

Současná infekce viry hepatitidy B a C – terapeutický problém nejen u starších pacientů – editorial

Editorial: Stránský J. Léčba starších pacientů s koinfekcí virů hepatitidy B a C. Vnitř Lék 2005; 51(3): 354–358.

P. Husa

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

Doc. Stránský se ve své práci, otištěné v tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství, zabývá dvěma významnými problémy léčby chronických virových hepatitid, a to léčbou pacientů současně infikovaných viry hepatitidy B (HBV) a hepatitidy C (HCV), kteří jsou navíc ve vyšším věku. Již přítomnost jedné z uvedených charakteristik představuje terapeutický problém, natož jejich současný výskyt u jednoho pacienta. Potom se jedná o nemocného skutečně velmi obtížně léčitelného.

Výskyt a význam koinfekce HBV a HCV

Vzhledem k tomu, že HBV i HCV se přenášejí především krví, není koinfekce oběma viry ničím neobvyklým. Zejména to platí v geografických oblastech s vysokou prevalencí infekce oběma viry a mezi osobami s vysokým rizikem parenterálně přenosných infekcí (injekční uživatelé drog, mnohonásobní příjemci krevních transfuzí, hemodialyzovaní apod). Podle zahraničních sérologických studií je 3–18 % pacientů s chronickou infekcí HBV současně infikováno i HCV [1,2,3,4,15,18,24]. Podle většiny autorů je koinfekce HBV/HCV spojena se závažnějším chronickým jaterním onemocněním, horší od-

povědí na léčbu interferonem alfa (IFN- α) a vyšším rizikem vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC) [10,14,19,23]. Proto se jedná o klinicky závažnou situaci, které je třeba věnovat maximální pozornost.

U pacientů s koinfekcí HBV/HCV nacházíme různé virologické nálezy, které jsou výsledkem vzájemné interakce obou virů. *Ve většině případů dominují v laboratorním obraze známky aktivní replikace HCV a množení HBV je potlačeno.* Proto lze u většiny pacientů s koinfekcí HBV/HCV prokázat v séru současně s protilátkami anti-HCV i ribonukleovou kyselinu viru hepatitidy C (HCV RNA). Viremie HBV bývá většinou tak nízká, že pomocí hybridizačních metod nelze deoxyribonukleovou kyselinu viru (HBV DNA) v séru nalézt. V řadě případů je i výsledek senzitivnější polymerázové řetězové reakce negativní. V séru nacházíme povrchový antigen viru hepatitidy B (HBsAg) a většinou protilátky proti „e“ antigenu HBV (anti-HBe), zatímco HBeAg je negativní. *Méně časté jsou situace, v nichž převládá infekce HBV.* Většinou je v těchto případech v séru přítomen HBeAg, nacházíme vysokou hladinu HBV DNA a nízkou hladinu HCV RNA. *Jsou však možné i případy s nízkými ne-*

bo naopak vysokými hladinami obou virů [16,17,20].

Z uvedeného přehledu plyne, že spektrum pacientů s koinfekcí HBV/HCV je virologicky velmi rozmanité. V zemích s vysokou prevalencí infekce HBV je častý vertikální přenos infekce HBV z matky na novorozence, a proto je v naprosté většině případů HBV první infekcí u daného pacienta. Infekce HCV potom představuje superinfekci, která utlumí replikaci HBV a následně většinou dominuje v patogenezi chronické hepatitidy. Není zatím definitivně vyřešeno, zda antivirovou léčbou dosažený útlum virové replikace HCV nezpůsobí reaktivaci dosud potlačené infekce HBV. Některé literární údaje tuto hypotézu podporují [7,22].

Díky vakcinaci proti HBV, důslednému používání jednorázové injekční techniky a dalším hygienickým opatřením ubylo v rozvinutých zemích světa v posledních 10–15 letech velmi výrazně případů akutní hepatitidy B, a tím se snížila i pravděpodobnost vzniku chronické infekce HBV. Průměrný věk pacientů chronicky infikovaných HBV se proto výrazně zvýšil a naprostá většina těchto nemocných má infekci HBV mnoho let nebo i desetiletí. Z tohoto

důvodu je u nich častější „inaktivní nosičství HBsAg“ a infekce typem viru, který netvoří HBeAg (HBeAg negativní mutantou viru), protože pravděpodobnost vzniku těchto forem onemocnění se s postupující délkou infekce zvyšuje. V obou těchto případech je hladina viru výrazně nižší, než je tomu při infekci typem viru, který HBeAg tvoří. Proto nejčastější virologický nález u pacientů s koinfekcí HBV/HCV (pozitivní HCV RNA, HBsAg a anti-HBe, negativní HBeAg, nízká nebo zcela neprokazatelná hladina HBV DNA) nemusí být nutně způsoben jen útlumem replikace HBV účinkem HCV, ale i délkou infekce HBV [4].

