

TRENDY V HEPATOLÓGII

ROČNÍK 2

ČÍSLO 2/2010

TIRÁŽ

2. ročník, číslo 2/2010
REGISTRÁCIA MK SR
pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836

Šéfredaktor:

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Redakčná rada:

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
zástupca šéfredaktora

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
doc. MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o.
P.O.BOX 58
840 00 BRATISLAVA
e-mail: pharmedcons@ pharmedcons.sk

Redaktorka:

MUDr. Adriana Obšitníková, CSc.

Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.
Ivanská cesta 2C
821 04 Bratislava
tel.: +421 (02) 5810 37-00
fax: +421 (02) 5810 37-37
www.bittner-print.com

Vychádza 4x ročne, 250 kusov

Časopis vychádza
za podpory:



Vydané: 21. 5. 2010

**Všetky články sú dvojnásobne recenzované.
Vydavateľ nezodpovedá za údaje a názory pub-
likované v jednotlivých článkoch.**

OBSAH

VÍRUSOVÁ HEPATITÍDA C - LIEČBA

- Liečba naivných pacientov
s chronickou hepatitídou C** 3
doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.,
MUDr. Martin Janičko,
MUDr. Eduard Veseliny, PhD.

- Opakovaná liečba nonresponderov
a pacientov s relapsom
na predchádzajúcu liečbu hepatitídy
C interferónom a ribavirínom** 13
doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.,
prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.,
doc. MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.,
MUDr. Marian Oltman, PhD.

- Skúsenosti s liečbou chronickej
hepatitídy C v Martinskej fakultnej
nemocnici (MFN) pegylovanými
interferónmi a ribavirínom** 19
MUDr. Dušan Krkoška, CSc.,
MUDr. Eva Mazúchová,
prof. MUDr. RNDr. Rudolf Pullmann, PhD.

- Výsledky liečby chronickej hepatitídy
C pegylovaným interferónom a
ribavirínom na klinike infektológie
a cestovnej medicíny v Košiciach** 23
MUDr. Pavol Kristian, PhD.,
prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.,
MUDr. Ladislav Virág,
MUDr. Zuzana Paraličová, PhD.,
MUDr. Bartolomej Magyar

- Diagnostika a liečba pokročilých
štádií infekcie HCV** 28
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc.,
MUDr. Miroslav Žigrai, PhD.,
MUDr. Michal R. Piják,
MUDr. Adriana Gregušová

LIEČBA NAIVNÝCH PACIENTOV S CHRONICKOU HEPATITÍDOU C

Peter Jarčuška, Martin Janičko, Eduard Veseliny

1. interná klinika, FNLP a LF UPJŠ Košice, Tr. SNP 1

Súhrn

S súhrnnom článku sú uvedené výberové kritériá pre liečbu chronickej hepatitídy C, štandardné liečebné schémy, vedľajšie účinky liečby, prediktívne faktory pre dosiahnutie trvalej virologickej odpovede, princípy individualizácie liečby a perspektívy terapie v budúcnosti.

Kľúčové slová

Chronická hepatitída C – liečba – pegylovaný interferón – ribavirín – trvalá virologická odpoveď – prediktívne faktory

TREATMENT OF NAIVE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Peter Jarčuška, Martin Janičko, Eduard Veseliny

1st Dept of Internal Medicine, University Hospital, Tr. SNP 1, Košice, Slovakia

Abstract

In review article are discussed selection criteria for chronic hepatitis C treatment, standard therapeutic schedules, side effects of therapy, predictive factors to achieve sustained viral response, treatment individualisation principles and therapy perspectives in future.

Key words

Chronic hepatitis C – treatment – pegylated interferon – ribavirin – sustained viral response – predictive factors

Úvod

Akútna hepatitída C prechádza v 75-80% do chronickej hepatitídy C. Chronická hepatitída C môže progredovať do cirhózy pečene. Približne u 20% neliečených pacientov, ktorí boli infikovaní hepatitídou C, sa v priebehu života vyvinie cirhóza pečene. V teréne cirhózy pečene môže vzniknúť hepatocelulárny karcinóm (12). Dekompenzovaná cirhóza pečene a hepatocelulárny karcinóm aj v ére transplantácie pečene veľmi často končia fatálne.

Spontánne vyliečenie chronickej hepatitídy C je dokonca aj u pacientov s dlhodobou normálnymi hepatálnymi testami nemožné (25).

Ciele liečby chronickej hepatitídy C

Cieľom liečby chronickej hepatitídy C je dlhodobé zastavenie replikácie vírusu hepatitídy C, zlepšenie histologického nálezu (hlavne fibrózy), normalizácia ALT. Dlhodobým cieľom je zníženie výskytu cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu ako aj zlepšenie celkového prežívania pacientov infikovaných vírusom hepatitídy C.

Nefarmakologické možnosti liečby

Význam diétnych opatrení pri liečbe chronickej hepatitídy C je sporný. Je však známy fakt, že obéz-

ni pacienti zriedkavejšie dosahujú SVR a majú akcelerovanú fibrogenézu. Pokles hmotnosti u obéznych pacientov a dlhodobé udržanie normálnej hmotnosti vedú k zvýšeniu SVR a zlepšeniu fibrogenézy (20). Aj konzumácia alkoholu vedie k akcelerácii fibrogenézy, vyššiemu výskytu cirhózy pečene a k zhoršeniu odpovede na antivírusovú liečbu (14). Pacienti s chronickou hepatitídou C by sa mali vyvarovať praktikám, ktoré vedú k možnosti infekcie iným genotypom vírusu, napríklad intravenózne užívanie drog, opakované krvavé výkony ako tetovanie, piercing a podobne.

Výber pacientov vhodných na antivírusovú liečbu

Primárnym cieľom liečby je zastavenie replikácie HCV RNA. Podľa odporúčania AASLD je potrebné liečiť pacientov

- starších ako 18 rokov
- HCV RNA pozitívnych
- s nálezom chronickej hepatitídy v biopsii pečene s prítomnosťou signifikantnej fibrózy (aspoň bridging fibróza)
- s kompenzovanou chorobou pečene (bilirubín <26 µmol/l, INR protrombínového času <1,5, albumín > 34 g/l, trombocyty >75x10⁹/l, neprítomnosť encefalopatie a ascitu)

- s akceptovateľnými hematologickými hodnotami (hemoglobín > 130g/l u muža alebo > 120 g/l u ženy, neutrofily > $1,575 \times 10^9/l$)
- tých, ktorí sa chcú liečiť a dokážu dodržať režim liečby a sledovania
- bez kontraindikácií k liečbe.

Liečba je kontraindikovaná pri

- závažnej nekontrolovanej depresii
- u pacientov po transplantácii srdca, obličky alebo pľúc
- autoimunitnej hepatitíde alebo pri ďalších chorobách, ktoré môže exacerbovať liečba INF a ribavirínom
- neliečenej chorobe štítnej žľazy
- tehotnosti, pri prianí aktuálne otehotnieť alebo pri neschopnosti zabezpečenia antikoncepcie
- iných závažných chorobách, napríklad: nekontrolovaná závažná hypertenzia, pokročilá ischemická choroba srdca, závažné srdcové zlyhanie, nedostatočne kontrolovaná cukrovka, závažná obštrukčná choroba pľúc
- veku pacienta menej ako 2 roky
- hypersenzitivitě na niektorý prípravok používaný na liečbu hepatitídy C.

Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať nasledovným skupinám pacientov:

- relapsérom a nonresponderom na predchádzajúcu antivírusovú liečbu
- pacientom so závislosťou od alkoholu a drog
- pacientom bez fibrózy alebo pacientom s mierou fibrózou v histologickom obraze biopsie pečene
- pacientom s akútnou hepatitídou C
- pacientom koinfikovaným vírusom HIV
- pacientom mladším ako 18 rokov
- pacientom s chronickou renálnou insuficienciou (bez dialýzy alebo s jej potrebou)
- pacientom s dekompenzovanou cirhózou pečene
- pacientom po transplantácii pečene (4).

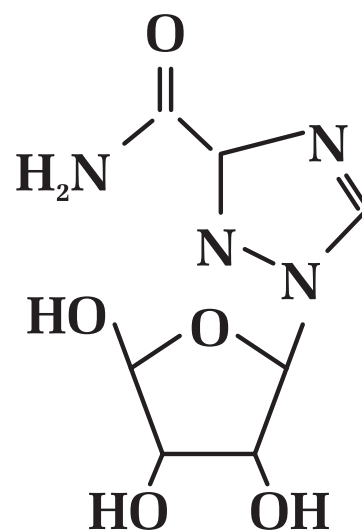
Otáznu je indikácia liečby u pacientov s normálnym histologickým nálezom pri normálnej alebo minimálne elevovanej hodnote ALT. Pri indikácii týchto pacientov na liečbu je potrebné zvážiť ďalšie pridružené okolnosti, komorbidity, ale aj prianie pacienta liečiť sa. Ako príklad uvedieme pacientku, ktorá získala infekciu mladšia ako 35 rokov, má trvale normálne hodnoty ALT, v histologickom obraze nie je fibróza alebo je prítomná minimálna fibróza a pacientka nepije alkohol, eventuálne ho pije veľmi sporadicky – takáto pacientka má minimálnu rýchlosť progresie fibrózy (18). Definitívne rozhod-

nutie o liečbe by však malo padnúť po rozhovore lekára s pacientom, pričom musíme zohľadniť faktory hradenia liečby tejto skupiny pacientov zdravotnými poisťovňami v jednotlivých krajinách.

Farmakologická liečba hepatitídy C

Na liečbu chronickej hepatitídy C sa používajú interferón alfa/pegylovaný interferón alfa v kombinácii s ribavirínom. IFN α má účinok antivírusový, antiproliferatívny, imunomodulačný a antifibrotický. Ovplyvňuje nešpecifickú odpoveď, ale aj špecifickú celulárnu odpoveď. Vedie k aktivácii NK buniek ale hlavne T-helper lymfocytov s ovplyvnením špecifickej celulárnej imunity. Subpopulácie NK buniek cytolyzou ničia infikované hepatocyty, čo vedie k aktivácii dendritických buniek, ktoré následne syntetizujú IFN gamma, ktorý následne aktivuje NK bunky ako aj antigén prezentujúce bunky s amplifikáciou špecifickej celulárnej imunity. Interleukín 12 je nevyhnutný na spustenie a udržanie Th1 špecifickej imunitnej odpovede (19). Pripojenie molekuly polyetylénglykolu k IFN znižuje rýchlosť absorpcie IFN po subkutánnom podaní, redukuje renálnu a celulárnu klírens interferónu a znižuje imunogenicitu interferónu. Výsledným efektom je predĺženie biologického polčasu efektivity pegylovaného interferónu v porovnaní s klasickým interferónom. Na liečbu chronickej hepatitídy C sa dnes používajú PEG INF α 2a (40kDa) – Pegasys (Roche) a PEG INF α 2b (12kDa) PegIntron (MSD). Pegylované interferóny sa podávajú raz týždenne, čo je komfortnejšie v porovnaní s rekombinantným IFN, ktorý sa podáva v štandardnej schéme 3x týždenne. PEG INF α 2a sa podáva vo fixnej dávke 180 μ g podkožne raz týždenne, PEG INF α 2b v dávke 1,5 μ g/kg hmotnosti raz týždenne.

Ribavirín je guanozínový analóg so širokým spektrom antivírusovej aktivity; objavený bol v 70. rokoch minulého storočia. Chemicky ide o 1- β -D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid; vzorec ribavirínu je uvedený na obrázku 1. V ľudskom organizme je ribavirín fosforylovaný na ribavirínmonofosfát, -difosfát a -trifosfát. Ribaviríntrifosfát je inkorporo-



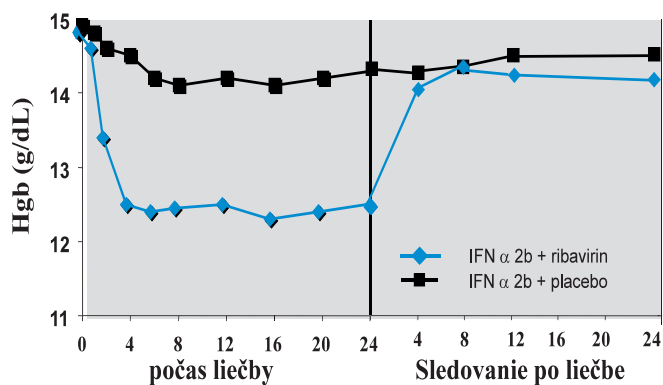
Obr. 1: Vzorec ribavirínu

vaný za pomoci RNA polymerázy do vlákna HCV RNA oproti cytidínu alebo uridínu. Mechanizmus účinku ribavirínu pri liečbe chronickej hepatitídy C nie je zatiaľ detailne objasnený. Zdá sa však, že ribavirín môže pri liečbe hepatitídy C účinkovať viacerými mechanizmami:

- imunomodulácia, prevažujú TH1 helpery nad TH2 lymfocytmi
- deplécia guanozíntrifosfátu spôsobená inhibíciou inozín-monofosfátdehydrogenázy
- priama inhibícia RNA polymerázy
- mutagenéza, spôsobená „omylovou katastrofou“ alebo masívnou stratou genetickej informácie, čo vyúsťuje do zníženej infekčnosti vírusu
- inhibícia prepisu RNA

V poslednom čase sa diskutuje aj o možnosti navodenia replikačnej homeostázy pri kombinovanej liečbe interferónom a ribavirínom. Pri infekcii vírusom hepatitídy C sa v ľudskom organizme vyskytujú súbežne nemutované a mutované vírusy. Pri prevahe nemutovaných (divokých) vírusov sa potláča ich replikácia a naopak, zvyšuje sa replikácia mutantných kmeňov. Pri prevahe mutantov vírusu sa posúva replikácia v prospech divokého typu vírusu. Kombinovaná liečba interferónom a ribavirínom má 2 fázy. V indukčnej fáze, hlavne v priebehu prvého mesiaca liečby, dochádza k rýchlej inhibícii vírusovej replikácie, v priebehu ďalšej liečby prevažuje imunomodulácia s elimináciou infikovaných buniek. Túto fázu nazývame udržiavacou (7).

Liečba interferónom a ribavirínom má pomerne veľa nežiaducich účinkov. Po podaní prvej dávky sa objavuje u drvivej väčšiny pacientov chrípke podobný syndróm („flu-like syndrome“), pri ktorom môže mať pacient subfebrilitu až febrilitu, zimnicu, bolesti svalov a kĺbov, únavu a bolesť hlavy. Tieto ťažkosti sú väčšinou pri ďalších podaniach miernejšie a u mnohých pacientov v priebehu liečby vymiznú. V priebehu liečby IFN sa objavujú aj hematologické odchýlky (leukopénia, neutrocytopenia a trombocytopenia), nespavosť, depresia, alopecia, artralgie, nechutenstvo, dyspeptické ťažkosti, hmotnostný úbytok, choroby štítnej žľazy, svrbenie kože, dermatitída a iné. Niektoré nežiaduce účinky (zimnica, teploty, myalgia, depresie) sú miernejšie pri liečbe PEG IFN v porovnaní s rekombinantným IFN (3). Najzávažnejším nežiaducim účinkom liečby ribavirínom je hemolytická anémia, ktorá sa objavuje už v prvých týždňoch liečby, pretrváva v priebehu liečby a upráv sa po ukončení liečby; priebeh hemolytickej anémie počas antivírusovej liečby je na obrázku 2 (7). Výskyt závažnej anémie, neutropénie či trombocytopenie môže viesť k prerušeniu liečby, redukcii dávok, poprípade je nutné podávať rastové faktory.

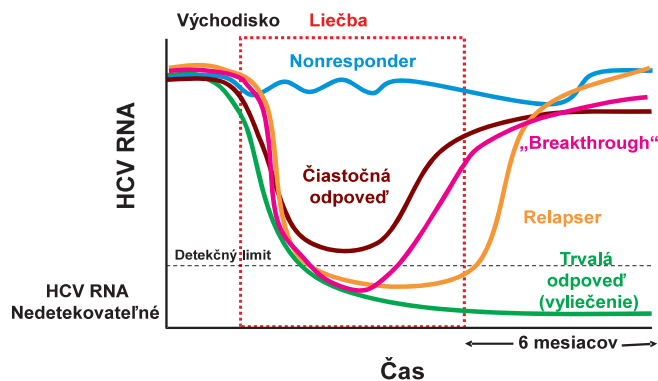


Obr. 2: Priebeh hemolytickej anémie počas antivírusovej liečby

Pri hodnotení virologickej odpovede na antivírusovú liečbu môžu nastať nasledované situácie:

- pri trvalej virologickej odpovedi dôjde k ≥ 2 log poklesu hladiny virémie do 12 týždňov liečby, v priebehu liečby dochádza k vymiznutiu HCV RNA zo séra pacienta a HCV RNA nie je detekovateľná ani pri ukončení liečby ani 24 týždňov po ukončení liečby; tento typ odpovede je optimálnou odpoveďou na liečbu IFN a ribavirínom
- u pacientov s relapsom dôjde v priebehu liečby k vymiznutiu HCV RNA zo séra, pri ukončení liečby nie je detekovateľná virémia, ale do 24 týždňov po skončení liečby sa znova objaví detekovateľná HCV RNA
- u tzv. „breakthrough“ fenoménu (pretrhnutie liečby) dôjde v priebehu liečby k vymiznutiu HCV RNA zo séra pacienta, ale ešte v priebehu liečby dôjde k aktivácii hepatitídy C s detekovateľnou virémiou
- pri parciálnej odpovedi dôjde v priebehu liečby k signifikantnému poklesu virémie, HCV RNA je však detekovateľná
- u nonresponderov pretrvávajú virémie v priebehu liečby aj po jej ukončení.

Typy virologickej odpovede sú znázornené na obrázku 3.



Obr. 3: Typy virologickej odpovede v priebehu antivírusovej liečby

V priebehu antivírusovej liečby musí byť pacient starostlivo monitorovaný. Intenzívne monitorovanie je potrebné hlavne v prvých 3 mesiacoch liečby. Pred začatím liečby musí mať pacient vyšetrené HCV RNA kvalitatívne a súčasne je stanovený genotyp vírusu; tieto vyšetrenia sú nutné na určenie dĺžky antivírusovej liečby. Pri genotype 1 alebo 4 v 0. a 12. týždni je potrebné kvantitatívne vyšetrenie HCV RNA. Kvalitatívne vyšetrenie HCV RNA je potrebné pri ukončení liečby a 24 týždňov po skončení liečby pri všetkých genotypoch chronickej vírusovej hepatitídy C. V priebehu liečby a pri jej ukončení hodnotíme EVR, EoTR a SVR. V priebehu liečby monitorujeme hladiny hepatálnych enzýmov, hlavne ALT, renálne parametre, monitorujeme aj krvný obraz a diferenciálny krvný obraz a TSH. Samozrejmosťou je aj klinické sledovanie pacienta v priebehu liečby a po jej skončení.

Výsledky najdôležitejších štúdií liečby chronickej hepatitídy C pegylovaným interferénom a ribavirínom

Prvú multicentrickú štúdiu, ktorá hodnotila efektivitu liečby PEG IFN + ribavirín publikovali Manns a spol. (2001), ktorí rozdelili pacientov do 3 skupín:

- skupina A: bola liečená PEG IFN $\alpha 2b$ 1,5 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800 mg denne, 48 týždňov
- skupina B: PEG IFN $\alpha 2b$ 1,5 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti týždenne 4 týždne, potom PEG IFN $\alpha 2b$ 0,5 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti týždenne + ribavirín 1000-1200 mg denne, trvanie liečby 48 týždňov
- skupina C: IFN $\alpha 2b$ 3 MU 3x týždenne + ribavirín 1000-1200 mg denne, 48 týždňov.

Dosiahnutie SVR v jednotlivých skupinách je uvedené v tabuľke 1.

PEG IFN $\alpha 2b$ v kombinácii s ribavirínom v dávke 800 mg tbl denne sa ukázal byť najvýhodnejšou liečebnou schémou, avšak u pacientov s vysokou náložou vírusu bez ohľadu na genotyp a pacientov s bridging fibrózou alebo cirhózou bez ohľadu na genotyp boli vo všetkých skupinách pacientov porovnateľné výsledky. Vysvetlením tohto faktu je pravdepodobne pomerne nízka dávka ribavirínu (800 mg denne) v skupine pacientov, ktorí užívali PEG IFN $\alpha 2b$ 1,5 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti týždenne. Pacienti, ktorí mali nižšiu hmotnosť a užívali v kombinácii s PEG IFN $\alpha 2b$ 1,5 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti týždenne ribavirín v dávke > 10,6 mg/kg hmotnosti, dosahovali SVR častejšie (13).

