových léků.

Léčba HBeAg pozitivních pacientů

V roce 2003 byly publikovány první výsledky léčby nemocných s chronickou infekcí HBV, chronickou hepatitidou i kompenzovanou jaterní cirhózou HBeAg pozitivní, **pegylovaným interferonem v monoterapii** (3). Do čtyř větví bylo randomizováno 194 nemoc-

Tabulka 1. Základní vlastnosti pegylovaných interferonů alfa (ref. 5)

Table 1. Basic characteristics of pegylated interferons alfa (ref. 5)

| | PEG-IFN alfa-2a | PEG-IFN alfa-2b |
|--|---|---|
| Molekulová hmotnost <i>Molecular weight</i> | 40 kD | 12 kD |
| PEG-řetězec <i>PEG-chain</i> | rozvětvený <i>branched</i> | lineární <i>linear</i> |
| Maximální plazmatická koncentrace <i>Maximum plasma concentration</i> | za 72-96 hodin <i>in 72-96 hours</i> | za 15-44 hodin <i>in 15-44 hours</i> |
| Terapeutické plazmatické koncentrace <i>Therapeutic plasma concentration</i> | 168 hodin <i>168 hours</i> | 80 hodin <i>80 hours</i> |
| Renální clearance oproti IFN alfa <i>Renal clearance compared to IFN alfa</i> | 100-krát snížena <i>100-fold reduced</i> | 7-krát snížena <i>7-fold reduced</i> |
| Metabolizován hlavně <i>Metabolised primarily</i> | játry (proteázy) <i>by the liver (proteases)</i> | ledvinami <i>by the kidneys</i> |
| Redukce dávky při poklesu clearance <i>Dose reduction due to the decline in creatinine clearance</i> | < 20 ml/min | < 50 ml/min |
| Distribuční objem <i>Volume of distribution</i> | 4-16 l | 0,99 l/kg |
| Skladování ve formě <i>Storage in form of</i> | roztok <i>solution</i> | lyofilizovaný prášek <i>lyophilised powder</i> |
| Dávkování <i>Dosage</i> | 180 µg jednou týdně <i>180 µg once weekly</i> | 1,5 µg/kg jednou týdně v kombinaci, 1,0 µg/kg jednou týdně v monoterapii <i>1.5 µg/kg once weekly in combination, 1.0 µg/kg once weekly in monotherapy</i> |

ných, dosud IFN alfa neléčených. Ve třech větvích dostávali PEG-IFN alfa-2a v různých dávkách - 90 µg, 180 µg a 270 µg, vždy jednou týdně. Čtvrtá větev byla kontrolní, v ní byli nemocní léčení konvenčním IFN alfa-2a v dávce 4,5 MU třikrát týdně. Délka léčby byla ve všech souborech 24 týdnů, úspěšnost léčby se hodnotila za 24 týdnů po skončení léčby. K sérokonverzi HBeAg/anti-HBe, vymizení HBV DNA ze séra a normalizaci aktivity alaninaminotransferázy (ALT) došlo u 37 %, 35 % a 29 % léčených PEG-IFN alfa-2a v dávkách od 90 do 270 µg týdně a u 25 % léčených konvenčním IFN alfa. Navíc u dvou pacientů léčených PEG-IFN alfa-2a vymizel během léčby i HBsAg a tento nález přetrvával i v době ukončení sledování po 24 týdnech. Významný je i poznatek, že předčasně ukončila léčbu jen 2 % nemocných léčených PEG-IFN alfa 2a. Ve větvi s konvenčním IFN alfa to byla 4 %. Ke snížení dávky léku, zejména pro neu-

tropenii a výraznější vzestup ALT, bylo přistoupeno během léčby u 22 - 30 % léčených PEG-IFN a 10 % léčených klasickým IFN alfa. Výskyt horečky, myalgií, těžké únavy, nechutenství, nespavosti a závratí byl srovnatelný při léčbě PEG-IFN i konvenčním IFN alfa. Bolesti hlavy, padání vlasů, nauzea a zvracení byly častější u léčených PEG-IFN. Frekvence výskytu a závažnost nežádoucích účinků nezávisela na výši podávané dávky PEG-IFN alfa-2a.

