

Terapie chronické virové hepatitidy B a C z pohledu medicíny založené na důkazech

Petr Urbánek

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Souhrn

V přehledném článku jsou prezentovány klíčové momenty ze současných doporučených standardních postupů pro diagnostiku a terapii chronické virové hepatitidy B a C. Vybraná doporučení a data jsou diskutována z pohledu síly důkazů, na kterých byla daná doporučení vydána. Virové hepatitidy představují poměrně unikátní oblast, protože jde o problematiku novou, rychle se vyvíjející, kde všechna nová terapeutická doporučení jsou již od počátku zkoumána zásadně metodami medicíny založené na důkazech.

Chronická virová hepatitida B. Virem hepatitidy B je v současnosti na světě infikováno kolem 350 mil. osob. Původcem je virus hepatitidy B, který se šíří perinatální, perkutánní, permukosální nebo sexuální expozicí. Z epidemiologického pohledu je nutné, aby osoby v riziku přenosu viru hepatitidy B (zejm. zdravotničtí pracovníci, osoby sdílející jednu domácnost s osobou infikovanou apod.) byly informovány o cestách šíření infekce a především o možnostech a indikacích vakcinace. Stejně tak

Summary

Treatment of chronic viral hepatitis B and C – evidence-based approach

The guidelines for the diagnosis, management and treatment of hepatitis B and hepatitis C are discussed in the following review article. The key points of these recommendations are discussed with a focus on the principles of evidence based medicine. Specific recommendations with a particular significance are based on relevant published information and the grades of evidence are listed in these cases. Viral hepatitis B and C are unique topics as this is a relatively new branch of hepatology which has been rapidly evolving over two last decades. Therefore, all new recommendations are based on studies designed according to the principles of evidence based medicine.

Chronic viral hepatitis B. It is estimated that approximately 350 million people are infected worldwide. The hepatitis B virus is transmitted by perinatal, percutaneous, permucosal or sexual routes. It is mandatory for all persons at risk of transmission (healthcare

workers, family members etc.) to be appropriately informed about the transmission routes and about the indication for vaccination against the hepatitis B virus, which is routinely available. All infected persons should be informed how to minimise the transmission risk and how to modify their behaviour in society. Antiviral therapy of chronic hepatitis B is based on administration of pegylated interferons monotherapy or of nucleos(t)ide analogues. Comparison of the treatment efficacy of these different options is very difficult or even impossible. All drugs have their appropriate position in the treatment algorithm of chronic hepatitis B. The evolving challenge of hepatitis B treatment is the emergence of viral resistance. Standard treatment recommendations based on randomised trials are available for most of these cases nowadays.

Chronická virová hepatitida C. Virem hepatitidy C je infikováno kolem 170 mil. osob. Proti této infekci není v současnosti dostupná účinná vakcinace, proto jedinou možností, jak se proti infekci chránit, je racionální prevence. Virus hepatitidy C se přenáší především krevní cestou, vzácněji je možno uvažovat i o přenosu jinými tělní-

workers, family members etc.) to be appropriately informed about the transmission routes and about the indication for vaccination against the hepatitis B virus, which is routinely available. All infected persons should be informed how to minimise the transmission risk and how to modify their behaviour in society. Antiviral therapy of chronic hepatitis B is based on administration of pegylated interferons monotherapy or of nucleos(t)ide analogues. Comparison of the treatment efficacy of these different options is very difficult or even impossible. All drugs have their appropriate position in the treatment algorithm of chronic hepatitis B. The evolving challenge of hepatitis B treatment is the emergence of viral resistance. Standard treatment recommendations based on randomised trials are available for most of these cases nowadays.

Chronic viral hepatitis C. It is estimated that 170 million people are infected with the hepatitis C virus. There is no vaccination available at the moment. The only option for prevention of transmission is to routinely

apply well-defined, reasonable preventive measures. Hepatitis C virus is a blood-borne virus. Transmissions by other body fluids are assumed in a minority of cases. Recommendations for the prevention of transmission for persons at risk of exposure and for persons already infected have been repeatedly published and are discussed in this review. Standard treatment of chronic hepatitis C consists of administration of a combination of pegylated interferon alfa and ribavirin. Therapy duration is defined by the hepatitis C virus genotype and the virological response within the first 12 weeks of treatment. The ribavirin dose is defined by the virus genotype. The expected evolution in the near future and expected changes in the current guidelines are discussed at the end of this review.

KLÍČOVÁ SLOVA: CHRONICKÁ HEPATITIDA B, CHRONICKÁ HEPATITIDA C, INTERFERON ALFA, PEGYLOVANÝ INTERFERON ALFA, NUKLEOSIDOVÝ ANALOG, NUKLEOTIDOVÝ ANALOG

apply well-defined, reasonable preventive measures. Hepatitis C virus is a blood-borne virus. Transmissions by other body fluids are assumed in a minority of cases. Recommendations for the prevention of transmission for persons at risk of exposure and for persons already infected have been repeatedly published and are discussed in this review. Standard treatment of chronic hepatitis C consists of administration of a combination of pegylated interferon alfa and ribavirin. Therapy duration is defined by the hepatitis C virus genotype and the virological response within the first 12 weeks of treatment. The ribavirin dose is defined by the virus genotype. The expected evolution in the near future and expected changes in the current guidelines are discussed at the end of this review.

KEY WORDS: CHRONIC HEPATITIS B, CHRONIC HEPATITIS C, INTERFERON ALFA, PEGYLATED INTERFERON ALFA, NUCLEOSIDE ANALOGUE, NUCLEOTIDE ANALOGUE

Terapie chronické virové hepatitidy B a C představuje z pohledu medicíny založené na důkazech (EBM, Evidence Based Medicine) poměrně unikátní problematiku mající několik specifíků:

1. jedná se o oblast relativně novou. Mohutný pokrok v terapii těchto onemocnění nastal v posledních cca 20 letech.
2. víceméně všechny terapeutické postupy jsou v důsledku „novosti“ problematiky a jejího rychlého vývoje zkoumány metodami založenými na požadavcích EBM. V současné praxi neexistuje žádné „historické dogma“, kdy by některý léčebný (nebo diagnostický) postup byl uplatňován spíše z důvodů jakýchsi tradic či spíše z důvodu setrvačnosti na straně lékařů specialistů.
3. nutnost metodické přesnosti a jasných závěrů a doporučení je odůvodněna finanční náročností většiny terapeutických možností. Celá záležitost je dále akcentována nutností minimalizovat komerční vlivy výrobců léčebných preparátů. Pouze striktní dodržování zásad EBM za těchto okolností může vést k ustavení jasných doporučených postupů, které kromě požadavků na racionální účinnost splňují i požadavky ve smyslu finanční výhodnosti postupu („cost effective“ postupy).

