

Pacienti s chronickou hepatitidou C a trvale normální aktivitou ALT – léčit nebo neléčit?

Petr Husa

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

Husa P. Pacienti s chronickou hepatitidou C a trvale normální aktivitou ALT – léčit nebo neléčit? *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (2): 56 – 60.

Souhrn. Infekce virem hepatitidy C (HCV) je jednou z nejčastějších příčin chronických nemocí jater, jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu. Na světě žije přibližně 170 až 200 milionů lidí chronicky infikovaných HCV. Většina z nich je asymptomatických a infekce u nich dosud nebyla odhalena. Podle odhadů se během života vyvine u 20 – 40 % chronicky infikovaných osob jaterní cirhóza a/nebo hepatocelulární karcinom. Proto 10 – 20 % nemocných s chronickou infekcí HCV umírá právě na tato konečná stadia infekce. Přibližně 30 – 40 % nemocných s chronickou hepatitidou C má trvale normální aktivitu alaninaminotransferázy (ALT). Přesto je asi u 20 % z nich přítomno histologicky závažné onemocnění a u dalších 20 % vznikne v průběhu několika let akutní exacerbace chronické hepatitidy. Antivirová léčba pegylovaným interferonem alfa a ribavirinem není zatím u nemocných s trvale normální aktivitou ALT jednoznačně doporučována. Podle výsledků klinických studií je však stejně úspěšná jako u nemocných, u nichž je hodnota ALT alespoň intermitentně nad horní hranici normy. Protože samotná aktivita ALT není schopna dostatečně posoudit závažnost jaterního onemocnění, je nutno před rozhodnutím o vhodnosti antivirové léčby posoudit větší počet kritérií: histologický nález, věk pacienta, jeho motivaci pro léčbu, genotyp viru a výši virémie, stejně jako současně přítomné choroby. Teprve potom je možné vhodnost či nevhodnost antivirové léčby zodpovědně posoudit.

Klíčová slova: chronická hepatitida C, normální ALT, pegylovaný interferon alfa, ribavirin

Husa P. Patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT values – to treat or not to treat? *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (2): 56 – 60.

Abstract. Infection with the hepatitis C virus (HCV) is one of the main causes of chronic liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma worldwide. There are approximately 170 to 200 million HCV chronic carriers worldwide and most of them are asymptomatic and thus not yet identified. The natural history of chronic HCV infection varies greatly and is only partially understood. The rate and speed of progression from initially mild to severe, advanced disease and to end-stage complications vary markedly from individual to individual and are strongly influenced by a number of co-factors. The multistage modelling approach predicts that around 20 to 40 % of chronic hepatitis C patients will progress to end-stage liver disease during their lives and that around 10 to 20 % will die of liver related causes. Recent population-based studies indicate that around 30 – 40 % of chronic hepatitis C patients have persistently normal alanine aminotransferase (ALT) values when tested serially over a 6-month observation period. On the basis of these data it would appear that around 20 % of HCV carriers with persistently normal ALT have significant liver disease at liver biopsy and another 20 % will develop significant disease reactivation in the medium-term follow-up. However, in other cases the ALT flare is mild and of limited dura-

tion and may not affect the overall course of liver disease. Unfortunately, it is difficult to predict at the individual level which patient will show a clinically significant ALT flare-up that will affect the progression of liver disease. In 2002, the second National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference on Hepatitis C recommended that patients with persistently normal ALT levels and minimal or no fibrosis on liver biopsy should be reassured of a favourable prognosis, undergo periodic monitoring, and may not need antiviral therapy in light of the adverse effects of treatment. However, it was also stated, with support from the European Consensus Conference, that decision to treat such patients should be individualized, and based on the patients' preferences and willingness or unwillingness to undergo initial and/or follow-up liver biopsies to assess disease progression. The decision to treat these patients should take into account several predictive factors that may influence the outcome of therapy, such as genotype, viral load, and presence of hepatic fibrosis, as well as general considerations, such as patients' preferences and motivation for therapy, symptoms, quality of life, severity of co-morbid illnesses, patient age, and disease duration. It is now apparent that ALT levels appear to have no effect on the likelihood of response to antiviral therapy for chronic hepatitis C. In patients with persistently normal ALT levels, the sustained virological response with standard interferon monotherapy and combination therapy with ribavirin appear to be comparable to reported studies in patients with elevated ALT levels. The preliminary results of an international, multicenter, randomized controlled study using pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin for either 24 or 48 weeks according to the genotype of HCV in chronic hepatitis C patients with persistently normal ALT levels demonstrated treatment efficacy comparable to previous trials in patients with elevated ALT levels.