Ve studii byli léčení i **pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou**, jejichž tolerance léčby byla plně srovnatelná s pacienty s chronickou hepatitidou. U sedmi ze 13 cirhotiků léčených PEG-IFN došlo k vymizení HBeAg, zatímco tohoto úspěchu nebylo dosaženo ani u jednoho z cirhotiků léčených konvenčním IFN alfa. Výsledky této studie ukazují na vyšší účinnost monoterapie PEG-IFN alfa-2a než konvenčním IFN alfa-2a u pacientů s chronickou hepati-

tidou B nebo kompenzovanou jaterní cirhózou HBeAg pozitivní.

K dispozici jsou zatím jen předběžné výsledky velké klinické studie, která srovnává účinnost **monoterapie PEG-IFN alfa-2b a kombinované terapie tímto pegylovaným interferonem spolu s lamivudinem** u 307 nemocných s chronickou hepatitidou B, HBeAg pozitivní. Byla zvolena dávka 100 µg PEG-IFN alfa-2b jednou týdně v obou větvích a 100 mg lamivudinu denně v kombinované větvi. Délka léčby je 52 týdnů, ale po 32 týdnech léčby se dávka PEG-IFN alfa-2b redukuje na 50 µg jednou týdně. Zveřejněny byly zatím jen informace o bezpečnosti a snášenlivosti léčby, nikoliv o její účinnosti. Celou léčbu dokončilo v plánovaných dávkách 80 % léčených pacientů, 10 % léčbu PEG-IFN předčasně ukončilo, většinou do 32. týdne terapie, a u zbylých pacientů bylo nutné dávky PEG-IFN předčasně redukovat. Důvodem k předčasnému ukončení léčby byly deprese a psychózy (3 %), cytopenie (1 %) a chřipkové příznaky (flu-like syndrom - 1 %) (19).

V asijské studii (18) byly srovnávány výsledky kombinované léčby PEG-IFN alfa-2b s lamivudinem s monoterapií lamivudinem u HBeAg pozitivních pacientů. V kombinované větvi dostávali nemocní 8 týdnů PEG-IFN alfa-2b v dávce 1,5 µg/kg jednou týdně v monoterapii, potom 24 týdnů stejnou dávku PEG-IFN spolu s lamivudinem (100 mg denně) a následně 28 týdnů lamivudin v monoterapii. Ve druhé větvi byl podáván lamivudin v dávce 100 mg denně v monoterapii po dobu 52 týdnů. Setrvalé virologické odpovědi, definované jako sérokonverze HBeAg/anti-HBe a negativní HBV DNA v séru, dosáhlo signifikantně více pacientů v kombinované větvi než ve větvi s lamivudinem v monoterapii (50 % versus 10 %, $p = 0,02$).

Léčba HBeAg negativních pacientů

Zatím jsou dostupné jen předběžné výsledky léčby nemocných s chronickou hepatitidou B, HBeAg negativní, PEG-IFN alfa-2a v dávce 180 µg jednou týdně v monoterapii, nebo v kombinaci s lamivudinem v dávce 100 mg denně. V kontrolní větvi pacienti dostávají standardní léčbu lamivudinem v monoterapii (100 mg denně). Doba léčby je 48 týdnů, úspěšnost se hodnotí po 24 týdnech od skončení léčby. Podle dosavadních výsledků je léčba PEG-IFN alfa-2a v monoterapii i v kombinaci s lamivudinem účinnější než monoterapie lamivudinem ($p < 0,01$). Nega-

tivní HBV DNA v séru bylo na konci sledovaného období dosaženo u 44 % léčených kombinací, 43 % léčených pouze PEG-IFN alfa-2a a 29 % léčených lamivudinem. Zároveň se však ukazuje, že přidáním lamivudinu se účinnost léčby PEG-IFN alfa-2a nezvyšuje ($p = 0,849$) (13).

