

Bezinterferonová léčba hepatitidy C

prof. MUDr. Petr Husa, CSc., MUDr. Petr Husa ml.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, Brno

Léčba chronické hepatitidy C kombinací přímo působících perorálních virostatik (Directly Acting Antivirals – DAA) má vysokou účinnost (až 100 %), minimum kontraindikací a mimořádně příznivý bezpečnostní profil. Pozornost je nutné věnovat především lékovým interakcím, které jsou však dobře zdokumentované a uspokojujivě řešitelné i v běžné klinické praxi. Současné možnosti bezinterferonové léčby představují kombinace sofosbuviru s jinými DAA nebo s ribavirinem a kombinace paritaprevir potenceovaný ritonavirem + ombitasvir ± dasabuvir. V některých zemích světa je již dostupná i fixní kombinace elbasviru s grazoprevirem.

Klíčová slova: chronická hepatitida C, sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir, paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir.

Possibilities of IFN-free therapy of hepatitis C

Chronic hepatitis C therapy using Directly Acting Antivirals (DAA) has high efficacy (till 100%), minimum contra-indications and extraordinarily favorable safety profile. Primarily, it is necessary to pay attention to drug-drug interactions. However they are well documented and successfully resolvable already in general clinical practice. Current possibilities of interferon-free therapy represent combinations of sofosbuvir with other DAA or with ribavirin and combination of paritaprevir boosted by ritonavir + ombitasvir ± dasabuvir. Fixed combination of elbasvir and grazoprevir is already available in some countries of the world.

Key words: chronic hepatitis C, sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir, paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir.

Úvod

Virus hepatitidy C (HCV) představuje celosvětově jednu z hlavních příčin jaterních onemocnění. Důsledky chronické infekce HCV jsou velmi variabilní – od minimálních histologických změn po pokročilou fibrózu, cirhózu nebo hepatocelulární karcinom (HCC). Odhadem dosahuje celosvětová prevalence chronické infekce HCV 3%, to znamená asi 160 milionů chronicky infikovaných osob.

Léčba chronické hepatitidy C prodělává v posledních pěti letech zcela mimořádné změny. Do praxe se postupně zavádějí přímo působící antivirotika (DAA, Directly Acting Antivirals), která se podávají především v bezinterferonových (interferon-free) režimech, nebo dokonce v bezribavirinových (ribavirin-free) režimech. Tyto režimy eliminují závažné nežádoucí účinky pegylovaného interferonu (PEG-IFN) alfa a ribavirinu (RBV), nemají prakticky kontraindikace a jejich účinnost se blíží 100%.

Bezinterferonová léčba je jedinou možností léčby u pacientů s chronickou hepatitidou C, u kterých nelze podat PEG-IFN vzhledem k jeho kontraindikacím. Z mnoha kontraindikací jsou v klinické praxi nejčastěji zaznamenány: pokročilý jaterní proces – jaterní cirhóza (zejména stadium Child-Pugh B a C), psychiatrická onemocnění (zejména deprese, schizofrenie), epilepsie, autoimunitní onemocnění (nejčastěji štítné žlázy), závažná kardiovaskulární onemocnění, hematologické choroby, zejména spojené s anémií, leukopenií nebo trombocytopenií. Ve všech uvedených případech by léčba s PEG-IFN vedla s velkou pravděpodobností buď k dekompenzaci cirhózy, nebo výraznému zhoršení doprovodných onemocnění. Významné zlepšení účinnosti léčby nepřineslo přidání proteázových inhibitorů 1. generace, bocepreviru nebo telapreviru, do trojkombinace s PEG-IFN a RBV. Navíc tím výrazně narostl výskyt nežádoucích účinků,

a to často velmi závažných (anémie, vyrážka, anorektální syndrom a mnoho dalších).

Výrazné změny v možnostech léčby chronické hepatitidy C vedou k rychlým inovacím doporučených postupů. Evropská asociace pro studium jater (EASL, European Association for the Study of the Liver) vydala doporučení léčby hepatitidy C v dubnu 2014 (1) a během jednoho roku došlo k takovému vývoji léčebných možností, že v rámci 50. výročního zasedání EASL ve Vídni v dubnu 2015 byla představena doporučení nová (2). Nejnovější verze doporučeného postupu EASL byla oficiálně představena v září 2016 na speciální konferenci EASL New perspectives in hepatitis C virus infection – the roadmap for cure, konané v Paříži (3). Americká asociace pro studium jater (AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases) přestala svá doporučení vydávat v tištěné formě a zpřístupnila je pouze online na webových stránkách, kde



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Petr Husa, CSc., phusa@med.muni.cz
Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Interní Med. 2016; 18(5): 226–230
Článek přijat redakcí: 24. 8. 2016
Článek přijat k publikaci: 28. 9. 2016

jsou plynule doplňována o výsledky nových klinických hodnocení. Při každém stažení tohoto doporučeného postupu se k textu automaticky přiřadí datum, ve kterém daná verze platila a byla uživatelem získána (4).