Léčba pacientů s koinfekcí HBV/HCV

Neexistují zatím žádná obecně platná doporučení pro léčbu pacientů s koinfekcí HBV/HCV, a to ani v České republice ani v zahraničí. Vždy je zdůrazňována nutnost individuálního přístupu a postupného uplatňování nových zkušeností s léčbou těchto problémových pacientů. Účinnost monoterapie IFN- α je u těchto pacientů velmi nízká, což není žádným překvapením, protože monoterapie vede k setrvalému útlumu replikace HCV pouze u 5–15 % pacientů infikovaných pouze HCV [6,11]. Efekt kombinované terapie IFN- α a ribavirinem byl zatím zhodnocen jen u omezeného počtu pacientů s koinfekcí HBV/HCV. U nich byla tato léčba vzhledem k infekci HCV stejně účinná jako u pacientů infikovaných jen HCV [7,21]. Replikace HBV však byla ovlivněna mnohem méně, a to i proto, že se jednalo v naprosté většině případů o pacienty HBeAg negativní, u kterých je antivirová léčba méně úspěšná než u HBeAg pozitivních [7,12,21]. Současným standardem léčby nemocných s chronickou infekcí HCV je kombinace pegylovaného interferonu (PEG-IFN), který se aplikuje jen 1krát týdně, a ribavirinu. Tato kombinace je účinnější a většinou lépe tolerována než kom-

binace konvenčního IFN- α , který se podává 3krát týdně, a ribavirinu. Pravděpodobně budou PEG-IFN a ribavirin výhodnější i pro léčbu nemocných s koinfekcí HBV/HCV, i když v literatuře jsem žádné zkušenosti s použitím těchto preparátů v dané indikaci zatím nenalezl.

Určité nebezpečí antivirové léčby nemocných s koinfekcí HBV/HCV představuje již výše zmíněná možnost reaktivace infekce HBV po útlumu replikace HCV [7,22]. Zatím není jednoznačně určeno, jak může být tento stav klinicky a virologicky nebezpečný, zejména co se týče rychlosti progresu do jaterní cirhózy, dekompenzace již existující cirhózy či vzniku HCC. Naše poznatky o účinnosti a bezpečnosti antivirové terapie nemocných s koinfekcí HBV/HCV jsou limitovány zejména proto, že v klinických studiích posuzujících efekt léčby chronické hepatitidy C je současná infekce HBV vylučujícím kritériem pro vstup do studie a naopak. Dokud nebudou známy výsledky antivirové léčby většího počtu nemocných s koinfekcí HBV/HCV, nelze jednoznačně určitý způsob léčby u těchto pacientů doporučit. Pokud se přesto lékař pro léčbu rozhodne, je pečlivé monitorování klinického stavu, biochemických a virologických parametrů nezbytné.

Pacientů s převahou replikace HBV nad HCV je pravděpodobně mnohem méně. Oficiální doporučení i v tomto případě zatím chybí. Trvalého útlumu virové replikace pravděpodobně nelze dosáhnout ani jedním z dosud dostupných preparátů: IFN-alfa, lamivudin nebo adefovir dipivoxil.

Léčba chronické infekce HBV nebo HCV ve vyšším věku

Druhým diskutovaným problémem je antivirová léčba starších pacientů s chronickou infekcí HBV nebo HCV.

Pro léčbu **chronické infekce HBV** máme v České republice v současnosti k dispozici dva preparáty – IFN- α

a lamivudin [9]. **Léčba IFN- α** je účinnější, ale hůře pacienty snášená a je provázena častým výskytem různých nežádoucích projevů, které limitují použitelnost tohoto preparátu u řady nemocných s pokročilým jaterním onemocněním a závažnými základními chorobami. U starších pacientů se s uvedenými komplikacemi, zejména kardiovaskulárními, setkáváme mnohem častěji než u pacientů mladých. Proto představuje vyšší věk relativní kontraindikaci pro léčbu IFN- α . Rozhodnutí o pevné horní věkové hranici pro léčbu IFN- α je samozřejmě velmi obtížné a choulostivé. Proto všichni autoři zdůrazňují, že se má posuzovat spíše biologický než kalendářní věk nemocného. V praxi se tato hranice pohybuje mezi 65–70 roky. V případě existence kontraindikací léčby IFN- α je na místě léčba **lamivudinem**, která je pacienty výborně snášena i při mnohaletém podávání a je zcela bez nežádoucích účinků. Léčba lamivudinem je však velmi často provázena vznikem a selekcí mutant HBV, které jsou na lamivudin částečně rezistentní. Pravděpodobnost vzniku uvedené mutanty se zvyšuje s délkou podávání. Nejdříve ji lze zaznamenat zhruba po půl roce léčby, po 1 roce je již přítomna zhruba u třetiny léčených a po 5 letech u více než dvou třetin nemocných [13]. Protože je **adefovir dipivoxil** účinný i na mutanty HBV na lamivudin rezistentní, je léčba adefovirem v případě vzniku této mutanty plně indikována [9]. Léčba lamivudinem ani adefovir dipivoxilem nemá prakticky žádné kontraindikace. Při jejich podávání pacientům s renální insuficiencí (kreatininová clearance < 50 ml/min), která je u starších pacientů častější než u mladších, je třeba příslušným způsobem redukovat dávky [13].

