

POKROKY V TERAPII CHRONICKÝCH VIROVÝCH HEPATITID B A C

Petr Urbánek

Interní klinika ÚVN a 1. LF UK, Praha

Ve vyspělých státech světa představují chronické virové hepatitidy nemalý zdravotní a finanční problém, protože dlouhodobé důsledky virových onemocnění jater (jaterní cirhóza a primární rakovina jater) zasahují populaci bez ohledu na socioekonomické postavení a terapie těchto onemocnění je finančně velmi náročná. Cestou vedoucí ke snížení nákladů na péči o nemocné s pokročilými fázemi onemocnění je na jedné straně prevence (především vakcinace a časná diagnostika) a na straně druhé včasná a správně vedená specifická protivirová terapie, která může zabránit rozvoji jaterní cirhózy a snížit riziko vzniku hepatocelulární karcinomu (HCC).

V posledních několika letech jsme svědky bouřlivého rozvoje možností terapie chronické virové hepatitidy B. V případech chronické hepatitidy C je potom jasná tendence dosáhnout vysoké individualizace podávané terapie podle několika výchozích charakteristik onemocnění před zahájením protivirové terapie.

Klíčová slova: virová hepatitida B, virová hepatitida C, interferon-alfa, lamivudin, adefovir, ribavirin.

ADVANCES IN THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

Chronic viral hepatitis B and C represent very well recognised financial and health problems in the developed countries. These viral infections and their consequences (liver cirrhosis and liver cancer) affect all social levels of population. Furthermore, health care in these cases may be very expensive.

Applying of both preventive measures (as universal vaccination and screening for viral hepatitis) and specific antiviral treatment are the only two ways how to decrease the costs of care for patients with advanced liver disease. On the individual basis the antiviral treatment may prevent progression of liver lesion to liver cirrhosis and to hepatocellular carcinoma.

In the recent years we are facing rapid improvement in the therapeutical options (new antiviral drugs) of chronic hepatitis B. In chronic hepatitis C there is a clear trend towards more individualised treatment regimens according to the baseline parameters in each case.

Key words: viral heaptitic B, viral hepatitis C, interferon-alpha, lamivudin, adefovir, ribavirin.

Klin Farmakol Farm 2008; 22(3): 105–109

CHRONICKÁ VIROVÁ HEPATITIDA B

Úvod

Pro terapii chronické hepatitidy B je v současné době platný doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně „Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B“, který byl vydán v roce 2007 (1).

Chronická hepatitida B je onemocnění značně nejednotné, které existuje z pohledu virologického i klinického v mnoha podobách, podskupinách. Tyto jednotlivé podskupiny vyžadují naprosto rozdílné přístupy diagnostické, ale i terapeutické.

Základní pojmy

Chronická hepatitida B – chronická infekce virem hepatitidy B (HBV)

HBV je v organismu přítomen po dobu delší než 6 měsíců (= pozitivita HBsAg po dobu delší než 6 měsíců)

HBsAg pozitivní varianta

Stav je charakterizován produkcí sekrečního antigenu (HBsAg), který je markerem replikace HBV v hostitelské jaterní tkáni. Stav je obvykle spojen s vysokou virémií (> 20 000 IU/ml).

HBsAg negativní varianta

Stav je charakterizován absencí HBsAg reaktivity i při replikaci viru v hostitelské jaterní tkáni. Příčinou jsou mutace v různých místech virové DNA (pre-core oblast, oblast bazálního promotoru core genu). Virémie může být vysoká (> 20 000 IU/ml), ale i nízká (2 000–20 000 IU/ml).

Neaktivní infekce HBV

Stav je charakterizován reaktivitou HBsAg, negativitou HBsAg a minimální úrovní replikace HBV (< 2 000 IU/ml, tzv. reziduální replikace viru).

Terapie chronické HBV infekce

Indikace léčby

Jednoznačnou a dobře definovanou indikací k léčbě je chronická HBV infekce. Protivirová léčba může být podána i u případů akutní HBV infekce, nicméně tato indikace patří do rukou zkušeného odborníka hepatologa či infekcionisty. Další podmínkou pro zahájení protivirové terapie je u chronické HBV infekce významná replikace viru:

- u HBsAg pozitivní varianty je hranice 20 000 IU/ml
- u HBsAg negativní varianty je hranice 2 000 IU/ml

Cíle protivirové léčby

Základním cílem léčby je dosažení pokud možno trvalé suprese virové replikace. Pokud se podaří tohoto cíle dosáhnout, je určitá pravděpodobnost, že bude dosaženo i dalších potenciálních cílů léčby tak, jak je ukazuje obrázek 1.

