

ADEFOVIR DIPIVOXIL – DALŠÍ NADĚJE PRO NEMOCNÉ S CHRONICKOU HEPATITIDOU B

Editorial k článku Stránský J. Léčba chronické hepatitidy B adefovir dipivoxilem

Virová hepatitida B je jedním z nejzávažnějších zdravotnických problémů současnosti, a to především v rozvojových zemích světa. Odhadem se během svého života nakazí více než 2 miliardy osob virem hepatitidy B (HBV) a v současnosti je chronicky infikováno 350–400 milionů lidí. Celosvětově ročně umírá asi 50 tisíc lidí na fulminantní hepatitidu B a 0,5–1,0 milion lidí na dekompenzovanou jaterní cirhózu a hepatocelulární karcinom (1, 2, 3, 4, 5).

Pro léčbu chronické hepatitidy B jsou v mnoha zemích světa k dispozici tři preparáty – interferon alfa (IFN alfa), lamivudin a adefovir dipivoxil (HepseraTM, ilead Sciences, Inc.). V České republice není zatím adefovir dipivoxil komerčně dostupný. Předpokládá se, že se tomu tak stane od poloviny roku 2005.

Docent Stránský ve svém článku v tomto čísle Klinické farmakologie a farmacie líčí, jak složitá může být léčba chronické hepatitidy B. Jím prezentovaná pacientka absolvovala v letech 1989–2004 léčbu řadou preparátů, které se v dané době jeví jako optimální pro terapii chronické hepatitidy B.

Pohledu současných poznatků je jasné, že kombinace léků s imunosupresivním účinkem (prednison a azathioprin) mohla hepatitidu B spíše zhoršit než zlepšit, protože při imunosupresi se úroveň virové replikace zvyšuje.

Rovněž famcyklovir zklamal očekávání. Účinnost léčby tímto preparátem byla u nemocných s chronickou hepatitidou B velmi nízká, proto se v současnosti neuvažuje o použití famcykloviru při léčbě tohoto onemocnění. Jeho místo je v léčbě herpetických infekcí.

IFN alfa je účinný u řady nemocných s chronickou hepatitidou B, HBeAg pozitivní. K sérokonverzi HBeAg/anti-HBe dochází po 4–6 měsících léčby v 25–40 % případů. Sérokonverze po léčbě IFN-alfa je v drtivé většině případů trvalá a je provázena i úpravou histologického nálezu v játrech a normalizací sérové aktivity alaninaminotransferázy (AL_T). Naproti tomu kombinace IFN alfa a lamivudinu se neukázala účinnější než monoterapie jednotlivými preparáty. Referovaná pacientka byla léčena IFN alfa v monoterapii i v kombinaci s lamivudinem, přesto u ní nedošlo k sérokonverzi HBeAg/anti-HBe a pokles aktivity AL_T byl jen přechodný.

Proto bylo přistoupeno k léčbě lamivudinem. Tato léčba je prakticky u všech pacientů zpočátku účinná. Během několika měsíců dojde k vymizení HBV DNA ze séra (při použití hybridizačních metod) a normalizaci AL_T. Navíc je léčba výborně pacienty tolerována. Výsledky velkých randomizovaných klinických studií (4, 5, 6, 7, 8) ukázaly, že k sérokonverzi HBeAg/anti-HBe dochází po 12 měsících léčby u 16–18 % léčených, což bylo významně častěji než u neléčených kontrol (4–6 %). Při prodloužení doby léčby se pravděpodobnost sérokonverze významně zvyšovala – 17 % po jednom roce, 27 %, 40 %, 47 % a 50 % po 2, 3, 4 a 5 letech léčby (7, 9). Tento příznivý efekt léčby se však postupně oslabuje v důsledku narůstající pravděpodobnosti vzniku a selekce mutantů HBV (MD D mutanta), která je na lamivudin výrazně méně citlivá než původní „divoký typ“ viru. Vznik této mutace se laboratorně projeví opětovným vzestupem HBV DNA v séru v průběhu léčby lamivudinem. Pravděpodobnost vzniku uvedené mutanty se zvyšuje s délkou podávání lamivudinu. V multicentrické asijské studii (9) narůstalo riziko výskytu této mutanty ze 14 % po prvním roce léčby na 38 %, 49 %, 66 % a 69 % po 2, 3, 4 a 5 letech léčby. Doba léčby lamivudinem není zatím jednoznačně stanovena. V případě infekce virem, který tvoří HBeAg, by měla trvat do sérokonverze HBeAg/anti-HBe. Pro snížení nebezpečí vzniku virologického relapsu po skončení léčby je třeba, aby minimální doba léčby byla 12 měsíců a léčba pokračovala ještě 4–6 měsíců po dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe (1). U pacientky léčené docentem Stránským nedošlo v průběhu léčby lamivudinem k uvedené sérokonverzi, proto není překvapením, že se po skončení léčby obnovila pozitivita HBV DNA v séru a vzestup aktivity AL_T. Vznik relapsu po skončení léčby lamivudinem je bohužel velmi častý i u nemocných, u kterých během léčby sérokonverze HBeAg/anti-HBe nastane.