V štúdií Frieda a spol. (2002) dostávali pacienti PEG IFN $\alpha 2a$ v dávke 180 μg podkožne týždenne v kombinácii s ribavirínom v dávke 1000-1200 mg denne v závislosti od hmotnosti, liečba trvala 48 týždňov. Ďalšia skupina pacientov dostávala IFN $\alpha 2b$ 3 MU 3x týždenne podkožne a ribavirín v rovnakej dávke, tretia skupina pacientov bola liečená monoterapiou PEG IFN $\alpha 2a$ v dávke 180 μg podkožne týždenne. Trvalá virologická odpoveď vo všetkých skupinách pacientov je uvedená v tabuľke 2. Štúdia potvrdila, že liečba PEG IFN $\alpha 2a$ v kombinácii s ribavirínom je efektívnejšia ako liečba rekombinantným IFN a ribavirínom aj ako liečba PEG IFN $\alpha 2a$ v monoterapii. Nezávislými prediktívnymi faktormi pre dosiahnutie SVR boli vek menej ako 40 rokov, genotyp iný ako 1 a hmotnosť menej ako 75 kg (3).

Hadziyannis a spol. (2004) rozdelili pacientov do 4 skupín:

- skupina 24-LD: PEG IFN $\alpha 2a$ v dávke 180 μg podkožne týždenne v kombinácii s ribavirínom 800 mg tbl denne, trvanie liečby 24 týždňov
- skupina 24-SD: PEG IFN $\alpha 2a$ v dávke 180 μg

Tab. 1: Dosiahnutie SVR pri liečbe (podľa Mannsa a spol., 2001) (13)

	Skupina A	Skupina B	Skupina C
Všetci pacienti	54%	47%	47%
Ribavirín > 10,6 mg/kg hmotnosti	61%	48%	47%
Genotyp 1	42%	34%	33%
Genotyp 1: ribavirín > 10,6 mg/kg hmotnosti	48%	34%	34%
Genotyp 2 alebo 3	82%	80%	79%
Vysoká vírusová nálož pred liečbou (≥ 2 milióny kópií/ml)	42%	42%	42%
Nízka vírusová nálož pred liečbou (<2 milióny kópií/ml)	78%	59%	56%
Žiadna alebo minimálna fibróza	57%	51%	49%
Bridging fibróza alebo cirhóza	44%	43%	41%

Skupina A: PEG IFN $\alpha 2b$ 1,5 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800 mg denne, 48 týždňov

Skupina B: PEG IFN $\alpha 2b$ 1,5 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti týždenne 4 týždne, potom PEG IFN $\alpha 2b$ 0,5 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti týždenne + ribavirín 1000 - 1200 mg denne, 48 týždňov

Skupina C: IFN $\alpha 2b$ 3 MU 3x týždenne + ribavirín 1000-1200 mg denne, 48 týždňov

Tab. 2: Dosiahnutie SVR pri liečbe PEG IFN α 2a + ribavirínom, IFN α 2b + ribavirínom a PEG IFN α 2a v monoterapii (podľa Frieda a spol., 2002) (3)

	PEG IFN α 2a + ribavirín	IFN α 2b + ribavirín	PEG IFN α 2a
Všetci pacienti	56%	44%	29%
Genotyp 1	46%	36%	21%
Genotyp 2 alebo 3	76%	61%	45%
Cirhóza pečene	43%	33%	21%

Tab. 3: Dosiahnutie SVR pri liečbe PEG IFN α 2a + ribavirínom v závislosti od dĺžky trvania liečby a dávky ribavirínu (podľa Hadziyannisa a spol., 2004) (5)

	24-LD	24-SD	48-LD	48-SD
Genotyp 1, všetci pacienti	29%	42%	41%	52%
Genotyp 1, nízka vírusová nálož pred liečbou (<2 milióny kópií/ml)	41%	52%	55%	65%
Genotyp 1, vysoká vírusová nálož pred liečbou ($\geq$ 2 milióny kópií/ml)	16%	26%	36%	47%
Genotyp 1 bez bridging fibrózy alebo cirhózy	29%	46%	45%	57%
Genotyp 1 s bridging fibrózou alebo cirhózou	26%	26%	28%	41%
Genotyp 2 alebo 3	84%	81%	79%	80%
Genotyp 2 alebo 3 bez bridging fibrózy alebo cirhózy	87%	84%	81%	83%
Genotyp 2 alebo 3 s bridging fibrózou alebo cirhózou	75%	74%	70%	73%

Tab. 4: SVR u pacientov s chronickou hepatitídou C s dlhodobou normálnymi hodnotami ALT (podľa Zeuzema a spol., 2004) (25)

	Neliečení pacienti	PEG IFN α 2a + ribavirín, 24 týždňov	PEG IFN α 2a + ribavirín, 48 týždňov
Všetci pacienti	0%	30%	52%
Genotyp 1	0%	13%	40%
Genotyp 2 alebo 3	0%	72%	78%

podkožne týždenne v kombinácii s ribavirínom v dávke 1000-1200 mg denne v závislosti od hmotnosti pacienta, trvanie liečby 24 týždňov

- skupina 48-LD: PEG INF α 2a v dávke 180 μ g podkožne týždenne v kombinácii s ribavirínom 800 mg tbl denne, trvanie liečby 48 týždňov

- skupina 48-SD: PEG INF α 2a v dávke 180 μ g podkožne týždenne v kombinácii s ribavirínom v dávke 1000-1200 mg denne v závislosti od hmotnosti pacienta, trvanie liečby 48 týždňov.

Výsledky štúdie sú uvedené v tabuľke 3.

Štúdia potvrdila, že pre liečbu chronickej hepatitídy C s genotypom 1 je nutná aspoň 48 týždňová liečba s dávkami ribavirínu 1000-1200 mg denne, pre liečbu chronickej hepatitídy C pri genotype 2 a 3 stačí 24 týždňová liečba s nižšou dávkou ribavirínu (800 mg denne). Vysoká vírusová nálož, genotyp 1 a prítomnosť bridging fibrózy alebo cirhózy boli negatívnymi prediktívnymi faktormi pre dosiahnutie SVR (5).

Zeuzem a spol. (2004) študovali efektivitu liečby chronickej hepatitídy C u pacientov s normálnou hodnotou ALT, pričom pre zaradenie musel mať pacient aspoň 3 normálne hodnoty ALT v posledných 18 mesiacoch pred zaradením do štúdie. Jedna skupina pacientov nebola liečená, druhá skupina pacientov dostávala PEG INF α 2a v dávke 180 μ g podkožne týždenne v kombinácii s ribavirínom v dávke 800 mg týždenne, liečba trvala 24 týždňov, tretia skupina pacientov bola liečená PEG INF α 2a v dávke 180 μ g podkožne týždenne v kombinácii s ribavirínom v dávke 800 mg týždenne, liečba trvala 48 týždňov. Výsledky sú uvedené v tabuľke 4.

Štúdia dokázala, že bez liečby nie je možné vyliečiť pacientov s chronickou hepatitídou C a normálnymi aminotransferázami. Dosiahnutá SVR v tejto štúdii je porovnateľná s výsledkami v predchádzajúcich štúdiách. Aj výsledky tejto štúdie sú pravdepodobne ovplyvnené nízkou dávkou ribavirínu (25).

Tab. 5: Výsledky štúdie IDEAL (podľa McHutchinsona a spol., 2009) (16)

	PEG INF $\alpha 2b$ 1,0 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800-1400 mg denne	PEG INF $\alpha 2b$ 1,5 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800-1400 mg denne	PEG INF $\alpha 2a$ 180 μg týždenne + ribavirín 1000-1200 mg denne
cEVR	36,0%	39,9%	45,0%
EoTR	49,2%	53,2%	64,4%
Relaps	20,0%	23,5%	31,5%
SVR	38,0%	39,8%	40,9%

Najväčšou štúdiou, ktorá hodnotila efektivitu liečby PEG IFN α + ribavirínom bola štúdia IDEAL, ktorá sa konala v 118 centrách v USA a bolo do nej zaradených 3070 pacientov s chronickou hepatítidou C genotyp 1, ktorí boli liečení 48 týždňov a rozdelení do 3 skupín:

- 1. skupina bola liečená PEG INF $\alpha 2b$ v dávke 1,5 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800-1400 mg/kg denne podľa hmotnosti pacienta
- 2. skupina bola liečená PEG INF $\alpha 2b$ v dávke 1,0 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800-1400 mg/kg denne podľa hmotnosti pacienta
- 3. skupina bola liečená PEG INF $\alpha 2a$ v dávke 180 μg týždenne + ribavirín 1000-1200 mg/kg denne podľa hmotnosti pacienta

Výsledky štúdie sú uvedené v tabuľke 5.

Pacienti mali vo všetkých 3 skupinách porovnateľnú SVR, avšak pacienti, liečení PEG INF $\alpha 2a$ + ribavirínom mali v porovnaní s obidvoma skupinami pacientov, liečenými PEG INF $\alpha 2b$ + ribavirínom vyšší výskyt EoTR ako aj vyšší výskyt relapsov (16). Je však potrebné podotknúť, že podľa štúdie EPIC3 majú pacienti s relapsom po liečbe PEG INF + ribavirín väčšiu šancu dosiahnuť SVR v porovnaní s nonrespondermi (21).

Awad a spol. (2010) publikovali systematické review efektivity liečby PEG IFN $\alpha 2a$ v porovnaní s PEG IFN $\alpha 2b$. Z databázy Cochrane Central Register of Controlled Trial bolo po prezretí názvu publikácie a abstraktu potenciálne vhodných na analýzu iba 20 štúdií, 8 z nich však nebolo do štatistického spracovania zaradených, pretože 2 neboli randomizované, 5 bolo observačných a jedna nemala publikované adekvátne výsledky. 8 štúdií hodnotilo SVR, 1 štúdia mortalitu a 12 nežiaduce účinky liečby. Pacienti, liečení PEG IFN $\alpha 2a$ v porovnaní s PEG IFN $\alpha 2b$ signifikantne častejšie dosiahli SVR - 47% resp. 41% (RR 1.11, 95% CI 1.04-1.19; $P = 0.004$). Signifikantné rozdiely neboli zistené pri analýze SVR pri genotype 1 resp. 2 alebo 3 a pri výskyte závažných nežiaducich účinkov (1).

Štandardné trvanie antivírusovej liečby

Pri chronickej hepatítide C, genotyp 1 je pacient liečený PEG IFN $\alpha 2a$ v dávke 180 μg týždenne pod-

kožne alebo PEG IFN $\alpha 2b$ 1,5 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti podkožne v kombinácii s ribavirínom v dávke 1000 – 1200 mg denne v závislosti od hmotnosti pacienta. Ak dôjde po 12 týždňoch liečby k ≥ 2 log poklesu hladiny HCV RNA, pokračujeme v liečbe tak, aby celková dĺžka liečby bola 48 týždňov. Ak nedôjde k ≥ 2 log poklesu hladiny HCV RNA, odporúča sa liečbu ukončiť, v špeciálnych prípadoch však môžeme v liečbe pokračovať ďalej. Pri genotype 2 alebo 3 trvá liečba 24 týždňov, dávky PEG IFN sú rovnaké ako pri genotype 1, dávka ribavirínu je 800 mg denne. Dávkovanie PEG IFN a ribavirínu v závislosti od genotypu je znázornené v schéme 1.

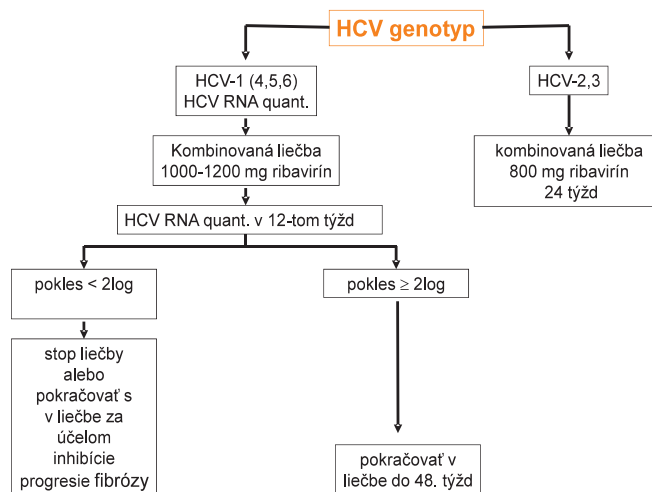


Schéma 1: Dávkovanie PEG IFN a ribavirínu v závislosti od genotypu a odpovede na liečbu

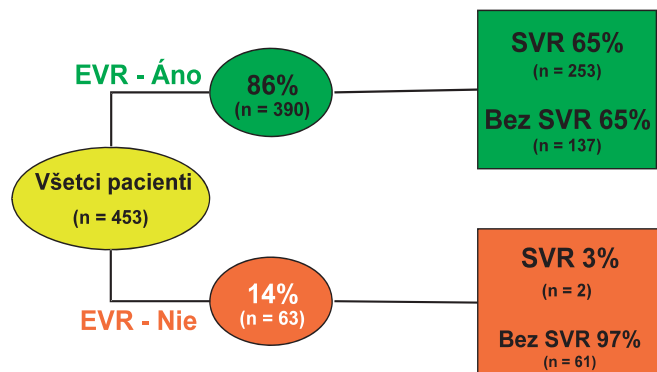
Prediktívne faktory pre dosiahnutie SVR

Na dosiahnutie SVR vplývajú faktory asociované s vírusom hepatitídy C, ale aj rôzne faktory, týkajúce sa pacienta, ktorý je liečený na chronickú hepatitídu C.

V predchádzajúcej časti sme uviedli, že pacienti s genotypom 1 dosahujú SVR podstatne menej často ako pacienti s genotypom 2 alebo 3 (pri týchto genotypoch trvá antivírusová liečba kratšie). Aj vysoká vírusová nálož je nepriaznivým prediktívnym faktorom pre dosiahnutie SVR (3,5,13,25).

Kinetika vírusu hepatitídy C počas antivírusovej liečby predpovedá možnosť dosiahnutia SVR. Fried a spol. (2002) dokázali, že ak dôjde k ≥ 2 log poklesu

virémie po 12 týždňoch antivírusovej liečby (EVR), pacienti majú veľkú šancu, že dosiahnu SVR po 48 týždňoch liečby. Naopak, pacienti, ktorí nedosiahli EVR, majú minimálnu šancu na dosiahnutie SVR po 48 týždňoch liečby; viď obrázok 4 (3).



Obr. 4: EVR predikuje dosiahnutie SVR (podľa Frieda a spol., 2002) (3)

Štúdia IDEAL potvrdila, že čím skôr pacient dosiahne virologickú odpoveď, tým má väčšiu šancu na dosiahnutie SVR. Tabuľka 6 ukazuje, koľko % pacientov bolo HCV RNA negatívnych v 2., 4., 12. a 24. týždni liečby, tabuľka 7 ukazuje vzťah medzi rýchlosťou dosiahnutia virologickej odpovede a SVR (16).

Aj stupeň fibrózy pečene rozhoduje o dosiahnutí SVR; pacienti s premostujúcou (bridging) fibrózou alebo cirhózou pečene majú menšiu pravdepodobnosť dosiahnutia SVR (17). Aj u tretiny pacientov, ktorí nedosiahli SVR je po liečbe PEG IFN a ribavirínom popísané histologické zlepšenie (6). Pacienti afroamerického pôvodu majú pri liečbe PEG IFN a ribavirínom SVR o 19-26% nižšiu ako belosi. Tento fakt nevieme spoľahlivo vysvetliť, Afroameričania však majú zvýšenú akumuláciu železa v pečeni a rozdielnú imunitnú odpoveď v porovnaní s belochmi (17). Na druhej strane pacienti ázijského pôvodu majú po liečbe rekombinantným IFN a ribavirínom viac ako dvojnásobne vyššiu SVR ako belosi (73% resp. 36%) (24). Aj mužské pohlavie, vyšší vek, vyššia hmotnosť či BMI, steatóza pečene, či elevované hodnoty GMT, či zníženie dávkovania PEG IFN a ribavirínu sú asociované s nižším dosiahnutím SVR (7,17).

Individualizácia liečby chronickej hepatitídy C

Ak pacienti s chronickou hepatitídou C genotyp 1 dosiahnu RVR, môžeme uvažovať o skrátení liečby na 24 týždňov; 24 týždňová liečba PEG IFN $\alpha 2a$ v dávke 180 μg a to dokonca s nižšími dávkami ribavirínu vedie k SVR u približne 9 z 10 pacientov,

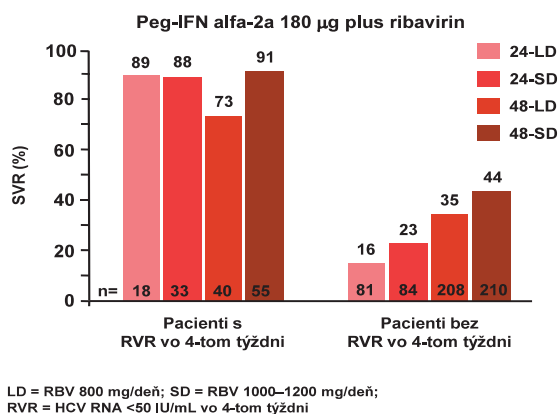
Tab. 6: HCV RNA negatívita v priebehu antivírusovej liečby v štúdiu IDEAL v 2., 4., 12. a 24. týždni (podľa McHutchinsona a spol., 2009) (16)

HCV RNA negatívne	PEG INF $\alpha 2b$ 1,0 $\mu g/kg$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800-1400 mg denne	PEG INF $\alpha 2b$ 1,5 $\mu g/kg$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800-1400 mg denne	PEG INF $\alpha 2a$ 180 μg týždenne + ribavirín 1000-1200 mg denne
Po 2 týždňoch liečby	4,1%	4,3%	4,4%
Po 4 týždňoch liečby	7,8%	11,4%	11,9%
Po 12 týždňoch liečby	36,0%	39,9%	45,0%
Po 24 týždňoch liečby	48,3%	50,9%	61,6%

Tab. 7: Vzťah medzi rýchlosťou dosiahnutia virologickej odpovede a SVR v štúdiu IDEAL (podľa McHutchinsona a spol., 2009) (16)

SVR	PEG INF $\alpha 2b$ 1,0 $\mu g/kg$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800-1400 mg denne	PEG INF $\alpha 2b$ 1,5 $\mu g/kg$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800-1400 mg denne	PEG INF $\alpha 2a$ 180 μg týždenne + ribavirín 1000-1200 mg denne
HCV RNA negat. po 2 týžd. liečby	90,5%	95,6%	84,1%
HCV RNA negat. po 4 týžd. liečby	80,5%	88,9%	74,7%
HCV RNA negat. po 12 týžd. liečby	80,1%	75,7%	70,4%
HCV RNA negat. po 24 týžd. liečby	49,0%	43,6%	35,5%

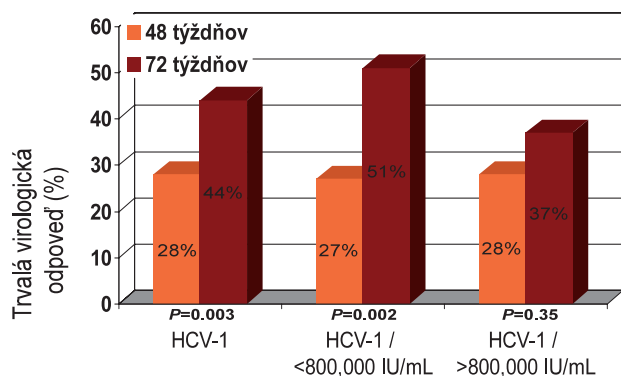
čo je porovnateľné s 48 týždňovou liečbou. Na druhej strane, pacienti, ktorí nedosiahli RVR by mali byť liečení PEG INF a ribavirínom v plnej dávke; pri kratšom čase trvania liečby a nižších dávkach ribavirínu je SVR výrazne nižšia; vid' obrázok 5. Pacienti s virémiou nižšou ako 200 000 IU/ml alebo s virémiou medzi 200 000 – 600 000 IU/ml signifikantne častejšie dosiahli RVR ako pacienti s virémiou pred začatím liečby vyššou ako 600 000 IU/ml (8).



Obr. 5: Pri dosiahnutí RVR možno pri chronickej hepatitíde C, genotyp 1 skrátiť liečbu na 24 týždňov (podľa Jensena a spol., 2006) (8)

Na druhej strane, ak pacient s chronickou hepatitídou C a genotypom 1 nedosiahne RVR, má pomerne malú šancu pri štandardnom dávkovaní PEG IFN a ribavirínu dosiahnuť SVR. Španielski autori skúmali, či u pacientov, ktorí nedosiahli po 4 týždňoch liečby RVR bude viesť predĺženie liečby na 72 týždňov k zvýšeniu dosiahnutia SVR. Predĺženie liečby viedlo k zvýšeniu SVR, pričom k signifikantnému zvýšeniu SVR došlo u všetkých pacientov s predĺženou liečbou a v podskupine pacientov s virémiou < 800 000 IU/ml pred začatím liečby. U pacientov s nižšou virémiou pred začatím liečby bolo zvýšenie SVR nesignifikantné, vid' obrázok 6 (23).