Terapeutické možnosti chronické HBV infekce

Terapeutické možnosti chronické HBV infekce ukazuje tabulka 1. Z pohledu trvání terapie bývají terapeutické možnosti děleny na:

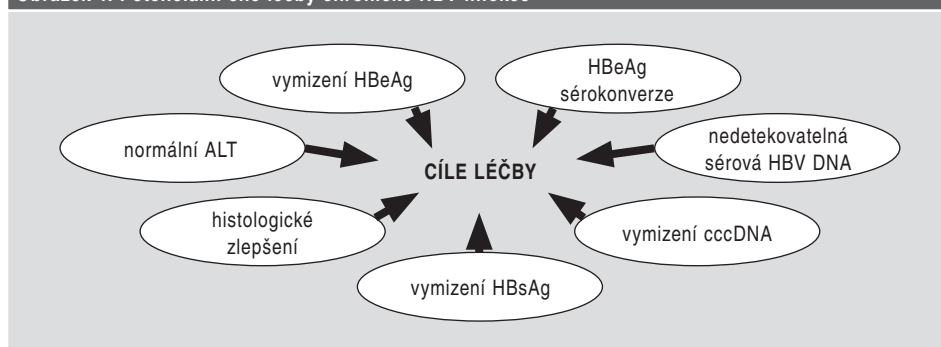
- a) časově definovanou léčbu** – sem se řadí interferon-alfa. I v indikaci chronické HBV infekce je jednoduše upřednostňován interferon pegylovaný.

Tabulka 1. Terapeutické možnosti chronické HBV infekce

Schválené	Neschválené	Ve fázi klinických studií
Interferon alfa-2b Lamivudin (LAM) Adefovir (ADV) Entecavir (ETV) Peginterferon alfa-2a Telbivudin* (TBV)	Emtricitabin* Tenofovir DF*	Fáze III Clevudin Fáze II Pradefovir Valtorcitabin Amdoxovir ANA 380 Racivir

*Schváleny pro HIV infekci.

Obrázek 1. Potenciální cíle léčby chronické HBV infekce



- **Fenotypová rezistence:** in vitro konfirmace, že vzniklá mutace snižuje citlivost viru (vzestup inhibičních koncentrací) na nukleos(t)idový analog, kterým je léčba vedena.

Srovnání četností vzniku rezistence při terapii jednotlivými virostatiky v závislosti na délce terapie ukazuje graf 1. Z grafu je patrné, že při terapii lamivudinem již ve 4. roce je přibližně 70 % všech léčených osob na terapii rezistentních. U ostatních virostatik jsou hodnoty významně nižší.

Nabízí se otázka, jak postupovat v případech vzniku rezistence. Doporučení pro tento moment se neustále vyvíjejí a mění v souvislosti se zaváděním nových virostatik do běžné praxe. Obecně můžeme uvažovat o tzv. switch postupech, kdy jedno virostatikum je zaměněno za jiné, nebo o tzv. add-on postupech, kdy naopak pokračujeme v léčbě prvním virostatikem a k němu doplníme virostatikum další. Ke změně postupu by mělo dojít již v okamžiku prvních známek vzniku rezistence.

Ze dvou dostupných preparátů pegylovaného interferonu (PEG-IFN) je v tuto chvíli k terapii HBV schválen pouze preparát PEG-IFN-alfa-2a (Pegasys, Hoffmann-LaRoche).

- b) časově neomezenou léčbu** – do této skupiny se řadí tzv. perorální virostatika – nukleosidová či nukleotidová analogy (v ČR jsou pro terapii HBV dostupné lamivudin, adefovir a entecavir).

Účinnost terapie chronické HBV infekce

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

Srovnání základních parametrů účinnosti u dvou základních variant chronické HBV infekce ukazují tabulka 2 a tabulka 3.

Postupem první volby by mělo být obecně podání pegylovaného interferonu-alfa, pokud nejsou u pacienta kontraindikace jeho podání. Výhodou podání interferonu je nutno spatřovat v tom, že se jedná o časově definovanou léčbu a v tom, že v důsledku jeho podání nedochází ke vzniku virových mutací, které vedou ke ztrátě účinnosti virostatik. Kombinace pegylovaného interferonu s některými virostatiky byla zkoušena, její výsledky však nejsou lepší než výsledky monoterapie pegylovaným interferonem.

Při selhání léčby interferonem, nebo při jeho kontraindikacích je indikována terapie perorálními virostatiky. Největší limitací jejich podání je vznik rezistence při jejich dlouhodobém podávání. Rezistence vzniká prakticky vždy, jednotlivé preparáty se liší četností a okamžikem vzniku.