Podle posledních evropských i amerických doporučení je jedinou možností léčby hepatitidy C bezinterferonová terapie. Podle tuzemských doporučení platných v říjnu 2016 je zatím možné léčit i kombinací sofosbuviru nebo simepreviru s PEG-IFN a RBV (3, 5).

Zavedením bezinterferonové léčby do klinické praxe se úspěšnost a bezpečnost léčby chronické hepatitidy C výrazně zlepšila, proto je hlavním úkolem současnosti identifikovat v populaci osoby dlouhodobě bezpříznakově infikované HCV, aby u nich byla infekce eradikována dříve, než dojde k progresi do jaterní cirhózy, dekompenzaci cirhózy a vývoji HCC. Vzhledem ke skutečnosti, že vakcínu proti HCV se stále nedaří vyrobit, má účinná léčba hepatitidy C význam i pro snížení nebezpečí šíření infekce v populaci, a to zejména rizikové (viz níže).

Cíle léčby chronické hepatitidy C

Primárním cílem léčby je eradikace infekce HCV, což je spojeno s prevencí vzniku hepatálních a extrahepatálních komplikací infekce HCV, včetně zánětlivě-nekrotického jaterního procesu, fibrózy, cirhózy, dekompenzace cirhózy, závažných extrahepatálních manifestací a smrti. Kritériem úspěšnosti bezinterferonové léčby hepatitidy C je HCV RNA nedetekovatelná (≤ 15 IU/ml) 12 týdnů po ukončení celkové doby léčby – setrvalá virologická odpověď (sustained virologic response) SVR12. U pacientů s pokročilou fibrózou (F3 dle klasifikace METAVIR) a cirhózou (F4 dle klasifikace METAVIR) musí probíhat doživotní pravidelný screening HCC, a to i přes dosažení SVR. V případě dekompenzované cirhózy snižuje dosažení SVR pravděpodobnost nutnosti podstoupení transplantace jater, zda má vliv na střednědobé a dlouhodobé přežívání pacientů, není známo (3).

Vyšetření před zahájením léčby

Před léčbou chronické infekce HCV by měly být systematicky hledány jiné možné příčiny jaterního onemocnění a faktory, které by mohly ovlivnit přirozený průběh, progresi jaterního onemocnění a účinek antivirové léčby. Nutné je posouzení závažnosti a pokročilosti jaterní-

ho poškození, s výjimkou pacientů s klinicky jasnou cirhózou, protože terapeutické doporučení pro pacienty bez cirhózy a s cirhózou se různí. Až do vydání doporučení EASL z roku 2015 byla jaterní biopsie uváděna jako zlatý standard pro posouzení aktivity a pokročilosti jaterního zánětu. Podle tohoto doporučení se stupeň fibrózy iniciálně posuzuje neinvazivními metodami, především tranzientní nebo sonografickou elastografií, eventuálně analýzou panelu biomarkerů fibrózy v séru. Jaterní biopsie je rezervována pro případy, kde výsledek neinvazivních metod není jasný nebo je možná i jiná etiologie jaterního onemocnění. Samozřejmostí musí být určení vstupní výše viremie – s citlivostí ≤ 15 IU/ml, genotypu HCV a subtypů 1a a 1b.

Kdo by měl být léčen?

