

Léčba pacientů infikovaných virem hepatitidy C genotypu 2

Petr Husa, Petr Husa jr

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Úvod: Infekce virem hepatitidy C (HCV) je celosvětově jednou z hlavních příčin chronického onemocnění jater. **Cíl:** Retrospektivně zhodnotit výsledky léčby pacientů s infekcí HCV genotypu 2 na Klinice infekčních chorob LF MU a FN Brno během uplynulých 15 let. **Pacienti a metodika:** V průběhu 15 let bylo na naší klinice léčeno 15 pacientů (9 mužů, 6 žen, průměrný věk $54,73 \pm 13,83$ roku, medián 54 let) chronicky infikovaných HCV genotypu 2. Jedná se o největší soubor pacientů s touto diagnózou léčených v České republice. Zastoupení jednotlivých subtypů genotypu 2 HCV bylo následující: 1krát subtyp 2a, 2krát subtypy 2a/2c, 5krát subtyp 2b, ve zbylých 7 případech byl stanoven jen genotyp 2 bez možnosti určit subtyp. **Výsledky:** V letech 2002–2015 bylo 9 pacientů léčeno kombinací peginterferonu α -2a (180 μ g 1krát týdně podkožně) a ribavirinu (800 mg denně) po dobu 24 týdnů, setrvalé virologické odpovědi (SVR) dosáhlo 6 z nich, tedy 67 %. Ve 2 případech došlo po skončení léčby k relapsu, v jednom případě byl zaznamenán breakthrough fenomén. V letech 2015–2016 bylo 7 pacientů léčeno kombinací sofosbuviru (400 mg) a ribavirinu (1 000 nebo 1 200 mg denně podle hmotnosti) – 6krát se jednalo o první léčbu infekce HCV, 1krát o léčbu po breakthrough fenoménu vzniklého při předchozí léčbě. Všechny 7 pacientů dosáhlo SVR (100 %). **Závěr:** Léčba infekce HCV genotypu 2 zatím nepředstavuje závažný terapeutický problém. V řadě rozvinutých zemí světa v posledních letech přibývá pacientů obtížně léčitelných, zejména cirhotiků. Léčebné možnosti se však rychle rozvíjejí.

Klíčová slova: chronická hepatitida C – genotyp 2 – pegylovaný interferon (IFN) – ribavirin – sofosbuvir

Treatment of HCV genotype 2 infection

Summary

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease worldwide. **Aims:** Retrospectively evaluate the results of therapy of patients with genotype 2 HCV treated during last 15 years at the Department of Infectious Diseases University Hospital Brno and Faculty of Medicine Masaryk University Brno, Czech Republic. **Patients and methods:** 15 patients (9 men, 6 women, mean age 54.73 ± 13.83 years, median 54 years) with chronic genotype 2 infection were treated at in our department during last 15 years. It is the biggest group of patients with this diagnosis treated in the Czech Republic. Proportion of genotype 2 subtypes was following: 1 times subtype 2a, 2 times subtype 2a/2c, 5 times subtype 2b, in the rest 7 cases only genotype 2 was determined without possibility to determinate subtype. **Results:** 9 patients were treated with the combination of peginterferon α -2a (180 μ g once weekly subcutaneously) and ribavirin (1 000 or 1 200 mg daily according to the weight) for 24 weeks in the years 2002–2015, sustained virological response (SVR) achieved 6 of them (67 %). Two relapses and one breakthrough were recorded. 7 patients were treated with combination of sofosbuvir (400 mg daily) and ribavirin (1 000 or 1 200 mg daily according to the weight) for 12 weeks in the years 2015–2016 – 6 of them were treatment naïve, one after breakthrough in previous therapy. All of these 7 patients achieved SVR (100 %). **Conclusions:** Genotype 2 therapy still not represents serious therapeutic problem. The number of difficultly treatable patients is gradually increasing in many well-developed countries during last several years. However the therapeutic possibilities are quickly developing.

Key words: chronic hepatitis C – genotype 2 – pegylated interferon – ribavirin – sofosbuvir

Úvod

Infekce virem hepatitidy C (HCV) je celosvětově jednou z hlavních příčin chronického onemocnění jater. Dlouhodobý efekt infekce HCV je velmi variabilní, kolísá od minimálních histologických změn až po extenzivní fi-

brózu a cirhózu s/bez hepatocelulárního karcinomu (HCC). Odhaduje se, že na světě žije okolo 180 milionů osob s chronickou infekcí HCV, ale většina z nich o této infekci neví. Péče o pacienty infikované HCV se za posledních 20 let významně zlepšila díky lepšímu poro-

zumění patofyziologii onemocnění, zdokonalení diagnostiky, terapeutických a preventivních možností.