V současné době jsou v ČR platná doporučení pro terapii chronické hepatitidy B z roku 2007 a doporučení pro terapii chronické hepatitidy C z roku 2005 (www.ceska-hepatologie.cz). Obojí doporučení mají oporu přede-

vším v doporučených postupech Americké asociace pro studium jaterních chorob (www.aasld.org). V následujícím článku tato doporučení rozeberu podle síly důkazů, kterými jsou klíčová doporučení podložena. Pro zajímavost budou vždy v počátku uvedeny i základní skutečnosti epidemiologické. Epidemiologická data jsou u každé infekce výchozími čísly, o která je opřena řada dalších úvah a studií. Z pohledu EBM je zajímavé, že epidemiologické studie patří mezi zdroje dat s nejmenší silou. V následujícím textu budu užívat značení síly důkazů římskými číslicemi podle tab. 1, literární citace jsou uváděny číslicemi arabskými.

CHRONICKÁ INFEKCE VIREM HEPATITIDY B

Epidemiologie

Je odhadováno, že v současné době je na světě chronicky infikováno virem hepatitidy B (HBV) kolem 350 mil. osob [8]. Chronická infekce HBV je definována jako perzistence viru HBV v organismu hostitele po dobu delší než 6 měsíců. Jinak řečeno, za chronicky infikovanou osobu je považován

každý člověk, který je déle než 6 měsíců HBsAg (povrchový, australský antigen) pozitivní [11]. 15–40 % inaktivních nosičů (HBsAg pozitivních, HBeAg negativních, HBV DNA negativních) se dožije závažných jaterních komplikací, jako je např. hepatocelulární karcinom [3].

HBV se šíří perinatální, perkutánní, permukosální nebo sexuální expozicí. Virus se za určitých okolností může šířit i při běžném kontaktu s infikovanou osobou. Zde je předpokládaným mechanismem kontakt tělesných tekutin obsahující virus s otevřenými ranami apod. Touto cestou se virus šíří zejm. mezi dětmi v oblastech s vysokou prevalencí infekce [11]. Cesty šíření infekce v kombinaci s dalšími epidemiologickými charakteristikami definují skupiny osob, u kterých je indikováno screeningové vyšetření HBV infekce (I):

- osoby narozené v oblastech s vysokou prevalencí infekce (zejm. jihovýchodní Asie, Střední východ, oblast Středomoří, Jižní Amerika, země Karibské oblasti)
- homosexuální muži
- osoby s anamnézou intravenózní aplikace drogy

Tab. 1. Kvalita důkazů pro jednotlivá doporučení.

Stupeň kvality	Definice
I	randomizované kontrolované studie
II-1	kontrolované studie bez randomizace
II-2	analýza kohorty pacientů
II-3	průřezové studie, nekontrolované pokusy
III	názory expertů, kazuistiky, deskriptivní epidemiologie

Tab. 2. Účinnost různých preparátů u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou B HBeAg pozitivní.

Parametr	IFN- α 24 týdnů	LAM 48–52 týdnů	Placebo	ADV 48 týdnů	ETV 48 týdnů	PEG-IFN- α 48 týdnů
Ztráta HBV DNA	37 %	40–44 %	16 %	21 %	67 %	25 %
Ztráta HBeAg	33 %	17–32 %	6–11 %	24 %	22 %	30–34 %
Histologické zlepšení	neurčeno	49–56 %	23–25 %	53 %	72 %	38 % (6 měs. po léčbě)
Trvanlivost odpovědi	80–90 %	50–80 %		90 %	69 %	neurčeno

- pacienti v pravidelném dialyzačním programu
- HIV pozitivní osoby
- těhotné ženy
- členové rodiny a osoby sdílející společnou domácnost s HBV infikovanou osobou.

V indikaci skriningu HBV by měl být testován HBsAg, anti-HBs protilátka a do skriningového vyšetření může být zahrnuto i stanovení anti-HBc protilátky (I).

HBsAg, anti-HBs i anti-HBc negativní osoby by měly prodělat standardní vakcinaci. Osoby HBsAg negativní, anti-HBs negativní a anti-HBc pozitivní by měly být testovány na IgM anti-HBc (může jít o jediný marker fáze okna akutní HBV infekce). Je-li IgM anti-HBc negativní, lze považovat pozitivitu anti-HBc za marker proběhlé infekce. U těchto osob může být pozorován vzestup hladiny anamnestických protilátek po podání jediné dávky HBV vakciny [11].

Prevence přenosu HBV infekce

Doporučení pro infikované osoby (HBsAg pozitivní) (III):

- sexuální partner by měl být vakcinován
- používat bariérovou antikoncepci, pokud není partner vakcinován, či je vakcinován neúčinně
- zabránit kontaktu tělesných tekutin infikované osoby s porušeným kožním či slizničním krytem jiné osoby (holící potřeby, manikúra, pedikúra, zubní kartáčky apod.)
- infikované osoby se mohou účastnit všech aktivit vč. kontaktních sportů
- infikované osoby nemají být separovány z lidských kolektivů (škola, zaměstnání)
- infikované osoby by měly být poučeny o epidemiologických rizicích.