Léčba chronické hepatitidy C

Standardem léčby naprosté většiny pacientů s chronickou infekcí HCV je nyní kombinace pegylovaného interferonu alfa a ribavirinu, což je nukleosidový analog, který se podává perorálně a pravděpodobně imunomodulačním účinkem výrazně zvyšuje efekt IFN alfa, konvenčního i pegylovaného. Rozhodující poznatky o vyšší účinnosti této kombinace než kombinace konvenčního IFN alfa a ribavirinu přinesly tři multicentrické, mezinárodní randomizované studie, jejichž výsledky byly publikovány v letech 2001 - 2002. Tyto studie jsou v hepatologické veřejnosti známy pod jmény hlavních řešitelů jako:

- 1) Studie Mannsova (12), která srovnávala účinnost léčby konvenčním IFN alfa-2b a ribavirinem s kombinací léčby PEG-IFN alfa-2b a ribavirinem (s dvěma různě vysokými dávkami PEG-IFN alfa-2b i ribavirinu).
- 2) Studie Friedova (7), ve které se porovnávala účinnost léčby konvenčním IFN alfa-2a a ribavirinem s PEG-IFN alfa-2a v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem.
- 3) Studie Hadziyannisova (10), která hledala optimální dobu léčby a dávku ribavirinu při infekci různými genotypy HCV.

Výsledky výše uvedených studií lze shrnout takto (1):

- a) Souhrnné výsledky kombinované léčby PEG-IFN a ribavirinem jsou signifikantně lepší než při použití kombinace konvenčního IFN alfa a ribavirinu. Co se týče účinnosti jsou oba dostupné preparáty PEG-IFN zhruba srovnatelné. Při použití kombinace s PEG-IFN alfa-2a bylo dosaženo setrvalé virologické odpovědi, to je nepřítomnosti nukleové kyseliny viru (HCV RNA) za 24 týdnů po skončení léčby, v 56 % případů, kombinace s PEG-IFN alfa-2b byla účinná u 54 % nemocných.
- b) Pokud si všimáme účinnosti léčby u infekce různými genotypy viru, byla kombinace PEG-IFN a ribavirinu signifikantně účinnější než kombinace konvenčního IFN alfa a ribavirinu u nemocných infikovaných genotypem 1 (42 - 46 % versus 33 - 36 %). Při infekci genotypy 2 a 3 se výsledky léčby

oběma uvedenými kombinacemi významně nelišily (76 - 82 % versus 61 - 79 %).

- c) Sekundární analýzou dat získaných ve studii s PEG-IFN alfa-2b byla zjištěna minimální potřebná dávka ribavirinu - 10,6 mg/kg tělesné hmotnosti. Pokud byla podávána dávka nižší, úspěšnost kombinované terapie PEG-IFN alfa-2b i konvenčním IFN alfa-2b a ribavirinem se významně snižovala.
- d) Při infekci genotypem viru 1 byly výsledky 48 týdnů podávání PEG-IFN alfa-2a a ribavirinu významně lepší než při poloviční době léčby. Naproti tomu u nemocných infikovaných genotypy 2 nebo 3 neměla zvolená doba léčby vliv na dosažení setrvalé virologické odpovědi. Navíc nižší dávka ribavirinu (800 mg denně) byla u těchto nemocných stejně účinná jako dávky vyšší (1000 - 1200 mg).
- e) Zároveň se ukázalo, že u pacienta infikovaného genotypem viru 1 je nutné, aby užil nejméně 80 % stanovené dávky PEG-IFN alfa-2b a ribavirinu, po dobu, která odpovídá minimálně 80 % doporučené doby léčby ("pravidlo 80+80+80"). Pokud nebylo toto pravidlo dodrženo, snížila se signifikantně naděje na vyléčení (63 % versus 34 % setrvalé virologické odpovědi).
- f) Podle výsledků všech jmenovaných studií je snášenlivost léčby kombinací PEG-IFN a ribavirinu přinejmenším srovnatelná s tolerancí léčby kombinací konvenčního IFN alfa a ribavirinu. V klinických studiích s PEG-IFN alfa-2a (7,10) byla tato léčba v řadě ohledů významně lépe tolerována než léčba klasickým IFN alfa. Konkrétně se jednalo o signifikantně nižší výskyt horečky, zimnice, depresí a myalgií. Kvalita života se vlivem léčby PEG-IFN alfa-2a snížila méně než při léčbě konvenčním IFN alfa a menší byla i únava v průběhu léčby. Na druhé straně dochází při léčbě PEG-IFN k poněkud výraznější neutropenii a poklesu hladiny trombocytů. Při léčbě PEG-IFN alfa-2b byly významně častější reakce v místě aplikace PEG-IFN alfa-2b - bolestivost a lokální zánětlivá reakce, ale tyto vedly jen zřídka k redukcí dávky PEG-IFN alfa-2b (12).