Aj dávkovanie ribavirínu môže ovplyvniť dosiahnutie SVR. V druhej väčšine štúdií je podávaná



Obr. 6: PEG-IFN alfa-2a plus ribavirín 48 vs. 72 týždňov u pacientov s detekovateľným HCV RNA po 4 týždňoch liečby (podľa Sáncheza-Tapiasa a spol., 2006) (23)

fixná dávka ribavirínu. Švédski autori vypracovali farmakokinetickú formulu, ktorá zohľadňuje hlavne renálne funkcie a dokáže určiť vzťah medzi dávkou ribavirínu a jeho pravdepodobnou hladinou v krvi. Optimálna hladina ribavirínu je 15 µmol/l (2). Výskyt anémie koreluje tesnejšie s hladinou ribavirínu v sére ako s jeho aplikovanou dávkou (11). Tá istá pracovná skupina liečila 10 pacientov s chronickou hepatitídou C genotypu 1 a s vysokou virémiou (> 800 000 IU/ml) bez cirhózy pečene v histológii. Pacienti dostávali kombinovanú liečbu PEG INF α-2a v štandardnej dávke (180 µg raz týždenne) v kombinácii s ribavirínom. Cieľom liečby bolo dosiahnuť hladinu ribavirínu v krvi 15 µmol/l. V prvých týždňoch liečby bola priemerná dávka ribavirínu 1520 mg denne (1200 - 2200 mg denne). Keďže uvedené dávky nevedli k dosiahnutiu požadovanej hladiny ribavirínu, neskôr bola jeho dávka zvýšená na 2540 mg denne (1600 - 4000 mg denne). Pacienti boli monitorovaní každé 2 - 4 týždne. Dvaja pacienti nedokončili liečbu, jeden pre nežiaduce účinky interferónu a ribavirínu a jeden pre HCV RNA pozitivitu po 24 týždňoch liečby. Trvalú virologickú odpoveď dosiahol 9 z 10 pacientov. Všetci pacienti v priebehu liečby dostávali erytropoetín; 2 pacientom boli pre pokles hemoglobínu pod 80 g/l podávané krvné transfúzie. U 4 pacientov, ktorí dokončili liečbu, bola krátkodobo redukovaná dávka IFN (10). Uvedená štúdia demonštrovala, že vysoké dávky ribavirínu zvyšujú SVR u rizikových pacientov s genotypom 1.

Uvedené štúdie ukázali, že v niektorých prípadoch zvýšenie dávky ribavirínu, či predĺženie dĺžky trvania liečby PEG IFN môžu viesť k zvýšeniu SVR.

Budúcnosť liečby chronickej hepatitídy C

Aj napriek pokrokom v liečbe chronickej hepatitídy C sa v súčasnosti vylieči iba približne polovica chronicky infikovaných pacientov. Vo výskume je viacero malých molekúl, pričom existujú 2 hlavné terče pre potenciálnu liečbu:

- inhibícia NS3 serínovej proteázy
- inhibícia NS5B RNA dependentnej RNA polymerázy

Proteázové a polymerázové inhibítory sa užívajú perorálne a predpokladá sa ich kombinácia s PEG IFN a ribavirínom. Prehľad skúšaných malých molekúl v liečbe chronickej hepatitídy C je uvedený v tabuľke 8 (22).

Najväčšie klinické skúsenosti sú s podávaním telapreviru v kombinácii s PEG IFN α2a a ribavirínom. Pacienti s chronickou hepatitídou C boli rozdelení podľa dávkovania telapreviru do 4 skupín:

- skupina A: (kontrolná) PEG INF α2a 180 µg týždenne, ribavirín 1000-1200 mg denne, 48 týždňov

Tab. 8: Prehľad skúšaných inhibítorov serínovej proteázy a inhibítorov NS5B RNA dependentnej RNA polymerázy v liečbe chronickej hepatitídy C (podľa Qureshiho a spol., 2009) (22)

Skúšaný liek	Mechanizmus účinku
R1626	inhibítor NS5B RNA dependentnej RNA polymerázy
R7128	inhibítor NS5B RNA dependentnej RNA polymerázy
MK0608	inhibítor NS5B RNA dependentnej RNA polymerázy
PF868544	inhibítor NS5B RNA dependentnej RNA polymerázy
Telaprevir (VX-950)	inhibítor NS3 serínovej proteázy
Boceprevir (SCH503034)	inhibítor NS3 serínovej proteázy
SCH 900518	inhibítor NS3 serínovej proteázy
TMC435350	inhibítor NS3 serínovej proteázy
ITMN-191	inhibítor NS3 serínovej proteázy

- skupina B: PEG INF $\alpha 2a$ 180 μg týždenne, ribavirín 1000-1200 mg denne, 12 týždňov + telaprevir v prvý deň 1250 mg denne, potom každých 8 hodín 750 mg denne, liečba telaprevirom 12 týždňov
- skupina C: PEG INF $\alpha 2a$ 180 μg týždenne, ribavirín 1000-1200 mg denne, 24 týždňov + telaprevir v prvý deň 1250 mg denne, potom každých 8 hodín 750 mg denne, liečba telaprevirom 12 týždňov
- skupina D: PEG INF $\alpha 2a$ 180 μg týždenne, ribavirín 1000-1200 mg denne, 48 týždňov + telaprevir v prvý deň 1250 mg denne, potom každých 8 hodín 750 mg denne, liečba telaprevirom 12 týždňov

SVR bola zistená u 41% pacientov v skupine A, 35% pacientov v skupine B, 61% pacientov v skupine C a 67% pacientov v skupine D. Najzávažnejšie nežiaduce účinky telapreviru boli kožné eflorescencie, pruritus, hnačky a nauzea (15). Zdá sa, že pre zabezpečenie optimálnej efektivity telapreviru je potrebná 48 týždňová liečba PEG INF a ribavirínom.

Ďalším perspektívnym liekom je boceprevir, ktorý bol testovaný v štúdií SPRINT-1 u pacientov s chronickou hepatitídou C, genotyp 1. Schéma štúdie bola veľmi zaujímavá:

- rameno A: PEG INF $\alpha 2b$ v dávke 1,5 $\mu g/kg$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800-1400 mg/kg denne podľa hmotnosti pacienta prvé 4 týždne liečby, potom k pôvodnej liečbe pridaný boceprevir v dávke 800 mg 3x denne, celkové trvanie liečby 28 týždňov
- rameno B: PEG INF $\alpha 2b$ v dávke 1,5 $\mu g/kg$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800-1400 mg/kg denne podľa hmotnosti pacienta prvé 4 týždne liečby, potom k pôvodnej liečbe pridaný boceprevir v dávke 800 mg 3x denne, celkové trvanie liečby 48 týždňov
- rameno C: PEG INF $\alpha 2b$ v dávke 1,5 $\mu g/kg$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800-1400 mg/kg

denne podľa hmotnosti pacienta + boceprevir 800 mg 3x denne, trvanie liečby 28 týždňov

- rameno D: PEG INF $\alpha 2b$ v dávke 1,5 $\mu g/kg$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800-1400 mg/kg denne podľa hmotnosti pacienta + boceprevir 800 mg 3x denne, trvanie liečby 48 týždňov
- rameno E: PEG INF $\alpha 2b$ v dávke 1,5 $\mu g/kg$ hmotnosti týždenne + ribavirín 400-1000 mg/kg denne podľa hmotnosti pacienta + boceprevir 800 mg 3x denne, celkové trvanie liečby 48 týždňov
- rameno F: PEG INF $\alpha 2b$ v dávke 1,5 $\mu g/kg$ hmotnosti týždenne + ribavirín 800-1400 mg/kg denne podľa hmotnosti pacienta 48 týždňov.

SVR bola dosiahnutá v ramene A u 56% pacientov, v ramene B u 75% pacientov, v ramene C u 55% pacientov, v ramene D u 67% pacientov v ramene E u 36% pacientov a v kontrolnom ramene F u 38% pacientov. Najzávažnejším nežiaducim účinkom bol výskyt kožných eflorscencií. Zdá sa, že aj pri boceprevire je najefektívnejšia 48 týždňová liečba v kombinácii s PEG INF a ribavirínom (9).

Pridanie proteázových a polymerázových inhibítorov vedie k zvýšeniu efektivity liečby PEG IFN a ribavirínom. Súčasne sa však vyskytuje viac nežiaducich účinkov a preto až blízka budúcnosť rozhodne, v ktorých skupinách bude táto liečba prvou a v ktorých druhou líniou terapie.

Záver

Chronickú hepatitídu C vieme liečiť; približne 50% pacientov dosiahne SVR po liečbe PEG IFN a ribavirínom. Liečba je limitovaná nežiaducimi účinkami. O efektívite liečby rozhodujú rôzne faktory, ktoré sa týkajú vírusu, ale aj pacienta, preto individualizácia liečby môže viesť k zvýšeniu SVR a zníženiu nežiaducich účinkov liečby. V blízkej budúcnosti môžeme očakávať pridanie polymerázových či proteázových inhibítorov do liečebnej schémy za účelom zvýšenia SVR.

Zoznam skratiek

AASLD	Americká asociácia pre štúdium pečene	HIV	vírus humánnej imunodeficiencie
ALT	alanínaminotransferáza	IU	medzinárodná jednotka
cEVR	kompletná včasná virologická odpoveď – negatívna HCV RNA po 12 týždňoch liečby chronickej hepatitídy	IFN	interferón
EoTR	odpoveď pri ukončení liečby – neprítomnosť HCV RNA pri ukončení antivírusovej liečby	NK	prírodný zabíjač
EVR	včasná virologická odpoveď - '2 log pokles hladiny HCV RNA po 12 týždňoch liečby chronickej hepatitídy C	NKT	bunky zdieľajúce vlastnosti NK a T lymfocytov
GMT	gamaglutamyltransferáza	PEG IFN	pegylovaný interferón
HCV RNA	ribonukleová kyselina vírusu hepatitídy C	RVR	rýchla virologická odpoveď – neprítomnosť HCV RNA v sére pacienta po 4 týždňoch liečby
		SVR	trvalá virologická odpoveď - neprítomnosť HCV RNA 24 týždňov po ukončení antivírusovej liečby
		TSH	hormón stimulujúci štítnu žľazu

Literatúra

- Awad T, Thorlund K, Hauser G et al. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology* 2010;51(4):1176-1184.
- Bruchfeld A, Lindahl K, Schvarcz R, Stahle L. Dosage of ribavirin in patients with chronic hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Monit* 2004;24:701-708.
- Fried MW, Schiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-982.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49(4):1335-1374.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR et al. Peginterferon-2a 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.
- Heathcote EJ, Schiffman ML, Cooksley WG et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343(23):1673-1680.
- Jarčuška P, Bodnárová B, Veseliny E, Zakuciová M. Ribavirín v liečbe chronickej hepatitídy C. *Gastro prax* 2007;6(4):193-198.
- Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P et al. Early Identification of HCV Genotype 1 Patients Responding to 24 Weeks Peginterferon 2a (40 kd) / Ribavirin Therapy. *Hepatology* 2006;43(5):954-960.
- Kwo P, Lawitz E, McCone E et al. HCV Sprint-1 Final Results: SVR 24 from a Phase 2 Study of Boceprevir Plus PEGINTRON™ (Peginterferon Alfa-2B) / Ribavirin Treatment - Naive Subjects with Genotype-1 Chronic Hepatitis C. *J Hepatol* 2009;50(suppl1):S4.
- Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41(2):275-279.
- Lindahl K, Schvarcz R, Bruchfeld A, Stahle L. Evidence that plasma concentration rather than dose per kilogram body weight predicts ribavirin-induced anaemia. *J Viral Hepat* 2004;11(1):84-87.
- Lovrantová E. Prírodný priebeh HCV infekcie. *Trendy v hepatológii* 2010;2(1):23-30.
- Manns MP, McHutchinson 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.
- Massard J, Ratziu V, Thabut D et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44(suppl.1):S19-24.
- McHutchinson JG, Everson GT, Gordon SC et al. Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2009;360(18):1827-1839.
- McHutchinson JG, Lawitz EJ, Schiffman LM et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *N Engl J Med* 2009;361(6):580-593.
- Mihm U, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S. Review article: Predicting response in hepatitis C virus therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(8):1043-1054.
- Missale G, Cariani E, Lamonaca V et al. Effects of interferon treatment on the antiviral T-cell response in hepatitis C virus genotype 1b- and genotype 2c-infected patients. *Hepatology* 1997;26(3):792-797.
- Oltman M, Kužela L. Vírus hepatitídy C a imunitný systém. *Trendy v hepatológii* 2010;2(1):18-22.
- Popa SG, Mota M. Impact of obesity and omega-3 polyunsaturated fatty acids on fibrogenesis and responsiveness to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Rom J Intern Med* 2007;45(2):165-70.
- Poynard T, Colombo M, Bruix J et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136(5):1618-1628.
- Qureshi SA, Qureshi H, Hamed A. Hepatitis C therapy – the future looks bright. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(12):1409-1413.
- Sánchez-Tapias J, Diago M, Escartín 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.
- Yan KK, Guirgis M, Dinh T et al. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 2008;14(21):3416-3420.
- Zeuzem S, Diago M, Gane E et al. PegInterferon Alfa-2a (40 Kilodaltons) and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C and Normal Aminotransferase Levels. *Hepatology* 2004;127(6):1724-1732.

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

1. interná klinika FNLP LF UPJŠ
Trieda SNP 1, 040 66 Košice, Slovensko
e-mail: petjarc@yahoo.com

OPAKOVANÁ LIEČBA NONRESPONDEROV A PACIENTOV S RELAPSEM NA PREDCHÁDZAJÚCU LIEČBU HEPATITÍDY C INTERFERÓNOM A RIBAVIRÍNOM

Peter Jarčuška¹, Ivan Schréter², Lubomír Skladaný³, Marian Oltman^{4,5}

¹1. interná klinika, FNLP a LF UPJŠ Košice, Slovensko

²Klinika infekčnej a cestovnej medicíny, FNLP a LF UPJŠ Košice, Slovensko

³2. interná klinika SZU, FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovensko

⁴Gastroenterologicko-hepatologické centrum THALION, Bratislava, Slovakia

⁵Gastroenterologická klinika SZU, FNŠP Bratislava, Slovensko

Súhrn

Cieľom opakovanej liečby chronickej hepatitídy C u nonresponderov a relapserov je znížiť progresiu do cirhózy pečene, komplikácie cirhózy pečene, incidenciu hepatocelulárneho karcinómu, mortalitu a počet transplantácií pečene. Zlatým štandardom pre liečbu týchto pacientov je liečba PEG IFN a ribavirínom. Pacienti s nedetekovateľnou HCV RNA po 12 týždňoch liečby majú veľkú šancu na dosiahnutie trvalej virologickej odpovede, predĺženie liečby na 72 týždňov zvyšuje počet pacientov s trvalou virologickou odpoveďou. Udržiavacia liečba u nonresponderov neredukuje výskyt komplikácií cirhózy pečene, výskyt hepatocelulárneho karcinómu, mortalitu ani potrebu transplantácie, pacienti s portálnou hypertenziou však môžu z tejto liečby profitovať. Kombinovaná liečba PEG IFN + ribavirín + proteázový alebo polymerázový inhibítor môže v budúcnosti zlepšiť prognózu nonresponderov a relapserov s chronickou hepatitídou C.

Kľúčové slová

Chronická hepatitída C – nonresponder – relaps – opakovaná liečba – trvalá virologická odpoveď – komplikácie cirhózy pečene

REPEATED TREATMENT IN NONRESPONDERS AND RELAPERS TO PREVIOUS CHRONIC HEPATITIS C INTERFERON /RIBAVIRIN THERAPY

Peter Jarčuška¹, Ivan Schréter², Lubomír Skladaný³, Marian Oltman^{4,5}

¹1st Dept of Internal Medicine, University Hospital, Košice, Slovakia

²Dept of Infectology and Travel Medicine, University Hospital, Košice, Slovakia

³2nd Dept of Internal Medicine, Slovak Medical University, Banská Bystrica, Slovakia

⁴Center for Gastroenterology and Hepatology THALION, Bratislava, Slovakia

⁵Dept for Gastroenterology, Slovak Medical University, Bratislava, Slovakia

Abstract

The aim of the repeated treatment of chronic hepatitis C in nonresponders and relapsers is to reduce progression to liver cirrhosis and its complications, hepatocellular carcinoma incidence, mortality and liver transplantation. Gold standard for treatment of these patients is PEG IFN plus ribavirin therapy. Patients with undetectable HCV RNA at week 12 have good chance to achieve sustained viral response. Treatment prolongation for 72 weeks lead to the increase sustained viral response. Maintenance therapy in nonresponders doesn't reduce liver cirrhosis complications, hepatocellular carcinoma incidence, mortality and liver transplantations, but patients with portal hypertension could profit from maintenance treatment. Combination therapy by PEG IFN + ribavirin + protease or polymerase inhibitor could improve the prognosis nonresponders and relapsers in the future.

Key words

Chronic hepatitis C – nonresponder – relaps – repeated treatment – sustained viral response – liver cirrhosis complications

Úvod

Pegylovaný interferón v kombinácii s ribavirínom je efektívnou liečbou pacientov s chronickou hepatitídou C, viac ako 50% pacientov dosiahne pri prvej liečbe SVR (5,9). Dosiahnutie SVR je sprevá-

dzané zlepšením histologického nálezu, zlepšením kvality života a znížením hepatálnej morbidita a mortality (4).

Pacienti, ktorí dosiahli SVR, nemajú 24 týždňov po ukončení liečby detekovateľné hladiny HCV

RNA v sére. Pacienti, u ktorých sa vyskytol relaps, nemajú detekovateľnú virémiu pri ukončení liečby, avšak do 24 týždňov po skončení liečby sa znova objavia detekovateľné hladiny HCV RNA v sére pacientov. Pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu PEG IFN + ribavirín, majú počas celej liečby aj po jej ukončení zistiteľnú virémiu. Ako tzv. „null responders“ sú definovaní pacienti, ktorí nemajú po 12 týždňoch liečby > 1 log pokles HCV RNA. Pacienti s genotypom 1, signifikantnou fibrózou, vysokou vstupnou virémiou pred začatím liečby, Afroameričania, starší pacienti, obézni pacienti, pacienti so steatózou pečene, pacienti s vyššou hodnotou GMT a pacienti s inzulínovou rezistenciou častejšie nedosiahnu virologickú odpoveď. U pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu interferónom a ribavirínom, častejšie pozorujeme dekompenzáciu cirhózy pečene a výskyt hepatocelulárneho karcinómu v porovnaní s respondermi (4,11). Každú neúspešnú liečbu je potrebné analyzovať, pričom zohľadňujeme dĺžku trvania liečby, jej predčasné ukončenie či prerušenie a ďalšie faktory, ktoré by mohli vplývať na nedosiahnutie SVR, napríklad príjem alkoholu a pod. Keďže spontánny klírens vírusu hepatitídy C bez liečby nie je prakticky možný, jedinou šancou na vyliečenie nonresponderov a pacientov s relapsom je opakovaná liečba. Pri opakovanej liečbe je potrebné zvážiť použitie iného druhu interferónu, vyšších dávok interferónu či ribavirínu, použitie analógov ribavirínu, dlhšie trvanie liečby, či pridanie iných liekov ovplyvňujúcich kinetiku vírusu hepatitídy C.