Key words: chronic hepatitis C, normal ALT values, pegylated interferon alfa, ribavirin

Význam chronické virové hepatitidy C

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. Vzhledem k tomu, že dosud nelze předcházet infekci virem hepatitidy C (HCV) očkováním, je chronická hepatitida C problémem nejen rozvojových, ale i rozvinutých zemí světa. Jenom ve Spojených státech je ročně diagnostikováno zhruba 25 tisíc nových infekcí HCV a 8 – 10 tisíc úmrtí na důsledky chronické infekce HCV (6).

Počet hlášených případů akutních a nově zjištěných chronických hepatitid C v České republice rok od roku narůstá, od 158 případů nově diagnostikovaných infekcí HCV v roce 1993 až po 868 případů v roce 2004. Skutečná čísla však budou výrazně vyšší, protože naprostá většina onemocnění probíhá bezpříznakově, a proto uniká pozornosti. Česká republika přesto patří mezi státy s relativně nízkým výskytem infekce HCV. Podle výsledků sérologických přehledů z roku 2001 jsou chronicky infikováni jen 0,2 % naší populace, tedy každý 500. občan naší republiky je postižen touto infekcí. Lze však předpokládat, že sérologické

přehledy tohoto typu nejsou schopny přesně posoudit výskyt onemocnění, které se vyskytuje výrazně častěji v určitých rizikových skupinách obyvatelstva než v běžné populaci, protože většina osob z těchto rizikových skupin není vyšetřena (8).

Léčba chronické hepatitidy C

Pro naprostou většinu pacientů chronicky infikovaných HCV představuje v současnosti optimální léčbu **kombinace pegylovaného interferonu alfa**, který se podává jednou týdně formou podkožní injekce, **a ribavirinu**. Prvotní léčba standardním (konvenčním, klasickým) interferonem alfa (IFN alfa), který se musí aplikovat třikrát týdně, v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem, rozděluje pacienty před léčbou pegylovaným interferonem (PEG-IFN) a ribavirinem 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-respondeři**). Léčebná doporučení se u jednotlivých skupin pacientů s chronickou infekcí HCV poněkud liší.

Současná doporučení pro léčbu nemocných s chronickou hepatitidou C vycházejí ze závěrů konsenzuální konference americké National Institutes of Health (NIH) v Bethesda v červnu 2002, které jsou uvedeny v tabulce 1 (11). Americká doporučení se

stala základem pro vypracování národních doporučení v řadě států světa, včetně České republiky (4).

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:

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

Úspěšnost léčby chronické hepatitidy C se hodnotí podle trvalého vymizení HCV RNA ze séra. Rozhodující okamžik pro posouzení, zda bylo dosaženo této setrvalé virologické odpovědi na léčbu, je 24 týdnů po skončení léčby. Během uplynulého desetiletí vzrostla účinnost léčby z původních 5 % na současných 50 – 60 % u nemocných infikovaných typem 1 viru a 70 – 80 % u pacientů s infekcí typu 2 nebo 3. Tohoto výborného léčebného úspěchu je dosahováno právě při použití kombinace pegylovaného interferonu a ribavirinu.

Pacienti s chronickou hepatitidou C a normální aktivitou ALT

Určování sérové aktivity ALT je nejčastější metodou, kterou hepatologové používají k posouzení, zda má nemocný jaterní onemocnění. ALT je enzym, který se nachází především v játrech, v menším množství i v ledvinách, srdci, svalech a pankreatu. Pokud jsou postiženy membrány jaterních buněk, zvyšuje se jejich propustnost a ALT se zvýšeně uvolňuje do krevní cirkulace.

V odborné literatuře se v současnosti vedou bouřli-

Tab. 1 / Table 1

Doporučená léčba chronické infekce virem hepatitidy C – NIH Consensus 2002 (ref. 11).
Recommendations of NIH Consensus 2002 for the treatment of chronic hepatitis C (ref 11)

| | Genotyp 1 <i>Genotype 1</i> | Genotypy 2,3 <i>Genotypes 2,3</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

vé debaty na téma: **Co je to normální aktivita ALT?** Principiálně se „normální“ hodnoty laboratorních parametrů určují jako průměr \pm dvojnásobek směrodatné odchylky naměřených hodnot v dostatečně velkém souboru osob. Přitom se jedná o hodnoty získané od lidí, kteří jsou považováni za zdravé. Zpravidla jde o krevní dárce, studenty nebo dobrovolníky. V současnosti je jasné, že řada těchto domněle zdravých lidí může být ve skutečnosti infikována HCV, mít jaterní steatózu nebo jiné asymptomatické jaterní onemocnění. Přítomnost těchto bezpříznakově nemocných osob v souborech hodnocených pacientů může vést k situaci, kdy horní hranice aktivity ALT je stanovena nesprávně vysoko. Proto sílí v hepatologické veřejnosti názory, že aktivita ALT není dobrým indikátorem jaterního onemocnění. Sérová hladina ALT u každého člověka kolísá spontánně bez patrných příčin. Je ovlivněna mimo jiné i následujícími vlivy (9):

