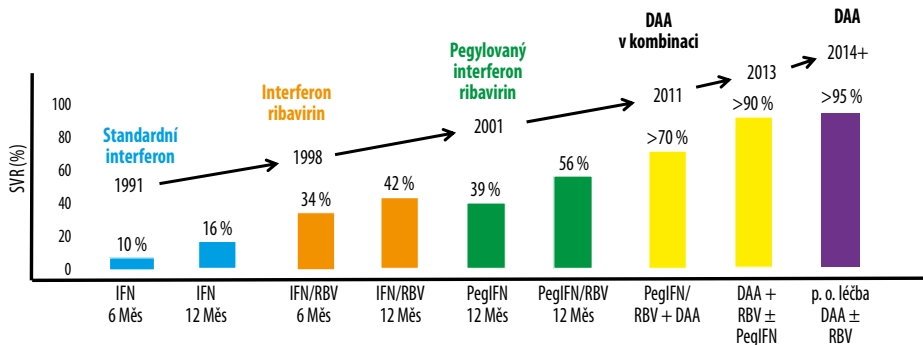

8 Léčba HCV infekce

Podstatou léčby chronické virové hepatitidy C je eliminovat virus z hostitelského organismu. Vyléčení HCV infekce vede, podle stavu jaterního parenchymu před zahájením léčby, k prevenci nebo ke snížení rizika rozvoje jaterních i mimojaterních komplikací. Vyléčením pacientů s již pokročilou jaterní fibrózou či cirhózou významně snižujeme jejich rizika dekompenzace cirhózy a rozvoje HCC. Úzdrava zvyšuje kvalitu života pacienta. Léčba je též účinná prevence dalšího šíření viru.

Neumíme spolehlivě předpovědět, u kterých pacientů bude mít onemocnění pomalou, středně rychlou nebo rychlou progresi a u kterého nemocného dojde k rozvoji závažných následků chronické HCV infekce. Proto se snažíme léčit nemocné s virovou hepatitidou C časně, před rozvojem následků infekce.

V ČR jsou k léčbě indikováni všichni pacienti s chronickou HCV infekcí, kteří se léčit chtějí a nemají kontraindikace. Jde o pacienty dosud neléčené (naivní) i pacienty v minulosti neúspěšně léčené. Terapii je vhodné bezodkladně zahájit zejména u jedinců s pokročilou fibrózou nebo kompenzovanou jaterní cirhózou, u nemocných s extrahepatálními projevy, s rekurencí pro transplantaci jater a s koinfekcí s HBV či HIV. Dále je zapotřebí léčit pacienty představující epidemiologické riziko: PWID, MSM, pacienty v dialyzačních programech a ženy plánující graviditu. Pacienti s dekompenzovanou cirhózou by měli podstoupit transplantaci jater a až následně virostatiskou léčbu, protože tento postup zlepšuje jejich prognózu. K léčbě nejsou indikováni pacienti, jejichž přežití je limitováno jiným onemocněním¹⁹³.



IFN – rekombinantní interferon alfa; RBV – ribavirin; PegIFN – pegylovaný interferon; DAA – přímo působící virostatika; p. o. – per os, ústy; SVR – setrvalá virologická odpověď
kritériem vyléčení infekce: SVR 12 – negativní sérová HCV RNA ve 12. týdnu po skončení léčby

Graf 5 Vývoj protivirové léčby chronické virové hepatitidy C (upraveno podle US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27–28, 2011, Silver Spring)

Léčba HCV infekce byla od identifikace etiologického agens až do roku 2010 založena na podávání interferonu. Měla řadu nežádoucích účinků, kontraindikací, byla dlouhá a často nevedla k uzdravě. První generace přímo působících virostatik (proteázových inhibitorů, PI) se přidávala do kombinace k interferonovým režimům a zvyšovala účinnost terapie. Trojkombinační léčba byla nemocnými snášena hůře než předchozí režimy, protože první generace PI měla navíc specifické nežádoucí účinky. Až v posledních několika letech využíváme bezinterferonové léčebné kombinace, které jsou nejen velmi účinné, ale také bez nežádoucích efektů (graf 5).

Zavedením nových léčiv se změnila indikační kritéria, ubylo kontraindikací léčby a zjednodušilo se monitorování efektu léčby v jejím průběhu a po vysazení. Éra interferonů je definitivně u konce. V dalším textu ji ale nelze opomenout, přestože bude opakovaně připomínáno, že v současné době jsou některé postupy a kritéria již překonána a nepoužívají se.

8.1 Cíle léčby a historické rozdělení léčebné odpovědi

Primárním cílem léčby chronické HCV infekce je dlouhodobá eliminace viru z organismu pacienta, tj. dosažení setrvalé virologické odpovědi na léčbu (SVR).