O léčbě by mělo být uvažováno u všech kompenzovaných i dekompenzovaných, naivních i dříve léčených pacientů s infekcí HCV, kteří s léčbou souhlasí a nemají kontraindikace léčby. Zvláštní naléhavost léčby je u pacientů se signifikantní fibrózou – stupeň fibrózy F2 a F3 nebo jaterní cirhózou – F4 dle klasifikace METAVIR, a to včetně dekompenzovaných cirhotiků. Prioritní je léčba u nemocných s klinicky signifikantními extrahepatálními projevy infekce HCV (např. se symptomatickou vaskulitidou spojenou se smíšenou kryoglobulinémií, imunokomplexovou nefropatií a B-buněčným non-Hodgkinským lymfomem), s rekurencí infekce HCV po transplantaci jater, pacientů s rizikem rychlé progresi jaterní choroby v důsledku komorbidit (po transplantaci jiných orgánů než jater, kostní dřeně, diabetiků). Přednostně by měly být léčeny i osoby se zvýšeným rizikem přenosu infekce HCV, včetně aktivních injekčních uživatelů drog (IUD), homosexuálních mužů (MSM) s rizikovými sexuálními praktikami, žen, které plánují těhotenství, hemodialyzovaných osob a vězňů. Po úspěšné léčbě je nutné poučit IUD a MSM o možnosti reinfekce HCV, pokud budou pokračovat v rizikových aktivitách. Pacienti s dekompenzovanou cirhózou, zařazení na čekací listinu před transplantací jater, s MELD skóre $\geq 18-20$, by měli být nejdříve transplantováni a až potom antivirově léčeni. Pokud je však pravděpodobné, že budou čekat na transplantaci jater více než 6 měsíců, měli by být léčeni již před transplantací.

Léčba není indikována při limitované délce života způsobené komorbiditami, které nejsou jaterního původu (3).

Extrahepatální projevy infekce HCV

Chronická infekce virem hepatitidy C (HCV) je spojena s řadou extrahepatálních nemocí a symptomů, z nichž nejčastější je smíšená kryoglobulinémie (SK). Souvislost s infekcí HCV je považována za prokázanou i u membranoproliferativní glomerulonefritidy, leukocytoklastické vaskulitidy, lymfoproliferativních onemocnění (zejména B-buněčného lymfomu), Sjögrenova a sicca syndromu, lichen planus, porfyria cutanea tarda a diabetes mellitus. Velmi pravděpodobný je i vztah chronické infekce HCV k onemocněním štítné žlázy, artralgiím, jinak nevysvětlitelné únavě a autoimunitní hepatitidě. Pacienti s extrahepatálními projevy infekce HCV patří mezi osoby, které by měly být antivirově léčeny co nejdříve. Eradikace infekce HCV redukuje symptomy a mortalitu závažných extrahepatálních manifestací, včetně kryoglobulinémiické vaskulitidy, která postihuje 10–15% pacientů infikovaných HCV. Pacienti s non-Hodgkinským lymfomem a dalšími lymfoproliferativními nemocemi dosahují kompletní nebo parciální odpovědi po úspěšné léčbě infekce HCV až v 75% případů. To výrazně snižuje mortalitu na tyto závažné choroby. Pacienti, kteří dosáhnou SVR, mají navíc významně zlepšenou kvalitu života, včetně fyzické, emocionální a sociální složky zdraví (3, 4).

Možnosti bezinterferonové léčby

Současné možnosti bezinterferonové léčby představují kombinace sofosbuviru s jinými DAA nebo s RBV, kombinace paritaprevir potencionovaný ritonavirem + ombitasvir \pm dasabuvir a kombinace elbasviru s grazoprevirem (3, 4). V České republice nejsou ještě komerčně dostupné kombinace sofosbuviru s velpatasvirem a elbasviru s grazoprevirem (říjen 2016).

Pozornost je při bezinterferonové léčbě nutné věnovat především lékovým interakcím, které jsou však dobře zdokumentované a uspokojivě řešitelné i v běžné klinické praxi. Podrobný přehled známých lékových interakcí všech léků schválených pro léčbu hepatitidy B a C lze nalézt na webových stránkách University of Liverpool (www.hep-druginteractions.org) (6). Zde je uveden velmi podrobný seznam nejčastěji používa-

ných léků a jejich interakcí s antivirovými léky. Okamžité uveřejnění nově známých poznatků je pravidlem. V současnosti jde o nenahraditelnou pomůcku pro lékaře zabývajícího se léčbou chronických hepatitid B a C.

Kombinace sofosbuviru s jinými virostatiky nebo ribavirinem

Sofosbuvir (SOF) je nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy HCV, který *in vitro* vykazuje aktivitu vůči všem genotypům HCV. Ledipasvir (LDV) působí jako inhibitor komplexu NS5A. Blokuje dvě fáze virového replikačního cyklu, a sice syntézu RNA, ale také kompletaci virionu a pravděpodobně i proces jeho uvolnění z hepatocytu. Ledipasvir a sofosbuvir ve fixní jednotabletové kombinaci má široké pole uplatnění v léčbě pacientů infikovaných genotypy 1, 4, 5 nebo 6. Kombinovaná tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru a 90 mg ledipasviru (7). Sofosbuvir v kombinaci s ribavirinem (RBV), který nemá přímý antivirový efekt, lze použít u infekce genotypy 2 a 3, ale účinnost této kombinace se v současnosti považuje za suboptimální (3, 4, 8). Kombinace SOF se simeprevirem (SMV), proteázovým inhibitorem 2. generace, je účinná proti