Indikace HBV vakcinace:

- sexuální partneři a osoby sdílející domácnost s osobou infikovanou (III)

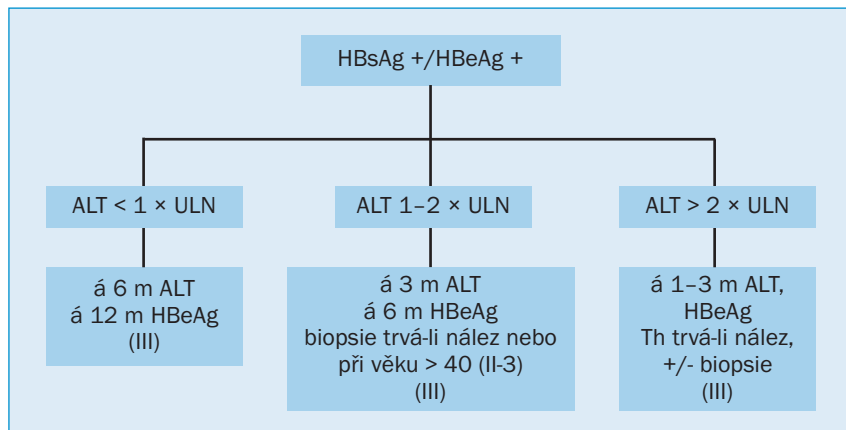


Schéma 1.

Doporučený diagnostický postup chronické hepatitidy B - HBeAg pozitivní varianta.

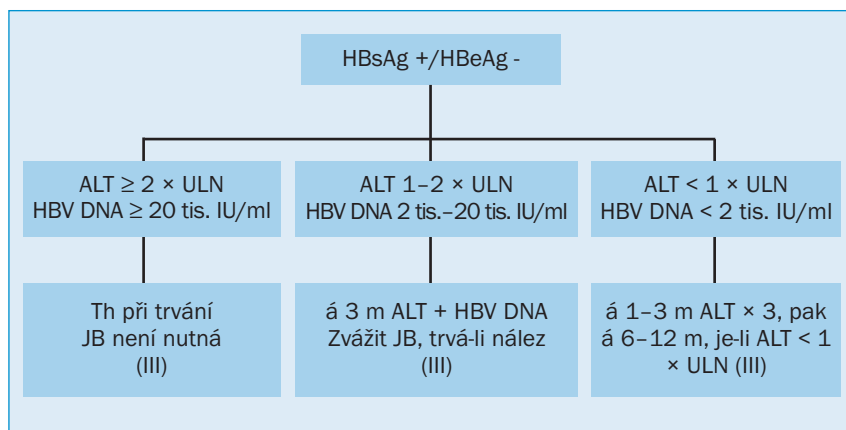


Schéma 2.

Doporučený diagnostický postup chronické hepatitidy B - HBeAg negativní varianta.

- novorozenci HBV infikované matky by po porodu měli dostat postexpozici profylaxi (HBIG) a současně by měla být zahájena aktivní vakcinace (I)
- osoby s trvalým rizikem expozice viru by měly být testovány na účinnost vakcinace (titr anti-HBs) (III)
- osoby s izolovanou anti-HBc pozitivitou žijící v oblastech s nízkou prevalencí HBV by měly prodělat kompletní vakcinaci sestávající ze 3 dávek (II-2).

Aktuální terminologie HBV infekce

Chronická hepatitida B (I): chronické zánětlivé onemocnění charakterizované neschopností hostitelského organismu eliminovat HBV během 6 měsíců od vzniku infekce (tj. HBsAg pozitivita po dobu delší než 6 měsíců). Osoby splňující tato kritéria mají větši-

nou trvale či intermitentně zvýšenou aktivitu ALT/AST a v jaterní biopsii jsou známky chronického zánětu. Takto definovaná chronická hepatitida B může být dělena na 2 formy:

- HBeAg pozitivní. Sérová HBV DNA je většinou > 20 tis. IU/ml.
- HBeAg negativní. Sérová HBV DNA je často 2-20 tis. IU/ml.

Všechny osoby splňující tato kritéria jsou nebo v budoucnu budou kandidáty specifické protivirové terapie (I).

Neaktivní nosičství HBsAg (I): stav charakterizovaný HBsAg pozitivitou, HBeAg negativitou a pozitivitou anti-HBe při hladinách sérové HBV DNA < 2 tis. IU/ml. Osoby splňující tato kritéria mají většinou zcela a trvale normální aktivitu ALT/AST a v jaterní biopsii absentují známky chronického zánětu.

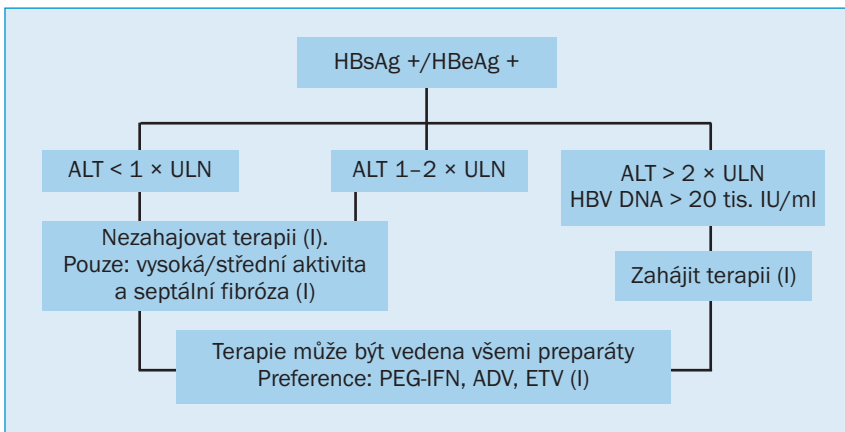


Schéma 3. Doporučený terapeutický postup chronické hepatitidy B – HBeAg pozitivní varianta.