Liečba pacientov s relapsom chronickej hepatitídy C

V literatúre je pomerne málo údajov o opakovanej liečbe pacientov s relapsom chronickej hepatitídy C, pričom najprecíznejšie dáta sú zo štúdie EPIC 3. Do štúdie bolo zaradených 2293 pacien-

tov s chronickou hepatitídou C a signifikantnou fibrózou pečene (F2-F4), ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu IFN a ribavirínom alebo PEG IFN a ribavirínom (nonresponderi), alebo po predchádzajúcej liečbe došlo k relapsu chronickej hepatitídy C, či k liečebnému zlyhaniu. 62% pacientov bolo liečených počas predchádzajúcej liečby INF a ribavirínom, 37% PEG IFN alfa 2a alebo 2b v kombinácii s ribavirínom, 61% pacientov bolo nonresponderov, 28% relapserov a 11% malo zlyhanie pri predchádzajúcej liečbe. Všetci pacienti boli pri opakovanej liečbe liečení PEG INF alfa 2b v dávke $1,5 \mu\text{g/kg}$ hmotnosti týždenne v kombinácii s ribavirínom v dávke 800-1400 mg denne v závislosti od hmotnosti pacientov. Na základe výsledku kvantitatívneho vyšetrenia HCV RNA bolo rozhodnuté o ďalšom pokračovaní v liečbe. 821 pacientov, ktorí mali nedetekovateľné hladiny HCV RNA po 12 týždňoch liečby pokračovalo v liečbe PEG IFN a ribavirínom, pričom celkové trvanie liečby bolo 48 týždňov. V liečbe pokračovalo aj 254 pacientov, ktorí mali v 12. týždni liečby detekovateľnú virémiu (188 pacientov ≥ 2 log poklesom HCV RNA a 66 pacientov < 2 log poklesom HCV RNA). Ostatní pacienti boli zaradení do štúdie s dlhodobou udržiavacou liečbou PEG IFN a ribavirínom alebo bola liečba ukončená. Výsledky štúdie sú uvedené v tabuľke 1. 38% pacientov s relapsom po predchádzajúcej liečbe dosiahlo trvalú virologickú odpoveď. 56% pacientov, ktorí mali nedetekovateľné hladiny HCV RNA po 12 týždňoch liečby, dosiahlo SVR. Zo 188 pacientov, ktorí mali po 12 týždňoch liečby detekovateľnú virémiu a ≥ 2 log pokles HCV RNA iba 12% dosiahlo SVR pri 48 týždňov trvajúcej opakovanej liečbe chronickej hepatitídy C PEG IFN a ribavirínom. Ďalšími prediktívnymi faktormi pre dosiahnutie SVR bola nízka virémia pred začatím liečby ($< 600\,000$ IU/ml) a nižší stupeň fibró-

Tab. 1: SVR v štúdiu EPIC 3 v závislosti od výsledku predchádzajúcej liečby a genotypu (podľa Poynarda a spol., 2009) (13)

SVR	Všetci pacienti	Predchádzajúca liečba IFN + ribavirín	Predchádzajúca liečba PEG IFN + ribavirín
SVR	22%	25%	17%
Relaps, všetci pacienti	38%	43%	33%
Relaps, genotyp 1	27%	32%	23%
Relaps, genotyp 2, 3	61%	67%	57%
Nonresponder, všetci pacienti	14%	18%	6%
Nonresponder, genotyp 1	10%	13%	4%
Nonresponder, genotyp 2, 3	46%	49%	36%
Zlyhanie liečby, všetci pacienti	25%	27%	14%
Zlyhanie liečby, genotyp 1	15%	16%	10%
Zlyhanie liečby, genotyp 2, 3	60%	64%	29%

zy. Relaps bol pri opakovanej liečbe zistený u 342 pacientov, ktorí dosiahli EoTR, z nich 332 (97%) malo HCV RNA detekovateľnú už po 12 týždňoch od skončenia liečby. Štúdia potvrdila, že pacienti s relapsom majú väčšiu šancu na dosiahnutie SVR v porovnaní s nonrespondermi (13).

Kaiser a spol. (2008) liečili 107 pacientov, ktorí mali relaps po predchádzajúcej 48 týždňovej liečbe PEG INF alfa 2a a ribavirínom. 81,3% pacientov malo genotyp 1, 22 zo 107 pacientov malo cirhózu pečene. Pri opakovanej liečbe autori použili PEG INF alfa 2a v dávke 180 μ g týždenne a ribavirín v dávke 1000-1200 mg denne v závislosti od hmotnosti pacienta. Opakovaná liečba trvala 72 týždňov. 27% pacientov dosiahlo RVR, z nich 97% dosiahlo SVR. HCV RNA nebolo po 12 týždňoch liečby detekovateľné u 43% pacientov, 93% z nich dosiahlo SVR. Celkovo 51% pacientov dosiahlo SVR (8).

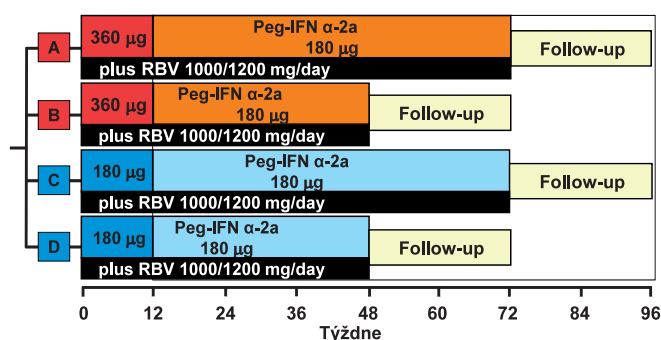
V opakovanej liečbe môžeme použiť aj iný druh interferónu. Pri použití „consensus“ IFN, prevažne v kombinácii s ribavirínom u pacientov, ktorí mali relaps, resp boli nonresponderi na predchádzajúcu liečbu PEG IFN a ribavirínom, nebola zistená detekovateľná hladina HCV RNA 3 mesiace po skončení liečby u 21% pacientov (18).

Liečba nonresponderov

Výsledky štúdie EPIC 3 sú uvedené vyššie. Do štúdie REPEAT boli zaradení nonresponderi na liečbu PEG IFN alfa2b + ribavirínom. Pri opakovanej liečbe bol použitý PEG IFN alfa 2a a ribavirín; pacienti boli rozdelení do 4 skupín (viď aj obrázok 1):

- skupina A: indukčná liečba PEG INF alfa 2a 360 μ g týždenne 12 týždňov, potom PEG INF alfa 2a 180 μ g týždenne, celkové trvanie liečby 72 týždňov, spolu 317 pacientov
- skupina B: indukčná liečba PEG INF alfa 2a 360 μ g týždenne 12 týždňov, potom PEG INF alfa 2a 180 μ g týždenne, celkové trvanie liečby 48 týždňov, spolu 156 pacientov

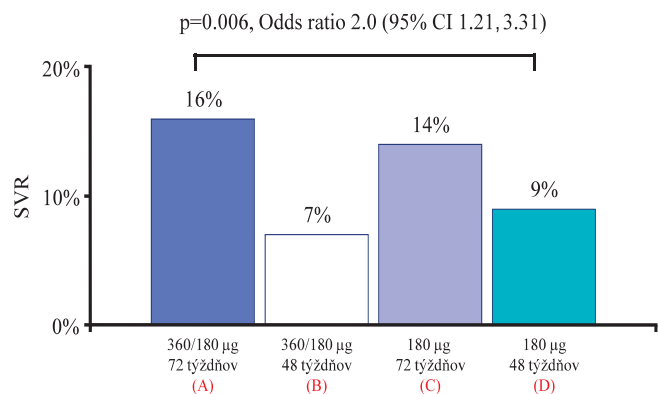
950 pacientov randomizovaných 2:1:1:2



Obr. 1: Randomizácia štúdie REPEAT (podľa Jensena a spol., 2009) (7)

- skupina C: PEG INF alfa 2a 180 μ g týždenne, celkové trvanie liečby 72 týždňov, spolu 156 pacientov
- skupina D: PEG INF alfa 2a 180 μ g týždenne, celkové trvanie liečby 48 týždňov, spolu 156 pacientov.

Pacienti vo všetkých 4 skupinách dostávali aj ribavirín v dávke 1000-1200 mg denne v závislosti od hmotnosti. Vo všetkých 4 skupinách bol podiel pacientov s genotypom 1 rovnaký: 91%. 21% pacientov s indukčnou liečbou a 13% pacientov bez indukčnej liečby dosiahlo cEVR. 49% pacientov s cEVR dosiahlo SVR, iba 4% pacientov, ktorí nedosiahli cEVR, mali po ukončení liečby SVR. SVR dosiahlo 13% pacientov s indukčnou liečbou a 10% pacientov bez indukčnej liečby (NS). Pri trvaní liečby 72 týždňov bola SVR 16%, pri 48 týždňovej liečbe iba 8% ($p < 0,001$). SVR v jednotlivých skupinách štúdie je uvedená na obrázku 2. Nežiaduce účinky vedúce k predčasnému ukončeniu liečby sa vyskytli v skupine A u 12% pacientov, v skupine B u 4% pacientov, v skupine C u 12% pacientov a v skupine D u 4% pacientov; pri 72 týždňovej liečbe bolo predčasné ukončenie liečby častejšie ako pri 48 týždňovej liečbe ($p = 0,002$). Prediktívnymi faktormi pre dosiahnutie SVR okrem dĺžky trvania liečby bol iný genotyp ako 1, neprítomnosť bridging fibrózy a cirhózy pečene, mladší vek, nižšia hmotnosť a nižšie hladiny HCV RNA pred liečbou (7). Je potrebné podotknúť, že v dizajne štúdií EPIC 3 a REPEAT sú zásadné rozdiely, okrem dĺžky trvania liečby u nonresponderov je dôležitá aj prítomnosť pokročilej fibrózy pečene. V štúdi EPIC 3 malo 42% pacientov cirhózu pečene a 29% premostujúcu fibrózu, v štúdi REPEAT malo 25% pacientov premostujúcu fibrózu a 30% pacientov premostujúcu fibrózu alebo cirhózu pečene (14). Na základe výsledkov štúdií EPIC 3 a REPEAT môžeme konštatovať, že v liečbe je potrebné pokračovať u všetkých pacientov,



Obr. 2: SVR v jednotlivých skupinách štúdie REPEAT (podľa Jensena a spol., 2009) (7)

ktorí nemajú po 12 týždňoch liečby detekovateľnú HCV RNA v sére, títo pacienti majú veľkú šancu na dosiahnutie SVR. U ostatných pacientov sa odporúča ukončenie liečby.

V štúdii DIRECT bola hodnotená efektivita „consensus“ IFN u 343 nonresponderov na predchádzajúcu liečbu PEG IFN a ribavirínom. 91 pacientov malo genotyp 1, 68% pacientov malo vysokú vírusovú nálož, 59% pacientov malo premošujúcu fibrózu pečene alebo cirhózu pečene a 79% pacientov boli „null“ responderi na predchádzajúcu liečbu. Pacienti dostávali „consensus“ IFN v dávke 15 μ g denne alebo 9 μ g denne v kombinácii s ribavirínom v dávke 1000-1200 mg denne. SVR bola u pacientov s nižšou dávkou „consensus“ IFN 5% a u pacientov s vyššou dávkou „consensus“ IFN 10%. Závažné nežiaduce účinky, ktoré viedli k prerušeniu liečby, sa vyskytli u 11% pacientov s nižšou dávkou „consensus“ IFN a u 17% pacientov s vyššou dávkou „consensus“ IFN (2). Liečba albindeférom v rôznych dávkach v kombinácii s ribavirínom u nonresponderov na predchádzajúcu liečbu na báze IFN + ribavirín viedla k SVR u 19%, pri genotyp 1 bola SVR 12% (12).

Udržiavacia liečba pegylovaným interferénom

764 pacientov, ktorí nedosiahli SVR vo vstupnej fáze HALT-C štúdie, bolo randomizovaných do 2 skupín: 1. skupina dostávala PEG IFN alfa 2a v dávke 90 μ g týždenne 3,5 roka (378 pacientov), druhá skupina nedostávala liečbu (386 pacientov). Žiadny pacient pred zaradením do štúdie nemal Child-Pugh skóre vyššie ako 6 bodov, ani nemal ascites, krvácanie pri portálnej hypertenzii, hepatálnu encefalopatiu či hepatocelulárny karcinóm. 56% pacientov nedosiahlo vo vstupnej fáze > 2 log pokles HCV RNA, 23% malo vo vstupnej fáze štúdie HALT-C > 4 log pokles HCV RNA alebo nedetekovateľné hladiny virémie s následným fenoménom pretrhnutia (breakthrough) alebo relapsom. 99% neliečených pacientov a 72% liečených pacientov malo v priebehu sledovania < 1 log pokles hladiny HCV RNA. Výskyt niektorej zo závažných komplikácií cirhózy pečene (hepatálnej encefalopatie, hepatálneho zlyhania, krvácania pri portálnej hypertenzii, ascitu a hepatocelulárneho karcinómu) bol rovnaký u liečených aj neliečených pacientov. Pacienti ktorí dosiahli vo vstupnej fáze HALT-C aspoň 4 log pokles HCV RNA mali bez ohľadu na to, či boli liečení udržiavacou dávkou PEG IFN alebo nie, signifikantne nižší výskyt komplikácií ako ostatní pacienti. 13 pacientov s udržiavacou liečbou PEG IFN dosiahlo v priebehu štúdie SVR. Štúdia demonštrovala, že udržiavacia liečba nezabráni

progresii cirhózy pečene a vzniku komplikácií, podstatne dôležitejšou skutočnosťou pre zabránenie vzniku komplikácií cirhózy pečene ako udržiavacia liečba je výrazný pokles virémie pri liečbe chronickej hepatitídy C. Udržiavacia liečba by mohla mať význam v tejto skupine pacientov, keďže aspoň časť z nich dosiahla SVR (17).

555 pacientov s predchádzajúcim zlyhaním liečby IFN a ribavirínom bolo zaradených do štúdie COPILOT. 286 pacientov bolo liečených PEG IFN alfa 2b v dávke 0,5 μ g týždenne, 269 pacientov bolo liečených kolchicínom v dávke 0,6 mg 2x denne; pacienti boli liečení 4 roky. Pred vstupom do štúdie 78% pacientov malo cirhózu pečene a 45% malo portálnu hypertenziu. Autori sledovali výskyt niektorej z nasledovných komplikácií: zlyhanie pečene, krvácanie z varixov, hepatocelulárny karcinóm, transplantácia pečene alebo smrť. V sledovanom období sa výskyt hepatocelulárneho karcinómu zaznamenal u 12 pacientov liečených kolchicínom a u 26 pacientov liečených PEG IFN. Komplikácie portálnej hypertenzie sa vyskytli u 26 pacientov liečených PEG IFN a u 39 pacientov liečených kolchicínom. V skupine pacientov, ktorí mali pred liečbou portálnu hypertenziu, bol pri liečbe PEG IFN signifikantne dlhší interval bez komplikácií ako v skupine pacientov liečených kolchicínom. 49% pacientov predčasne ukončilo liečbu v priebehu sledovania. Udržiavaciu liečbu PEG IFN podľa záverov tejto štúdie môžeme odporučiť hlavne pacientom s chronickou hepatitídou C v štádiu cirhózy pečene a portálnou hypertenziou (1).

626 pacientov s predchádzajúcim zlyhaním liečby IFN resp. PEG IFN a ribavirínom bolo zaradených do EPIC3 Cirrhosis Maintenance Trial; pacienti boli zaradení do 2 vetiev štúdie. Prvá skupina dostávala udržiavaciu dávku PEG IFN v dávke 0,5 μ g týždenne, druhá skupina bola kontrolovaná bez liečby. Autori zisťovali prítomnosť dekompenzácie cirhózy pečene (cirhóza pečene v štádiu Child-Pugh C, krvácanie z varixov, ascites s potrebou paracentézy alebo podobnej liečby a hepatálna encefalopatia $\geq$ 2. stupňa), hepatocelulárneho karcinómu, transplantácie pečene alebo úmrtia. Tieto komplikácie sa vyskytli u 36 neliečených a 27 liečených pacientov ($p=0,14$), pričom počet komplikácií bol signifikantne vyšší u neliečených pacientov: 87 resp. 63 ($p=0,01$). Zväčšenie ezofágových varixov bolo u 16 liečených a 43 neliečených pacientov. U 82 pacientov s diagnostikovanými ezofágovými varixami pred liečbou sa vyskytlo u neliečených pacientov 14 komplikácií a u liečených 4 komplikácie ($p=0,01$) (3).

Uvedené štúdie ukázali, že malá časť pacientov s chronickou hepatitídou C môže profitovať z dlhodobej udržiavacej liečby malými dávkami PEG IFN alfa, najväčší benefit z tejto liečby zrejme budú mať pacienti s cirhózou pečene a ezofágovými varixami.

Budúcnosť liečby nonresponderov a pacientov s relapsom chronickej hepatitídy C

V liečbe chronickej hepatitídy C sa študujú ďalšie molekuly, hlavne inhibítory NS5B RNA dependentnej RNA polymerázy a inhibítory NS3 serínovej proteázy; tieto sa podávajú perorálne a prebiehajú štúdie, v ktorých sú kombinované s PEG IFN a ribavirínom (15).

Najlepšie preštudovaným inhibítorom NS3 serínovej proteázy je telaprevir. McHutchison a spol. (2010) publikovali štúdiu, do ktorej zaradili pacientov s chronickou hepatitídou C a genotypom 1, ktorí nedosiahli SVR pri predchádzajúcej liečbe PEG IFN a ribavirínom. Do štúdie bolo zaradených 453 pacientov s priemerným vekom 51 rokov, 89% pacientov bolo bielych, 68% bolo mužov a 92% malo virémiu > 800 000 IU/ml. 16% pacientov malo cirhózu pečene. Nonresponderov bolo 57% pacientov, 36% pacientov malo relaps a 7% breakthrough po predchádzajúcej liečbe PEG IFN a ribavirínom. Pacienti boli rozdelení do 4 skupín:

- skupina A: PEG IFN $\alpha 2a$ 180 μg týždenne, ribavirín 1000-1200 mg denne, 24 týždňov + telaprevir v prvý deň 1250 mg denne, potom každých 8 hodín 750 mg denne, liečba telaprevirom 12 týždňov
- skupina B: PEG IFN $\alpha 2a$ 180 μg týždenne, ribavirín 1000-1200 mg denne, 48 týždňov + telaprevir v prvý deň 1250 mg denne, potom každých 8 hodín 750 mg denne, liečba telaprevirom 12 týždňov
- skupina C: PEG IFN $\alpha 2a$ 180 μg týždenne, telaprevir vo vyššie uvedených dávkach, oba lieky 24 týždňov
- skupina D: (kontrolná): PEG IFN $\alpha 2a$ 180 μg týždenne, ribavirín 1000-1200 mg denne, 48 týždňov.

SVR bola dosiahnutá u 51% pacientov v skupine A, u 53% pacientov v skupine B a u 24% pacientov v skupine D, čo je signifikantne viac ako v kontrolnej skupine D, kde bola SVR u 14% pacientov ($p < 0,001$ oproti skupine A, $p < 0,001$ oproti skupine B, $p = 0,02$ oproti skupine C). Najzávažnejším nežiaducim účinkom liečby telaprevirom boli kožné eflorescencie, ktoré sa vyskytli u 51% pacientov, u 5% boli závažné. Predčasné ukončenie liečby bolo častejšie v skupine s telaprevirom (15% vs. 4%) (10).

Liečba boceprevirom v kombinácii s PEG IFN alfa 2b a ribavirínom viedla k SVR u „null“ responderov na predchádzajúcu liečbu PEG IFN + ribavirín až u 14% pacientov (16). V liečbe sa skúšajú aj ďalšie lieky, napr. inhibítor NS5B RNA dependentnej RNA polymerázy R7128 v kombinácii s PEG IFN alfa 2a a ribavirínom viedol k dosiahnutiu SVR u 86% pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí pri predchádzajúcej liečbe na báze IFN a ribavirínu nedosiahli SVR (6).

Záver

Cieľom opakovanej liečby nonresponderov a pacientov s relapsom chronickej hepatitídy C je zabrániť vzniku cirhózy pečene, komplikácií cirhózy pečene, hepatocelulárneho karcinómu, znížiť mortalitu a potrebu transplantácie pečene. Zlatým štandardom v súčasnosti je liečba štandardnými dávkami PEG IFN a ribavirínu, pričom veľkú šancu na dosiahnutie SVR majú pacienti s nedetekovateľnou virémiou po 12 týždňoch liečby; u týchto pacientov je potrebné v liečbe pokračovať. Optimálne trvanie liečby je 72 týždňov, hlavne u pacientov s genotypom 1. V budúcnosti očakávame zvýšenie šance pre dosiahnutie SVR pri trojkombinácii (PEG IFN + ribavirín + proteázový alebo polymerázový inhibítor), na upresnenie optimálnej kombinácie sú však nutné ďalšie štúdie.

