

SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY VIROVÉ HEPATITIDY C

MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

Klinika pro léčbu chorob infekčních a AIDS FNŠP Ostrava

Infekce virem hepatitidy C (HCV) představuje v České republice závažný zdravotnický problém. Přispívá k tomu nedostupnost vakcinace proti HCV, narůstající počet pacientů s pokročilou formou jaterního onemocnění, kteří byli infikováni před několika desítkami let, ale i zvyšující se počet mladistvých uživatelů drog s nově diagnostikovanou infekcí.

Zmíněné nepříznivé trendy může ovlivnit protivirová léčba pacientů infikovaných HCV. Protivirové preparáty zahrnují interferon alfa (IFN), pegylovaný interferon alfa (PEG-IFN) a ribavirin. Při léčbě pacientů s chronickou hepatitidou C a méně pokročilou jaterní cirhózou se užívá většinou kombinace PEG-IFN s ribavirinem. K trvalému vyloučení HCV dochází u 50–80 % pacientů, ale léčba je provázena poměrně častými nežádoucími účinky. Nastíněny jsou možnosti léčby u dalších skupin pacientů, například hemofiliků, pacientů s ledvinnou nedostatečností, dětí či pacientů s akutní hepatitidou C.

Klíčová slova: virus hepatitidy C, interferon, ribavirin.

Med. Pro Praxi 2006; 4: 160–163

Přirozený průběh infekce HCV

Akutní infekce je většinou asymptomatická, jen u menší části pacientů dochází k rozvoji akutní virové hepatitidy C, která prakticky nikdy nevede k rozvoji fulminantní hepatitidy (1, 6). Ke spontánnímu vyloučení viru dochází maximálně u třetiny pacientů, a to prakticky pouze v prvních měsících po infikování.

K rozvoji chronické infekce, při které přetrvává pozitivita nukleové kyseliny viru (HCV RNA) déle než 6 měsíců, dochází přibližně u 70 % pacientů. U většiny z nich se rozvíjí chronická hepatitida C s přechodně či trvale zvýšenými hodnotami alaninaminotransferázy (ALT). Až polovina z těchto pacientů může během 30–50 let zemřít na následné komplikace, které zahrnují cirhózu jaterní a hepatocelulární karcinom.

Jen malá část pacientů s trvalou virémií má příznivou prognózu. Jedná se přibližně o 10 % ze všech infikovaných pacientů, kteří mají trvale normální hodnoty ALT (alespoň 18 měsíců). Přesto je vhodné u nich provést jaterní biopsii k vyloučení závažnějšího postižení.

Epidemiologie HCV

Virus hepatitidy C byl objeven v roce 1989, zahrnuje 6 genotypů označovaných arabskými číslicemi, subtypy jsou označovány malými písmeny. V naší republice dominuje genotyp 1 se subtypem 1b, u intravenózních narkomanů jsou častější i genotypy 2 a 3.

Podle sérologického přehledu z roku 2001 je virem hepatitidy C infikováno v České republice 0,2 % populace, což odpovídá 20 000 osob (3). Pravděpodobně je ale počet infikovaných vyšší vzhledem k určité selekci osob zahrnutých v sérologickém přehledu a vzhledem k nárůstu počtu intravenózních narkomanů ve srovnání s rokem 2001.

Sumarizovaný počet hlášených akutních a chronických hepatitid C je uveden na grafu 1.

Pacienty infikované HCV můžeme s určitým zjednodušením rozdělit do dvou skupin:

- pacienty středního věku a starší, s anamnézou transfuze krve a krevních derivátů, s pokročilejšími stadii chronické hepatitidy či s cirhózou jaterní
- mladistvé pacienty s anamnézou intravenózní narkomanie, s méně závažnou chronickou hepatitidou či akutní hepatitidou C.