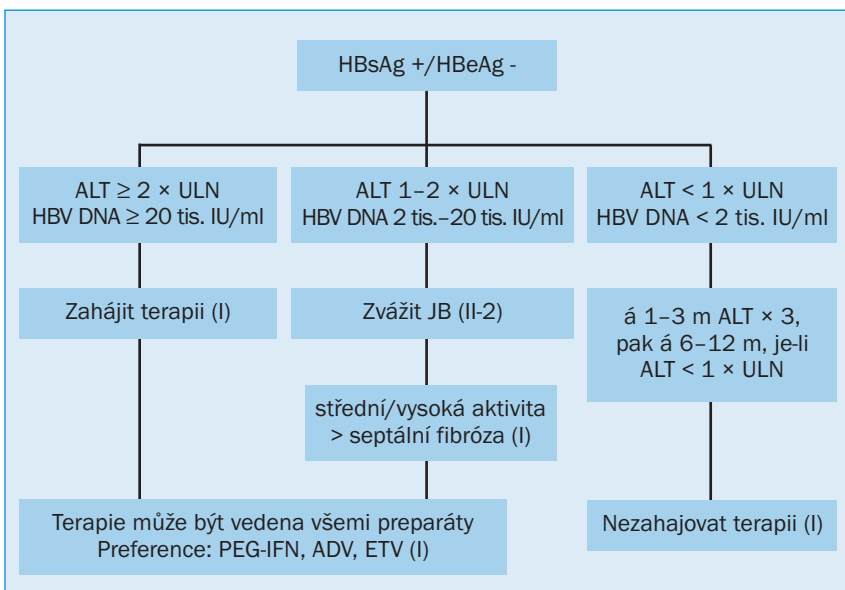


Schéma 4. Doporučený terapeutický postup chronické hepatitidy B – HBeAg negativní varianta.

Doporučené postupy pro sledování (follow up) a terapii chronické hepatitidy B

V současné době je dostupné pro terapii chronické hepatitidy B následující portfolio preparátů:

Imunomodulační preparáty

- standardní (konvenční, tj. nepegylovaný) interferon-alfa IFN- α
- pegylovaný interferon-alfa PEG-IFN- α

Perorální virostatika (nukleosidová či nukleotidová analoga)

- lamivudin LAM
- adefovir ADV
- entecavir ETV
- telbivudin LdT
- emtricitabin FTC
- clevudin LFMUAU

Srovnat účinnost jednotlivých preparátů není snadnou záležitostí. Účinnost je rozdílná podle hodnoceného parametru, podle délky léčby, podle citlivosti použité metody k detekci HBV DNA, ne ve všech zemích jsou schváleny všechny uvedené preparáty (např. clevudin je schválen pouze v Jihokorejské republice). Účinnost je rozdílná i u jednotlivých variant chronické hepatitidy B.

Tab. 2 ukazuje základní hodnotitelné parametry odpovědi pro vybrané preparáty u HBeAg pozitivní varianty chronické hepatitidy B.

Z pohledu EBM je pro problematiku terapie chronické hepatitidy B zajímavé (jak již bylo zmíněno), že jde o oblast, která je striktně na zásadách

EBM založena. Většina dostupných údajů a doporučení je proto založena na důkazech s nejvyšší možnou silou, tj. na kontrolovaných randomizovaných studiích. Na druhou stranu je chronická hepatitida B rovněž velmi dobrým příkladem nejrůznějších úskalí, na která můžeme při interpretaci výsledků randomizovaných studií narazit. Za nejdůležitější problém je nutno považovat virologickou odlišnost HBV infekce v různých zeměpisných oblastech v interakci s určitým genetickým profilem dané populace. Část dat o terapii hepatitidy B pochází totiž ze studií provedených v jihovýchodní Asii, kde je infekce jednoduše vyvolána jinými genotypy HBV nežli v Evropě či v Severní Americe, a rovněž populace je nepochybně geneticky odlišná. Při hodnocení a tvorbě doporučení je proto třeba tyto faktory zohlednit a neuplatňovat všechna dostupná data zcela nekriticky.

Aktuální „Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii chronické hepatitidy B“ vypracované pracovními skupinami České hepatologické společnosti (ČHS) a Společnosti infekčního lékařství (SIL) jsou dostupné na internetových stránkách ČHS (www.ceskahepatologie.cz) a SIL. Jsou vypracovány na základě aktuálních doporučení Americké společnosti pro studium jaterních chorob [9] s přihlédnutím k některým regionálním zvláštnostem. Jejich klíčové momenty pro obě základní varianty chronické hepatitidy B (HBeAg pozitivní i negativní) jsou ukázány na schématech 1–4.

Velkým problémem, který se uplatňuje při použití preparátů ze skupiny nukleosidových/nukleotidových analogů, je problém vzniku rezistence HBV. V současné době se má za to, že není otázkou, zda rezistence vznikne, ale spíše KDY k tomu dojde. Rezistence byla popsána prakticky u všech analogů, pouze s různou četností v závislosti na délce terapie a především rychlosti suprese virové replikace. Problematika rezistencí je

v současné době v centru zájmu a jsou vypracována standardní doporučení, jakými postupy riziko vzniku rezistence oddálit či minimalizovat. Stejně tak existují doporučení postupů pro případy, kdy k rezistenci dojde (např. změna jednoho virostatika za jiné, doplnění léčby o další virostatikum apod.). Oporou pro tyto situace jsou data z kontrolovaných randomizovaných studií (I). Podrobný rozbor jednotlivých postupů však překračuje možnosti tohoto přehledu. Základní postupy lze nalézt opět v doporučených vydaných ČHS a SIL.

CHRONICKÁ INFEKCE VIREM HEPATITIDY C

Epidemiologie

Celkově se odhaduje, že virem hepatitidy C (HCV) je na světě infikováno kolem 170–200 mil. osob. Prevalence HCV infekce v České republice na základě prevalence reaktivity anti-HCV protilátek byla stanovena ve statisticky reprezentativním vzorku naší populace (sérologický přehled) v průběhu roku 2001. Reaktivita anti-HCV protilátek byla prokázána u 0,2 % populace ČR.

Infekce virem hepatitidy C patří (podobně jako HBV) mezi krví přenosné infekce. Hlavními cestami šíření HCV infekce jsou:

- přenos krevními deriváty
- intravenózní aplikace narkotik
- pravidelné dialyzační léčení (PDL)
- profesionální riziko expozice HCV
- sexuální kontakt s osobou HCV pozitivní
- rodinný kontakt s osobou HCV pozitivní
- vertikální přenos z HCV pozitivní matky na novorozence (perinatální přenos)
- iatrogenní přenos
- transplantační štěpy.

Studie ukazují na to, že až v 90 % se podaří některý z rizikových faktorů u infikované osoby identifikovat,

nicméně je zapotřebí velmi podrobného a aktivního dotazování [1].