Zatím jsem léčil zhruba 100 nemocných s chronickou hepatitidou C kombinací PEG-IFN a ribavirinu a mohu potvrdit, že naprostá většina pacientů toleruje tuto léčbu mnohem lépe než kombinaci konvenčního IFN a ribavirinu. Neutropenie jsou při léčbě PEG-IFN výraznější, ale jde o stav plně reverzibilní. Navíc ani

relativně nízké hodnoty neutrofilů, kolem 0,5 .10⁹/l, nejsou provázeny infekčními komplikacemi.

Poznatky získané z výše uvedených studií byly projednány v červnu 2002 na konsensuální konferenci americké National Institutes of Health (NIH) v Bethesda a v srpnu téhož roku vydány jako oficiální doporučení této významné organizace (14). Tento dokument se stal základem pro vypracování národních doporučení v řadě států světa, včetně České republiky. Česká doporučení se vytvářela koncem roku 2002 a jako Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství byla vydána v březnu 2003 (8).

Podle těchto doporučení jsou všichni pacienti s chronickou infekcí HCV potenciálními kandidáty protivirové léčby. Terapie je jednoznačně doporučena pro pacienty se zvýšeným rizikem vzniku jaterní cirhózy. Tito pacienti jsou charakterizováni:

- Prokazatelnou sérovou HCV RNA. Dolní hranice senzitivity používaných testů polymerázové řetězové reakce (PCR) je přitom většinou 50 IU/ml.
- Signifikantním histologickým nálezem ve vzorku tkáně získaném biopsií jater s portální nebo přemostující fibrózou a s alespoň střední aktivitou zánětu a středním stupněm nekróz.
- Většina těchto pacientů má také trvale vyšší aktivitu ALT.

U ostatních pacientů nejsou rizika léčby a její případný prospěch pro pacienta natolik jednoznačná, aby u nich šlo doporučit léčbu paušálně, ale až po individuálním posouzení každého konkrétního případu. Toto se týká zejména nemocných s trvale normální aktivitou ALT, které se většinou nedoporučuje léčit, protože se předpokládá, že jaterní onemocnění je u nich málo závažné a pomalu progredující. Problémem ale je, že tato korelace mezi biochemickou a histologickou aktivitou není absolutní. Nejméně 20 % nemocných s trvale normální hodnotou ALT má totiž signifikantní fibrózu v histologickém nálezu. Podle doporučení americké konsensuální konference (14) proto není nutné tyto pacienty z léčby vyřazovat paušálně, ale je nutné vzít v úvahu řadu kritérií: histologický nálezu, věk pacienta, jeho motivaci pro léčbu, genotyp viru a výši virémie, stejně jako současně přítomné choroby. Podle předběžných výsledků klinických studií reagují pacienti s trvale normální aktivitou ALT na léčbu PEG-IFN a ribavirinem podobně jako nemocní, u kterých lze zaznamenat trvale, nebo alespoň intermitentně, zvýšenou aktivitu ALT (21).

Pro naprostou většinu pacientů chronicky infikovaných HCV představuje v současnosti optimální léčbu kombinace pegylovaného interferonu a ribavirinu. Prvotní léčba konvenčním IFN alfa, který se musí aplikovat třikrát týdně, v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem, rozděluje pacienty před léčbou PEG-IFN do tří skupin: a) dosud neléčení pacienti (**naivní**), b) pacienti, kteří odpověděli na předchozí antivirovou léčbu, ale následně relabovali (**relabující**), a c) pacienti, u kterých nedošlo při předchozí léčbě ani k přechodnému vymizení HCV RNA ze séra (**non-responderi**). Léčebná doporučení se u jednotlivých skupin pacientů s chronickou infekcí HCV poněkud liší.