Zoznam skratiek

cEVR	kompletná včasná virologická odpoveď – negatívna HCV RNA po 12 týždňoch liečby chronickej hepatitídy
GMT	gamaglutamyltransferáza
HCV RNA	ribonukleová kyselina vírusu hepatitídy C
IFN	interferón

IU	medzinárodná jednotka
EoTR	odpoveď pri ukončení liečby – neprítomnosť HCV RNA pri ukončení antivírusovej liečby
PEG IFN	pegylovaný interferón
SVR	trvalá virologická odpoveď - neprítomnosť HCV RNA 24 týždňov po ukončení antivírusovej liečby

Literatúra

1. Alfdhal NH, Levine R, Brown R jr et al. Colchicine versus peg-interferon alfa 2b long term therapy: Results of the 4 year COPILOT trial. *J Hepatol* 2008;48(suppl 2):S4.
2. Bacon B, Regev A, Ghalib RH et al. The Direct trial (daily dose consensus interferon and ribavirin: efficacy of combined therapy): treatment of non-responders to previous pegylated interferon plus ribavirin: sustained viral response data. *Hepatology* 2007;46(suppl):S311.
3. Bruix J, Poynard T, Colombo M et al. PegIntron maintenance therapy in cirrhotic (METAVIR F4) HCV patients, who failed to respond to interferon/ribavirin (IR) therapy: Final results EPIC3 cirrhosis maintenance trial. *J Hepatol* 2009;50(suppl 1):S22.
4. Dieterich DT, Rizzetto M, Manns MP. Management of chronic hepatitis C patients who have relapsed or not responded to pegylated interferon alfa plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2009;16(12):833-843.
5. Fried MW, Schiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-982.
6. Gane EJ, Rodriguez-Torres M, Nelson DR et al. Antiviral activity of the HCV nucleoside polymerase inhibitor R7128 in HCV genotype 2 and 3 prior non-responders: Interim results of R7128 1500 mg bid with PEG-IFN and ribavirin for 28 days. *Hepatology* 2008;48(suppl):S1024.
7. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B et al. Re-treatment of Patients With Chronic Hepatitis C Who Do Not Respond to Peginterferon-2b. A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2009;150(8):528-540.
8. Kaiser S, Lutze B, Hass HG et al. High sustained virological response rate in HCV genotype 1 relapser patients re-treated with peginterferon alfa-2a (40 kD) plus ribavirin for 72 weeks. *Hepatology* 2008;48(suppl):S1140.
9. Manns MP, McHutchinson 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.
10. McHutchinson JG, Manns MP, Muir AJ et al. Telaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362(14):1292-1303.
11. Mihm U, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S. Review article: Predicting response in hepatitis C virus therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(8):1043-1054.
12. Nelson DR, Rustgi VK, Balan V et al. Sustained virologic response with albinterferon alfa-2b/ribavirin treatment in prior interferon therapy non-responders. *Hepatology* 2007;46(suppl):S256.
13. Poynard T, Colombo M, Bruix J et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136(5):1618-1628.
14. Poynard T, Shiff E. Similarities and Differences Between REPEAT and EPIC3 (letter). *Ann Intern Med* 2009;151(10):754.
15. Qureshi SA, Qureshi H, Hamed A. Hepatitis C therapy – the future looks bright. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28(12):1409-1413.
16. Schiff E, Poordad F, Jacobson I et al. Boceprevir (B) combination therapy in null responders (NR): Response dependent on interferon responsiveness. *J Hepatol* 2008;34(suppl 2):S46.
17. Schiffman ML, Morishima C, Lindsay KL et al. Suppression of serum HCV RNA levels during maintenance peginterferon (PEGIFN) alfa-2a therapy and clinical outcomes in the HALT-C trial. *J Hepatol* 2008;48(suppl 1):S62.
18. Yee H, Tortorice K, Cunningham F et al. Hepatitis C virus (HCV) treatment outcomes with consensus interferon with or without ribavirin in peginterferon/ribavirin non-responders/relapsers: results from national clinical practice settings. *Hepatology* 2007;46(suppl):S397.

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

1. interná klinika FNLP LF UPJŠ
Trieda SNP 1, 040 66 Košice, Slovensko
e-mail: petjarc@yahoo.com

SKÚSENOSTI S LIEČBOU CHRONICKEJ HEPATITÍDY C V MARTINSKEJ FAKULTNEJ NEMOCNICI (MFN) PEGYLOVANÝMI INTERFERÓNMI A RIBAVIRÍNOM

Dušan Krkoška¹, Eva Mazúchová¹, Rudolf Pullmann²

¹Klinika infektológie a cestovnej medicíny Martinskej fakultnej nemocnice

²Ústav klinickej biochémie Martinskej fakultnej nemocnice

Súhrn

Autori retrospektívne vyhodnotili súbor pacientov s chronickou hepatitídou typu C (CHC), genotyp 1, ktorí boli liečení kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom v dobe od roku 2001 a liečbu ukončili najneskôr do augusta 2009, t.j. 6 mesiacov pred analýzou a spracovaním výsledkov. Súbor pozostával zo 138 pacientov, z toho 81 žien, 57 mužov, vekové rozpätie od 20 do 66 rokov. Z vybraných rizikových faktorov všetci pacienti mali genotyp vírusu hepatitídy C (HCV) 1, dlhé trvanie ochorenia 110 – 120 pacientov, vysokú iniciálnu vírusovú nálož 55 – 60 pacientov, cirhózu CHILD A 24 pacientov, hemofíliu 6 pacientov, opakovanú kúru po predchádzajúcej liečbe konvenčným interferónom a ribavirínom malo 47 pacientov. Vyhodnotenie výsledkov podľa štandardných kritérií: trvalá vírusová odpoveď 60 pacientov, úplná odpoveď s relapsom po ukončení kúry 45 pacientov, non-responderi 23 pacientov, predčasné ukončenie kúry 10 pacientov. Osobitne bol vyhodnotený súbor 24 pacientov s chronickou hepatitídou C v štádiu cirhózy, z ktorých malo trvalú vírusovú odpoveď 6 pacientov, úplná odpoveď s relapsom po ukončení kúry bola zaznamenaná u 8 pacientov, 8 pacienti boli non-responderi a u 2 pacientov bola kúra predčasne ukončená.

Kľúčové slová

Chronická hepatitída C – pegylovaný interferón – ribavirín – antivírusová liečba – virologická odpoveď

EXPERIENCE WITH THE THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS TYPE C WITH PEGYLATED INTERFERON AND RIBAVIRIN IN THE FACULTY HOSPITAL MARTIN (MFN)

Dušan Krkoška¹, Eva Mazúchová¹, Rudolf Pullmann²

¹Department of Infectology and Travel Medicine, Faculty Hospital, Martin

²Department of Clinical Biochemistry, Faculty Hospital, Martin

Abstract

Authors in their work analyzed retrospectively the group of patients suffering from hepatitis type C, genotype 1, which were treated with the combination of pegylated interferon and ribavirin during the period from 2001 and with the end of the therapy till August 2009 (6 months before the analysis of the results). In the study, all together 138 patients were enrolled – 81 females and 57 males with the age variation from 20 to 66 years. From the selected risk factors, all the patients had genotype 1 of the virus of hepatitis C (HCV), long course of the disease (110-120 patients), high initial virus charge (55-60 patients), cirrhosis CHILD A (24 patients), haemophilia (6 patients), repeated treatment after the initial therapy with conventional interferon and ribavirin (47 patients). Analysis of the results according to the standard criteria: sustained viral response 60 patients, complete response with the relapse after the end of the therapy 45 patients, non-responders 23 patients, untimely end of the therapy 10 patients. Separately we analysed 24 patients with chronic hepatitis type C in the stage of cirrhosis: sustained viral response in 6 patients, complete response with the relapse after the end of the therapy in 8 patients, 8 non-responding patients and untimely end of the therapy in 2 patients.

Key words

Chronic hepatitis C – pegylated interferon – ribavirin – antiviral treatment – viral response

Úvod

Chronickú hepatitídu definujeme ako zápalový proces pečene, ktorý trvá minimálne 6 mesiacov bez podstatného zlepšenia nálezu. Táto nozologická jednotka však nie je jednou chorobou, ale komplexným klinicko-patologickým syndrómom, ktorý môže mať rôznu etiológiu, priebeh a aj odpoveď na terapiu. Identifikácia HCV (v roku 1989) významnou mierou potvrdila rôznorodosť tohto syndrómu. Rok 1992, kedy sa začalo v klinickej praxi štandardné testovanie na prítomnosť infekcie HCV, bol prelomovým rokom nielen v diagnostike ale následne aj v liečbe chronických hepatitíd.

V priebehu vyše 15 ročnej histórie diagnostiky a lieč-

by chronických hepatitíd sa na Slovensku postupne vyprofilovali v jednotlivých oblastiach „regionálne centrá“ zaoberajúce sa touto problematikou. Potreba centralizácie vyplynula najmä z nasledujúcich skutočností:

- farmakoeconomický aspekt vyplývajúci z vysokej finančnej náročnosti diagnostiky a liečby chronických hepatitíd
- relatívne nízka prevalencia týchto diagnóz v našich geografických a sociálno-ekonomických podmienkach v porovnaní s niektorými inými svetovými regiónmi
- potreba získania skúseností na väčšom počte pa-

cientov s diagnostikou a liečbou chronických hepatítid, ktorá má potenciálne významné vedľajšie účinky a kontraindikácie

- riešenie špecifických komplikácií terapie a minimalizácia rizík ich výskytu
- potreba individuálneho posúdenia opakovaných kúr, dlhodobej, niekedy celoživotnej dispenzarizácie
- vzájomná komunikácia a výmena skúseností medzi jednotlivými centrami.

Pokroky v diagnostike sa postupne dostávali aj do klinickej praxe v Slovenskej republike. Vyšetrovacie možnosti stanovenia diagnózy CHC prichádzali, resp. stávali sa štandardne dostupnými v nasledovnom slede (tab. 1).

Vývoj štandardných terapeutických schém zachytáva tab. 2.

Efektivita liečby uvádzaná v tabuľke 2 vychádza z literárnych údajov a týka sa pacientov kumulatívne so všetkými genotypmi CHC, pričom rozhodujúcim kritériom úspešnosti je dosiahnutie trvalej vírusovej odpovede (8).

Cieľ práce

Retrospektívna analýza súboru pacientov s CHC liečených v regionálnom centre pre liečbu chronických hepatítid v MFN po zavedení pegylovaných interferónov do terapeutickkej praxe. Vyhodnotenie prítomnosti rizikových faktorov, odpovede na liečbu, osobitné vyhodnotenie skupiny pacientov s CHC v štádiu cirhózy.

Metodika

Indikačné kritériá, kontraindikácie a štandardné terapeutické schémy boli dané indikačnými obmedze-

niami platnými v aktuálnej dobe podávania terapie.

Podmienky zaradenia do súboru retrospektívne analyzovaných pacientov:

- indikácia jednej štandardnej 48-týždňovej kúry pegylovaným interferónom a ribavirínom a ukončenie (aj predčasné) + 24 týždňový interval sledovania po ukončení kúry (24 týždňový „follow-up“ – FU); vyradovacie kritériá: monoterapia pegylovaným interferónom (pacienti s chronickou renálnou insuficienciou liečení hemodialýzou), pacienti s iným genotypom ako 1, opakované kúry pegylovaným interferónom (retreatment).

Štandardné intervaly hodnotenia virologickej odpovede na liečbu (kvantitatívne vyšetrenie HCV RNA): pred nasadením terapie (zároveň aj vyšetrenie genotypu HCV), po 12-tich týždňoch – včasná virologická odpoveď (early virologic response – EVR), na konci kúry (end-of-treatment response – EOT), 24 týždňov po ukončení kúry – posúdenie dosiahnutia trvalej vírusovej odpovede (sustained viral response – SVR).

Podľa odpovedí na terapiu vyjadrených výsledkami HCV RNA v uvedených intervaloch rozlišujeme nasledujúce základné typy pacientov, resp. odpovedí: non-responder, responder s relapsom po vysadení terapie (negat. HCV RNA na konci kúry, pozit. HCV RNA do 24 týždňov po ukončení terapie), responder s dosiahnutím SVR (negat. HCV RNA 24 týždňov po ukončení terapie). Pre potreby tejto analýzy sme pacientov, ktorí na konci kúry (EOT) nemali negatívny výsledok HCV RNA, zaraďovali medzi non-responderov, aj keď niektorí vykazovali tzv. čiastočnú odpoveď, vyjadrenú signifikantným poklesom HCV RNA a normalizáciou aminotransféráz.

Tab. 1: Vyšetrovacie možnosti stanovenia diagnózy CHC

Obdobie	Diagnostické kritériá na stanovenie diagnózy CHC
1992 – 1998	pozit. anti-HCV, ↑ ALT, biopsia pečene
>1998	+ pozit. HCV RNA
>2000 – 2001	+ stanovenie genotypu vírusu hepatitídy C
2009	FibroScan – neinvazívne meranie stupňa fibrózy („tranzientná elastografia“)

Tab. 2: Vývoj štandardných terapeutických schém

Obdobie	Základné odporúčané terapeutické schémy
1992 – 1996	interferón alfa 2a alebo 2b 3 MU 3-krát/ týždeň, 24 týždňov; efektivita liečby < 16%
1996 – 1998	interferón alfa 2a alebo 2b 3 MU 3-krát/ týždeň, 48 týždňov; efektivita liečby 6 – 16%
1998 – 2001	interferón alfa 2a alebo 2b 3 MU 3-krát/ týždeň + RIBA, 48 týždňov; efektivita liečby do 41%
≥ 2001	pegylovaný interferón alfa 2a alebo 2b + RIBA, 24 – 48 týždňov; efektivita liečby 60 – 85%

Výsledky

Tab. 3: Demografická charakteristika súboru pacientov

Celkový počet pacientov	138
Ženy	81
Muži	57
Vekové rozpätie	20 – 66 rokov

Tab. 4: Prítomnosť faktorov negatívne korelujúcich s úspešnosťou liečby a pridružené ochorenia

Genotyp HCV 1	138
Dlhé trvanie ochorenia	110 - 120
Vysoká vírusová nálož	55 - 60
Cirhóza CHILD A	24
Hemofília	6
Opakovaná kúra (po konvenčnom INF)	47

Tab. 5: Vyhodnotenie výsledkov liečby celého súboru 138 pacientov

Vyliečení (SVR)	60
Úplná odpoveď na konci kúry (EOT), RELAPS	45
Non-respons alebo iba čiastočná odpoveď	23
Predčasné ukončenie kúry (vrátane SAE)	10

Tab. 6: Vyhodnotenie výsledkov liečby 24 pacientov v štádiu cirhózy CHILD A

Vyliečení (SVR)	6
Úplná odpoveď na konci kúry (EOT), RELAPS	8
Non-respons alebo iba čiastočná odpoveď	8
Predčasné ukončenie kúry (SAE)	2

Diskusia

Cieľom retrospektívnej analýzy bolo porovnať vlastné skúsenosti s liečbou CHC s údajmi uvádzanými vo svetovej literatúre. Formovanie súboru bolo zamerané na vyselektovanie skupiny pacientov, ktorú v súčasnej dobe dokážeme najlepšie zadefinovať. Z hľadiska genotypu v našom regióne vysoko prevažuje genotyp 1 (>95% liečených pacientov). Preto sme zo súboru vylúčili pacientov s inými genotypmi, kde je šanca na SVR síce väčšia, avšak v našich podmienkach predstavovali v dobe analýzy iba okrajový problém. Vylúčili sme taktiež špecifickú skupinu hemodialyzovaných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou liečených monoterapiou, nakoľko sa jedná o inú terapeutickú schému. Zamerali sme sa na väčšinový súbor, ktorý má v našom regióne viaceré spoločné črty, či pomerne uniformné nepriaznivé prediktívne faktory. Medzi tieto okrem genotypu HCV 1 patria najmä dlhé trvanie ochorenia (zväčša sa jedná o tzv. kvalifikovaný odhad dĺžky infekcie vychádzajúci z anamnestických údajov, výsledkov v zdravotnej dokumentácii a v neposlednom rade aj z histopatologického nálezu v hepatálnej biopsii), vyšší vek (nad 50 rokov). Viacerí pacienti mali významnú komorbiditu (napr. hemofíliu), približne 18% sa nachádzalo v štádiu cirhózy, CHILD A. Z hľadiska liečby boli zaradovacie kritériá zamerané na maximálne vyťaženie dostupnej terapie zahajovanej od roku 2001 približne do septembra roku 2008 (t.j. aby analýza súboru mohla byť vykonaná minimálne 6 mesiacov od doby EOT). Prví pacienti liečení tzv. retreatmentom, t.j. opakovanou kúrou pegylovaným interferónom, neboli v tejto práci hodnotení, nakoľko s opakovanou terapiou zaregistrovanou v SR iba od polovice roku 2008 máme dosiaľ málo vlastných skúseností.

Ako z demografických údajov a prítomnosti vybratých rizikových faktorov vyplýva, hodnotený súbor nemožno po žiadnej stránke pokladať za ideálny. Pozostával z 91 tzv. naivných pacientov, 47 pacientov už v minulosti dostalo kúru konvenčným interferónom a ribavirínom. Dosiahnutý počet SVR bol u 60 pacientov (43,5%). Relapséri a non-responderi predstavovali 68 pacientov (49%) a vďaka novým schémam retreatmentu je vysoká pravdepodobnosť, že ďalšia časť z nich dosiahne SVR, čím celkový počet vyliečených bude predstavovať 50 – 60% z prezentovaného súboru. V podsúbore 24 pacientov liečených v štádiu cirhózy CHILD A bola dosiahnutá SVR u ¼ pacientov, šancu na zlepšenie či stabilizáciu stavu však majú aj ďalší, najmä zo skupiny relapsujúcich responderov. Možno konštatovať, že naše výsledky sú porovnateľné s výsledkami uvádzanými v literatúre na väčších súboroch odliečených pacientov s CHC (2,6,7). To isté platí aj o výskyte vedľajších prejavov a potreby predčasných ukončení liečby (4).

Dôvody, pre ktoré bolo 10 kúr predčasne ukončených, možno zhrnúť do konštatovania, že vedľajšie účinky terapie prevážili očakávaný benefit. Boli medzi nimi aj niektoré závažné vedľajšie účinky terapie (serious adverse event – SAE). V jednom prípade sa jednalo o exitus počas terapie, avšak jednoznačná súvislosť s liečbou nebola dokázaná, nakoľko pacientku našli doma po 2–3 dňoch s poranenou lebkou a subdurálnym hematómom. Príčina pádu ostala neobjasnená. Ďalšie SAE boli ťažká pancytopenia, autoimúnná vaskulitída a purpura, generalizovaná alergická reakcia, hlboká venózna trombóza, dekompenzácia juvenilného diabetes mellitus.

Výsledky liečby podskupiny 24 pacientov s CHC v štádiu cirrhózy potvrdzujú poznatky publikované na väčších súboroch pacientov, a síce nižšie percento dosiahnutých SVR (5,9).

Záverom konštatujeme, že hoci predpokladaná prevalencia infikovaných HCV v SR je v súčasnej dobe odhadovaná medzi 0,5–1% populácie (25–50 000 ľudí), počet terapeutických kúr pegylovanými interferónmi a ribavirínom od roku 2001 do roku 2008 bol iba približne 1500. Z tejto skutočnosti vyplýva, že ešte značná časť prípadov infikovaných v minulosti ostáva nediagnostikovaná. Nové prípady sa vyskytujú v prevažnej väčšine v marginálnych skupinách, ako sú i.v. narkomani či väzni vo výkone trestu. Z hľadiska terapie CHC v najbližších rokoch to môže znamenať minimálne 2 nepriaznivé prediktívne faktory:

1. staršie infekcie sú pravdepodobne v prevažnej väčšine získané ešte pred rokom 1992,
2. infekcie trvajúce kratšiu dobu sú zväčša u i.v. narkomanov, kedy úspech terapie CHC vyžaduje spoluprácu pacienta a teda v prvom rade liečbu drogovej závislosti.

V budúcnosti budeme zrejme schopní prezentovať vlastné poznatky nielen s liečbou novodiagnostikova-

ných prípadov ale aj s opakovanými kúrami – retreatmentom pegylovaným interferónom a ribavirínom. Zdá sa, že vďaka postupnému pokroku v diagnostických možnostiach, posudzovaniu prediktívnych faktorov, monitorovaniu liečby, novým terapeutickým schémam s dôrazom na ich individualizáciu („na mieru pacienta“), budú naše výsledky z hľadiska kumulatívneho počtu vyliečených či stabilizovaných pacientov narastať a budú dosahovať úroveň okolo 60% (1,2,3).

Záver

Infekcia vírusom hepatitídy C (HCV) a jej následky predstavujú stále vážny celosvetový problém. Štatistiky vo vedeckých publikáciách uvádzajú, že viac ako 200 miliónov ľudí na celom svete je chronicky infikovaných HCV (10,11). V priebehu posledných desaťročí došlo k významnému posunu nielen v poznaní etiopatogenézy ochorenia, ale aj k vývoju terapeutických možností, ktoré sú od začiatku 90-tych rokov minulého storočia dostupné aj na území SR (7,8). Efektívna liečba CHC je jedinou možnosťou zabránenia progresie ochorenia, vzniku cirrhózy prípadne až hepatocelulárneho karcinómu (9,10).