Základní pojmy používané v souvislosti se vznikem rezistence při terapii virostatiky jsou:

- **Virologický breakthrough:** vzestup sérové HBV DNA o > 1 log10 nad limit detekce po dosažení virologické odpovědi při pokračující terapii.
- **Virový rebound fenomen:** vzestup sérové HBV DNA nad 20 000 IU/ml nebo nad vstupní hodnoty

po dosažení virologické odpovědi při pokračující terapii.

- **Biochemický breakthrough:** vzestup aktivity ALT nad horní hranici normy po dosažení normalizace při pokračující terapii.
- **Genotypová rezistence:** detekce mutací, o nichž je známo z in vitro studií, že způsobují rezistenci na nukleos(t)idový analog, kterým je léčba vedena.

Tabulka 2. Účinnost terapeutických možností u chronické HBV infekce, HBeAg pozitivní varianta

HBeAg-pozitivní varianta					
Lék	Délka léčby	HBeAg Sérokonverze po 1 roce léčby, %	HBV DNA Negativita po 1 roce léčby, %	Trvanlivost HBeAg sérokonverze, %	HBsAg ztráta
LAM	> 1 rok	17	40-44	50-80	<1
ADV	> 1 rok	12	21	91	0
ETV	> 1 rok	21	67	76	2
PegIFN	1 rok	27	25	~90	3
TBV	> 1 rok	23	60	-80	0

*Lamivudin: hybridizace; adefovir, entecavir a peginterferon: PCR.

°24 týdnů po terapii.

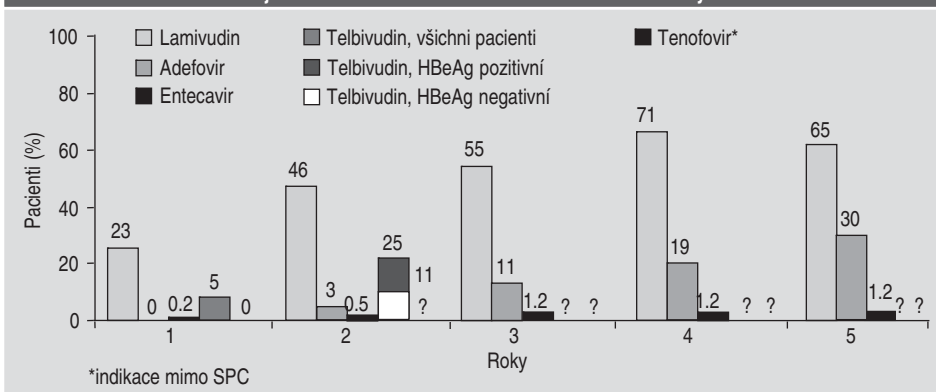
Tabulka 3. Účinnost terapeutických možností u chronické HBV infekce, HBeAg negativní varianta

HBeAg-negativní varianta			
Lék	Délka léčby	HBV DNA Negativita po 1 roce léčby, %	Trvání HBV DNA negativity po skončení léčby, %
LAM	Neurčitá	60-70	<10
ADV	Neurčitá	51	~5
ETV	Neurčitá	90	NA
PegIFN	1 rok	63	19
TBV	Neurčitá	88	NA

*Lamivudin: hybridizace; adefovir, entecavir a peginterferon: PCR.

°24 týdnů po terapii.

Graf 1. Vznik rezistence na jednotlivá virostatika v závislosti na délce léčby



*indikace mimo SPC

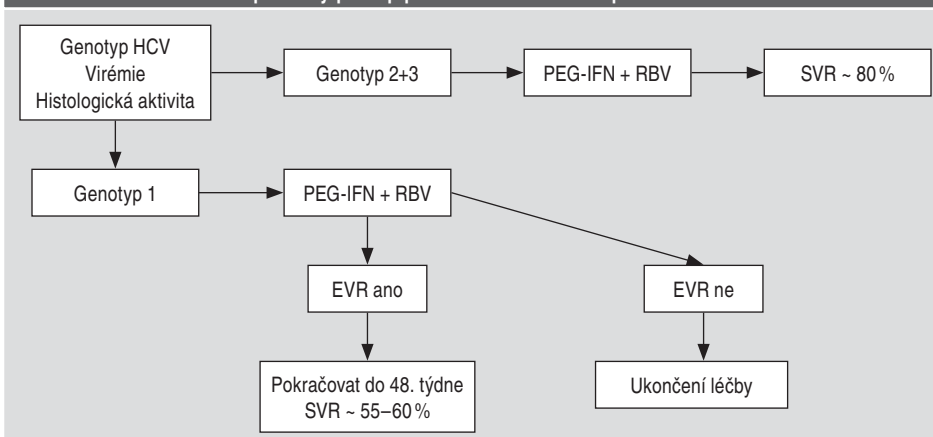
V současné době jsou v ČR dostupná 3 virostatika – lamivudin, adefovir a nově od počátku června 2008 i entecavir. Adefovir a entecavir jsou schváleny jako preparáty druhé volby, tj. jejich užití je indikováno až při vzniku rezistence na lamivudin. Na základě klinických studií s podáním adefoviru a entecaviru pacientům s lamivudin-rezistencí je indikován postup add-on v případě adefoviru. V případě volby entecaviru je na místě léčbu lamivudinem ukončit, tj. switch postup.