Léčba dosud neléčených (naivních) pacientů

U dosud neléčených pacientů, infikovaných **genotypem 1**, je díky významně vyšší účinnosti preferována léčba PEG-IFN a ribavirinem. K dispozici je PEG-IFN alfa-2a nebo PEG-IFN alfa-2b. PEG-IFN alfa-2a se podává v dávce 180 µg jednou týdně podkožně bez závislosti na hmotnosti pacientů. PEG-IFN alfa-2b je třeba dávkovat podle tělesné hmotnosti - doporučená dávka je 1,5 µg/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Denní dávka ribavirinu je 1000 mg při infekci genotypem 1 při hmotnosti pacienta do 75 kg, nebo 1200 mg při hmotnosti 75 kg a vyšší - vždy rozděleně do dvou dávek podávaných s odstupem 12 hodin perorálně.

Při léčbě dosud neléčených pacientů infikovaných **genotypem 2 nebo 3** je dosahováno setrvalé virologické odpovědi při léčbě PEG-IFN a ribavirinem nebo konvenčním IFN alfa a ribavirinem zhruba stejně často. Při infekci těmito genotypy proto záleží na lékaři, jaký typ interferonu použije. Ve většině případů to bude ale pravděpodobně PEG-IFN, který se aplikuje jen jednou týdně a je většinou pacientů lépe subjektivně tolerován. Potřebná denní dávka ribavirinu je při infekci genotypy 2 nebo 3 jen 800 mg, a to bez ohledu na hmotnost pacienta.

Doba léčby je 48 týdnů u naivních pacientů infikovaných genotypem 1, při infekci genotypy 2 nebo 3 postačuje léčba trvající pouze 24 týdnů.

Pacient infikovaný genotypem 1 by měl být v každém případě 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 započítáním léčby. Pokud dojde za 12 týdnů léčby k poklesu viré-

mie nejméně o 2 logaritmy, což představuje ve skutečnosti redukcí virové nálože o minimálně 99 %, nebo bude HCV RNA zcela negativní, doporučuje se pokračovat v léčbě do celkových 24 nebo 48 týdnů podle genotypu viru. Pokud se nedosáhne tohoto cíle, označovaného jako **časná virologická odpověď**, nemá smysl v léčbě pokračovat, protože vyhlídky na dosažení setrvalé virologické odpovědi jsou u tohoto pacienta jen minimální (do 3 %). Naopak pacient, u kterého došlo k časné virologické odpovědi, má velkou pravděpodobnost, že dosáhne i setrvalé virologické odpovědi (až 75 - 80 %) (4,6). Vzhledem k vynikající úspěšnosti léčby PEG-IFN a ribavirinem u pacientů infikovaných genotypy 2 a 3 je velmi pravděpodobně ekonomičtější tyto pacienty léčit vždy 24 týdnů a neprovádět u nich stanovení časné virologické odpovědi.

Opakovaná léčba pacientů, kteří relabovali po léčbě konvenčním interferonem alfa v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem

Výsledky kombinované léčby PEG-IFN a ribavirinem u relabujících pacientů jsou srovnatelné s výsledky léčby u naivních pacientů. Volíme stejná schémata léčby jako u naivních pacientů. U těchto nemocných infikovaných genotypy 2, 3 však odpadá možnost alternativní léčby kombinací konvenčního IFN alfa a ribavirinu, protože touto kombinací už léčeni byli a opakování stejné léčby by pravděpodobně znovu nevedlo k dosažení setrvalé virologické odpovědi. Jedinou možností pro tyto nemocné je tedy kombinovaná léčba PEG-IFN a ribavirinem v délce 24 týdnů, při infekci genotypy 2 nebo 3, nebo 48 týdnů při infekci genotypem 1.