Většina pacientů v první skupině, ve které absolutně převažuje genotyp 1b, byla infikována před rokem 1990. V uvedeném období byl HCV zodpovědný přibližně za 90 % potransfuzních hepatitid. Mnoho pacientů má v anamnéze transfuzi krve a krevních derivátů, infikována byla i většina starších hemofiliků. Mladí hemofilici ale nejsou infikováni HCV, protože v posledních 20 letech jsou užívány bezpečné viruprosté antihemofilické preparáty. Další rizikové

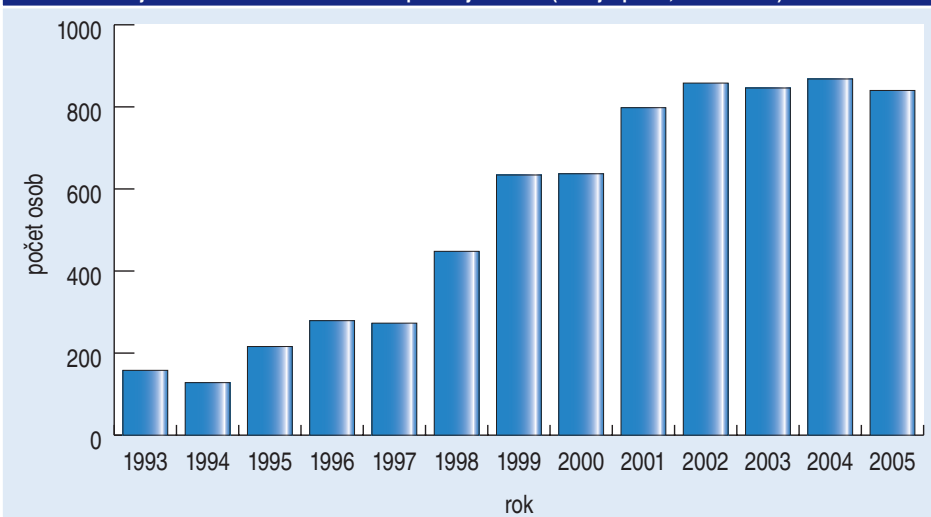
faktory pro přenos HCV zahrnují hemodialýzu, tetování, operace a parenterální zákroky, stomatologická ošetření či promiskuitu. Přesto přibližně třetina pacientů s prokázanou infekcí HCV neměla či nemá zjevný rizikový faktor.

Ve druhé skupině pacientů absolutně převažují současní či bývalí intravenózní narkomani, mnohdy k přenosu postačuje jednorázový „experiment“ s drogou. Spíše ojedinělý je sexuální přenos infekce od partnera – narkomana. V posledních letech je častější u mladistvých narkomanek i vertikální přenos infekce. Infikováno je 5–10 % dětí, jejichž matky mají v době porodu virémii. U narkomanů se mohou vyskytnout všechny genotypy HCV, přesto nález genotypu 2 a 3 prakticky prokazuje dřívější či současný kontakt s drogovou scénou.

Protivirová léčba HCV

Ideální cíle protivirové léčby můžeme charakterizovat následovně:

Graf 1. Nově zjištěné akutní a chronické hepatitidy C v ČR (zdroj: Epidat, SZÚ Praha)



- a) trvalé vyloučení HCV
- b) trvalá normalizace ALT
- c) pokles zánětlivé aktivity a zmírnění fibrotických změn v histologickém obraze.

K ideální protivirové léčbě u všech pacientů infikovaných HCV máme ještě dalekou cestu. V současné době je stanovena standardní protivirová léčba pouze u pacientů s chronickou hepatitidou C a u pacientů s méně pokročilou jaterní cirhózou. Dostupné jsou dva protivirové preparáty, a to interferon alfa (konvenční a pegylovaný) a ribavirin (7). Interferon alfa má přímý protivirový účinek, ribavirin nemá vlastní protivirový efekt, ale zesiluje účinnost interferonu. Proto se interferony podávají současně s ribavirinem. Monoterapie interferony se používá pouze v případě kontraindikace ribavirinu, monoterapie ribavirinem se neužívá. Další preparáty, např. interferony vázané na albumin, amantadin, deriváty ribavirinu, inhibitory proteáz, nepřekročily rámec klinických studií a nejsou v běžné praxi užívány.