Entecavir je spolu s tenofovirem (v ČR není pro léčbu chronické HBV dosud schválen) řazen mezi preparáty s vysokou genetickou bariérou pro vznik rezistence. Tyto preparáty by měly být upřednostňovány v případech, kdy je očekávána velmi dlouhá doba léčby a u pacientů s pokročilou jaterní lézí (jaterní cirhózou, zejm. v případě dekompenzované cirhózy), kdy vznik rezistence je krajně nežádoucí.

CHRONICKÁ VIROVÁ HEPATITIDA C

Během posledních několika let byla publikována řada klinických studií, které demonstrují rozdílný přístup k problematice terapie chronické HCV infekce ve srovnání s obdobím zcela nedávným. Celá 90. léta 20. století i počátek století nového byl ve znamení hledání nějakého prediktivního faktoru či faktorů, které by umožnily s vysokou pravděpodobností předpovědět efekt protivirové léčby chronické HCV infekce ještě před zahájením léčby. Poslední dobou ale nastal jednoznačný příklon k názoru, že nejpřesnější predikci umožňuje sledování a hodnocení virologické odpovědi (poklesu virémie) v prvních fázích po zahájení protivirové léčby. Zdá se, že první týdny terapie velmi přesně umožňují jednak předpovědět efekt léčby a jednak mohou vést k racionální modifikaci použitého

Obrázek 2. Standardní terapeutický postup pro dosud neléčeného pacienta s chronickou HCV infekcí



schématu. Racionální modifikace léčebného postupu, jinak řečeno větší individualizace léčby, je současným trendem v léčbě chronické HCV infekce.

Problematicke individualizace terapie bude věnována první část článku. Druhá se potom bude věnovat problematice nově vyvíjených preparátů, které mohou nalézt místo v terapii chronické HCV infekce v blízké budoucnosti.

Individualizace protivirové terapie

Obrázek 2 ukazuje standardní terapeutický postup tak, jak je uveden v guidelineech České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství (2). V těchto doporučeních z roku 2008 jsou už zapracovány určité změny umožňující zvážit v indikovaných případech právě výraznější individualizaci terapie.

Zkrácení terapie

Počátkem roku 2006 Zeuzem et al. (3) ukázal, že pacienti s genotypem HCV 1 mající nízkou viré-

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

Autoři léčili 235 pacientů s genotypem 1 (nikoliv pouze 1b), kteří měli virémii $\leq 600\,000$ IU/ml (real time PCR) kombinací PEG-IFN alfa-2b 1,5 μ g/kg s.c. 1x týdně s ribavirinem (RBV) 800–1 400 mg p.o. denně podle tělesné hmotnosti po dobu 24 týdnů. Obrázek 3 ukazuje zastoupení setrvalé virologické odpovědi (SVR, negativní virémie za 24 týdnů po léčbě, což je kritérium vyléčení infekce) po 24týdenní léčbě ve vztahu k okamžiku, kdy byla poprvé negativní sérová HCV RNA. Je patrné, že při srovnání 24- a 48týdenní léčby není v případě delší léčby u skupiny pacientů s virémií $\leq 600\,000$ IU/ml žádný statisticky významný rozdíl – tj. půlroční terapie je pro tuto podskupinu nemocných zcela dostačující.