Literatúra

1. Berg T, von Wagner M, Hinrichsen H et al. Definition of a pre-treatment viral load cut-off for an optimized prediction of treatment outcome in patients with genotype 1 infection receiving either 48 or 72 weeks of peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2006;44 (4, Suppl. 1):A350.
2. Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alfa-2a plus ribavirin or peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2007;14 (10):721-729.
3. Fried et al. Pegylated interferon alfa-2a, as compared to interferon alfa-2b, plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. Proportion of patients with a sustained virologic response as a function of HCV genotype. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
4. Fried M. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237-S244.
5. Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40 KD). *J Hepatol* 2002;37(4):500-506.
6. Lindsay et al. Pegylated interferon alfa-2b compared to interferon alfa-2b for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
7. Manns et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Lancet* 2001;358:958-965.
8. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER et al and the Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-1492.
9. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL et al. Hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126(4):1015-1023.
10. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39(4):1147-1171.
11. Zehnter E, Mauss S, John C et al. Better prediction of SVR in patients with HCV genotype 1 (GT1) with Peginterferon alfa-2a (Pegasys) plus ribavirin: improving differentiation between low (LVL) and high baseline viral load (HVL). *Hepatology* 2006;44(4, Suppl. 1):0A368.

MUDr. Dušan Krkoška, CSc.

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, Martinská fakultná nemocnica
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: krkoska@mf.n.sk

VÝSLEDKY LIEČBY CHRONICKEJ HEPATITÍDY C PEGYLOVANÝM INTERFERÓNOM A RIBAVIRÍNOM NA KLINIKE INFEKTOLÓGIE A CESTOVNEJ MEDICÍNY V KOŠICIACH

Pavol Kristian, Ivan Schréter, Ladislav Virág, Zuzana Paraličová, Bartolomej Magyar

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, LF UPJŠ a FN LP Košice, SR

Súhrn

Cieľ práce: Cieľom práce bolo zhodnotiť výsledky antivírusovej liečby a vplyv vybraných faktorov na jej úspešnosť u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených na Klinike infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach v rokoch 2003 až 2007.

Materiál a metódy: Retrospektívne sme analyzovali súbor 159 pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí absolvovali kompletnú liečbu pegylovaným interferónom alfa a ribavirínom.

Výsledky: Až 132 zo 148 (89,2%) vyšetrených pacientov bolo infikovaných genotypom vírusu 1. V celom súbore 159 pacientov sme trvalú virologickú odpoveď (SVR) zaznamenali v 35,8% prípadov a ďalších 12,6% malo virologickú odpoveď na konci liečby (SVR nehodnotiteľná). Virologický relaps alebo breakthrough malo 26,4% pacientov, 25,2% bolo bez odpovede. Pacienti, ktorí dosiahli SVR boli častejšie infikovaní genotypmi 2 alebo 3, mali nižší stupeň fibrózy pečene, nižší priemerný vek a častejšie dosiahli kompletnú skorú virologickú odpoveď. Naopak, v skupine nonrespondérov sme potvrdili vyšší podiel pacientov s redukovanou liečbou pod 80%. Ostatné pozorované rozdiely ako zastúpenie pohlaví, hmotnosť, podiel pacientov s normálnou aktivitou ALT alebo podiel predtým neliečených pacientov neboli významné.

Záver: Úspešnosť liečby v našom súbore bola pri zohľadnení nepriaznivého zastúpenia genotypov a podielu pacientov s opakovanou liečbou porovnateľná s literárnymi údajmi. Medzi priaznivé prognostické faktory liečby pozorované v našom súbore patrili predovšetkým infekcia genotypom vírusu 2 alebo 3, nižší stupeň fibrózy pečene a nižší vek.

Kľúčové slová

Chronická hepatitída C – pegylovaný interferón – ribavirín – antivírusová liečba – prognostické faktory – virologická odpoveď

RESULTS OF TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C WITH PEGYLATED INTERFERON AND RIBAVIRIN AT THE DEPARTMENT OF INFECTOLOGY AND TRAVEL MEDICINE IN KOSICE

Pavol Kristian, Ivan Schréter, Ladislav Virág, Zuzana Paraličová, Bartolomej Magyar

Department of Infectology and Travel Medicine, Faculty of Medicine, University of P.J.Šafarik and Faculty Hospital of L.Pasteur, Košice

Abstract

Aim: The aim of this work was to evaluate the results of antiviral therapy and the impact of selected factors on therapy success rate in patients with chronic viral hepatitis C, treated at the Department of Infectology and Travel Medicine in Kosice, from 2003 till 2007.

Materials and methods: We have retrospectively analysed cohort of 159 patients with chronic hepatitis C, who completed the full course of antiviral treatment with pegylated interferon alpha and ribavirin.

Results: Overall 132 from 148 evaluated patients (89.2%) were infected with genotype 1 virus. Considering the analysed cohort of 159 patients, sustained viral response (SVR) and viral response at the end of the treatment (SVR not evaluated) was achieved in 35.8% and 12.6% of cases, respectively. Viral relaps or breakthrough was found in 26.4% of cases, 25.2% patients had no response. Patients who achieved SVR were more likely to be infected with viral genotype 2 and 3, had lower grade of liver fibrosis, were younger and more frequently achieved complete early viral response. On the other hand, the group of nonresponders had higher rate of therapy reduction under 80%. All other differences like gender, weight, number of patients with reference ALT value and the number of previously untreated patient were not statistically significant.

Conclusion: Taking into consideration the unfavourable genotype and the rate of previously treated patients in our cohort, the therapy success rate was comparable with literature data. Infection with viral genotype 2 and 3, low grade liver fibrosis and younger age were factors that favourably influenced therapy outcome in our cohort.

Key words

Chronic hepatitis C – pegylated interferon – ribavirin – antiviral treatment – prognostic factors – viral response

Úvod

Od zavedenia konvenčného interferónu alfa ako prvého účinného lieku do liečby chronickej hepatitídy C dosiahla antivírusová liečba značné pokroky. V súčasnosti sa stala štandardom kombinovaná liečba pegylovaným interferónom (alfa-2a alebo alfa-2b) a ribavirínom (4).

Úspešnosť liečby u konkrétneho pacienta závisí od viacerých faktorov tak na strane vírusu, ako aj na strane pacienta či liečebného režimu. Pre prognózu pacienta má najväčší význam genotyp vírusu. Zatiaľ čo pri genotype 2 a 3 prekračuje úspešnosť liečby 80%, pri genotype 1 nedosahuje ani 50% (3,8). Významná je aj hladina virémie na začiatku liečby, ktorá nepriamo koreluje s jej úspešnosťou. Medzi najdôležitejšie faktory zo strany pacienta patrí jeho vek, trvanie infekcie, pokročilosť poškodenia pečene, hmotnosť, pridružené ochorenia ako sú diabetes mellitus, inzulínová rezistencia či metabolický syndróm, súčasné infekcie vírusom hepatitídy B alebo vírusom HIV (1). Predpokladá sa, že existujú ešte ďalšie nezávislé prognostické faktory napr. genetický polymorfizmus pacienta alebo koinfekcia inými vírusmi, ktoré by vysvetľovali individuálne rozdiely v progresii ochorenia a výsledkoch interferónovej liečby. Pre úspešnosť liečby je rozhodujúce aj dodržiavanie liečebného režimu (tzv. compliance pacienta), predovšetkým užitie dostatočnej celkovej dávky liekov t.j. nie menej ako 80% optimálnej dávky pegylovaného interferónu aj ribavirínu a dodržanie potrebnej, aspoň 80% optimálnej dĺžky liečby, tzv. pravidlo 80-80-80 (9). Rýchlosť a stupeň poklesu hladiny virémie po začatí antivírusovej liečby je takisto možné považovať za významný prognostický faktor dosiahnutia trvalej virologickej odpovede a vyliečenia daného pacienta. Určenie skorej virologickej odpovede (EVR) je preto dôležité pri rozhodovaní o pokračovaní alebo prerušení liečby po 12 týždňoch (2).

Poznanie a analýza jednotlivých prognostických faktorov liečby umožní v budúcnosti lepší individuálny prístup k pacientom a optimalizáciu liečebných postupov. Cieľom tejto práce bolo zhodnotiť antivírusovú liečbu a vplyv vybraných faktorov na

jej úspešnosť u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených na Klinike infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach za päťročné obdobie.

Materiál a metodika

Retrospektívne sme analyzovali súbor 159 pacientov s chronickou hepatitídou C liečených antivírusovou liečbou na Klinike infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach v rokoch 2003 až 2007. Do súboru sme zaradili všetkých pacientov s uvedenou diagnózou, u ktorých bola indikovaná a kompletne ukončená antivírusová liečba pegylovaným interferónom alfa-2a alebo alfa-2b v kombinácii s ribavirínom. Pacienti s inou liečebnou schémou alebo predčasne ukončenou liečbou neboli zahrnutí do tejto analýzy. Charakteristika súboru je podrobnejšie uvedená v tabuľke 1.

Úspešnosť liečby sme vyhodnocovali podľa prítomnosti jednotlivých typov virologickej odpovede na základe vyšetrenia HCV RNA (ribonukleová kyselina vírusu hepatitídy C) na 12. týždeň, na konci a 24 týždňov po ukončení liečby. U pacientov sme sledovali aj prítomnosť viacerých faktorov, ktoré mohli potenciálne ovplyvniť výsledky liečby, ako sú genotyp vírusu, vek pacientov, pohlavie, hmotnosť, hodnoty ALT (alanínaminotransferáza), trvanie infekcie (stanovené ako interval od prvej dokumentovanej zvýšenej aktivity aminotransferáz po začiatok liečby), histologické nálezy na pečeni, opakovanie antivírusovej liečby, užitie plánovanej dávky liekov ale aj prítomnosť skorej virologickej odpovede. Na vyhodnotenie vplyvu týchto faktorov v našom súbore sme porovnali pacientov s rôznym typom odpovede na liečbu (s virologickou odpoveďou, relapsom resp. bez odpovede). Na porovnanie jednotlivých skupín sme použili t-test resp. χ^2 -test.

Výsledky

Genotyp vírusu bol stanovený u 148 zo 159 pacientov liečených pegylovaným interferónom alfa a ribavirínom. Až 132 z vyšetrených (89,2%) bolo infikovaných genotypom vírusu 1. Priaznivejšie genotypy 2 a 3 sme potvrdili len u 9,4% prípadov. Zastúpenie genotypov v súbore je uvedené v tabuľke 2.

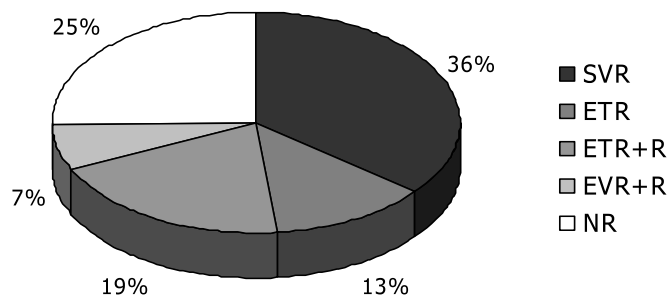
Tab. 1: Charakteristika súboru 159 pacientov s chronickou hepatitídou C liečených pegylovaným interferónom a ribavirínom

Parameter	Hodnota (% zastúpenie)
pohlavie (muži / ženy)	92 / 67 (57,9 / 42,1%)
vek (rokov)	43,3 ± 13,1
hmotnosť (kg)	75,1 ± 13,7
priemerné trvanie infekcie (rokov)	7,8
stupeň fibrózy – priemerná hodnota stagingu podľa Ishaka	2,5
počet pacientov s cirhózou a ťažkou fibrózou	21 (13,2%)
poradie liečby (prvá / opakovaná)	134 / 25
podiel pacientov s normálou aktivitou ALT	18 (11,3%)
podiel pacientov, ktorí užili menej ako 80% dávky liekov	19 (11,9%)

Trvalú virologickú odpoveď na liečbu sme zaznamenali v 57 prípadoch (35,8%), ďalších 20 pacientov (12,6%) malo virologickú odpoveď na konci liečby (z dôvodov časových alebo nespolupráce nebolo u nich možné zhodnotiť prítomnosť trvalej odpovede). Relaps po virologickej odpovedi na konci liečby malo 31 pacientov (19,5%) a po skorej virologickej odpovedi 11 pacientov (6,9%). Zvyšných 40 pacientov (25,2%) nemalo žiadnu virologickú odpoveď (graf 1). Výsledky biochemickej odpovede zodpovedali virologickej odpovedi a až na ojedinelé výnimky úprava aminotransferáz korešpondovala s vymiznutím HCV RNA.

Za účelom posúdenia vplyvu niektorých faktorov na výsledok antivírusovej liečby sme vzájomne porovnali tieto parametre u pacientov podľa úspešnosti liečby. Súbor pacientov sme rozdelili podľa virologickej odpovede do nasledovných podskupín: pacienti s trvalou virologickou odpoveďou (SVR, $n=57$), pacienti s virologickým relapsom ($n=42$) a nonrespondéri ($n=40$). Ďalších 20 pacientov, ktorí dosiahli virologickú odpoveď na konci liečby, sme do tohto porovnania nezahrnuli, pretože u nich nebolo možné vyhodnotiť, či virologická odpoveď pretrvávala aj naďalej (t.j. dosiahli SVR) alebo neskôr došlo u nich k virologickému relapsu. Do podskupiny pacientov s virologickým relapsom sme zaradili 31 pacientov s relapsom po ETR a 11 pacientov, ktorí nedosiahli ETR po predchádzajúcej EVR (tzv. fenomén breakthrough).

Štatistickým porovnaním uvedených 3 podskupín sme zistili, že pacienti, ktorí dosiahli trvalú virologickú odpoveď boli častejšie infikovaní prognosticky priaznivejšími genotypmi HCV a mali signifikantne nižší stupeň fibrózy pečene ako relapséri a nonrespondéri. Takisto ich priemerný vek bol významne nižší ako v skupine relapsérov. V tejto



Graf 1: Virologická odpoveď v súbore 159 pacientov liečených pegylovaným interferénom a ribavirínom

SVR = trvalá virologická odpoveď; ETR = virologická odpoveď na konci liečby; ETR+R = relaps po virologickej odpovedi na konci liečby; EVR+R = relaps po skorej virologickej odpovedi; NR = bez virologickej odpovedi (nonrespondéri)

skupine sme zistili aj vyššie zastúpenie žien ako mužov, väčšiu prevahu tzv. naivných pacientov (predtým neliečených), najvyšší podiel pacientov s normálnymi hodnotami ALT a takisto nižšiu priemernú hmotnosť pacientov, tieto rozdiely ale neboli štatisticky významné. Porovnanie parametrov monitorujúcich priebeh liečby ako sú nedetekovateľná HCV RNA na 12. týždeň liečby (kompletná skorá virologická odpoveď, cEVR) alebo užitie aspoň 80% dávky pegylovaného interferónu a ribavirínu potvrdilo významne častejšie dosiahnutie cEVR v skupine pacientov s SVR ako u relapsérov a najvyšší výskyt pacientov s redukovanou liečbou pod 80% v skupine nonrespondérov (rozdiel oproti relapsérom bol aj štatisticky významný). Kompletné porovnanie vybraných parametrov podľa úspešnosti liečby je uvedené v tabuľke 3.

Diskusia

Trvalú virologickú odpoveď v našom súbore do-

Tab. 2: Zastúpenie genotypov HCV v súbore pacientov liečených pegylovaným interferénom a ribavirínom (spolu 148 vyšetrených)

Genotyp HCV subtyp	Počet
1	130 (87,8%)
1a	1
1b	100
1 neurč.	29
2	3 (2,0%)
2a + 2b	1
2a + 2c	1
2b	1
3	11 (7,4%)
3a	7
3 neurč.	4
4	1 (0,7%)
6	1 (0,7%)
kombinovaný	2 (1,4%)
1 + 3a	1
1b + 4a	1

siahlo 36% pacientov, pričom ďalších 13% malo prítomnú odpoveď na konci liečby. Tieto výsledky sú porovnateľné s literárnymi údajmi pri zohľadnení nepriaznivého zastúpenia genotypov u našich liečených pacientov (89% genotyp 1) a predovšetkým podielu pacientov s predchádzajúcou neúspešnou liečbou (opakovaná liečba u 16% pacientov). Veľké multicentrické štúdie s oboma typmi pegylovaného interferónu alfa dosiahli u pacientov s genotypom 1 SVR v rozmedzí 40-46% (3,8,10). Porovnanie základných charakteristík nášho súboru a súborov z uvedených štúdií uvádza tabuľka 4. O niečo lepšie výsledky liečby pozorovali českí autori, ktorí zaznamenali až 53,8% SVR v skupine pacientov s genotypom vírusu 1 (5).

Medzi priaznivé prognostické faktory liečby pozorované v našom súbore patrili predovšetkým infekcia genotypom vírusu 2 alebo 3, nižší stupeň fibrózy pečene a nižší vek. Ďalšie faktory ako napr. ženské pohlavie, prvoliečba, nižšia telesná hmotnosť a normálne hodnoty ALT sme takisto častejšie pozorovali u pacientov, ktorí dosiahli SVR ako u pacientov s neúspešnou liečbou, avšak tieto rozdiely neboli štatisticky významné, čo môže byť spôsobené aj relatívne malým počtom pacientov v porovnávaných skupinách. Naše zistenia sú v súlade s poznatkami vyplývajúcich z predchádzajúcich štúdií. Multivariantná analýza údajov z Friedovej štúdie potvrdila, že genotyp iný ako 1, vek pacientov pod 40 rokov a nižšia telesná hmotnosť

ako 75 kg sú priaznivé predpovedné faktory pre dosiahnutie SVR (3). V Mannsovej štúdii boli okrem nich ako priaznivé faktory definované aj nižšia vírusová nálož pred liečbou a nižší stupeň fibrózy pečene. Pohlavie sa ako nezávislý faktor odpovede na liečbu nepotvrdil (8). Podobné výsledky pozorovali aj českí autori pri hodnotení SVR u 179 pacientov, kde sa ako významné potvrdili genotyp vírusu, vek, telesná hmotnosť a nízka virémia pred liečbou (5).

Skorá virologická odpoveď EVR sa všeobecne preukázala ako silný prediktor SVR a jej neprítomnosť u liečených pacientov s genotypom vírusu 1 sa stala dôvodom na zváženie predčasného ukončenia liečby, keďže šanca na dosiahnutie SVR je u nich minimálna (2,7). Aj výsledky našej práce poukazujú na významnú koreláciu medzi cEVR a SVR. Vyhodnotiť aj pEVR podľa miery poklesu virémie v 12. týždni liečby nebolo možné vzhľadom na chýbajúce kvantitatívne vyšetrenie HCV RNA u väčšiny pacientov v súbore. Toto vyšetrenie sa stalo štandardne dostupné v našich podmienkach až v roku 2006.

Pre úspešnosť liečby pacienta má rozhodujúci význam aj dodržanie liečebného režimu, teda dĺžky liečby a dávky pegylovaného interferónu a ribavirínu. Ak u pacienta dôjde či už pre nežiaduce účinky liečby alebo pre nespôľuprácu k skráteniu liečby pod 80% plánovanej dĺžky alebo zníženiu celkovej dávky niektorého z liekov pod 80%, klesá aj jeho

Tab. 3: Porovnanie vybraných parametrov u pacientov podľa úspešnosti liečby

	SVR n = 57	relapséri n = 42	nonrespondéri n = 40	štatistický rozdiel
pohlavie (muži / ženy)	27 / 30 47,4%	24 / 18 57,1%	26 / 14 65,0%	NS
vek (rokov)	41,0 ± 14,5	48,7 ± 9,0	43,7 ± 11,7	p<0,05 ⁺ p<0,005 ⁺
hmotnosť (kg)	73,0 ± 13,8	78,2 ± 14,2	75,1 ± 10,6	NS
trvanie infekcie (roky)	7,3	6,9	9,8	NS
genotypy (priaznivý / neurčený / nepriaznivý)*	10 / 3 / 44	0 / 3 / 39	0 / 5 / 35	p<0,01 ^{+,+}
stupeň fibrózy (staging podľa Ishaka)	2,1	2,8	3,0	p<0,05 ⁺ p<0,01 ⁺
poradie liečby (prvá / opakovaná)	51 / 6 89,5%	35 / 7 83,3%	30 / 10 75,0%	NS
pacienti s normálnou aktivitou ALT (počet, %)	10 17,5%	4 9,5%	2 5,0%	NS
pacienti s kompletnou EVR – cEVR (počet, %)	47 82,5%	26 61,9%	0 0%	p<0,05 ⁺
pacienti, ktorí užili menej ako 80% dávky liekov (počet, %)	6 10,5%	3 7,1%	9 22,5%	p<0,05 ⁺

* priaznivé genotypy: 2 a 3, nepriaznivé: 1, 4 a 6

⁺ porovnanie SVR vs. relapséri

⁺ porovnanie SVR vs. nonrespondéri

⁺ porovnanie relapséri vs. nonrespondéri

NS = nesignifikantný rozdiel

Tab. 4: Porovnanie základných charakteristík hodnoteného súboru 159 liečených pacientov so súbormi z veľkých multicentrických štúdií (3,8,10).