Pegylovaný interferon alfa (PEG-IFN)

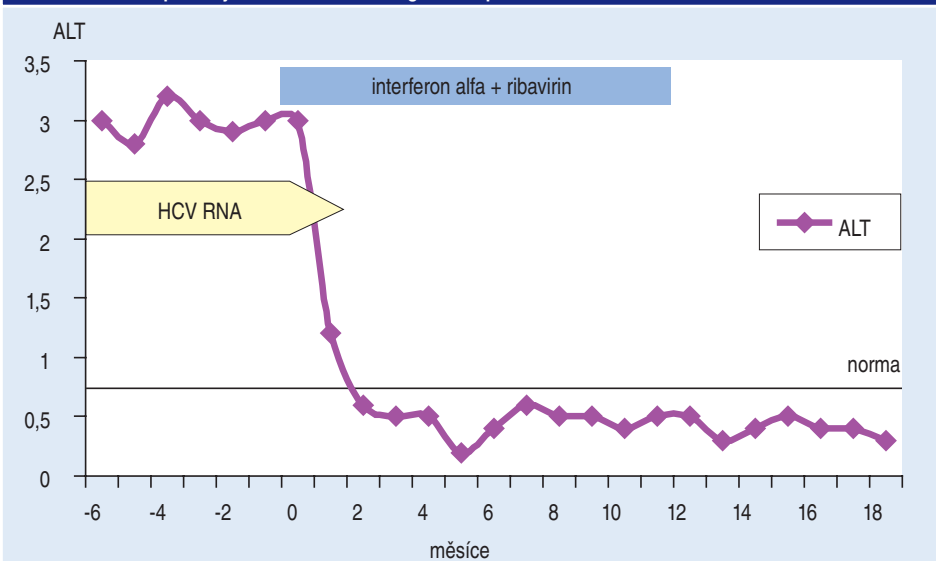
Představuje preparát, který je možno použít u pacientů infikovaných všemi genotypy HCV. Vazba interferonu alfa na nosič, kterým je polyetylenglykol, umožňuje podávat PEG-IFN v týdenních intervalech ve formě subkutánních injekcí. V současné době je dostupný Pegasys (Roche), který se aplikuje v dávce 180 µg bez rozdílu hmotnosti, a PegIntron (Schering-Plough), který se podává v dávce 1,5 µg/kg (4). Účinnost obou léků je prakticky srovnatelná i přes určité rozdíly ve složení molekul, ve farmakokinetice či v dávkování.

Konvenční interferon alfa (IFN)

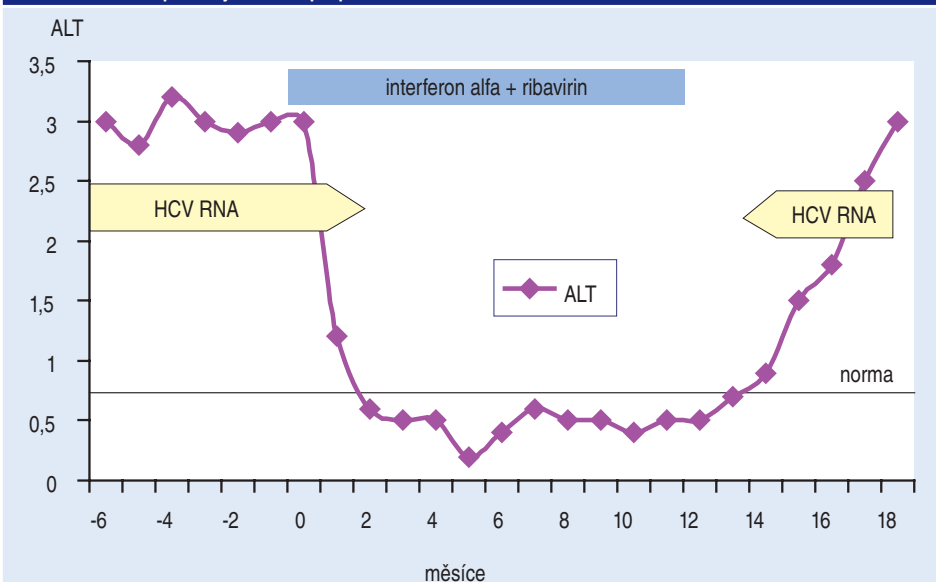
Vzhledem k nižší účinnosti ve srovnání s PEG-IFN je konvenční interferon alfa schválen pouze u pacientů, kteří jsou infikováni genotypem 2 a 3. Určité místo si IFN ještě zachoval při léčbě dětí, pacientů s akutní hepatitidou C a u dialyzovaných nemocných. V současné době jsou dostupné Roferon-A (Roche), Introna Redipen (Schering-Plough) a Alfaferone (Alfa Wassermann), běžné dávkování je třikrát týdně 3 milióny jednotek subkutánně. Častější aplikace je pacienty obtížněji tolerována a navíc zvyšuje množství nežádoucích účinků. Rovněž mezi konvenčními interferony, i přes mírnou rozdílnost základní struktury, nejsou prakticky žádné rozdíly v účinnosti.