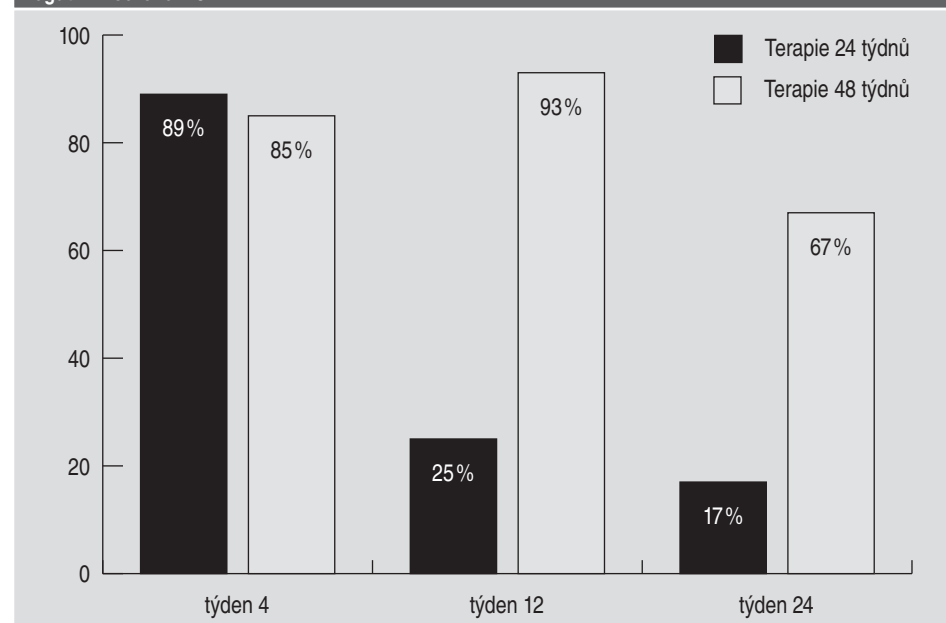
Tyto výsledky jsou v souladu s dalšími prospektivními studiemi, v rámci které byla protivirová léčba individualizována podle typu virologické odpovědi v časných fázích léčby (5). Velmi podobných výsledků bylo dosaženo ve studiích s kombinací ribavirinu a PEG-IFN-alfa-2a. Jensen et al. (6) analyzovali faktory asociované s SVR u pacientů infikovaných genotypem 1 HCV. Ukázalo se, že rychlé virologické odpovědi (RVR, negativní sérová HCV RNA ve 4. týdnu léčby) dosáhlo 24 % pacientů s genotypem HCV 1. Poté 89 % těchto pacientů dosáhlo SVR při celkové délce terapie 24 týdnů, zastoupení SVR nebylo při roční terapii navýšeno.

Data jsou obdobná pro kombinaci obou pegylovaných interferonů s ribavirinem.

Prodloužení terapie

Další nová strategie používající kombinovanou terapii PEG-IFN + RBV je založena na práci Drusana et al. (7). Tito autoři vyvinuli matematický model, který predikoval, že pacienti infikovaní genotypem HCV 1 vyžadují souvislou periodu negativní sérové HCV RNA

Obrázek 3. SVR (%) u pacientů léčených kombinací PEG-IFN alfa-2b a RBV podle okamžiku první negativní sérové HCV RNA



po dobu delší než 32 týdnů, aby dosáhli SVR s vyšší, nežli 80% pravděpodobností. Standardně doporučených 48 týdnů terapie tedy může být pro určitou skupinu pacientů dobou příliš krátkou.

První studií publikovanou na téma prodloužení terapie byla práce španělských autorů publikovaná v roce 2006 (8). Souhrnné výsledky ukazuje obrázek 4 (EOTR = odpověď na konci terapie, SVR = setrvalá virologická odpověď). Je vidět, že mezi pacienty s pozitivní sérovou HCV RNA ve 4. týdnu (tj. mezi těmi, kteří nedosáhli RVR), dochází při prodloužení terapie ze 48 týdnů na 72 k určitému navýšení SVR (28 % vs. 44 %).

Prodloužení terapie ze 48 týdnů na 72 má tedy největší přínos pro skupinu pacientů označovanou jako „slow responders“, tj. osoby které jsou ve 12. týdnu HCV RNA pozitivní a ve 24. týdnu HCV RNA negativní. Pro posouzení indikace k prodloužení léčby se z dostupných výsledků jeví jako nejvýhodnější 12. týden terapie.

Nové preparáty

Nově vyvíjené preparáty můžeme schematicky rozdělit na tři podskupiny:

- modifikované interferony alfa
- méně toxická analoga ribavirinu, inhibitory inosinmonofosfát dehydrogenázy (IMPDH)
- inhibitory nestrukturálních proteinů HCV

Modifikované interferony alfa

Do této skupiny patří reálně pouze tzv. albumin interferon alfa-2b (albinterferon alfa-2b). Jedná se o jedinou bílkovinnou molekulu připravenou rekombinantní technologií po fúzi genu pro lidský albumin a lidský interferon alfa-2b. Výsledná molekula tak kombinuje účinky interferonu alfa s dlouhým biologickým poločasem albuminu. Zveřejněné výsledky studie fáze 2b (Zeuzem, EASL 2007), na níž se podílelo i několik center v ČR, můžeme shrnout takto:

- kombinace albumin interferonu alfa-2b a ribavirinu je ve smyslu dosažení rychlé a časně virologické odpovědi (RVR a EVR) v obou srovnávaných dávkách (1 200 a 900 µg) podávaných v intervalu 2 týdnů stejně účinná jako dosavadní standardní terapie
- léčba je dobře tolerována a kvalita života se jeví jako vyšší především pro lepší psychologický profil (SF-36) a příjemnější dávkování ve srovnání s kontrolní terapií.