	Fried et al. PegIFN α -2a n = 453	Manns et al. PegIFN α -2b n = 511	IDEAL PegIFN α -2a n = 1035	IDEAL PegIFN α -2b n = 1019	hodnotený súbor n = 159
podiel mužov	72%	63%	59%	60%	58%
vek	42,8	43,0	47,6	47,5	43,3
hmotnosť (kg)	80	82	83	84	75
genotyp 1	65%	68%	100%	100%	89%
opakovaná liečba	0%	0%	0%	0%	16%
pacienti s cirhózou alebo ťažkou fibrózou	12%	29%	11%	11%	13%

šanca na dosiahnutie SVR. Významné je dodržanie liečebného režimu hlavne v prvých 12 týždňoch liečby (9). V zhode s týmito poznatkami bol aj v našom súbore pozorovaný najvyšší výskyt pacientov s redukovanou dávkou pegylovaného interferónu alebo ribavirínu pod 80% v skupine nonrespondérov (až 22,5%).

Záver

Vzhľadom na to, že v dohľadnej dobe nebude k dispozícii žiadna nová liečba chronickej hepatitídy C, ktorej základom by nebolo použitie pegylovaného interferónu alfa, terapeutické postupy budú klásť čoraz väčší dôraz na individualizáciu

liečby (dĺžka liečby, iniciálna dávka liekov, predliečebné opatrenia a podobne), ktorá sa bude opierať o vyššie analyzované prognostické faktory. Týmto prístupom bude možné zvýšiť šance na vyliečenie predovšetkým u pacientov s nepriaznivým genotypom vírusu 1, ktorý prevláda aj medzi pacientmi na Slovensku.

Údaje v tomto článku sú publikované so súhlasom redakcie časopisu *Klinická mikrobiológia a infekční lékařství*, kam boli v širšom kontexte zaslané a prijaté na publikáciu v júnovom čísle časopisu (6).

Literatúra

- Alberti A. What are the comorbidities influencing the management of patients and the response to therapy in chronic hepatitis C? *Liver International* 2009;29(Suppl.1):15-18.
- Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005;43(3):425-433.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-982.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *AASLD Practice Guidelines. Hepatology* 2009;49(4):1335-1373.
- Husa P, Šlesinger P, Štroblová H, Svobodník A, Husová L: Závislosť účinnosti liečby chronickej hepatitídy C pegylovaným interferénom alfa-2a a ribavirínom na vstupných parametroch a virové kinetice v počiatkoch liečby. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2008;14(2):65-71.
- Kristian P, Schréter I, Paraličová Z, et al. Skúsenosti s liečbou chronickej hepatitídy C a prognostické faktory jej úspešnosti v klinickej praxi. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2010;16(3): in press.
- Ladero JM, López-Alonso G, Devesa MJ, et al. "12 weeks' stopping rule" in the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C: two prognostic categories under the same label? *Scand J Gastroenterol* 2008;43(8):979-983.
- 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.
- McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123(4):1061-1069.
- Sulkowski M, Lawitz E, Shiffman ML, et al. Final Results of the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy Versus Flat Dosing To Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy) Phase IIIb Study. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 2):S370.

doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, LF UPJŠ a FN LP Košice
Rastislavova 43, 041 90 Košice
e-mail: kristian@fnlp.sk

DIAGNOSTIKA A LIEČBA POKROČILÝCH ŠTÁDIÍ INFEKCIE HCV

Štefan Hrušovský, Miroslav Žigrai, Michal R. Piják, Adriana Gregušová

I. interná klinika SZU, FNŠP Bratislava, NsP akad. L. Dédera, Limbová 5, Bratislava

Súhrn

Infekcia vírusom hepatitídy C (HCV) prebieha zväčša ako chronická hepatitída, často cirhogená, pričom sa vyvíjajú všetky komplikácie cirhózy. Priebeh zhoršuje alkoholové poškodenie pečene, nealkoholová steatohepatitída a ďalšia komorbidita, ktorá znemožňuje protivírusovú liečbu alebo sama skracuje život. Výskyt infekcie HCV a hepatocelulárneho karcinómu v SR pravdepodobne narastá. Vyskytuje sa najmä genotyp 1b, menej genotyp 3. V pokročilých štádiách cirhózy pečene (podľa Childa, Pugh, MELD) vznikajú „komplikácie komplikácií“. Protivírusová liečba je málo účinná, často nemožná. Transplantácia pečene predlžuje a skvalitňuje život. Recidíva infekcie HCV v štepe je častá a progresia do cirhózy pečene rýchlejšia, najmä pri vysokej imunosupresii a pri diabetes mellitus. Recidíva hepatitídy C v štepe sa lieči kombináciou peginterferónu a ribavirínu, trvalá odpoveď je lepšia pri genotype 3, pri skorej odpovedi v 12. týždni liečby a ak nie je diabetes mellitus, nežiaduce účinky sú častejšie.

Kľúčové slová

Infekcia HCV - cirhóza pečene - transplantácia pečene - recidíva infekcie HCV

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ADVANCED STAGES OF HCV INFECTION

Štefan Hrušovský, Miroslav Žigrai, Michal R. Piják, Adriana Gregušová

1st Dept of Internal Medicine, Slovak Medical University, University Hospital Bratislava, Déder Memorial Hospital, Limbová 5, Bratislava

Abstract

Infection by the hepatitis C virus (HCV) has generally a pattern of chronic hepatitis, often cirrhotic, with development of all its complications. The course is worsened by alcoholic liver damage, non-alcoholic steatohepatitis and other comorbidity that contra-indicates the anti-viral treatment or shortens life itself. The incidence of HCV and hepatocellular carcinoma in Slovakia probably rises. The most commonly found is the genotype 1b, less commonly the genotype 3. In advanced stages of liver cirrhosis (following Child, Pugh classifications and MELD score) „complications of complications“ are common. Anti-viral therapy is rarely efficient, often contra-indicated. Liver transplantation prolongs life and ameliorates its quality. Recurrence of HCV infection in the graft is common and progression to cirrhosis more rapid, especially in cases with high immunosuppression and diabetes. Recurrence of hepatitis C in the graft is treated by combination of peginterferon and ribavirin, sustained viral response is better in genotype 3, in case of early viral response at week 12 and in absence of diabetes, adverse events are more common.

Key words

HCV infection - liver cirrhosis - liver transplantation - CHV infection recurrence

Definície

Infekcia vírusom hepatitídy C (HCV) spôsobuje najčastejšie chronickú, často progredujúcu, fibrogénnu hepatitídu s rozvojom cirhózy pečene v priebehu 10-20 rokov. V priebehu choroby vznikajú komplikácie infekcie HCV, ako je hepatocelulárny karcinóm (HCC), a komplikácie cirhózy pečene: takisto HCC, vaskulárne, metabolické komplikácie, komplikácie z poruchy hemokoagulácie. Do úvahy o pokročilosti cho-

roby a o prognóze treba zahrnúť aktivitu a štádium hepatitídy C, predpovedné faktory (hlavne genotyp), možnosť či nemožnosť protivírusovej liečby, závažnú komorbiditu a nevyhnutnú koterapiu.

Infekcia HCV

Podľa súčasných poznatkov asi v 30% prípadov akútnej hepatitídy nastane spontánne vyliečenie a v 70% prípadov prejde choroba do

chronicity. Infekcia HCV sa sérologicky prejaví vznikom protilátok anti-HCV, ktoré sú pravdepodobne trvalé. *Akútna infekcia* sa môže prejavíť subikterom, mierne zvýšenou sérovou koncentráciou bilirubínu a stredne alebo mierne zvýšenou aktivitou aminotransferáz, viac ALT. V prípadoch spontánneho vyliečenia sú po viac ako polroku od vzniku infekcie pečenné testy trvale v norme, v pečeni nie sú žiadne histologické zmeny, ktoré by svedčili o zápale alebo fibróze a koncentrácia vírusu v krvi je nedetekovateľná.

Chronická hepatitída C sa definuje ako chronický zápal v pečeni trvajúci dlhšie ako 6 mesiacov, biochemicky s mierne zvýšenou aktivitou aminotransferáz, viac ALT, v krvnom sére. Histologicky je chronický zápal charakterizovaný nekrózou, chronickou (lymfocytovou) zápalovou infiltráciou prevažne v portálnych aj periportálnych priestoroch a intralobulárnou a v pokročilejšom štádiu premostujúcou fibrózou. V priebehu chronického vývoja regeneračné stimuly vyvolávajú tvorbu regeneračných uzlov, pretrvávajúca chronická zápalová infiltrácia a progredujúca fibróza dotvára vývoj cirhózy pečene (15).

Pokročilosť hepatopatie

Ako pokročilé štádium hepatopatie sa označuje cirhóza pečene v pokročilých štádiách definovaných podľa klinických a klinicko-laboratórnych kritérií. Pokročilá cirhóza pečene sa klinicky manifestuje svojimi komplikáciami a „komplikáciami komplikácií“. Ako príklad možno uviesť vaskulárnu dekompenzáciu s ascitom, ktorý sa môže skomplikovať spontánnou bakteriou peritonitídou, sekundárnou bakteriou peritonitídou, či ďalej progredovať do hepatorenálneho syndrómu (20). Pokročilé štádium je aj choroba s menej pokročilými zaužívanými skóre (ktoré uvádzame v časti Diagnostika), avšak so život ohrozujúcou alebo život skracujúcou komplikáciou cirhózy pečene, akou je hepatorenálny syndróm či hepatocelulárny karcinóm. Za pokročilú chorobu možno považovať aj menej pokročilé štádium so závažnou komorbiditou.

Komorbidita

Predpokladá sa, že všetky hepatopatie rozličnej etiológie, s rozličnou aktivitou a v rozličnom štádiu môžu zhoršiť priebeh chronickej hepatitídy C.

Alkoholová choroba pečene. Pacienti s alkoholovou chorobou pečene majú častejšie infekciu HCV. Potvrdilo sa, že progresia chronickej hepatitídy C sa pri konzumácii alkoholických nápojov, osobitne pri abúze alkoholu a pri syndróme závislosti od etanolu, zrýchľuje. Aká je virologická odpoveď na protívirusovú liečbu chronickej hepatitídy C pri abúze alkoholických nápojov, nevedno. Dá sa však predpokladať menšia spolupráca pacienta pri náročnej protívirusovej liečbe, ktorá má mnohé nežiaduce účinky. Aktivita pečenných enzýmov sa pri konzumácii alkoholických nápojov nemusí znormlizovať a neodzrkadlí prípadnú virologickú odpoveď, ktorá sa definuje ako zníženie a zastavenie replikácie vírusu.

Nealkoholová tuková choroba pečene (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD). Nadhmotnosť, obezita, inzulínová rezistencia, diabetes mellitus a ďalšie faktory vyvolávajú NAFLD. Vzťahy medzi infekciou HCV a NAFLD sú komplikované. Štúdie preukázali, že incidencia inzulínovej rezistencie a diabetes mellitus koreluje s vírusovou náložou, že recidíva infekcie HCV po transplantácii pečene zvyšuje incidencia inzulínovej rezistencie a diabetes mellitus v 12 nasledujúcich mesiacoch a to sa spája s rýchlou progresiou fibrózy. Úspešná protívirusová liečba HCV s trvalou vírusovou odpoveďou vyvoláva ústup inzulínovej rezistencie aj diabetes mellitus (7). Tuková choroba pečene zhoršuje vírusovú odpoveď na protívirusovú liečbu. Jej závažná forma, nealkoholová steatohepatitída (NASH), ktorú sprevádza cytolytické poškodenie, zhoršuje alebo maskuje biochemickú odpoveď na protívirusovú liečbu. NASH sama môže spôsobiť akútne zlyhanie alebo chronické zlyhávajúce pečene. Pri HCV genotype 3 sa opísal osobitný typ steatózy, ktorý sa spája so zlou odpoveďou na protívirusovú liečbu (ktorá je inak pri tomto genotype výborná) a s rýchlejšou progresiou choroby. Preto NAFLD u niektorých pacientov predstavuje faktor rýchlej progresie choroby a zhoršenej prognózy, faktor zlej odpovede na protívirusovú liečbu, ba i nemožnosť použiť protívirusovú liečbu.

Dysimunitné stavy, ako je atopia, primárne i sekundárne imunodeficientné stavy, môžu mať nepriaznivý vplyv na priebeh chronickej infekcie HCV. Imunosupresívna liečba, hlavne liečba

kortikodmi, zrýchľuje priebeh chronickej hepatitídy C. V hepatológii sa kortikody používajú pri ťažkej alkoholovej hepatitíde, pri autoimunitných hepatitídach a vo väčšine štandardných imunosupresívnych protokolov po TP. Používanie kortikosteroidov je veľmi rozšírené v celej medicíne: liečba alergických stavov, systémových chorôb spojiva, hormonálnych chorôb, fibrotizujúcich procesov, chorôb hemopoetického systému, zhubných nádorov a i. Osobitne nepriaznivý význam môže mať podanie bolusu s vysokou dávkou, napr. až 1g metylprednizolónu pri ťažkej akútnej rejekcii transplantovanej pečene alebo pri polytraumatizme. Predpokladá sa, že *chemoterapia* zhubných nádorov narúša imunitu spôsobom, ktorý prispieva k zvýšeniu replikácie HCV.

Choroby zhoršujúce celkovú prognózu. Mnohé vnútorné a iné choroby prispievajú k zhoršeniu priebehu chronickej hepatitídy C tak, že zhoršujú hepatopatiu, alebo tak, že samé významne zhoršujú prognózu. Priebeh a prognózu chronickej hepatitídy C ovplyvňujú *choroby, ktoré znemožňujú použitie protivírusovej liečby*, hoci sama hepatopatia nie je v pokročilom štádiu. Sú to najmä stavy spôsobujúce alebo prehlbujúce neutropéniu, anémiu, trombocytopéniu.

Epidemiológia

Slovensko patrí medzi európske krajiny so stredným výskytom infekcie HCV, ako to zodpovedá geografickému uloženiu krajiny. V Slovenskej republike sú nateraz dva epidemiologicky významné genotypy HCV: genotyp 1 a 3. Ojedinele sa diagnostikoval prípad infekcie HCV genotypu 2. Pokročilé štádium chronickej hepatitídy C je výsledkom neliečenej chronickej infekcie HCV alebo výsledkom vývoja chronickej hepatitídy, pri ktorej bola neúspešná protivírusová liečba. Pri súčasnom systéme zdravotnej starostlivosti a s narastajúcou informovanosťou širokej lekárskej verejnosti možno rátať s tým, že infekcia HCV pri pokročilých chorobách pečene je známa, slovenské epidemiologické údaje však nemáme. Výskyt infekcie HCV v SR sa približuje okolitým krajinám, pravdepodobne narastá a so zlepšujúcou sa prognózou cirhózy pečene a jej komplikácií narastá aj výskyt HCC (26,28).

Diagnostika

Diagnostika infekcie HCV

Infekcia HCV patrí medzi najdôležitejšie príčiny chronických chorôb pečene, preto možno predpokladať, že každý pacient, ktorý má pokročilú chorobu pečene, bol a je opakovane vyšetrovaný na infekciu HCV. Základným vyšetrením je vyšetrenie protilátok anti-HCV v sére (ELISA II). V prípade pozitivity anti-HCV je indikovaná kvalitatívna PCR HCV RNA na potvrdenie chronickej infekcie HCV a pretrvávajúcej replikácie vírusu. To má v štádiách, keď je protivírusová liečba kontraindikovaná, jednak diferenciálno-diagnostický význam, jednak umožňuje odhadnúť rýchlosť a do istej miery aj závažnosť recidívy hepatitídy C po transplantácii pečene. Určenie genotypu naznačuje možnú očakávanú odpoveď na liečbu tejto recidivujúcej infekcie; výhodnejší je genotyp 2 a 3 oproti genotypom 1 a 4. Biopsia pečene umožní klasifikáciu hepatitídy z hľadiska aktivity zápalu a z hľadiska štádia fibrózy. Pracuje sa na možnostiach neinvazívneho posúdenia aktivity (krvný Actitest) a štádia (krvný Fibrotest a najmä ultrazvukový Fibroscan).

Diagnostika štádia hepatopatie

Najčastejšie sa používa prognostická klasifikácia podľa Childa a Turcotta (4) a najmä jej modifikácia podľa Puga a spol. (25). Novšie skóre MELD (Model for End-stage Liver Disease) sa v rozličných modifikáciách podľa jednotlivých krajín využíva pri určovaní poradia v zozname čakateľov na TP. U detí sa na tieto účely používa modifikované skóre PELD (21,30). Za *pokročilé štádium chronickej hepatitídy C* teda možno považovať chronickú hepatitídu C v štádiu cirhózy pečene, Child C, Pugh C, s vysokým skóre MELD.

Diagnostika závažných komplikácií

Portálna hypertenzia sa zisťuje pomocou ezofágogastroduodenoskopie (EGD) a pomocou duplexnej abdominálnej ultrasonografie. Veľkosť pažerákových varixov, znaky fragility, prítomnosť žalúdočných varixov, aj stupeň portálnej gastropatie majú prognostický význam a môžu znamenať kontraindikáciu protivírusovej liečby. Naopak, predstavujú indikáciu na lokálne ošetrenie (elastická ligácia, tkanivové lepidlo), na dekompresiu (transjugulárny portosystémový stent), na transplantáciu pečene.

Hypersplenizmus sa diagnostikuje sa na základe zistenia zväčšenej sleziny (fyzikálne vyšetrenie, abdominálna ultrasonografia) a vyšetrenia diferenciálneho krvného obrazu. Zisťuje sa trombocytopénia, leukopénia (predovšetkým neutropénia) a anémia s retikulocytózou.

Latentná *hepatálna encefalopatia* sa zisťuje pomocou testov rátania (prirátovanie a odrátovanie), spájania čísel, zostavovania obrazcov, podpisu. Asterixis je hlavným prejavom manifestnej encefalopatie. Encefalopatia sa posudzuje podľa kritérií West Haven (15).

Ascites sa vyšetruje klinicky a zobrazeniami. *Infekcia ascitu* sa diagnostikuje hematologickým vyšetrením ascitu s diferenciálnym obrazom leukocytov s počtom neutrofilov viac ako $250/\mu\text{l}$, u časti pacientov je pozitívna kultivácia ascitu a preukáže sa etiologický agens.

Hepatorenálny syndróm sa diagnostikuje po stanovení diagnózy cirhózy pečene s portálnou hypertenziou, ascitom (zvyčajne refraktérnym) a po vylúčení prerenálneho, renálneho a postrenálneho zlyhania obličiek. Kreatinínémia sa zvyčajne zdvojnásobí pri type I (s vysokou mortalitou) v priebehu niekoľkých dní až týždňa, pri type II (s kolísavým vývojom a lepšou prognózou) v priebehu niekoľkých týždňov. Hlavným kritériom je potom kreatinínémia viac ako $123 \mu\text{mol/l}$, alebo glomerulová filtrácia menej ako $0,66 \text{ ml/s}$. Vedľajšie kritériá sú: hyponátriémia pod 130 mmol/l , nátriuriéza menej ako 10 mmol/l , oligúria s diurézou menej ako 500 ml/24 h , osmolarita moču vyššia ako osmolarita séra. Ak sa podarí liečba hepatorenálneho syndrómu, rýchlo treba zvážiť možnosť transplantácie pečene (15,18,19,27).

Hepatocelulárny karcinóm sa spravidla diagnostikuje na základe stanovenej diagnózy infekcie HCV (pričom diagnózu cirhózy pečene viacerí autori prestávajú považovať za absolútne nevyhnutnú), výstupu koncentrácie alfa-fétoproteínu v krvnom sére na viac ako 200 ng/ml a na základe troch zobrazovacích vyšetrení, z ktorých najmenej dve potvrdia hypervaskularizovaný arterializovaný tumor: kontrastná ultrasonografia pečene (s rýchlym naplnením a rýchlym vyprázdnením ložiska), kontrastná CT angiografia (s rýchlou náplňou ložiska do 15 s a rýchlym vyprázdnením) a kontrastná MRI s gadoxetínom. V prípade, že nie sú splnené všetky kritériá, je indikovaná cielená biopsia pečene riadená USG alebo CT. Riziko rozšírenia nádoru biopsiou sa odhaduje na 2% (15,28).