Při léčbě IFN či PEG-IFN se často vyskytují chřipkové příznaky, mírné zažívací obtíže, padání vlasů, leukopenie a trombocytopenie. Přibližně u 20–30% pacientů se rozvíjejí závažnější komplikace, které zahrnují poruchy štítné žlázy hlavně

Graf 2. Léčba hepatitidy C – setrvalá virologická odpověď



Graf 3. Léčba hepatitidy C – relaps po léčbě



charakteru hypothyreózy, deprese či zhoršení dříve přítomných psychiatrických onemocnění a zhoršení dříve přítomných autoimunitních onemocnění, např. ulcerózní kolitidy, psoriázy či revmatoidní artritidy. Nežádoucí účinky vedou k předčasnému ukončení léčby přibližně u 5% pacientů.

Zvládání nežádoucích účinků přináší často dodatečnou léčbu, například podání paracetamolu při chřipkových příznacích, antidepresiv při psychických změnách, často je nezbytná redukce dávky interferonů při rozvoji leukopenie a trombocytopenie.

Ribavirin

Při léčbě infekce HCV se ribavirin užívá pouze v kombinaci s interferony. Na našem trhu je dostupný Rebetol (Schering-Plough) a Copegus (Roche), tablety vždy obsahují 200 mg ribavirinu. Denní dávka kolísá od 800 do 1200 mg, závisí na genotypu viru a hmotnosti pacienta. U pacientů infikovaných

genotypem 1, kteří jsou léčeni Rebetelem s PegIntronem, je doporučena minimální dávka ribavirinu 10,6 mg/kg/den. Při léčbě ribavirinem je nutné užívat antikoncepci u léčených žen i mužů pro riziko postižení plodu.

Při podání ribavirinu se pravidelně rozvíjí hemolytická anémie, která limituje podání léku zejména u pacientů s anémií, závažným srdečním a plicním onemocněním či postižením mozku. Relativně časté jsou dyspeptické obtíže, slizniční změny s dlouhodobým kašlem či kožní změny se zarudnutím kůže, jejím šupinatěním či zhoršením chronických onemocnění.

Léčba komplikací, zejména anémie, zahrnuje redukcí dávky či úplné vysazení ribavirinu, při dlouhodobém kašli se podávají mukolytika, u kožních projevů většinou postačuje lokální léčba. Nežádoucí účinky vedou k předčasnému ukončení léčby asi u 10% pacientů.

Léčba pacientů s chronickou hepatitidou C a méně pokročilou cirhózou (Child A)

Pouze pro tyto pacienty bez dalších přidružených chorob jsou nyní určeny standardní léčebné postupy. Před léčbou je vhodné provést biopsii jaterní, ale její neprovedení nelze považovat za kontraindikaci léčby. Po zahájení protiviřivé léčby dochází u většiny pacientů k rychlé normalizaci ALT s přechodným či trvalým vymizením HCV RNA. Pokud se po léčbě znovu objeví pozitivita HCV RNA, hovoříme o relapsu. Schématicky je úspěšná protiviřivá léčba zobrazena na grafu 2, relaps po léčbě na grafu 3. Absolutní většina, přibližně 95 % relapsů, se rozvíjí do půl roku od ukončení léčby, prakticky všechny nastávají do roku, a proto je možno pacienta bez virémie v ročním odstupu od léčby považovat za trvale vyléčeného. Trvalé vyloučení viru ale automaticky neznamená normalizaci ALT či vymizení histologického nálezu, zejména pokud je na počátku léčby přítomna cirhóza.

Jednotlivé léčebné režimy se srovnávají podle zastoupení pacientů bez virémie po 24 týdnech od ukončení léčby, uvedená negativní virémie se označuje termínem setrvalá virologická odpověď (SVR – sustained virological response).