Odpověď na protivirovou léčbu byla historicky (v éře interferonů) charakterizována jako:

1. Virologická odpověď – nedetekovatelná viremie (při stanovování metodou real time PCR odpovídá negativní nález hodnotám < 15 IU/ml). Virologická odpověď je dlouhodobě považována za jediné směrodatné kritérium úspěšnosti léčby.

2. Biochemická odpověď – normalizace sérové alaninaminotransferázy (ALT). Význam izolované biochemické odpovědi byl v minulosti přeceňován, v éře DAA již toto kritérium není relevantní.

3. Histologická odpověď – zlepšení nálezu při kontrolní jaterní biopsii (zlepšení o ≥ 2 Knodell HAI bodů), respektive nálezu kontrolní elastografie po léčbě.

Průběh léčby byl kontinuálně sledován a hodnocen, vzhledem k délce léčby interferony a častým nežádoucím účinkům byly kontroly zpočátku po 4 týdnech, v pozdějších fázích se intervaly mohly při dobré toleranci prodloužit. Po farmakoterapii následovalo období sledování po léčbě, které původně trvalo 24 týdnů.

V éře interferonů byly prognosticky významné následující mezníky:

Velmi časná (rapidní) virologická odpověď (rapid virological response, RVR) – negativní PCR HCV RNA po 4 týdnech léčby a normalizace hodnot ALT. Nemocní, u nichž nedošlo k RVR, měli výrazně nižší pravděpodobnost trvalého vyléčení.

Časná virologická odpověď (early virological response, EVR) byla zásadním mezníkem při léčbě interferony. Šlo o stanovení HCV RNA ve 12. týdnu léčby, kdy dle doporučení měl být pacient již bez detekovatelné viremie. Pozitivní PCR nález v tomto týdnu byl indikací k ukončení terapie. V některých případech bylo v léčbě pokračováno, neboť před érou DAA

neexistovala pro pacienta jiná efektivnější alternativa a pacienti se vysazení terapie často bránili. S ohledem na špatnou prognózu léčby při nedosažení EVR a vysoké riziko relapsu po ukončení farmakoterapie se léčba, ve snaze po dosažení SVR, někdy ještě prodlužovala.

Odpověď na konci léčby (end of treatment response, ETR) – virologická a biochemická odpověď při ukončení léčebného schématu.

Setrvalá virologická odpověď (sustained virological response, SVR) – kompletní biochemická, a hlavně virologická odpověď, která přetrvává 24 a více týdnů po ukončení léčby. Při dosažení SVR je virus z hostitelského organismu eliminován. Původní práce stanovovaly SVR až 24 týdnů po dokončení farmakoterapie. Následně bylo prokázáno, že pravděpodobnost virologického relapsu mezi 12. a 24. týdnem sledování po farmakoterapii je velmi malá, a proto novější práce označují za SVR nedetekovatelnou viremii HCV RNA již ve 12. týdnu sledování po léčbě¹⁹⁵.

Zavedením DAA režimů do praxe se doba léčby podstatně zkrátila a zjednodušilo se její monitorování. Mezinárodní doporučené postupy nestanovují fixní intervaly klinických kontrol ani průběžné monitorování virologické odpovědi. Obecně je doporučeno monitorovat bezpečnost léčby a lékové interakce při léčbě. Jako jediné obecně uznávané měřítko úspěšnosti zůstalo stanovení SVR 12 týdnů po léčbě.

Pokud dokumentujeme dosažení SVR, je následné riziko relapsu onemocnění minimální a při novém průkazu HCV RNA je vysoce pravděpodobné, že došlo k reinfekci. K reinfekcím dochází zpravidla u rizikově se chovajících jedinců (PWID, MSM, vězni, pacienti s duální infekcí). K reinfekci může dojít jak po úspěšné léčbě s dosažením SVR, tak po spontánní virové eliminaci (u pacienta v minulosti virologicky negativního s anti-HCV séropozitivitou). Diagnózu reinfekce může podpořit i průkaz jiného genotypu či subtypu HCV než při původní infekci.

Je-li dosaženo SVR a pacient se dále nechová rizikově a není-li HCV infekci znovu exponován, je virová clearance dlouhodobá a je spojená s nedetekovatelnou hladinou viru nejen v krevním séru, ale i v jaterním parenchymu^{196,197}.

U necirhotického pacienta, který dosáhne SVR a nechová se rizikově, považujeme HCV infekci za vyléčenou, bez nutnosti dalšího dlouhodobého sledování. Pacienti s cirhózou nebo vyšším stupněm jaterní fibrózy (Metavir F3) jsou po dosažení SVR zařazeni do dispenzárních programů HCC a portální hypertenze¹⁹³.

Po terapii s dosažením SVR dochází k postupné regresi jaterní fibrózy a ve většině případů i cirhózy. Bývá to doprovázeno zlepšením klinického stavu, prodloužením předpokládaného dožití a snížením pravděpodobnosti rozvoje pozdních komplikací, jako je HCC^{198,199}.