Prevence přenosu HCV

HCV pozitivní osoba by měla být poučena, jak zabránit přenosu HCV na další osoby, zejm. (III):

- HCV pozitivní osoba by měla bránit i náhodnému použití svého zubního kartáčku, holicích potřeb apod. další osobou
- HCV pozitivní osoba by si měla řádně ošetřit každou otevřenou ránu tak, aby nedošlo k jakékoliv expozici jiné osoby infikovanou krví
- HCV pozitivní i.v. toxikomani by měli být zařazeni do programu kontrolované výměny injekčního instrumentaria a všech dalších potřeb, pokud nejsou indikováni k odvykací léčbě
- HCV pozitivní osoba by měla být poučena, že riziko přenosu HCV sexuální cestou je malé a infekce sama o sobě není indikací k používání bariérové antikoncepce. Metody bezpečného sexu jsou dostatečnou prevencí přenosu
- HCV pozitivní osoba nesmí darovat krev, orgány, tkáně či sperma.

Laboratorní vyšetřovací metody

Sérologické detekční metody. Jedná se sérologickou detekci tzv. anti-HCV protilátek. Protilátky jsou markerem expozice – kontaktu dané osoby s virem hepatitidy C. Pozitivní titr anti-HCV protilátek většinou ukazuje s velkou pravděpodobností na pokračující přítomnost viru HCV v organizmu, protože riziko přechodu do chronické infekce (tj. virus je v organizmu přítomen dlouhodobě) je asi 50–80 %. Protilátky anti-HCV nemají neutralizační efekt, nejsou nositelem imunity organizmu. Přetrvávají ve značném titru i u pacientů úspěšně vyléčených. Technicky se jedná o detekci protilátek metodou EIA či některých jejích variant. V současné době se používají metody 3. generace, které mají senzitivitu kolem 97 % a specifitu až 99 %.

Molekulárně genetické metody prokazují přítomnost virové nukleové kyseliny (HCV RNA) v séru či tkáních infikovaného jedince. Všechny používané metody jsou dnes dostupné ve variantě kvalitativní i kvantitativní. Největšího rozšíření nalezla metoda amplifikace nukleové kyseliny – polymerázová řetězová reakce (PCR). Molekulárně genetické metody umožňují kromě kvantitativního a kvalitativního stanovení HCV RNA v séru určit i genotyp viru HCV.

Indikace k vyšetření anti-HCV.

Vyšetření anti-HCV protilátek je možno chápat jako vyšetření skriningové u všech osob, u kterých je podezření, že byly někdy v průběhu života viru exponovány.

Na základě znalostí o možnostech přenosu je doporučováno testování HCV infekce zejm. u těchto skupin osob (III):

- osoby s anamnézou i.v. aplikace narkotik, a to i v případě jediné aplikace před více lety
- osoby ve skupinách s vysokou prevalencí HCV infekce
 - příjemci krevních derivátů či příjemci orgánových transplantátů před rokem 1992
 - HIV pozitivní osoby
 - hemofilici léčení před rokem 1987
 - osoby s anamnézou hemodialýzy (i akutní a krátkodobou)
 - osoby s nevysvětlitelnou elevací transamináz
- děti narozené HCV pozitivním matkám (testování až kolem 2. roku věku)
- zdravotničtí pracovníci a další osoby s anamnézou poranění injekční jehlou (bez ohledu na sérologický stav event. zdroje) nebo osoby s mukosální expozicí krví HCV pozitivní osoby
- sexuální partneři HCV pozitivní osoby.

Indikace k vyšetření HCV RNA:

- osoby anti-HCV pozitivní (II-2)
- kvantitativní stanovení viremie –

osoby, u kterých je zvažována protivirová léčba (II-2)

- osoby s nevysvětlitelnou jaterní chorobou, které jsou anti-HCV negativní a lze je považovat za imuno-kompromitované (II-2)
- genotyp HCV by měl být určen u všech osob, u kterých je zvažována protivirová léčba. Účelem genotypizace je určení délky terapie a pravděpodobnost vyléčení HCV infekce (I).

Doporučené postupy pro chronickou hepatitidu C

Současná terapeutická doporučení jsou založena na výsledcích 3 multicentrických randomizovaných studií z počátku tisíciletí [5,6,10]. Standardním terapeutickým postupem v případech chronické HCV infekce je podání kombinace pegylovaného interferonu-alfa (PEG-IFN) a ribavirinu (RBV) [13]. Doba trvání terapie je definována genotypem viru. Genotyp HCV 1b by měl být léčen po dobu 48 týdnů, pro genotypy HCV 2 a 3 je postačující délka léčby 24 týdnů. Na trhu jsou dostupné 2 preparáty pegylovaného interferonu (PEG-IFN), pegylovaný interferon alfa-2a (Pegasys, Roche) a pegylovaný interferon alfa-2b (Pegintron, Schering Plough CEAG). Pegasys je doporučován ve fixním dávkování 180 µg s.c. 1krát týdně, Pegintron se dává podle tělesné hmotnosti, 1,0–1,5 µg/kg s.c. 1krát týdně. Ribavirin je dávkován rovněž podle tělesné hmotnosti, do 75 kg je obvyklá dávka 1 000 mg p.o. denně, při hmotnosti vyšší potom 1 200 mg denně. Aby byla ještě zachována průměrná účinnost celé kombinace ribavirinu (RBV) s PEG-IFN alfa-2b, je doporučována jako nejnižší racionální dávka ribavirinu dávka 10,6 mg/kg/den. Tato doporučení převzal i aktuálně platný standardní postup ČHS a SIL pro chronickou HCV, který ukazuje schéma 5. Roční terapie by měla být vedena pouze v případě, že ve 12. týdnu léčby je u pacientů s genotypem HCV 1 dosaženo tzv. časné viro-