1. pohlavím: aktivita ALT je vyšší u mužů než u žen.
2. tělesnou hmotností: ALT je vyšší u obézních pacientů.
3. konzumací alkoholu: alkohol zvyšuje ALT.
4. léky: řada léků zvyšuje ALT.
5. metabolickými vlivy: ALT je vyšší při hypercholesterolemii a diabetu.
6. kouřením: zvyšuje ALT.
7. fyzickou aktivitou: intenzivní svalová činnost zvyšuje ALT.
8. věkem: ALT se zvyšuje s rostoucím věkem.
9. chorobami jiných orgánů: ALT se zvyšuje při postižení myokardu, zánětech svalů, těžkých popáleninách a při šoku.

Na druhé straně i u závažných jaterních chorob nemusí být aktivita ALT zvýšena. To platí především o tendenci k poklesu ALT při progresi fibrózy jater.

Všechna uvedená data ukazují, že samotná aktivita ALT má jen velmi malý význam pro posouzení závažnosti jaterního onemocnění. Tento poznatek platí bezvýjimky i pro nemocné s chronickou infekcí HCV (1).

Zhruba 30 – 40 % osob s chronickou infekcí HCV má trvale normální aktivitu ALT. V různých klinických studiích je však tento ukazatel definován různě. Většinou jde o normální hodnoty ALT neměřené u daného člověka dvakrát nebo třikrát v rozmezí nejméně jednoho měsíce během 6 měsíců před antivirovou léčbou (9). Obecně se předpokládá, že histologický nálezn je u nemocných s trvale normální aktivitou ALT mírnější a progresse fibrózy pomalejší než u pacientů,

u kterých je aktivita ALT zvýšena alespoň přechodně nad horní hranici normy (5). Na druhé straně je známa meta-analýza dosud publikovaných studií, která prokázala v histologickém obraze u 22 % z 1145 pacientů s chronickou infekcí HCV a trvale normální aktivitou ALT známky signifikantního jaterního onemocnění (2). Navíc při dlouhodobém sledování pacientů s původně normální hodnotou ALT dochází u významné části nemocných k biochemické reaktivaci procesu, která se projevuje vzestupem ALT. V největší dosud publikované studii byla tato reaktivace prokázána u 21,5 % z 880 italských nemocných s původně normální aktivitou ALT (10).

Na základě uvedených dat je jasné, že zhruba 20 % nemocných s chronickou infekcí HCV a normální aktivitou ALT má významné histologické změny v játrech a u dalších 20 % nemocných dojde v horizontu několika let k reaktivaci chronické hepatitidy C. Tato reaktivace hepatitidy je dle současných poznatků většinou mírná a krátkodobá a pravděpodobně neovlivňuje celkový průběh onemocnění. Na druhé straně zatím neexistuje žádná možnost, jak dopředu předpovědět vznik takové exacerbace a její závažnost.

Léčba nemocných s trvale normální aktivitou ALT

Názory na vhodnost antivirové léčby u těchto nemocných se stále vyvíjejí. Podle doporučení evropské konsenzuální konference z roku 1999 (3) se tyto nemocní neměli léčit, ale pouze sledovat a léčbu indikovat až při eventuální aktivizaci procesu.

Rovněž americká konsenzuální konference NIH z roku 1997 (7) léčbu těchto pacientů odmítala, protože se v té době zdálo, že riziko nežádoucích účinků léčby je vyšší než pravděpodobný prospěch z úspěšné léčby, která byla v té době málo účinná.

Podle doporučení druhé americké konsenzuální konference z roku 2002 (11) však není nutné tyto pacienty z léčby vyřazovat paušálně, ale je nutné vzít v úvahu řadu kritérií: histologický nálezn, věk pacienta, jeho motivaci pro léčbu, genotyp viru a výši virémie, stejně jako současně přítomné choroby. Proto je tak důležitá jaterní biopsie s následným histologickým vyšetřením získaného vzorku. Pacienti se středně těžkou a těžkou zánětlivě-nekrotickou aktivitou by měli být léčeni bez ohledu na aktivitu aminotransferáz. Nedoporučuje se léčit nemocné s histologicky málo aktivním onemocněním, zejména pokud jde o staré lidi se současnými závažnými chorobami. V tomto případě se předpokládá, že riziko spojené s možnos-