Kromě pacientů, kteří na léčbu odpověděli eliminací HCV infekce, jsou i jedinci, kteří na léčbu nezareagovali. V době interferonových režimů nebyli výjimkou tzv. nonrespondeři, u nichž byla po celou dobu léčby detekovatelná virová HCV RNA a léčba se většinou předčasně ukončovala.

Virologický relaps během léčby (tzv. breakthrough fenomén) nebo po léčbě je další příčinou selhání terapie. Po iniciálním dosažení virologické odpovědi je ještě během léčby nebo po jejím vysazení opět detekována HCV RNA. Důvodem breakthrough fenoménu byl v éře IFN pokles nebo ztráta účinnosti interferonu. Jedním z možných mechanismů byl vznik protilátek proti IFN a jeho neutralizace hostitelským organismem. Dalším důvodem, proč léčba není úspěšná, je přítomnost rezistentních kmenů HCV.

8.2 Vývoj a historie léčby virové hepatitidy C – éra interferonů

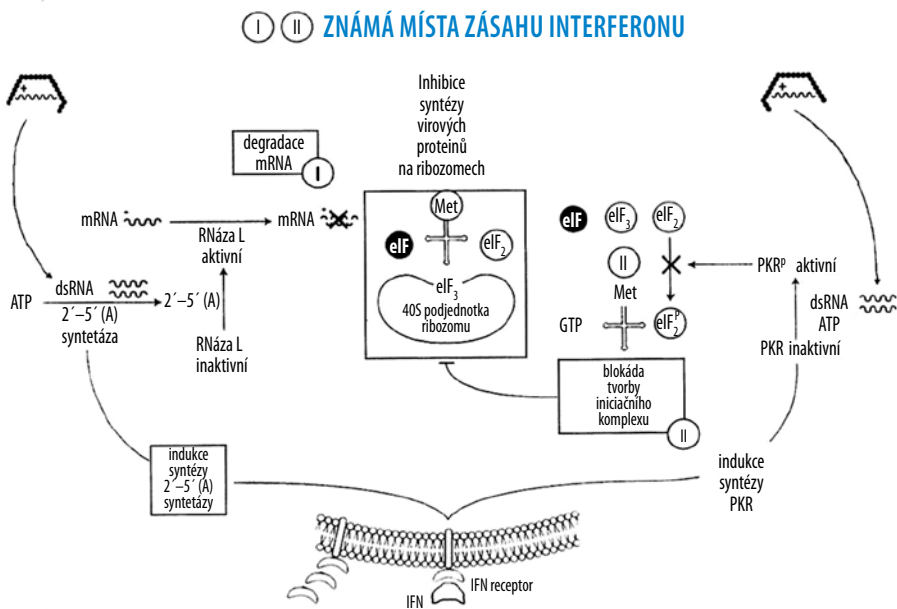
Na poli specifické virostatické terapie je nejvíce patrný intenzivní virologický výzkum HCV v předešlých dekáдах. Léčba HCV infekce zažila v posledních letech bez nadsázky revoluci. Úspěšnost léčby novými virostatiky, jejich dobrá snášenlivost a minimum nežádoucích účinků opravňují k optimismu v oblasti plánované celosvětové eradikace HCV infekce.

Historie léčby chronických virových hepatitid se datuje do počátku 70. let minulého století. První sdělení o úspěšném použití interferonu v léčbě chronické virové hepatitidy B (VHB) publikoval již Greenberg v roce

1976²⁰⁰. O deset let později popsal efekt interferonu u chronické nonA nonB hepatitidy Hoofnagle²⁰¹. Bylo to dva roky před objevem etiologického agens – viru hepatitidy C¹.

8.2.1 Mechanismus účinků interferonů

Účinky interferonů jsou velmi pestré, jejich efekt v případě infekce viry hepatitid je jak imunomodulační, tak protivirový. Velká část imunitně aktivních buněk nese receptory pro interferon, který je tak schopen indukovat kaskádu imunitních reakcí. Prostřednictvím interferonů dochází k aktivaci monocytů, makrofágů, NK buněk a cytotoxických T lymfocytů²⁰². Interfero-



IFN – interferon; PKR – proteinkináza aktivovaná pomocí RNA (zvaná též P68 kináza, P1, DA1, ds1 nebo eIF2 kináza); eIF_{2,3,4} – podjednotky translačního iniciačního faktoru eukaryotických buněk; dsRNA – dvouvláknová ribonukleová kyselina; mRNA – mediátorová ribonukleová kyselina; ATP, ADP – adenosintrifosát, adenosindifosát; GTP – guanosintrifosát; GDP – guanosindifosát; Met – methionin; tRNA – transferová ribonukleová kyselina

Obrázek 17 Interferonem navozená inhibice syntézy virových proteinů u flavivirů (převzato z Řehák, Krekulová, 1998. Grafické zpracování Panax¹⁰⁷)

ny zvyšují expresi molekul HLA třídy I a II na povrchu buněk a zvyšují produkci dalších cytokinů imunitně aktivními buňkami.