Analoga ribavirinu a inhibitory IMPDH

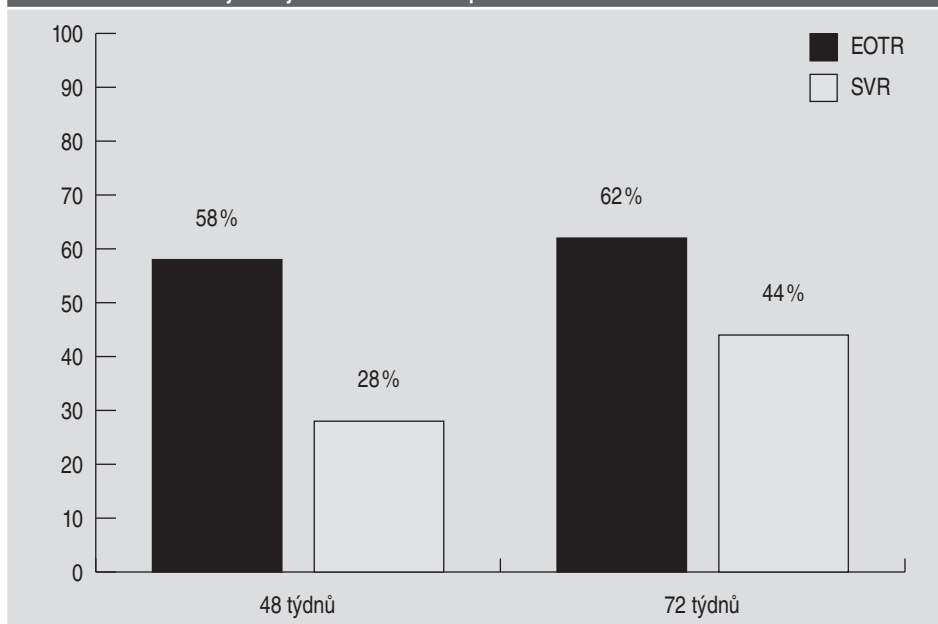
Viramidin

Viramidin je jedním z preparátů, který byl vyvinut na základě snah o snížení výskytu nežádoucích

Tabulka 4. Přehled nových látek s potenciálním protiviřivým účinkem

Cílová molekula	Látka	Fáze vývoje
Polymeráza (nukleosidová analoga)	MK – 0608 (Merck)	Preklinický
	PSI – 6130 (Pharmasset/Roche)	Fáze I
	R 1626 (Roche)	Fáze II
	Valopicitabin (NM 283, Idenix)	Fáze II
Polymeráza (Non-nukleosidy)	A – 837093 (Abbott)	preklinický
	HCV – 796 (ViroPharma/Wyeth)	Fáze II
Proteáza	ITMN – 191 (Intermune/Roche)	Fáze I
	Telaprevir – VX 950 (Vertex/J&J)	Fáze II
	SCH 503034 (boceprevir, Schering-Plough)	Fáze II

Obrázek 4. Souhrnné výsledky studie Sanchéz-Tapias et al. z roku 2006



účinků (NÚ) ribavirinu, především šlo o snahy minimalizovat doprovodnou hemolytickou anemii. Viramidin je „prodrug“ ribavirinu (karboxamid ribavirinu), který je aktivován až na úrovni jaterní buňky. Na rozdíl od ribavirinu neproniká do erytrocytu a není v něm kumulován.

Viramidin v dávce 600 mg 2x denně byl zkoušen v kombinaci s pegylovaným interferonem alfa-2b 1,5 µg/kg jednou týdně po dobu 24–48 týdnů. Kontrolní skupina byla léčena standardní kombinací PEG-IFN alfa-2b 1,5 µg/kg jednou týdně a ribavirinem v obvyklém dávkování. Do studie byli zahrnuti pacienti se standardně definovanou chronickou HCV infekcí. Podařilo se skutečně prokázat statisticky významně nižší výskyt viramidinasociované anémie (9). Viramidin nicméně nenalezl širšího uplatnění, protože měl minimální protiviřivý efekt.

Taribavirin

Taribavirin je dalším analogem ribavirinu. V dubnu 2007 byly zveřejněny první výsledky studie VISER 2 (Marcelin, EASL 2007), která srovnávala kombinace taribavirinu a ribavirinu s PEG-IFN alfa. Bylo prokázáno, že u kombinace s taribavirinem vzniká anémie méně často nežli při užití ribavirinu (6 % vs. 22 %, p < 0,0001).