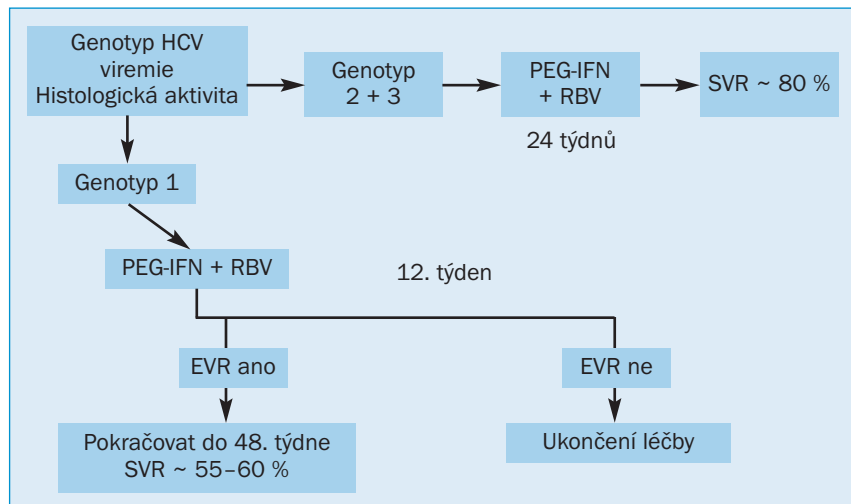
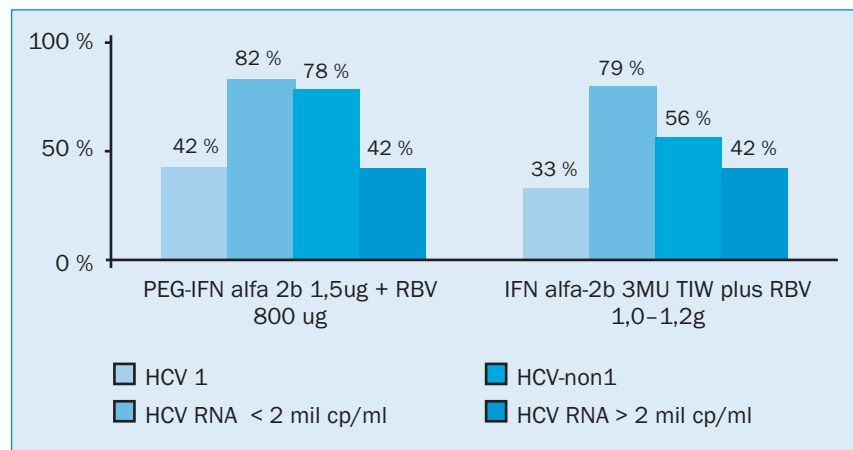
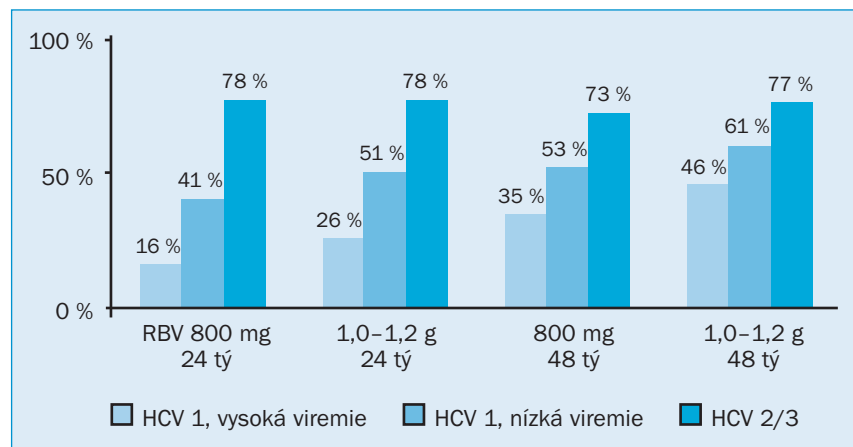


Schéma 5. Standardní terapeutický postup pro dosud neléčeného pacienta s chronickou HCV infekcí.



Graf 1. SVR při terapii peginterferonem alfa-2b a ribavirinem po dobu 48 týdnů v závislosti na genotypu a viremii [10].



Graf 2. SVR při terapii peginterferonem alfa-2a a ribavirinem ve 2 různých dávkách po dobu 24 nebo 48 týdnů (všechny větve léčené stejnou dávkou PEG-IFN alfa-2a, hranice nízká vs vysoká viremie byla 2 mil. cp/ml) [6].

logické odpovědi (EVR), která je definována jako negativní sérová HCV RNA či alespoň pokles o 2 log proti výchozí viremii v tomto časovém okamžiku.

Výše citovaným studiím je vytýkáno několik skutečností. Především to, že neumožnily přímé srovnání účinnosti obou dostupných pegylovaných interferonů, protože v každé studii je

užíváno rozdílné dávkování ribavirinu. Nedostatkem, který odstranila až studie Hadziyannise, pak bylo to, že nebylo možné ani přesně definovat vhodnou délku léčby pro jednotlivé genotypy HCV. Přesto tyto základní registrační studie vedly v roce 2002 k uznání kombinace pegylovaných interferonů a ribavirinu za postup první volby pro neléčené pacienty s chronickou hepatitidou C, protože měly stejné či podobné indikátory účinku léčby a používaly stejná kritéria pro nežádoucí účinky a reakce.

Výsledky protivirotické léčby (dosažení setrvalé virologické odpovědi, SVR) v závislosti na zvoleném schématu léčby, na genotypu HCV a viremii ukazují grafy 1 a 2 [10,6].

Shrnutí současných standardů:

- pacienti s genotypem HCV 1 by měli být léčeni kombinací PEG-IFN a ribavirinu po dobu 48 týdnů s dávkou ribavirinu 1 000 mg denně při tělesné hmotnosti ≤ 75 kg a dávkou 1 200 mg denně při tělesné hmotnosti > 75 kg (I)
- kvantitativní stanovení HCV RNA by mělo být provedeno těsně před zahájením léčby a ve 12. týdnu terapie (I)
- terapie by měla být ukončena ve 12. týdnu, pokud není dosaženo časné virologické odpovědi (EVR, negativní sérová HCV RNA nebo pokles ≥ 2 log proti výchozí viremii) (I, III)
- pacienti s genotypem HCV 2/3 by měli být léčeni 24 týdnů dávkou ribavirinu 800 mg denně (I)
- kritériem vyléčení je setrvalá virologická odpověď (SVR) definovaná

jako negativní sérová HCV RNA ve 24. týdnu po skončení léčby (II-1).