Výsledky klinické studie hodnotící úspěšnost léčby chronické hepatitidy B, HBeAg pozitivní, adefovir dipivoxilem jsou uvedeny v práci docenta Stránského. Co se však týče sérokonverze HBeAg/anti-HBe nejsou výsledky léčby adefovirem příliš přesvědčivé. Konkrétně byla sérokonverze zaznamenána

jen u 12 % léčených 10 mg adefoviru ($p=0,049$ proti placebo), u 14 % léčených 30 mg adefoviru ($p=0,01$ proti placebo) a 6 % léčených neúčinnou látkou (10). Adefovir dipivoxil je však účinný nejen při infekci divokým typem viru hepatitidy B, ale i mutantou HBV rezistentní na lamivudin. Proto se rozhodl docent Stránský léčit uvedenou pacientku, u které došlo během léčby lamivudinem ke vzniku MD D mutanty, adefovirem. Tento lék je v současnosti možné získat v České republice jen na základě mimořádného dovozu a je velmi drahý – denní dávka stojí zhruba jeden tisíc korun. Potřebná doba léčby adefovirem nebyla zatím ještě stanovena. Předpokládá se však uplatnění stejných principů jako při léčbě lamivudinem. Protože byla pacientka léčena jen 9 měsíců a během léčby nedošlo k sérokonverzi HBeAg/anti-HBe, dal se relaps virové hepatitidy B po skončení léčby očekávat.

Pokud se pokusíme nějakým způsobem srovnat všechny tři výše uvedené preparáty, musíme si všimnout jejich účinnosti co se týče virologické a histologické odpovědi, bezpečnosti léčby a tolerance ze strany pacienta. U pacientů dosud antivirově neléčených se nezdá být adefovir v ničem výhodnější než IFN alfa nebo lamivudin, alespoň při léčbě trvající jen 48 týdnů. Jiná situace může nastat, když budeme srovnávat efekt dlouhodobé léčby lamivudinem a adefovirem. Účinnost léčby lamivudinem je postupně oslabována vznikem rezistentních mutantů viru. Vzhledem k tomu, že účinnost adefoviru není snížena u mutantů HBV rezistentních na lamivudin je jasné, že u těchto nemocných je adefovir bez diskuze lékem první volby. Mutanty HBV rezistentní na adefovir vznikají mnohem později a méně často než mutanty rezistentní na lamivudin. Po dvou letech léčby adefovirem byly prokázány u 2 % léčených, po 3 letech u 4 % (11). Naštěstí tyto mutanty HBV si zachovávají citlivost na lamivudin i na nová nukleosidová analoga (emtricitabin, telbivudin, entecavir), která jsou v současnosti testována v rámci klinických studií (12).

Uvedená kazuistika i literární údaje ukazují, že léčba chronické hepatitidy B může být velmi zapeklitá a její účinnost není vysoká při použití žádného z dostupných prostředků.

Proto je potřeba vývoje nových účinnějších léků velmi naléhavá. Pravděpodobně již v roce 2005 bude možné použít k léčbě chronické hepatitidy B pegylovaný interferon alfa, který se již několik let používá při léčbě chronické hepatitidy C. Výsledky klinických studií prokázaly vyšší účinnost této depotní formy IFN alfa, která se podává jen jednou týdně, než konvenčního IFN alfa, který je třeba aplikovat třikrát týdně. Praktické použití dalších slibných preparátů, které procházejí různými fázemi klinických studií, je zatím mnohem vzdálenější. Nejbližší zavedení do praxe je pravděpodobně entecavir, který by mohl být zaveden do praxe již v roce 2006. Tím by se ještě více rozšířilo spektrum léků účinných proti HBV.

doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

Literatura

1. The EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, 13–14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus Statement (Short version). J Hepatol 2002; 38: 533–540.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 1733–1745.
3. Conjeevaram HS, Lok ASF. Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2003; 38(Suppl): S90–S103.
4. Lok ASF, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 – Summary of a workshop. Gastroenterology 2000; 120: 1828–1853.
5. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASLD Practice Guideline. Hepatology 2001; 34: 1225–1241.
6. Dienstag JL, Schiff ER, Wright T, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med 1999; 341: 1256–63.
7. Liaw F, Leung NW, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2000; 119: 172–180.
8. Tassopoulos NC, Polges R., Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Hepatology 1999; 29: 889–896.
9. Liaw F. Results of lamivudine in Asian trials. Proceedings of EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, Geneva, 2002.
10. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003; 348: 808–816.
11. Hadziyannis S., Tassopoulos N, Chang TT, et al. Three year study of adefovir dipivoxil (AD) demonstrates sustained efficacy in presumed precore mutant chronic hepatitis B (CHB) patients in a long-term safety and efficacy study (LTSES). J Hepatol 2004; 40: 17.
12. Westland CE, Chang H, Delaney WE, et al. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. Hepatology 2003; 38: 96–103.