V kombinaci s taribavirinem však bylo dosaženo významně méně často SVR nežli ve standardní kombinaci s ribavirinem (27 % vs. 44 % pro HCV genotyp 1). Vyšší účinnosti taribavirinu je dosažováno pouze při vysokých dávkách (> 15 mg/kg), kdy se opět objevuje hemolýza vedoucí k anémii.

Merimepodib (VX-497)

Jedná se o vysoce selektivní inhibitor IMPDH, který je dostupný v orální formě. V buněčných kulturách má silnější protiviřivý účinek než ribavirin u HSV1, RSV a viru parainfluenzy-3. Nedávno byly dokončeny studie fáze 1, začala studie fáze 2a u pacientů neúspěšně léčených kombinací PEG-IFN + RBV. Průběžná analýza s velmi nadějnými výsledky byla odeslána v tomto roce k tisku (J. McHutchison). Zdá se, že by merimepodib mohl u HCV vykazovat protiviřivý efekt obdobný jako ribavirin, ale s významně nižším množstvím NÚ (včetně anémie).

Inhibitory nestrukturálních proteinů HCV

Do této skupiny virostatik patří dnes celá řada nejrůznějších nukleosidových analogů, ale i látek ze skupiny tzv. non-nukleosidů. Jejich společnou vlastností je, že způsobují inhibici nestrukturálních

proteinů – enzymů podílejících se na replikačním cyklu HCV. Jedná se zejména o inhibitory virové helikázy, RNA polymerázy a virových proteáz. V současné době je velmi obtížné odhadnout, který z inhibitorů představuje největší naději pro budoucnost. Většinou jsou tato virostatika známa pouze pod kódovým označením, jejich molekuly zatím nebyly pojmenovány. Jejich přehled uvádí tabulka 4. Stručně se zmíníme o několika preparátech.

Inhibitory proteáz

Skupina inhibitorů proteáz má dvě potenciální nevýhody z pohledu užití v terapii HCV infekce: jejich účinek může být rozdílný u různých genotypů HCV, navíc byla prokázána rychle se vyvíjející rezistence.

Boceprevir (SCH 503034)

Jedná se o inhibitor virové proteázy vyvinutý firmou Schering Plough. Zcela nedávno bylo oznámeno zahájení studií fáze II s tímto preparátem v kombinaci s PEG-IFN alfa-2b u pacientů s genotypem HCV 1 nereagujících na předchozí protiviropovou terapii. Dosavadní analýzy studií fází I pro dávky 100 mg, 200 mg a 400 mg 3x denně ukazují na velmi dobrý protiviropový efekt preparátu. Lék je dostupný v perorální formě a jeho NÚ ve studiích fáze I byly srovnatelné s placebem.

Telaprevir (VX-950)

Telaprevir je vysoce selektivní reverzibilní inhibitor virové NS3/4A proteázy. Telaprevir byl zkoušen v kombinaci v rámci studií fáze I u pacientů s chronickou HCV infekcí vyvolanou genotypem 1 (10). Léčba byla vedena po dobu 2 týdnů. Na základě publikované analýzy lze konstatovat, že kombinace PEG-IFN a VX-950 vede k největší supresi virémie (medián poklesu je po 14 dnech 5.5 log IU/ml). Ve skupině léčené kombinací nebyl pozorován opětovný vzestup virémie po skončení léčby (během 14 dnů nedošlo k negativizaci, ale pouze k poklesu výchozí virémie). Nebyly pozorovány žádné závažné NÚ ve spojení s podáním telapreviru. Tyto nadějné výsledky vedly k tomu, že byla již spuštěna klinická studie fáze 2 s telaprevirem.

Inhibitory HCV RNA polymerázy

Látky z této skupiny mohou být děleny na nukleosidová analoga a na látky non-nukleosidové povahy. Non-nukleosidová analoga mají pravděpodobně stejné nevýhody jako inhibitory proteáz, naopak nukleosidová analoga jsou pravděpodobně účinná u všech genotypů HCV a vznik rezistence je opožděný.

Valopicitabin

Valopicitabin je první známý inhibitor HCV polymerázy ze skupiny nukleosidových analogů. Ve studiích fází I-IIa valopicitabin vykázal velmi dobrou anti-HCV aktivitu, ať už v monoterapii či v kombinaci s pegylovaným interferonem alfa. Z NÚ se při podání vyskytly záživací obtíže (nauzea, zvracení, přechodný průjem). Při monoterapii s valopicitabinem se vyskytla nežádoucí anémie. Uspořádání studie fáze IIb je poměrně komplikované, publikovaná studie měla 5 větví, ve kterých se lišily dávky valopicitabinu i jeho sekvence podávání ve vztahu k pegylovanému IFN (11). Poněkud jednodušeji interpretovatelné výsledky byly publikovány v dubnu 2007 (12). Monoterapie valopicitabinem nemá výraznější protiviropový účinek než kombinace PEG-IFN + RBV. Výsledky studie kombinace valopicitabin + PEG-IFN + ribavirin nebyly dosud publikovány.