Primárním cílem léčby chronické hepatitidy C je vyléčení infekce, tedy dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) definované jako nedetekovatelná nukleová kyselina viru (HCV RNA) v periferní krvi 12 nebo 24 týdnů po skončení antivirové léčby. Dosažení SVR je obecně spojeno s normalizací aktivity alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), ústupem nebo úplným vymizením jaterních nekroticko-zánětlivých změn a fibrózy. Pacienti s pokročilou jaterní fibrózou (F3 dle klasifikace METAVIR) nebo jaterní cirhózou (F4) zůstávají i po dosažení SVR v riziku vzniku závažných jaterních komplikací, i když fibróza většinou regreduje a nebezpečí vzniku jaterního selhání a portální hypertenze je sníženo. Podle výsledků recentních klinických studií je u úspěšně léčených osob riziko vzniku HCC signifikantně redukováno oproti neléčeným pacientům a pacientům, kteří nedosáhli SVR, ale není zcela eliminováno. Chronická infekce HCV je spojena s výskytem celé řady extrahepatálních manifestací (zejména se smíšenou kryoglobulinémií, řadou ledvinových chorob, non-hodgkinským B buněčným lymfomem). Antivirová léčba s velkou pravděpodobností zlepší nejen jaterní onemocnění a sníží riziko progresu choroby do jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu, ale u významné části alespoň přechodně sníží intenzitu projevů základní choroby [1].

Infekce HCV genotypu 2

Virus HCV je geneticky mimořádně polymorfní. Vyskytuje se v 6 základních genotypech (podle některých autorů je genotypů 7), označovaných číslicemi 1–6, resp. 7, a více než 50 subtypech, které se označují malými písmeny [2]. Jednotlivé genotypy HCV se navzájem liší v 31–33 % nukleotidových sekvencí, subtypy v 20–29 % sekvencí [3]. Celosvětově, ale i v České republice je zatím nejrozšířenější subtyp 1b. Proporcionální zastoupení infekce subtypy 1a a 3a však rychle narůstá [4]. Infekce genotypem 2, většinou se jedná o subtypy 2a a 2c, je v celosvětovém i tuzemském měřítku minoritní, historicky se popisuje zvýšený výskyt infekce genotypem 2 ve Středozeří [5].

Každý pacient s chronickou infekcí HCV je infikován směsí geneticky rozdílných, ale blíže příbuzných virionů o různé velikosti – anglický termín je *quasispecies*. Jejich proporcionální zastoupení závisí na jejich replikační kapacitě (anglicky *fitness*). Populace HCV je v dynamické rovnováze – každá změna životního prostředí viru však vede k poruše rovnováhy v distribuci virových quasispecies. Tyto virové částice se navzájem liší polymorfizmem v zastoupení aminokyselin, který je podmíněn vznikem mutací během replikačního cyklu. Následně selekční tlak vede k převaze mutant, které jsou replikačně zdatné.

Výše uvedený polymorfizmus je přítomen již v majoritní (divoké) populaci viru, léčba antivirovými léky potencuje selekci virových variant se sníženou senzitivitou k podávaným lékům. Úplná inhibice divokých variant viru, citlivých na přímo působící antivirotika (Direct-Acting-Antivirals – DAA), vytváří prostor pro rezistentní kmeny, aby rychle

zaujaly jejich místo. Pokud dojde k sekundární (kompenzatorní) substituci aminokyselin, buď přirozeně existujícími, nebo vzniklými mutacemi během replikace rezistentní mutanty viru, může se tím zvýšit replikační aktivita (*fitness*) rezistentního viru a jeho zastoupení ve virové populaci rychle převládne. To se projeví buď jako návrat positivity HCV RNA v plazmě během antivirové léčby (*breakthrough*), nebo jako relaps virové infekce po skončení léčby.

Substituce aminokyselin, které podmiňují vznik rezistence, se označují jako *resistance-associated substitutions* (RAS), tedy substituce spojené s rezistencí. Virové varianty, které obsahují tyto RAS, a proto mají sníženou citlivost vůči DAA, se označují jako *resistant variants* (rezistentní varianty) [6].