Očekávané změny ve standardní terapii HCV infekce

Závěrem bych se chtěl věnovat poslednímu vývoji v terapii chronické HCV infekce. Několik studií z poslední doby se zaměřilo na větší individualizaci terapie HCV infekce než tomu bylo ve výše probíraných studiích, které se promítly do současně platných standardních doporučení. Je nutno zdůraznit, že postupy, kterým se budeme věnovat v této poslední části, nejsou dosud začleněny do žádných „guidelinů“.

Individualizace terapeutického postupu spočívá v modifikacích terapie na základě analýzy virologické odpovědi během počátečních fází terapie. Je tedy jednoznačně patrný odklon od snahy predikovat efekt terapie na základě analýzy rozličných faktorů charakterizujících infekci PŘED léčbou a naopak jako mnohem účelnější přístup se jeví pečlivá analýza virologické odpovědi během prvních týdnů terapie. Zdá se, že první týdny terapie velmi přesně umožňují jednak předpovědět efekt léčby a jednak mohou vést k racionální modifikaci použitého schématu. V souvislosti s těmito recentními výsledky byla upravena dosud platná terminologie používaná v prvních fázích léčby. Názvosloví ukazuje tab. 3.

Zkrácení terapie

Začátkem roku 2006 byla publikována práce Zeuzema et al [15], která jako první ukázala na skutečnost, že pacienti s genotypem HCV 1 mající ní-

kou viremii mohou být léčeni standardní kombinací pouze 24 týdnů, pokud dosáhnou negativní sérové HCV RNA ve 4. týdnu od zahájení léčby. Jde o velmi ceněnou studii, přestože jako kontrolní skupinu osob použila „historické“ kontroly z registrační studie Mannse et al [10].

Autoři léčili 235 pacientů s genotypem 1 (nikoliv pouze 1b), kteří měli viremii ≤ 600 tis. IU/ml (real time PCR), kombinací PEG-IFN alfa-2b 1,5 ug/kg s.c. 1krát týdně s ribavirinem 800–1 400 mg p.o. denně podle tělesné hmotnosti po dobu 24 týdnů. Graf 3 ukazuje procento setrvalé virologické odpovědi (kritérium vyléčení infekce) po 24týdenní léčbě ve vztahu k okamžiku, kdy byla poprvé negativní sérová HCV RNA. Je patrné, že při srovnání 24 a 48týdenní léčby není v případě delší léčby u skupiny pacientů s viremii ≤ 600 tis. IU/ml, kteří dosáhli RVR, žádný statisticky významný rozdíl – tj. půlroční terapie je pro tuto podskupinu nemocných zcela dostačující.

Tyto výsledky jsou v souladu s dalšími prospektivními studiemi, v rámci které byla protivirotická léčba individualizována podle typu virologické odpovědi v časných fázích léčby [11]. V rámci této studie byla viremie vyšetřována velmi frekventně během prvních 6 týdnů terapie a podle typu odpovědi byli pacienti dále klasifikováni a individuálně léčeni. Ukázalo se, že k rozdílu v procentech SVR mezi pacienty, kteří dosáhli negativní sérové HCV RNA již ve 4. týdnu terapie a byli léčeni 24 či 48týdenní léčbou, dochází až při výchozí viremii 800 tis. IU/ml (65 vs 83 %). Při nižší viremii nebyl tento rozdíl významný.

Velmi podobných výsledků bylo dosaženo ve studiích s kombinací ribavirinu a PEG-IFN-alfa2a. Jensen et al [7] analyzovali faktory asociované s SVR u pacientů infikovaných genotypem HCV 1. Ukázalo se, že rychlé virologické odpovědi (RVR) dosáhlo 24 % pacientů s genotypem HCV 1. 89 % těchto pacientů poté dosáhlo

Tab. 3. Nové definice virologické odpovědi v počátcích protivirotické terapie.

Rychlá virologická odpověď (RVR)	HCV RNA < 50 IU/ml ve 4. týdnu terapie
Parciální časná virologická odpověď (pEVR)	HCV RNA > 50 IU/ml ve 4. i ve 12. týdnu terapie, ale ve 12. týdnu pokles ≥ 2 log ₁₀ proti výchozím hodnotám
Úplná časná virologická odpověď (cEVR)	HCV RNA > 50 IU/ml ve 4. týdnu a negativní ve 12. týdnu
Rezistence (NR)	pokles viremie < 2 log ₁₀ proti výchozím hodnotám ve 12. týdnu

SVR při celkové délce terapie 24 týdnů, procento SVR nebylo při roční terapii navýšeno. Jako faktory asociované s RVR autoři identifikovali: viremii do 200 tis. IU/ml (OR 9,7; $p < 0,0001$), viremii (200–600 tis. IU/ml (OR 5,6; $p = 0,0057$) a genotyp 1b (vs 1a je OR 1,8; $p = 0,0954$).

Z obou studií je patrné, že RVR je dosahováno zejm. mezi pacienty s výchozí viremii do 600 tis. IU/ml. Při vyšší výchozí viremii je RVR vzácností.

Prodloužení terapie

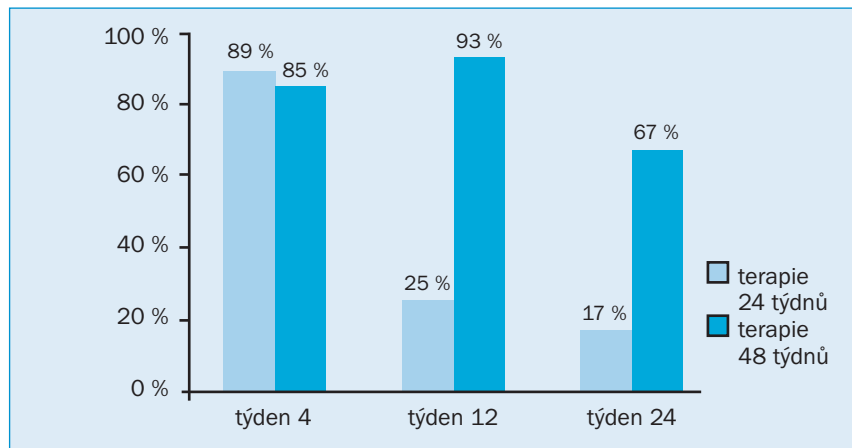
Další nová strategie používající kombinovanou terapii PEG-IFN + RBV je založena na práci Drusana et al [4]. Tito autoři vyvinuli matematický model, který predikoval, že pacienti infikovaní genotypem HCV 1 vyžadují souvislou periodu negativní sérové HCV RNA po dobu delší než 32 týdnů, aby dosáhli SVR s vyšší než 80% pravděpodobností. Standardně doporučovaných 48 týdnů terapie tedy může být pro určitou skupinu pacientů dobou příliš krátkou.