genotypu 4 (u genotypu 1 se považuje nyní za suboptimální) a kombinace SOF a daclatasviru (DCV), inhibitoru NS5A, má účinnost proti všem genotypům HCV (3, 4). Od července 2016 je v Evropské unii schválena i fixní kombinace SOF (400 mg) s velpatasvirem (VEP – 100 mg), což je inhibitor NS5A druhé vlny 1. generace s pangentypovou účinností a vyšší bariérou pro vznik rezistence (9).

Paritaprevir/ritonavir, ombitasvir a dasabuvir

Tato léčebná kombinace obsahuje v jedné tabletě (lék Viekirax) paritaprevir (inhibitor NS3/4A proteázy) v dávce 75 mg, potencovaný 50 mg ritonaviru, a ombitasvir (inhibitor NS5A) v dávce 12,5 mg. Doporučenou dávku představují 2 tablety jednou denně s jídlem. Ve druhé tabletě (lék Exviera) je dasabuvir, nukleosidový inhibitor NS5B polymerázy, v dávce 250 mg. Podává se dvakrát denně 1 tableta. Tato kombinace léčiv, která se pro zjednodušení označuje jako 3D režim, blokuje všechny dosud známé úrovně replikace HCV. Ritonavir nepůsobí proti HCV, ovlivňuje farmakokinetiku a umožňuje podávání paritapreviru v nižší dávce a pouze jed-

nou denně. Tato kombinace je určena pro léčbu pacientů infikovaných genotypem 1, v případě infekce genotypem 4 se používá pouze paritaprevir + ombitasvir, tedy bez dasabuviru (10–19).

Elbasvir s grazoprevirem

Jedná se o novou vysoce účinnou fixní kombinaci inhibitoru NS5A druhé vlny 1. generace elbasviru (EBR – 50 mg) s proteázovým inhibitorem 2. generace grazoprevirem (GZR – 100 mg). Tato kombinace je určena pro léčbu pacientů infikovaných genotypy 1 nebo 4 (20).

Závěr

Bezinterferonová léčba představuje zcela zásadní změnu terapeutických možností chronické hepatitidy C. Po více než 20 letech mizí nutnost použití interferonu alfa se všemi jeho nežádoucími účinky, kontraindikacemi i nutností injekční aplikace. Za absolutní minimum účinnosti se u bezinterferonové léčby bere dosažení SVR v 90 % případů. Většinou je však tohoto cíle dosaženo u 95 a více procent léčených, v některých podskupinách pacientů je úspěšnost léčby 100%, a to již po 12 týdnech léčby a s minimem nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol*, 2014; 61: p. 73–95.
2. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol*, 2015; 63: p. 199–236.
3. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. Summary. Dostupné na: www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf. Staženo 30.9.2016.
4. AASLD recommendation for testing, managing, and treating hepatitis C. Dostupné na www.hcvguidelines.org. Staženo 15.8.2016.
5. Urbánek P, Husa P, Šperl J, et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). *Klin mikrobiol inf lek* 2015; 21(3): 83–98.
6. University of Liverpool. Drug interactions charts. Dostupné na www.hep-druginteractions.com.
7. HARVONI. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf. Staženo 15.8.2016.
8. SOVALDI. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na:

- http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf. Staženo 15.8.2016.
9. EPLUSA. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf. Staženo 15.8.2016.
10. VIEKIRAX. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf. Staženo 15.8.2016.
11. EXVIERA. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf. Staženo 15.8.2016.
12. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*, 2014; 370: p. 1594–1603.
13. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*, 2014; 370: p. 1983–1992.
14. Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-

- 450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology*, 2014; 60: p. 1136A.
15. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*, 2014; 370: p. 1604–1614.
16. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*, 2014; 147: p. 359–365.
17. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*, 2014; 370: p. 1973–1982.
18. Pol S, Reddy KR, Baykal T, et al. Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results. *Hepatology*, 2014; 60: p. 1129A.
19. Urbánek P, Exviera, Viekirax. *Gastroent Hepatol*, 2015; 69: p. 75–80.
20. ZEPATIER. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf. Staženo 15.8.2016.