Léčba pacientů infikovaných HCV genotypu 2

Infekce genotypy 2 a 3 se vždy považovala za snadněji léčitelnou než infekce jinými genotypy HCV. V éře pegylovaného interferonu (PEG-IFN) a ribavirinu (RBV) se při infekci genotypy 2 a 3 doporučovala nižší denní dávka RBV (800 mg), než tomu bylo u infekcí genotypy 1 a 4–6 (15 mg/kg) – v praxi to bylo většinou 1 000 nebo 1 200 mg denně. V případě přítomnosti nepříznivých vstupních parametrů (inzulinová rezistence, metabolický syndrom, závažná fibróza nebo cirhóza jaterní, vyšší věk) však byla určena dávka RBV 15 mg/kg/den. Délka léčby nemocných infikovaných genotypy 2 nebo 3 byla 24 týdnů s možností zkrácení na 16 týdnů, pokud byla nízká vstupní virémie a bylo dosaženo rychlé virologické odpovědi (RVR), tedy negativity HCV RNA v plazmě po 4 týdnech léčby. Léčba se neměla zkracovat v případě pokročilé fibrózy nebo jaterní cirhózy nebo přítomnosti komorbidit, které snižovaly pravděpodobnost dosažení SVR (inzulinová rezistence, metabolický syndrom, výrazná jaterní steatóza). Naproti tomu délka léčby infekce genotypy 1, 4–6 byla 48 týdnů, s možností zkrácení na 24 týdnů při nízké vstupní virémii a dosažení RVR [5].

Proteázové inhibitory 1. generace (boceprevir a telaprevir) byly prvními představiteli přímo působících virostatik DAA. Do praxe byly zavedeny v roce 2011 a Doporučený postup Evropské asociace pro studium jater (EASL) z roku 2013 doporučuje jejich kombinaci s PEG-IFN a RBV u naprosté většiny pacientů infikovaných genotypem 1. Pro nemocné infikované genotypy 2–6 se situace nezměnila, jiná léčba než dvojkombinace PEG-IFN a RBV nebyla možná [4].

V doporučeném postupu EASL z roku 2014 se objevují další 3 DAA (sofosbuvir – SOF, daklatasvir – DCV a simeprevir – SIM) a poprvé dochází k výrazné diverzifikaci terapeutických doporučení podle různých genotypů HCV. Pacienti infikovaní genotypem 2 by měli být léčeni kombinací SOF (400 mg denně) + RBV (1 000 nebo 1 200 mg denně podle hmotnosti) po dobu 12 týdnů. Jedná se tedy o první bezinterferonový režim určený pro nemocné infikované genotypem 2 [7].

Kombinace SOF + RBV (12 týdnů) je součástí i evropských doporučení z roku 2015. Je však patrné, že se už nejedná o optimální režim, protože u pacientů s jaterní

cirhózou se doporučuje prodloužení podávání této dvojkombinace na 16 nebo 20 týdnů. Objevují se i další dvě možnosti léčby genotypu 2 – SOF (400 mg) + PEG-IFN + RBV a SOF + DCV (60 mg), v obou případech po dobu 12 týdnů, a to pro cirhotiky a pacienty v minulosti neúspěšně léčené [8].

Nejnovější doporučený postup EASL byl vydán 22. 9. 2016 a obsahuje již pouze bezinterferonové metody léčby infekce HCV. Pro léčbu osob infikovaných genotypem 2 stanovuje fixní kombinaci SOF (400 mg) + velpatasviru (VEP – 100 mg) v 1 tabletě podávané 1krát denně nebo kombinaci SOF (400 mg) a DCV (60 mg), a to v obou případech pro pacienty dosud neléčené i neúspěšně léčené v minulosti, bez jaterní cirhózy i cirhotiky [1].

Pacienti a metodika

Retrospektivně byla zhodnocena data od pacientů léčených na Klinice infekčních chorob LF MU a FN Brno v letech 2002–2016. V průběhu 15 let bylo léčeno 15 pacientů chronicky infikovaných HCV genotypu 2. Podle dostupných informací se jedná o největší soubor pacientů s touto diagnózou léčených v České republice.

Z uvedených 15 pacientů bylo 9 mužů a 6 žen, průměrný věk v době zahájení léčby byl $54,73 \pm 13,83$ roku, medián 54 let. Zastoupení jednotlivých subtypů genotypu 2 HCV bylo následující: 1krát subtyp 2a, 2krát subtypy 2a/2c, 5krát subtyp 2b, ve zbylých 7 případech byl stanoven jen genotyp 2 bez možnosti určit subtyp. Z hlediska pravděpodobného přenosu infekce HCV bylo nejčastější darování plazmy (6 pacientů) – v roce 1973 byla na transfuzním oddělení v Brně epidemie hepatitidy