První studií publikovanou na téma prodloužení terapie byla práce publikovaná v roce 2006 [12]. Souhrnné výsledky ukazuje graf 4 (EOTR = odpověď na konci terapie, SVR = setrvalá virologická odpověď). Je vidět, že mezi pacienty s pozitivní sérovou HCV RNA ve 4. týdnu (tj. mezi těmi, kteří nedosáhli RVR), dochází při prodloužení terapie ze 48 týdnů na 72 k určitému navýšení SVR (28 vs 44 %).

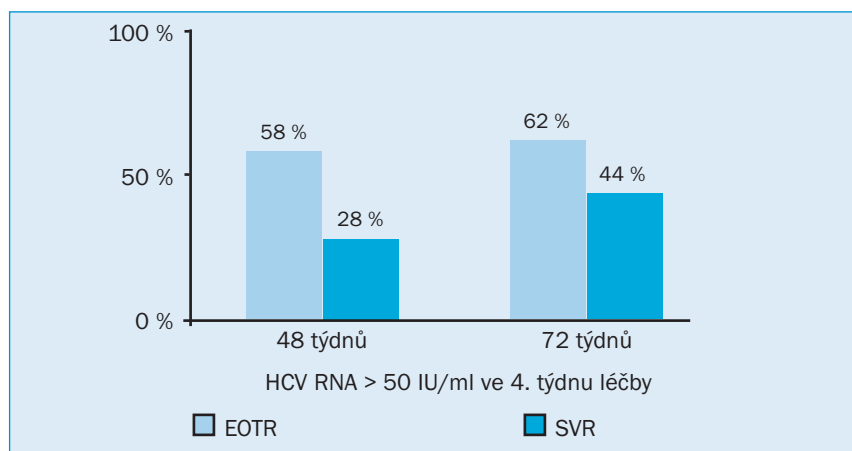
Podrobnější analýzu podskupiny s přínosem z prodloužení terapie umožnila studie vedená Bergem [2]. Prodloužení terapie nemělo význam pro skupinu osob, která byla HCV RNA pozitivní ve 4. týdnu, ale pro skupinu osob, která byla pozitivní ve 12. týdnu a negativní ve 24. týdnu (viz graf 5). Největší přínos přitom mělo prodloužení terapie pro pacienty, kteří měli viremii ve 12. týdnu léčby nižší nežli 6 tis. IU/ml.

ZÁVĚR

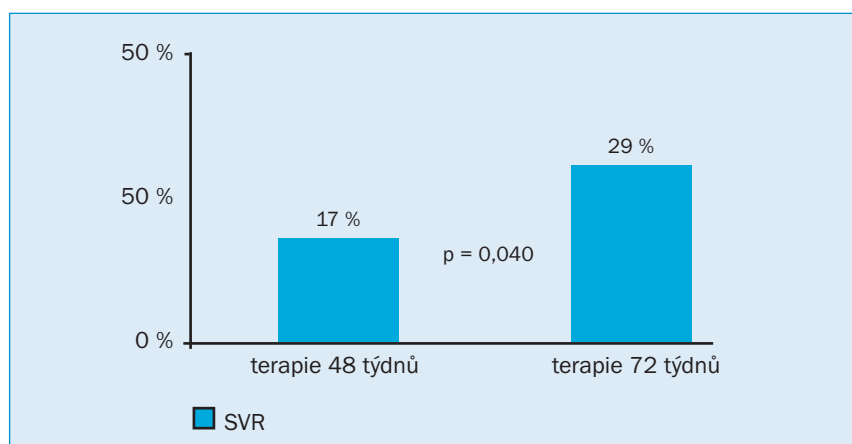
Problematika terapie chronických



Graf 3. SVR u pacientů léčených kombinací PEG-IFN alfa-2b a ribavirin podle okamžiku první negativní sérové HCV RNA.



Graf 4. Souhrnné výsledky studie Sánchez-Tapias et al z roku 2006.



Graf 5. Navýšení SVR při prodloužení terapie u skupiny osob pozitivní sérovou HCV RNA ve 12. týdnu léčby (Berg et al 2006).

virových hepatitid B a C představuje velmi specifickou oblast uplatnění postupů a zásad medicíny založené na důkazech. Jak již bylo zmíněno v úvodu, jde o oblast relativně novou, užívající nově vyvíjené preparáty, jejichž terapeutické užití je od samého

počátku zkoumáno na základě principů EBM. Na druhou stranu platí také to, že ne všechna standardní doporučení lze kdekoli ve světě uplatňovat bezvýhradně. Často je třeba přihlídnout k určitým lokálním specifickým a možnostem.

Literatura

1. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5 suppl 1): S93–S98.
2. Berg T. Reduction of the relative relapse rate by prolongation of the duration of a therapy with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients with genotype 1 infection up to 72 weeks – presented on the 55th Annual Meeting of the AASLD, October 29th 2004, Boston, Massachusetts.
3. Bosch FX, Ribes J, Cléries R et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9(2): 191–211.
4. Drusano GL, Preston SL. A 48-week duration of therapy with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin may be too short to maximize long-term response among patients infected with genotype-1 hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2004; 189(6): 964–970.
5. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 975–982.
6. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140(5): 346–355.
7. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43(5): 954–960.
8. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11(2): 97–107.
9. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2): 507–539.
10. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. 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(9286): 958–965.
11. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-16): 1–31.
12. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131(2): 451–460.
13. Strader DB, Wright T, Thomas DL et al. AASLD Practice Guideline: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147–1171.
14. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 43(2): 250–257.
15. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44(1): 97–103.

Adresa pro korespondenci/

Correspondence to:

doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha,
OGHM

U Vojenské nemocnice 1200

160 00 Praha 6-Střešovice

e-mail: petr.urbanek@uvn.cz