Léčba non-responderů na konvenční interferon alfa v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem

Léčba PEG-IFN a ribavirinem je u non-responderů na monoterapii konvenčním IFN alfa často úspěšná, 35 - 40 % z nich dosáhne setrvalé virologické odpovědi. Nejvíce informací o opakované léčbě non-responderů zatím přinesla studie HALT-C (17). Tato multicentrická studie zahrnovala 212 non-responderů na konvenční IFN alfa v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem. Doba léčby PEG-IFN alfa-2a a ribavirinem byla 48 týdnů. Setrvalé virologické odpovědi bylo dosaženo u 34 % non-responderů na konvenční IFN alfa v monoterapii a jen u 11 % non-responderů na kombinovanou léčbu. Obecně byla tato nová

léčba úspěšnější u nemocných genotypy 2 nebo 3 než při infekci genotypem 1 (60 % setrvalé virologické odpovědi versus 15 %). Na základě výsledků této studie by měla léčba PEG-IFN a ribavirinem, trvající 48 týdnů, význam jen u non-responderů na léčbu konvenčním IFN alfa v monoterapii. U non-responderů na kombinovanou léčbu IFN alfa a ribavirinem bude s velkou pravděpodobností i následná léčba PEG-IFN a ribavirinem neúspěšná, a to zejména při infekci genotypem 1. Jak léčit tyto nemocné, není zatím známo.

Léčba nemocných, u kterých nebyla úspěšná léčba pegylovaným interferonem a ribavirinem

Podle rychlosti přibývání poznatků o možnostech léčby nemocných s chronickou infekcí HCV jinými než interferonovými preparáty lze odhadnout, že nejméně do roku 2010 nebude komerčně dostupná jiná léčba než ta, která je založena na interferonu alfa. Do té doby bude směr vývoje naměřen především k maximálnímu využití terapeutického potenciálu pegylovaného interferonu a ribavirinu. V současné době probíhají ve Spojených státech i v Evropě rozsáhlé multicentrické studie, ve kterých se podávají non-responderům na PEG-IFN a ribavirin tyto preparáty dlouhodobě, v horizontu mnoha let. Cílem těchto studií je posoudit, zda dlouhodobá antivirová léčba zpomaluje progresi choroby do jaterní cirhózy a snižuje pravděpodobnost vzniku hepatocelulárního karcinomu. Vzhledem k tomu, že přirozený průběh infekce HCV je velmi pozvolný, je jasné, že na výsledky těchto studií budeme čekat velmi dlouho. Jinak nelze případné rozdíly v progresi choroby u léčených a neléčených pacientů posoudit. Do té doby, než budou tyto výsledky k dispozici, nelze dlouhodobé podávání PEG-IFN a ribavirinu považovat za standardní postup (1).

Souhrn doporučení vycházejících se závěrů konsensuální konference americké NIH z roku 2002 je uveden v **tabulce 2**.

Nové účinnější a bezpečnější antivirové preparáty jsou nezbytně nutné pro léčbu chronické infekce HCV. Předpokladem pro jejich vývoj byly pokroky v poznání struktury genomu HCV, trojrozměrné strukturální biologie, životního cyklu a replikační strategie viru. Výzkum je zaměřen především na tyto tři možnosti ovlivnění virové replikace (16):

1) Specifická inhibice virové replikace na molekulární úrovni. V úvahu přicházejí:

- a) Léčba založená na ovlivnění tvorby nukleových kyselin - ribozymy, antisense oligonukleotidy, interferující proteiny apod.)
 - b) Inhibitory iontového kanálu p7.
 - c) Inhibitory proteázy NS3.
 - d) Inhibitory helikázy NS3.
 - e) Inhibitory RNA polymerázy závislé na RNA.
- 2) Zdokonalení současné standardní léčby interferonem alfa a ribavirinem. K tomu slouží:
- a) Interferonové preparáty s lepší účinností.
 - b) Perorální induktory IFN alfa, které vyvolají účinnou imunitní odpověď indukci tvorby nebo modulací účinku cytokinů v místě infekce. Nebo mohou nahradit dosud parenterálně podávané interferony alfa.
 - c) Molekuly podobné ribavirinu (ribavirin-like molecules) strukturou i funkcí, ale které nevyvolávají tak výraznou hemolytickou anémii.
- 3) Imunoterapie.
- a) Hyperimunní imunoglobulin proti HCV.
 - b) Terapeutické vakcíny proti HCV.

Vývoj a klinické zkoušení výše uvedených terapeutických přístupů jsou na různé úrovni. Není proto jasné, zda všechny dospějí až do stadia klinické použitelnosti.