v té době nejasného původu, po více než 20 letech byla prokázána u několika dárců plazmy chronická hepatitida C, infekce genotypem 2, který je v České republice vzácný. Další 4 pacienti ze souboru dostali krevní transfuze před rokem 1992 (začátek testování krevních dárců v České republice), jeden je hemofilik (ročník narození 1971), který dostal v dětství množství antivirové neošetřených antihemofilických globulinů, jedna bývalá zdravotní sestra, která pracovala na chirurgii, jedna pacientka po transplantaci ledviny, která selhala a následně byla hemodialyzovaná. Poslední 2 pacienti se infikovali velmi pravděpodobně při sdílení injekčního instrumentaria při intravenózní aplikaci drog – žena ročník 1980 užívala drogy ve Velké Británii, muž, ročník 1990, je ve výkonu trestu a je bohatě tetován. Pokročilost jaterního procesu byla stanovena metodou sonografické elastografie (Shear Wave Elastography) u 6 pacientů – 3krát F0 (absence fibrózy), 1krát F3 (pokročilá, přemostující fibróza), 2krát F4 (jaterní cirhóza) – byla použita klasifikace stupně fibrózy METAVIR. U zbylých 9 pacientů není pokročilost jaterního procesu známa, především pro odmítnutí či kontraindikaci jaterní biopsie před zavedením neinvazivních metod do klinické praxe.

Výsledky

Pacienti byli léčeni 2 různými terapeutickými způsoby, které odrážejí vývoj léčebných doporučení a lokálních možností pro nemocné infikované HCV genotypu 2. Výsledky jsou uvedeny v tab.

Kombinaci PEG-IFN (peginterferon α -2a 180 μ g 1krát týdně podkožně) a RBV (1 000 nebo 1 200 mg denně

Tab. Výsledky léčby pacientů infikovaných HCV genotypu 2

pacient	pohlaví	věk v době léčby	období léčby	užívané léčivo	délka léčby	výsledek léčby
1.	žena	64	2002–2003	PEG-IFN + RBV	24 týdnů	SVR
2.	muž	54	2003	PEG-IFN + RBV	24 týdnů	SVR
3.	muž	53	2003	PEG-IFN + RBV	24 týdnů	SVR
4.	muž	67	2006	PEG-IFN + RBV	24 týdnů	SVR
5.	muž	38	2009–2010	PEG-IFN + RBV	24 týdnů	SVR
6.	žena	47	2009–2010 2011–2012	PEG-IFN + RBV PEG-IFN + RBV	24 týdnů 24 týdnů	relaps SVR
7.	žena	34	2014	PEG-IFN + RBV	24 týdnů	SVR
8.	muž	26	2014	PEG-IFN + RBV	24 týdnů	relaps
9.	žena	48	2014–2015 2015–2016	PEG-IFN + RBV SOF + RBV	24 týdnů 12 týdnů	breakthrough SVR
10.	žena	54	2015	SOF + RBV	12 týdnů	SVR
11.	muž	69	2016	SOF + RBV	12 týdnů	SVR
12.	muž	69	2016	SOF + RBV	12 týdnů	SVR
13.	muž	67	2016	SOF + RBV	12 týdnů	SVR
14.	žena	64	2016	SOF + RBV	12 týdnů	SVR
15.	muž	67	2016	SOF + RBV	12 týdnů	SVR

PEG-IFN – pegylovaný interferon α RBV – ribavirin SVR – setrvalá virologická odpověď (vysvětlení pojmu v textu)

podle hmotnosti pacienta) bylo léčeno 9 pacientů po dobu 24 týdnů, přičemž SVR dosáhlo 6 z nich, tedy 67 %. Ve 2 případech došlo po skončení léčby k relapsu, tedy znovuobjevení positivity HCV RNA v plazmě po skončení léčby. V 1 případě byl zaznamenán breakthrough fenomén, tedy pozitivita HCV RNA v plazmě po předchozí negativitě ještě v průběhu léčby. Opakovaná kúra PEG-IFN a RBV po dobu 24 týdnů vedla k dosažení SVR u pacientky po předchozím relapsu (pacientka pod číslem 6 v tab), u pacientky číslo 9 bylo dosaženo SVR kombinací SOF + RBV podávanou 12 týdnů po předchozím breakthrough fenoménu při léčbě PEG-IFN a RBV. Další 6 pacientů léčených v letech 2015–2016 kombinací SOF (400 mg denně) a RBV (1 000 nebo 1 200 mg denně podle hmotnosti pacienta) dosáhlo SVR. Celkem tedy bylo trvale vyléčeno 14 z 15 pacientů (93 %), poslední pacient (číslo 8, po relapsu při léčbě PEG-IFN a RBV) zatím neabsolvoval bezinterferonovou léčbu.