tí především kardiální dekompenzace je větší než možný profit z léčby, protože se předpokládá jen pomalá progresse do jaterní cirhózy. U pacientů bez fibrózy nebo jen s minimální fibrózou v histologickém nálezu se doporučuje opakovat jaterní biopsie v intervalu 4 – 5 let, aby bylo možné posoudit rychlost progresse jaterního onemocnění. V případě koinfekce HCV a HIV je zahájení antivirové léčby naléhavější než při infekci samotným HCV, protože u těchto nemocných je progresse hepatitidy do jaterní cirhózy zhruba dvakrát rychlejší. Rovněž koinfekce HCV s virem hepatitidy B (HBV) je spojena se závažnějším chronickým jaterním onemocněním a vyšším rizikem vzniku jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu. Na rozdíl od pacientů současně infikovaných HCV a HIV, které léčíme stejným způsobem jako při samotné infekci HCV, neexistují zatím pro léčbu koinfekce HBV/HCV jasná doporučení a dosud dostupné preparáty jsou u těchto nemocných málo účinné. Léčba nemocných po transplantaci jater pro chronickou infekci HCV, kteří mají trvale normální aktivitu ALT, představuje samostatnou problematiku, která přesahuje rámec tohoto článku. Často diskutovanou otázkou je i vliv jaterní steatózy na efekt léčby chronické infekce HCV. Tento problém je velmi složitý a přesahuje rovněž rozsah tohoto článku.

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 intermitent-

ně, zvýšenou aktivitu ALT. V mezinárodní multicentrické klinické studii (12) bylo léčeno 220 pacientů s chronickou hepatitidou C 24 týdnů a 221 pacientů 48 týdnů kombinací PEG-IFN alfa-2a (180 µg jednou týdně) a ribavirinu (800 mg denně). Přibližně dvě třetiny léčených byly infikovány genotypem 1 viru. Setrvalé virologické odpovědi bylo dosaženo u 30 % léčených 24 týdnů a 52 % léčených 48 týdnů (bez rozdílu genotypů). Prospěšnost delší léčby se jasně ukázala při infekci genotypem 1. Setrvalé virologické odpovědi dosáhlo pouhých 13 % pacientů léčených 24 týdnů a 40 % léčených 48 týdnů ($p < 0,001$). Naopak při infekci genotypy 2 nebo 3 nebyly významné rozdíly mezi pacienty léčenými kratší a delší dobu (72 % versus 78 %).

Závěr

Výsledky klinických studií ukazují, že závažnost chronické infekce virem hepatitidy C nelze posuzovat jen podle aktivity ALT. I pacienti s trvale normální aktivitou ALT mohou mít závažné jaterní onemocnění. Úspěšnost léčby pegylovaným interferonem a ribavirinem je stejná u pacientů se zvýšenou i normální aktivitou ALT. Proto v současné hepatologické literatuře sílí názor, že je vhodné léčit i pacienty s trvale normální aktivitou ALT, pokud splňují další indikační kritéria pro antivirovou léčbu chronické infekce HCV. Vyřešení tohoto problému přinesou pravděpodobně konečné výsledky velkých klinických studií, které v současnosti probíhají.

LITERATURA

- Ahmed A, Keeffe EB. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 126: 1409 – 1415.
- Alberti A, Benvegnu L, Boccato S, Pistis R, Ferrari A, Sebastiani G. Natural history of hepatitis C and prognostic factors of disease progression (p 35 – 46). In: *Management of Patients with Viral Hepatitis*. P Marcellin, ed. 1st Ed. Paris: APMAHV, 2004.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956 – 961.
- Galský J, Husa P, Kümpel 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.
- Kronenberger B, Ruster B, Lee JH, Sarrazin C, Roth WK, Herrmann G, Zeuzem S. Hepatocellular proliferation in patients with chronic hepatitis C and persistently normal or abnormal aminotransferase levels. *Am J Med* 2000; 33: 640 – 647.
- Marcellin P. Hepatitis B and C in 2004 (p 1 – 17). In: *Management of Patients with Viral Hepatitis*. P Marcellin, ed. 1st Ed. Paris: APMAHV, 2004.
- National Institute of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26, Suppl: S2 – S10.
- Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. *Zprávy ČEM* 2003; 12 (Příloha 1): 55 – 61.
- Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1 – 10.
- Puoti C, Castellacci R, Motagnese F. Hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels: healthy people or true patients? *Dig Liver Dis* 2000; 32: 634 – 643.
- Strader DFB, Wright T, Thomas DL, Seeff L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *AASLD Practice Guideline*. *Hepatology* 2004; 39: 1147 – 1171.
- Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy R, Pockros P, Farci P, Gitlin N, Lamour F, Lardelli P, Shiffman M. International, multicenter, randomized, controlled study for the treatment of patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) and ribavirin (COPEGUS®). *Hepatology* 2003; 38: 208A.

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

Inzerce KONGRES