Závěr

Pegylované interferony alfa znamenají významný přínos v léčbě chronických virových hepatitid. Kombinovaná léčba PEG-IFN a ribavirinem je v současnosti standardem léčby naprosté většiny nemocných s chronickou hepatitidou C. Podle předběžných výsledků klinických studií nahradí v krátké době pegylované interferony konvenční interferony i v léčbě chronické hepatitidy B. Všechny dosud publikované studie přitom potvrdily srovnatelnou bezpečnost pegylovaných i konvenčních interferonů a lepší snášenlivost ze strany pacientů. Je velmi pravděpodobné, že první dekáda 21. století bude v historii léčby chronických virových hepatitid nazývána "érou pegylovaných interferonů alfa".

Současná terapie chronických virových hepatitid je velmi ekonomicky náročná. Půlroční léčba chronické infekce HBV interferonem alfa stojí při běžně používaném dávkování 5 MU třikrát týdně asi 100 tis. Kč. Stejná doba léčby lamivudinem přijde asi na 25 tis. Kč, ale u tohoto preparátu je nutná dlouhodobá, mnohaletá, třeba i celoživotní terapie. Ve Spojených státech je cena adefovir dipivoxilu asi třikrát vyšší než

Tabulka 2. Doporučená léčba chronické infekce virem hepatitidy C - NIH Consensus 2002 (ref. 14).

Table 2. Recommendations of NIH Consensus 2002 for the treatment of chronic hepatitis C (ref. 14)

| | Genotyp 1 <i>Genotype 1</i> | Genotypy 2,3 <i>Genotypes 2, 2</i> |
|--|--|--|
| Naivní pacienti <i>Naive patients</i> | PEG-IFN+RBV 48 týdnů <i>PEG-IFN+RBV for 48 weeks</i> | PEG-IFN+RBV 24 týdnů <i>PEG-IFN+RBV for 24 weeks</i> IFN alfa+RBV 24 týdnů <i>IFN alfa+RBV for 24 weeks</i> |
| Relabující <i>Relapsers</i> | PEG-IFN+RBV 48 týdnů <i>PEG-IFN+RBV for 48 weeks</i> | PEG-IFN+RBV 24 týdnů <i>PEG-IFN+RBV for 24 weeks</i> |
| Non-respondeři na IFN alfa v monoterapii <i>Non-responders to IFN alfa monotherapy</i> | PEG-IFN+RBV 48 týdnů <i>PEG-IFN+RBV for 48 weeks</i> | PEG-IFN+RBV 48 týdnů <i>PEG-IFN+RBV for 48 weeks</i> |
| Non-respondeři na IFN alfa a RBV <i>Non-responders to IFN alfa and RBV therapy</i> | ? (snad PEG-IFN+RBV 48 týdnů) <i>(maybe PEG-IFN+RBV for 48 weeks)</i> | PEG-IFN a RBV 48 týdnů <i>PEG-IFN+RBV for 48 weeks</i> |
| Non-respondeři na PEG-IFN a RBV <i>Non-responders to PEG-IFN and RBV therapy</i> | ? (snad dlouhodobá léčba PEG-IFN v monoterapii či s RBV) <i>(maybe long-term PEG-IFN monotherapy or combination therapy with RBV)</i> | ? (snad dlouhodobá léčba PEG-IFN v monoterapii či s RBV) <i>(maybe long-term PEG-IFN monotherapy or combination therapy with RBV)</i> |

Legenda: RBV - ribavirin

Note: RBV - ribavirin

lamivudinu. Lze předpokládat, že podobné cenové rozdíly budou i v naší republice, až se stane adefovir komerčně dostupným. I u tohoto preparátu je nutná mnohaletá léčba, která s sebou přinese další nárůst potřebných finančních prostředků.

V současnosti standardní léčba chronické infekce HCV kombinací pegylovaného interferonu a ribavirinu stojí pro jednoho pacienta asi 400 tis. Kč. Protože je v současnosti v České republice léčeno několik stovek nemocných touto kombinací, jedná se obrovské finanční náklady. Přesto lze předpokládat ekonomickou výhodnost kombinované terapie PEG-IFN a ribavirinem, oproti nutné léčbě terminálních stadií infekce HCV - jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu.