Diskuse

V pilotních studiích zabývajících se léčbou nemocných infikovaných genotypy 2 a 3 kombinací PEG-IFN a RBV bylo dosaženo SVR v 76 a 82 % případů [5]. Metaanalýza prokázala vyšší pravděpodobnost dosažení SVR při infekci genotypem 2 než 3 (74 % vs 69 %) [9]. Výsledky prezentovaného souboru pacientů je obtížné srovnávat s výsledky klinických studií či metaanalýzy, protože se jedná o nesrovnatelně menší počet léčených pacientů, přesto se jeví jako podobné.

Ve studii FISSION bylo léčeno 12 týdnů kombinací PEG-IFN a RBV 73 dosud neléčených pacientů infikovaných genotypem 2. SVR bylo dosaženo u 69 z nich (95 %) [10]. Úspěšnost byla vyšší u pacientů bez cirhózy (97 %) než u cirhotiků (83 %) [10]. Ve studii POSITRON bylo léčeno stejnou kombinací 109 pacientů nevhodných pro léčbu PEG-IFN nebo s touto léčbou nesouhlasících, SVR dosáhlo 101 z nich, tedy 93 %. Ve studii FUSION se srovnával efekt 12 a 16 týdnů léčby kombinací SOF + RBV. Studie prokázala, že cirhotici by měli být léčeni delší dobu (78 % vs 60 % SVR) [11]. Studie VALENCE porovnávala vliv předchozí léčby na pravděpodobnost dosažení SVR. Kombinace SOF a RBV podávaná 12 týdnů vedla k dosažení SVR častěji u dosud neléčených pacientů než těch v minulosti neúspěšně léčených PEG-IFN a RBV – u pacientů bez cirhózy to bylo 97 % vs 91 %, u cirhotiků 100 % vs 88 % [12]. Z výsledků těchto studií vyplynulo doporučení prodloužit léčbu pacientů s cirhózou a/nebo v minulosti neúspěšně léčených na 16–20 týdnů [8]. V našem souboru bylo léčeno kombinací SOF (400 mg) a RBV (1 000 nebo 1 200 mg denně podle hmotnosti) 7 pacientů (6krát se jednalo o první léčbu infekce HCV, 1krát o léčbu breakthrough fenoménu vzniklého při předchozí léčbě PEG-IFN a RBV. Všech 7 pacientů dosáhlo SVR (100 %).

Závěr

Infekce genotypem 2 HCV není v České republice častá. Představuje asi 1–2 % všech případů chronické infekce HCV. Léčba infekce tímto genotypem zatím nepřed-

stavuje závažný terapeutický problém. Jak ukazuje neustálý vývoj terapeutických doporučení EASL, v řadě rozvinutých zemí světa přibývá pacientů obtížně léčitelných, zejména cirhotiků. V současnosti se proto účinnost kombinace sofosbuviru s ribavirinem považuje za suboptimální a doporučuje se používat kombinaci sofosbuviru s velpatasvirem nebo s daklatasvirem. Velmi pravděpodobně ani tato doporučení nebudou definitivní, protože komerční dostupnost nových perorálních virostatik účinných proti HCV velmi rychle progreduje.

Literatura

- [European Association for the Study of Liver]. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63(1): 199–236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>>. Dostupné z WWW: <www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>. [30.9.2016].
- Murphy D, Chamberland J, Dandavino R et al. A new genotype of hepatitis C virus originating from Central Africa. *Hepatology* 2007; 46(4 Suppl 1): S623A.
- Tillmann HL, McHutchison JG. Hepatitis C. In: Boyer TD, Manns MP, Sanyal A, Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease – Expert Consult. 6th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia 2012: 574–576. ISBN 978-1437708813.
- [European Association for the Study of Liver]. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60(2): 392–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.003>>.
- [European Association for the Study of Liver]. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55(2): 245–264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.023>>.
- Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to Direct-Acting Antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology* 2016; 151(1): 70–86. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.003>>.
- [European Association for the Study of Liver]. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014; 61(2): 373–395. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.001>>.
- [European Association for the Study of Liver]. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63(1): 199–236.
- Kershenobich D, Muñoz L, Malé R et al. Proceed with caution peginterferon alpha-2a versus peginterferon-alpha-2b in chronic hepatitis C. A systematic review of randomized trials reply. *Hepatology* 2010; 52(6): 2240–2241. Author reply: Awad T et al. *Hepatology* 2010; 52(6): 2241–2.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368(20): 1878–1887. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214853>>.
- Jacobsson IM, Gordon SC, Kowdley KV et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 and 3 patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867–1877. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214854>>.
- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370(21): 1993–2001. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1316145>>.

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

✉ husa.petr@fnbrno.cz

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 26. 10. 2016

Přijato po recenzi 7. 12. 2016