Liečba

Protivírusová liečba

Kombinovaná protivírusová liečba je kontraindikovaná pri vysokom veku, ktorý sám obmedzuje prežívanie chorého, v pokročilých štádiách hepatopatie a pri komorbiditách, ako sa uvádzajú vyššie. Cieľ protivírusovej liečby u pacientov s cirhózou pečene čakajúcich na TP je trojaký: dosiahnutie trvalej vírusovej odpovede, prevencia recidívy hepatitídy C po TP a zastavenie progresie choroby. Protivírusová liečba pri kompenzovanej cirhóze pečene je indikovaná, avšak odpoveď na liečbu je horšia a nežiaduce účinky častejšie než pri chronickej hepatitíde bez cirhózy pečene (26). Liečba pacientov s cirhózou pečene a s anamnézou jej dekompenzácie, ktorí boli zaradení do transplantáčného pečeneového programu, viedla k trvalej vírusovej odpovedi v 22% a u týchto pacientov sa nevyskytla recidíva po TP. Pri genotype 3 sa v tejto štúdii dosiahla trvalá vírusová odpoveď až v 50% (8). Zistilo sa však, že zníženie dávky liekov kvôli nežiaducim účinkom alebo prerušenie liečby znamená stratu jej účinnosti. Preto sa v súčasnosti predtransplantačná protivírusová liečba infekcie HCV odporúča iba v rámci klinických štúdií, prípadne iba lekármi s veľkou skúsenosťou s touto liečbou (9). Problémy s protivírusovou liečbou pri dekompenzovanej cirhóze pečene vplývajú z cytopenií. Nateraz nie je dostatok skúseností s podávaním erytropoetínu či faktora stimulujúceho granulocyty (G-CSF) pri týchto stavoch. Spomedzi terapeutických postupov sa odporúča postup s pomaly narastajúcimi dávkami (Low-Accelerating Dose Regimen, LADR) (29). Ak sa pri chronickej hepatitíde C v nepokročilom štádiu zistí HCC, zvažuje sa indikácia na transplantáciu pečene. Transplantácia pečene sa indikuje podľa Milánskych kritérií (jediné ložisko s priemerom do 5 cm, alebo najviac 3 ložiská s najväčším ložiskom do 3 cm), alebo podľa voľnejších kritérií UCSF (University of California, San Francisco) (jediné ložisko s priemerom do 6,5 cm, alebo najviac 3 ložiská s najväčším ložiskom do 4,5 cm, pričom celkový priemer všetkých troch ložísk je do 8 cm). Podmienkou transplantácie je aj neprítomnosť makroskopickkej vaskulárnej invázie a neprítomnosť extrahepatálneho šírenia. Stav nepredstavuje kontraindikáciu protivírusovej liečby HCV, lebo tá zlepšuje vyhliadky po transplantácii pečene.

Transplantácia pečene

Transplantácia pečene (TP) je indikovaná v pokročilých štádiách cirhózy pečene spôsobenej infekciou HCV (Dann). V niektorých krajinách, ako je USA, je najčastejšou indikáciou na TP; predstavuje okolo 40% indikácií a počet pacientov bude v ďalšom decéni ešte narastať (2). Indikácia sa stanovuje na základe prognostických klasifikácií. Poradie v zozname čakaťelov transplantačného centra sa určuje podľa skóre MELD. Pri súčasnom HCC sa vo väčšine krajín ku skóre MELD prirátava 20 bodov, takže pacienti s HCC sa spravidla dostávajú na čelo zoznamu čakaťelov vo svojej krvnej skupine. Recidíva infekcie HCV v pečenešom transplantáte je pravidlom, ak sa nedosiahla trvalá vírusová odpoveď pred transplantáciou. Vysoká replikácia HCV pred transplantáciou pečene je prediktívnym faktorom rýchlej recidívy hepatitídy C po TP a rýchlej progresie fibrózy až po cirhózu transplantovanej pečene. Medzi ďalšie faktory progredujúcej fibrózy a cirhózy transplantovanej pečene patrí vysoký vek darcu, skorá a závažná recidíva hepatitídy C, liečba akútnej rejeckie bolusmi kortikosteroidu, podanie OKT3, genotyp 1b a 4, metabolický syndróm (2).

Liečba infekcie HCV po transplantácii pečene

Recidíva hepatitídy C po transplantácii pečene je pravidlom. Vývoj do cirhózy pečene je rýchlejší než bez transplantácie, u 20-30% pacientov s infekciou HCV po TP trvá iba päť rokov. Progresia choroby môže byť veľmi rýchla, sami sme histologicky potvrdili cirhózu po polroku od transplantácie pečene. Skorý vznik fibrózy pečene do 12 mesiacov od TP znamená zlú prognózu; 2,5 roka prežívajú iba dve tretiny pacientov oproti 100% pacientov po TP pre HCV bez skorej fibrózy. Medzi faktory rýchleho vzniku fibrózy súvisiace s TP nepatrí vek príjemcu sám osebe, ani skóre MELD, ani genotyp HCV, ani indukcia imunosupresie. Významným transplantačným rizikovým faktorom skorého vzniku fibrózy je trvanie chladovej ischémie darcovskej pečene dlhšie ako 4,5 hodiny (10). Čo sa týka veku, podľa veľkého nemeckého súboru 259 pacientov s HCV a TP, strata pečenešého štepu narastá progresívne s narastajúcim vekom darcu, od 5% (vek darcu pod 30 rokov) po 30% (vek darcu nad 65 rokov) (1). V americkej štúdii vek príjemcu nad 55 rokov a vek darcu nad 60 rokov znamenal trojročné prežívanie iba 31% oproti 76% u ostat-

ných pacientov s transplantáciou pre HCV (24). Stupeň steatózy darcu (nad 30% hepatocytov) nemá vplyv na recidívu infekcie HCV (13).

Recidíva hepatitídy C sa prejaví biochemicky, virologicky a preukáže sa histologicky. V biochemickom profile sa zjaví cytolytická porucha. Zriedkavejšie je hepatitída cholestatická, má osobitne ťažký priebeh, nedostatočnú odpoveď na protívirusovú liečbu a po jej vysadení speje dramaticky k deštrukcii tkaniva pečene. Virologické parametre sú pozitívne: PCR HCV RNA zachytí replikáciu vírusu, kvantitatívna PCR vysoké hodnoty. V histologickom obraze sa zachytí chronická alebo zmiešaná zápalová infiltrácia, znakom závažnosti z hľadiska progresie do cirhózy pečene je fibróza.

Recidíva hepatitídy C po transplantácii pečene si vyžaduje protívirusovú liečbu (12). Hoci niektorí autori používajú ako kritérium na začatie protívirusovej liečby histologické štádium F2 podľa METAVIR, zvyčajným postupom je nasadenie protívirusovej liečby hneď ako sa histologicky potvrdí hepatitída. Majú sa liečiť najmä pacienti, u ktorých sa preukáže skorý fibrogénny vývoj a je vysoké riziko rozvoja cirhózy pečene. Na liečbu sa používa dvojkombinácia peginterferónu s ribavirínom. Vo všeobecnosti je úsilie podávať ju v štandardnom dávkovaní. Nežiaduce účinky liečby po TP sú častejšie a kombinujú sa. Ribavirín spôsobuje hemolytickú anémiu, ktorá je najčastejším dôvodom na prerušenie liečby. Peginterferón alfa zasa vyvoláva leukopéniu, ktorej príčinou je aj užívanie mykofenolátu mofetilu (MMF) alebo v starších protokoloch azatioprinu. Vyskúšali sa dve stratégie liečby s nižšími dávkami: Začatie plnými dávkami a znižovanie dávok pri zlej tolerancii liečby, alebo začatie s menšími dávkami s postupným zvyšovaním pri dobrej tolerancii liečby.

Keďže po TP je častá porucha obličkových funkcií spojená s užívaním inhibítorov kalcineurínu (cyklosporín A, takrolimus), pri hemolytickej anémii spôsobenej ribavirínom, ktorá vzniká až v 50% prípadov, sa treba častejšie uchýliť k podávaniu erytropoetínu, prípadne k transfúzii erytrocytovej masy (14). Hodnota Hb by sa mala udržiavať nad 100 g/l. Závažná leukopénia spôsobená peginterferónom – spolu s MMF či azatioprinom – si môže vyžadovať podávanie G-CSF. Je možné znižovať dávku, prípadne aj vysadiť

MMF či azatioprin s cieľom vyhnúť sa ťažkej leukopénii alebo zmierniť ju, čím sa však terapeut ukrajuje o renoprotektívny a, ako sa ukazuje, aj o veľmi zaujímavý antifibrózny účinok MMF (23).

Odpoveď na protivírusovú liečbu sa zdá byť podobná ako v bežných liečebných postupoch u pacientov s hepatitídou C mimo transplantáčného programu. Faktory trvalej vírusovej odpovede sú: HCV genotyp „nie 1“ so 79% oproti 40% pri genotype 1, negatívna PCR HCV RNA v 12. týždni so 73% trvalej vírusovej odpovede oproti 7%, ak bola pozitívna. Vírusová nálož má tendenciu k horšej odpovedi (11). V retrospektívnej multicentrickej francúzskej štúdii so 46 pacientmi liečenými cyklosporínom A bola faktorom trvalej vírusovej odpovede aj neprítomnosť diabetes mellitus po TP (17). Prevláda úsilie minimalizovať imunosupresívnu liečbu, ale tak, aby sa vylúčila akútna rejekcia s potrebou ťažkej, hoci krátkodobej imunosupresie (bolus kortikoidu či OKT3). Krátkodobé aj dlhodobé prežívanie bolo lepšie a úmrtnosť na recidívu hepatitídy C bola nižšia u pacientov liečených iba takrolimom v malých dávkach oproti pacientom liečeným kombináciou takrolimu v malých dávkach s krátkou (trojmesačnou) liečbou kortikoidmi (Bona). Indukcia imunosupresie monoklonálnou protilátkou baziliximabom s minimalizáciou liečby kortikoidmi viedla k menšiemu percentu recidív hepatitídy C oproti historickým súborom (16). V najbližšom období sa budú skúmať protokoly imunosupresie po TP pre cirhózu HCV, v ktorých sirolimus nahradí inhibítory kalcineurínu.

Keďže progresia fibrózy zo štádia F2 alebo F3 (METAVIR) do štádia F4 po transplantácii pečene pre cirhózu HCV trvá asi rok a toto štádium sa často končí stratou štep a smrťou, treba vyvinúť všetko úsilie, aby sa jej zabránilo. Autori sa prikláňajú k názoru, ktoré obhajujú 48-týždňovú protivírusovú liečbu nezávisle od dosiahnutia trvalej vírusovej odpovede, ktorá je iba jedným, hoci najvýznamnejším spomedzi kritérií efektu liečby.

Retransplantácia pečene

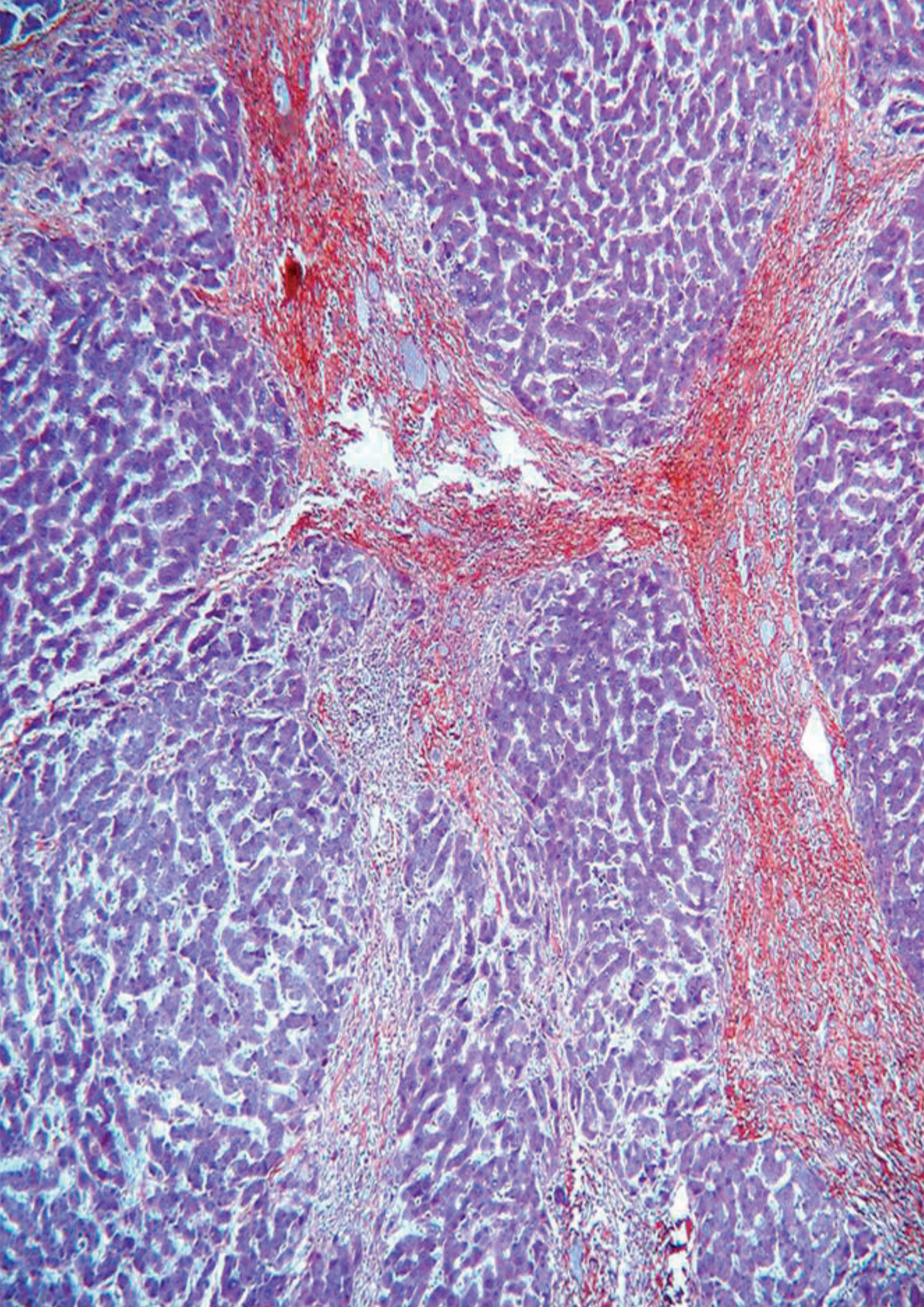
Pri recidíve hepatitídy C s rozvojom cirhózy prichádza do úvahy retransplantácia pečene. Prežívanie po re-TP pre infekciu HCV je podobné ako prežívanie po re-TP z iných indikácií. V indikácii nie je konsenzus. Niektoré centrá retransplantujú iba pri odhade „nízkeho rizika“, t. j. ak sa cirhóza pečene v transplantáte vyvinula po viac ako piatich rokoch a ak nie je renálna insuficiencia (22). Ak sa po retransplantácii pečene pre recidívu hepatitídy C docieli trvalá vírusová odpoveď, histologický obraz pečene sa stabilizuje. Otázka retransplantácie sa diskutuje najmä z hľadiska všeobecného nedostatku darcovských orgánov vo svete.

Liečba komorbidít

Súčasťou liečby pacientov s HCV v štádiu pokročilej cirhózy pečene je liečba ostatných chorôb a stavov, ktoré zhoršujú kvalitu života a prognózu. Konzumácia alkoholu sa racionálne vylučuje. V liečbe treba prihliadať na nežiaduce účinky liekov, ktoré môžu prehĺbiť existujúcu poruchu (napr. cytopéniu, retenciu dusíkových látok, vody a soli), podporiť rozmnožovanie vírusu (kortikoidy, imunosupresívna liečba, protinádorová chemoterapia) a tak zhoršiť priebeh cirhózy pečene. Liečba u polymorbídnych pacientov, aj tých s hepatitídou C, musí byť výsledkom rozhodnutia na základe konzílií a úvahy o prínose či stratách, ktoré môže spôsobiť.

Literatúra

1. Bahra M, Schmitz V, Kamphues C, Neuhaus R, Neuhaus P, Neumann UP. Donor age predicts recurrent disease in liver transplantation recipients with hepatitis C. *Liver Transpl* 2010;15:S241.
2. Berenguer M, Crippin J, Gish R, Bass N, Buström A, Netto G et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003;38:34-41.
3. Bonaccorsi-Riani E, Piette N, Kabmba B, Ciccarelli O, Roggen F, De Reick C, Rahier J, Sempoux C, Hassoun Z, Lerut J. HCV allograft recurrence and liver transplantation (LT): the role of minimal tacrolimus (TAC) based immunosuppression (MIS). *Liver Transpl* 2010;15:S132.
4. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension*. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64.
5. Danninger F. Transplantácia pečene. In: Šašinka M, Ed. *Vademecum medici*. Bratislava: Osveta 2003: 491-493.
6. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003;9:331-338.
7. Delgado-Borrego A, Jordan SH, Negre B, Healey D, Lin W, Kamegaya Y, Christofi M, Ludwig DA, Lok AS, Chung RT, HALT-C Trial Group. Reduction of insulin resistance with effective clearance of hepatitis C infection: results from the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:458-462.
8. Everson GT. Treatment of patients with hepatitis C on virus on waiting list. *Liver Transpl* 2003;9:S90-S94.
9. Everson GT. Should we treat patients with chronic hepatitis C on the waiting list? *J Hepatol* 2005;42:456-462.
10. Fayed SA, Munivenkatappa R, Barth RN, Ridge L, Macovei A, Philosophie B. Predictors of early hepatic fibrosis post liver transplantation in hepatitis C recipients. *Liver Transpl* 2010;15:S240.
11. Ghalib R, Levine C, Lammata P, Cheah J, Mubarak A, Mantary P, Weinstein J, Anthony T, Dominguez E, Mejia A, Cheng S. Factors predictive of SVR in patients treated with PEG-IFN and ribavirin for recurrent HCV after liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;15:S242.
12. Glasa J, Skladaný L, Holomán J. Liečba chronickej vírusovej hepatitídy C. Metodický list racionálnej farmakoterapie 2004;8(4-5):1-8.
13. Gopasetty MS, Taber D, Hughes M, Lin A, McGillicuddy J, Bratton C, Baliga P, Chavin K. Donor liver steatosis of > 30% has no impact on hepatitis C virus recurrence following liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;15:S130.
14. Guedes C, Pousa F, Roma J, Gonzales AC, Agolia L, Enne M, Martinho JM, Cariús L, Balbi E, Pacheco-Moreira L. Treatment for recurrent HCV infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;15:S131.
15. Hrušovský Š. *Praktická hepatológia*. Bratislava: Herba 2007:272 s.
16. Humar A, Crouteau S, Gruessner A, Kandaswamy R, Gruessner R, Payne W, Lake J. Steroid minimization in liver transplant recipients: impact on hepatitis C recurrence and post-transplant diabetes. *Clin Transpl* 2007;21:526-531.
17. Hurtova M., Fourti M, Medjahed N., Samuel D, Neau-Cransac M, Calmus Y, Pageau G, Lorho R, Vanlemmens C, Laurent A, Decaens T, Duvoux C. Early virological response and absence of diabetes are associated with sustained virological response to HCV treatment after liver transplantation in patients with cyclosporine A based immunosuppression. *Liver Transpl* 2010;15:S131.
18. Jarčuška P, Veseliny E, Beňa L. Hepatorenálny syndróm – patogenéza a diagnostika. *Lek Obz* 2007;56:10-13.
19. Jarčuška P, Veseliny E, Beňa L. Precipitujúce faktory hepatorenálneho syndrómu. *Lek Obz* 2007;56:14-18.
20. Jarčuška P, Janičko M, Zakuciiová M, Veseliny E, Radoňák J, Závacký P. Sekundárna baktériová peritonitída u pacientov s cirhózou pečene a ascitom. *Lek Obz* 2009;58:165-169.
21. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
22. Llado L, Castellote J, Figueras J. Is retransplantation an option for recurrent hepatitis C cirrhosis after liver transplantation? *J Hepatol* 2005;42:468-472.
23. Manzia TM, Toti L, Monaco A, Angelico R, Sforza D, Bellini I, Perrone L, Berlanda M, Tiszone G. Mycophenolate Mofetil improve the fibrosis course in HCV transplant recipients. *Liver Transpl* 2010;15:S243.
24. McHuge P, Jeon H, Johnston T, Ranjan D, Gedaly R. Combined donor and recipient age impacts survival in patients with hepatitis C undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;15:S241.
25. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:648-52.
26. Skladaný L, Lovrantová E. Hepatitída C – novinky v liečbe. *Via Pract* 2005;2:248-252.
27. Skladaný L, Kliment M. Liečba hepatorenálneho syndrómu. *Lek Obz* 2007;56:19-22.
28. Skladaný L, Adamcová-Selčanová S, Baláž J, Gatialová K, Pritzová E, Okapec S, Hampl F. Hepatocelulárny karcinóm: skúsenosti jedného centra. *Lek Obz* 2009;58:151-154.
29. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. AASLD practice guideline: diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:S1-S9.
30. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001;7:567-580.



TRENDY
V HEPATOLÓGII

ISSN 1337-9836