LITERATURA

- Alberti A, Benvegno L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38 (Suppl. 1): S104 - S118.
- Bailon P, Palleroni A, Schaffer CA, Spence CL, Fung WJ, Porter JE, Ehrlich GK, Pan W, Xu Z-X, Modi MW, Farid A, Berthold W, Graves M. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: a 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis C. *Bioconj Chem* 2001; 12: 195 - 202.
- Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao Y-C, Tanwandee T. Peginterferon alfa-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepatol* 2003; 10: 298 - 305.
- Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virology response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645 - 652.
- Dusheiko G. Designing the optimum pegylated interferon (abstract). *The Hepatitis C Forum*. Rhodos, 19.-22.9. 2002.
- Ferenci P, Schiffman ML, Fried M, Sulkowski MS, Häussiger D, Zarski J-P, Goncalves F, Jensen DM, Bonino F, Dhumeaux D, Blotner S, Hoffman J, Oliveto J. Early prediction of response to 40 kDa peginterferon alfa-2a (PEGASYS) plus ribavirin (RBV) in patients with chronic hepatitis C (CHC). *Hepatology* 2001; 34 (Suppl.): 351 A.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves F, Häussiger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Combination of peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975 - 982.
- Galský J, Husa P, Kumpel P, Němeček V, Plíšek S, Šperl J, Urbánek P, Volfová M. Diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy C (HCV). Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství z roku 2002. *Klin Mikrobiol Inf Léč* 2003; 9: 54 - 56.
- Glue P, Fank J, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S. Pegylated interferon alpha-2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 556 - 567.
- Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, Jensen DM, Sette H, Ramadori G, Bodenheimer HC, Marcellin P, Lee S_D, Roberts PJ, Ackrill AM. Peginterferon alfa-2a (40 kD) (PEGASYS) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomised, double-blind multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002; 36 (Suppl. 1): 1.

11. Kozlowski A, Charles SA, Harris JM. Development of pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C. *BioDrugs* 2001; 15: 419 - 429.
12. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rutschi VK, Schiffman M, Reindollar R, Goodman Z, Koury K, Ling M-H, Albrecht J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958 - 965.
13. Marcellin P. Pegasys in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatitis Forum II. Evolving Solutions for Cure* (abstract). Montreux, 20.-23.11.2003.
14. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C: 2002. Final Statement August 26, 2002. Dostupné na http://consensus.nih.gov/cons/116/091202116cdc_statement.htm.
15. Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 - virová hepatitida A, B, C. *Zprávy ČEM* 2003; 12 (Příloha 1): 55 - 61.
16. Pawlotsky, J-M.: The nature of interferon, ribavirin and new antivirals. *Hepatitis Forum II. Evolving Solutions for Cure* (abstract). Montreux, 20.-23.11.2003.
17. Schiffman M. Evolving treatment: relapses and nonresponders to interferon therapy. *Hepatitis Forum II. Evolving Solutions for Cure* (abstract). Montreux, 20.-23.11.2003.
18. Sung JJY, Chan HLY, Hui AY, Chan FKL, Chim AML, Wong ML, Leung NWY. Combination of pegylated interferon and lamivudine is superior to lamivudine monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B - a randomized trial. *EASL 2003. Abstract No. 3105.*
19. Van Zonneveld M, Flink H., van Nunen AB, de Man RA, Schalm SW, Janssen HLA. Chronic HBV treatment with one year of pegylated -interferon alpha-2b has a comparable safety profile to short term conventional interferon alpha-2b. *EASL 2003. Abstract No. 3902.*
20. Xu Z-X, Hoffman J, Patel I. Single dose safety/tolerability and pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) following administration of ascending subcutaneous doses of pegylated-interferon (PEG-IFN) and interferon alfa-2a to healthy subjects. *Hepatology* 1998; 28: 702A.
21. Zeuzem, S.: Normal ALT - understanding the need to treat and optimising patient management. *Hepatitis Forum II. Evolving Solutions for Cure* (abstract). Montreux, 20.-23.11.2003.

Adresa pro korespondenci / correspondence to:

Doc. MUDr. Petr Husa, CSc., Klinika infekčních chorob, FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika / Czech Republic.
E-mail: phusa@fnbrno.cz