Virová infekce buňky vede k produkci interferonu α a β , který aktivuje protivirové mechanismy dosud neinfikovaných buněk v okolí a zabrání tak dalšímu šíření infekce.

Všechny tři typy interferonů skupiny I se vážou na jediný receptor, který je exprimován na povrchu téměř všech buněk. Po vazbě na receptor cílové buňky dochází k expresi více než 30 genových produktů. Mezi nejdůležitější proteiny s přímou protivirovou aktivitou patří 67 kDa proteinkináza, která inhibuje fosforylaci eIF-2 (podjednotka translačního iniciačního faktoru eukaryotických buněk), a tím blokuje translaci proteinů.

Dalším důležitým enzymem s protivirovou aktivitou, který je interferonem aktivován, je 2',5'-oligoadenylátsyntetáza. Ta následně aktivuje endoribonukleázu (RNáza-L), která štěpí jednovláknovou mediátorovou RNA (mRNA) a blokuje tím další virovou replikaci²⁰³. Mechanismus účinku interferonů při replikaci flavivirů v infikovaných hepatocytech je zjednodušeně znázorněn na obr. 17.

8.2.2 Monoterapie interferonem

K léčbě hepatitid se využívaly tzv. rekombinantní interferony vyráběné bez použití substancí humánního původu, heterologně produkované v buňkách bakterie *E. coli*. Přírodní interferony byly dle konvence označovány písmeny řecké abecedy. Interferony produkované rekombinantní technologií byly označovány slovně – alfa, beta, ... Běžně dostupné a v ČR nejvíce využívané byly IFN alfa-2a a IFN alfa-2b, které se lišily v jedné aminokyselině. Interferon byl k dispozici pouze v injekční formě k subkutánní aplikaci 3× týdně nebo ob den po dobu cca 6–18 měsíců. Úspěšnost monoterapie IFN byla pouze 10–15 %. Výsledky řady klinických studií prokázaly, že HCV genotyp 1, zejména subtyp 1b, byl spojen s horší odpovědí na léčbu interferonem alfa^{23,187,188,189,191,204}.

8.2.3 Dvojkombinace interferonu s ribavirinem

Interferon alfa (rekombinantní či lymfoblastoidní) byl k léčbě chronické hepatitidy C používán nejprve v monoterapii, později pak v kombinaci s ribavirinem. Oba léky byly v této indikaci používány také v ČR^{163,164,205}.

Imunomodulační a virostatický efekt interferonu je potencován nukleosidovým analogem ribavirinem. Protivirový efekt ribavirinu má pravděpodobně více mechanismů. Byla popsána kompetitivní inhibice dehydrogenázy inosinmonofosfátu (IMPDH), tedy enzymu nezbytného k syntéze guaninových nukleotidů. Jeho inhibice vede následně k depleci guanosin-trifosfátu (GTP) a k zástavě virové replikace. Tento mechanismus je považován za hlavní virostatický efekt ribavirinu při léčbě HCV infekce. Dále byla popsána také inhibice virové polymerázy (tato inhibice probíhá pouze u viru chřipky, nikoliv u HCV), alterace guanylace a vytvoření vazebného místa na 5'-konci mRNA, které je nezbytné pro vazbu k ribozomům. Ribavirin též mění poměr Th1 a Th2 lymfocytů a tím potencuje svůj virostatický efekt²⁰⁶. Denní dávka ribavirinu byla určena podle tělesné hmotnosti pacienta a HCV genotypu, kterým byl infikován. Podával se ve všech následujících kombinacích vždy 2× denně. Účinnost léčby se podstatně zvýšila, SVR dosáhlo více než 40 % léčených pacientů.

Zpočátku byla kombinovaná léčba (interferon + ribavirin) ordinována pouze nemocným po neúspěšné monoterapii interferonem alfa. Po zveřejnění dvou registračních studií v roce 1998 se stala dvojkombinační léčba standardem i pro dosud neléčené pacienty^{204,207}.

8.2.4 Pegylované interferony

Dalším stupněm ve vývoji účinnější léčby chronických virových hepatitid byly tzv. pegylované interferony (PEG-INF). Pegylace je technologie sloužící k modifikaci farmakokinetických vlastností proteinů využívaných k léčbě. U proteinů, zejména u těch s krátkým poločasem, dochází in vivo k rychlé degradaci a eliminaci. Polyetylglykol (PEG) je ve vodě rozpustný, netoxický polymer, který je charakterizován délkou řetězce, větvením (lineární nebo