Inhibitor NS4A

Produktem NS4A genu HCV je fosfoprotein, jehož funkce nebyla dosud zcela objasněna. Syntetický antagonist označovaný jako ACH-806 vykazuje v prvních fázích klinického zkoušení výrazný inhibiční efekt již během prvních dnů podávání.

Shrnutí a závěr

V oblasti terapie chronické HBV infekce jsme v současné době svědky mohutného rozvoje poznatků na poli virostatické rezistence. V posledních letech

se celkem dobře podařilo definovat základní kritéria určující, kdy je výhodnější časově definovaná terapie (monoterapie PEG-IFN) a kdy naopak je třeba volit časově neomezenou léčbu perorálními virostatiky. Problematika vzniku rezistencí a obrana proti tomuto fenomenu jsou velmi dobrým příkladem situace, kdy je třeba mít dostupné všechny významné a vyzkoušené preparáty k běžnému užití.

Na poli chronické HCV infekce lze v brzké době očekávat jednoznačné doporučení ve smyslu zkrácení roční terapie na půlroční pro pacienty s nízkou virémií genotypu HCV 1, kteří dosáhnou negativní sérové HCV RNA ve 4. týdnu standardní kombinované terapie PEG-IFN alfa-2b + RBV. Naopak doporučení prodloužit terapii na 72 týdnů je očekáváno pro pacienty s pomalou odpovědí – HCV RNA pozitivní ve 12. týdnu a negativní ve 24. týdnu léčby.

Tato cesta individualizace stávající standardní terapie se jeví jako cesta k dalšímu zvýšení účinnosti a efektivnosti terapie chronické HCV infekce. Zavedení nových preparátů ze skupiny modifikovaných interferonů (albinterferon-alfa-2b) či ze skupiny virostatik (inhibitory HCV RNA polymerázy, proteázy či helikázy) do běžné praxe se neočekává ještě po dobu nejméně 5–10 let.

doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc.

Interní klinika ÚVN a 1. LF UK, Praha

U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 4

e-mail: petr.urbanek@uvn.cz

Literatura

1. Husa P, Plíšek S, Šperl J, et al. Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Doporučený postup ČHS a SIL ČLS JEP. Vnitř Lék 2005; 10: 1131–1137.
2. Urbánek P, Husa P, Galský J, Šperl J, Kumpel P, Němeček V, Plíšek S, Volfová M. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Časopis lékařů českých 2008; 147 (5): příloha: I–XII.
3. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. J Hepatol 2006; 44: 97–103.
4. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. PEG-interferon alfa-2b in combination with ribavirin compared to interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. Lancet 2001; 358: p 958–965.
5. Zeuzem S, Pawlotsky J-M, Lukasiewicz E, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2005; 43: 250–257.
6. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kD)/ribavirin therapy. Hepatology 2006; 43 (5): 954–960.
7. Drusano GL, Preston SL. A 48-week duration of therapy with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin may be too short to maximize long-term response among patients infected with genotype-1 hepatitis C virus. J Infect Dis 2004; 189: 964–970.
8. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, et al. Peginterferon-alfa-2a 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.
9. Benhamou Y, Pockros P, Rodriguez-Torres M, et al. The safety and efficacy of virmidine plus pegIFN alfa-2b versus ribavirin plus pegIFN alfa-2b in therapy-naïve patients infected with HCV: phase 3 results (VISER1) Abstract 751, 41st Annual Meeting of European Association for the Study of the Liver, duben 2006.
10. Reesink HW, Forestier N, Weegink CJ, et al. Initial results of a 14-day study of the hepatitis C virus inhibitor VX-950, in combination with peginterferon-alfa-2a. Abstract 737, 41st Annual Meeting of European Association for the Study of the Liver, duben 2006.
11. Dieterich D, Lawitz E, Nguyen T, et al. Early clearance of HCV RNA with valopicitabine (NM 283) plus peginterferon in treatment-naïve patients with HCV-1 infection: first results from a phase IIb trial. Abstract 736, 41st Annual Meeting of European Association for the Study of the Liver, duben 2006.
12. Pottage JC, et al. Short term antiviral activity and safety of ACH-806 (GS-9132), an NS4A antagonist, in HCV genotype 1 infected individuals. Abstract 783, 42nd Annual Meeting of European Association for the Study of the Liver, duben 2007.