Léčba pacientů infikovaných genotypem 1 (ojediněle v ČR genotypem 4)

Lékem volby je podání PEG-IFN jednou týdně (Pegasys 180 µg anebo PegIntron 1,5 µg/kg) spolu s ribavirinem v dávce 1 000–1 200 mg denně po dobu 48 týdnů. Při této léčbě se prokazuje SVR u 55–60 % pacientů. Nižší účinnost léčby je zaznamenávána u pacientů, u kterých je nutná redukce PEG-IFN či ribavirinu, u obézních a starších osob, pacientů s cirhózou či pacientů s vysokou virémií. U nemocných s genotypem 1 se stanovuje virémie za 3 měsíce od zahájení léčby. Pokud nedojde k vymizení viru či alespoň poklesu virémie o 2 dekadické logaritmy, považuje se pacient za rezistentního na léčbu a tato se většinou ukončuje. Pro pacienty s rezistencí na léčbu či s relapsem po léčbě nemáme v současné době další léčebnou alternativu, opakování léčby PEG-IFN s ribavirinem se nedoporučuje.

Léčba pacientů infikovaných genotypem 2 a 3

Genotypy 2 a 3 jsou výrazně citlivější na protiviřivou léčbu. Léčebně se užívá PEG-IFN ve shodných dávkách s spolu ribavirinem v menší dávce 800 mg denně, ale jen po dobu 24 týdnů. Bez snížení účinnosti léčby je možno podat i IFN v dávce třikrát týdně 3 milióny jednotek, znovu spolu s ribavirinem. Pravděpodobnost dosažení SVR je vysoká, až 80 %, během léčby není nutné sledovat virémii.

Léčba dalších skupin pacientů s chronickou infekcí HCV**Pacienti s autoimunitním onemocněním**

Podle výše uvedených schémat je možno léčit i pacienty např. s psoriázou, revmatoidní artritidou, ulcerózní kolitidou, bronchiálním astmatem či poruchami štítné žlázy. Imunostimulační efekt interferonu vede většinou ke zhoršení autoimunitního onemocnění, proto je nezbytné pečlivě sledovat nemocného. Při zhoršení základního onemocnění je nutná úprava protiviřivé léčby, mnohdy i její vysazení.

Za absolutní kontraindikaci protiviřivé léčby se považuje myastenia gravis pro riziko život ohrožující dekompenzace. Protiviřivá léčba není indikována ani u pacientů se současnou autoimunitní hepatitidou či systémovým lupusem pro riziko závažné dekompenzace. Přítomnost autoprotilátek není kontraindikací protiviřivé léčby, ale spíše signálem chronicity onemocnění. Autoprotilátky mohou vzniknout i v průběhu protiviřivé léčby. Pacienti zasluhují pečlivé sledování s ukončením protiviřivé léčby při rozvoji autoimunitního onemocnění.

Hemofilici

Léčba hemofiliků je shodná jako léčba jiných pacientů s chronickou hepatitidou C (2). Vzhledem k riziku krvácení se u hemofiliků prakticky neprovádějí biopsie jaterní. Při léčbě hemofiliků je nutné sledovat hladinu inhibitoru faktoru VIII, což je další autoprotilátka, kterou může indukovat léčba interferonem. Vznik vysokých hladin inhibitoru je závažnou komplikací, protože zvyšuje riziko krvácení a vyžaduje finančně náročnou změnu antihemofilické léčby.

Pacienti s pokročilou jaterní cirhózou (Child B a C)

V současné době nemáme pro uvedené pacienty vhodnou protiviřivou léčbu, protože interferony mohou indukovat trombocytopenii s rizikem závažného krvácení či neutropenii s rizikem vzniku bakteriální peritonitidy a dalších závažných infekcí. Ve spolupráci s transplantacími centry v Praze a Brně je nezbytné rozhodnout, zda jsou pacienti vhodnými kandidáty pro transplantaci jater. V současné době je chronická infekce HCV jednou z nejčastějších indikací pro transplantaci jater (5). Po úspěšné transplantaci jater dochází pravidelně k rekurenci HCV, jejíž průběh je většinou nezávažný. Ale u části pacientů dochází k rychlé progresi onemocnění, proto se u nich zkouší aplikace PEG-IFN s ribavirinem. Pravděpodobnost dosažení SVR je poměrně nízká, ale naštěstí je riziko rejekce transplantovaných jater relativně malé.

Pacienti s ledvinovou nedostatečností

Pacientům v chronickém dialyzačním programu se nepodává ribavirin pro riziko závažné anémie. Při

monoterapii PEG-IFN či IFN je zaznamenávána SVR až u 35 % pacientů, ale léčba je poměrně obtížně tolerována. U pacientů s transplantovanou ledvinou je protiviřivá léčba kontraindikována pro vysoké riziko rejekce, kterou indukují interferony.

Pacienti s trvale normálními hodnotami ALT

U těchto pacientů je možno použít shodná schémata jako u nemocných s chronickou hepatitidou C, rovněž účinnost léčby je shodná. Přesto je určitá rezervovanost na místě, hlavně vzhledem k relativně častým nežádoucím účinkům protiviřivé léčby. Uvedené pacienty je vhodné léčit v rámci klinických studií, přihlíží se i k motivaci pacientů či k plánované graviditě.

Děti a mladiství

Při léčbě dětí a mladistvých je zatím jedinou možností monoterapie konvenčním IFN. Léčba dětí infikovaných vertikálně se většinou zahajuje až ve 4. roce věku, před léčbou není nutná biopsie. Při monoterapii IFN je prokazována SVR přibližně u 30–40 % dětí. Zcela jinou skupinu dětí představují mladiství ve věku 15–18 let, kteří se infikovali v rámci intravenózní narkomanie. Zejména pro tuto skupinu nemocných je žádoucí brzké schválení kombinované léčby PEG-IFN s ribavirinem.

Pacienti se současnou hepatitidou B

Pokud je přítomna replikace pouze HCV anebo ojedinele obou virů, používají se většinou schémata platná pro chronickou hepatitidu C.

Pacienti se současnou HIV infekcí

Počet těchto pacientů, kteří mají vysoké riziko rozvoje cirhózy, je dosud v ČR naštěstí malý. Léčba spočívá v adekvátní léčbě HIV infekce se současným podáním PEG-IFN s ribavirinem.

Pacienti s kožní porfýrií, hemochromatózou a smíšenou kryoglobulinémií

Rovněž u těchto pacientů se používají standardní schémata, ale dosažení SVR je méně časté.

Léčba pacientů s akutní hepatitidou C

Léčba těchto pacientů není dosud jednotná. Například u onkologických pacientů s urgentní potřebou chemoterapie je možno použít indukční léčbu, při které se aplikuje IFN v denní dávce 10 miliónů jednotek po dobu 3 týdnů či do normalizace ALT. Poté následuje udržovací léčba třikrát týdně 3 milióny jednotek. U infikovaných osob, např. zdravotníků, u kterých je možný určitý odklad léčby, je vhodné vyšetřit virémii v odstupu 3–4 měsíců od průkazu

infekce. Pokud nedojde k vymizení virémie, je prakticky rozhodnuto o chronické onemocnění a je vhodné aplikovat standardní léčbu užívanou u chronické hepatitidy C.

MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

Klinika pro léčbu chorob infekčních a AIDS

FNSP Ostrava

17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava

e-mail: ludek.roznovsky@fnspo.cz

Literatura

1. Husa P. Virové hepatitidy. Galén 2005: 247 s.
2. Husa P, Rožnovský L, Smejkal P et al. Efficacy and safety of chronic hepatitis C treatment in hemophilic patients. Hepato-Gastroenterology 2005; 52, č. 65: 1541–1544.
3. Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie 2003; 12, Příloha 1: 55–61.
4. Šperl J. První zkušenosti s léčbou chronické hepatitidy C PegIntronem a Rebeto-lem v České republice. Vnitř Lék 2005; 51 (11): 1314–1318.
5. Trunečka P, Vítka Š, Adamec M et al. Výsledky programu transplantace jater v IKEM za 10 let trvání. Folia Gastronterol Hepatol 2005; 3, Suppl 1: S13–S21.
6. Urbánek P. Infekce virem hepatitidy C. Galén 2004: 221 s.
7. Urbánek P, Husa P, Kůmpel P et al. Diagnostika a léčba chronické hepatitidy C (HCV). www.ceska-hepatologie.cz.