V minulosti jsme léčili IFN- α i pacienty s chronickou hepatitidou B, kteří byli starší než 70 let. Tolerance i úspěšnost léčby u nich byla srovnatelná s mladšími pacienty. Nyní dáváme u těchto pacientů přednost la-

mivudinu, kterým jsou léčeni bez problémů i nemocní starší 80 let. Obecně však lze říci, že v posledních zhruba 10 letech významně ubylo pacientů s chronickou hepatitidou B vhodných pro léčbu IFN- α , protože většina nemocných má po mnoha letech infekce pokročilé jaterní onemocnění, které je možné léčit pouze lamivudinem [8].

Naprostá většina starších pacientů se infikovala HCV po podáních transfuzí krve či krevních derivátů před zavedením rutinního screeningu krevních dárců v roce 1992. Onemocnění je u nich většinou diagnostikováno až po mnoha desetiletích od svého vzniku, často až ve stadiu jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu.

Pro pacienty chronicky infikované HCV představuje v současnosti optimální léčbu kombinace PEG-IFN a ribavirinu. Co se týče nežádoucích účinků a kontraindikací léčby PEG-IFN, nejsou podstatné rozdíly oproti konvenčnímu IFN- α . Proto platí pro léčbu nemocných s chronickou infekcí HCV stejná omezení, která již byla zmíněna při léčbě chronické infekce HBV. Dalším problémem je hemolytická anémie, která pravidelně doprovází léčbu ribavirinem. Proto není možné preparát podávat nemocným se závažnějšími srdečními chorobami, zejména s ischemickou chorobou srdeční, kardiální insuficiencí a arytmiemi, protože v průběhu léčby hrozí kardiální dekompenzace. Tato kardiovaskulární onemocnění se vyskytují především u starších pacientů a nejvýznamněji u nich limitují možnosti kombinované léčby s ribavirinem (monoterapie PEG-IFN je mnohem méně účinná než kombinovaná léčba). Nedoporučuje se podávat ribavirin ani nemocným s pokročilou renální insuficiencí, protože se zhoršuje eliminace preparátu z organismu a zvyšuje se nebezpečí vzniku nežádoucích projevů léčby [5]. Vzhledem k uvedeným skutečnostem je horní věková hranice pro

léčbu PEG-IFN a ribavirinem rovněž udávána mezi 65 a 70 lety, i když je znovu zdůrazňován význam spíše biologického než kalendářního věku pacientů jinak pro léčbu vhodných. Máme osobní zkušenosti s léčbou 7 pacientů starších 65 let a 5 pacientů starších 70 let, kteří byli v dobré fyzické a psychické kondici a neměli jiné závažné choroby. Léčba chronické hepatitidy C konvenčním i pegylovaným interferonem v kombinaci s ribavirinem u nich probíhala bez komplikací, tolerance léčby byla srovnatelná s mladšími pacienty a stejně tak i úspěšnost léčby co se týče dosažení trvalé eradikace virové replikace [8].

Léčba starších pacientů s koinfekcí HBV/HCV

Podle uvedených informací je jasné, že tito pacienti jsou problematičtí především současnou infekcí HBV a HCV, méně již svým vyšším věkem. Řadu starších pacientů lze bezpečně a úspěšně léčit antivirovými preparáty. Význam léčby je u starších pacientů o to vyšší, že transplantaci jater u nich již zpravidla nelze provést. Proto je pro tyto nemocné jedinou nadějí zabránit nebo alespoň zpomalit progresi onemocnění do terminálních stadií. Spolupráce se staršími pacienty, co se týče pravidelnosti užívání léků a účasti na plánovaných kontrolách bývá většinou mnohem lepší, než je tomu u mladších nemocných.

Zda a jakým způsobem léčit pacienty s koinfekcí HBV/HCV, není zatím jasné ani u pacientů starších ani mladých. Je třeba doufat, že v dohledné době budou komerčně dostupné ještě účinnější a bezpečnější preparáty k použití i u těchto pacientů.

Literatura

1. Buti M, Costa X, Valdes A et al. Study of hepatitis B virus replication and infection by other hepatitis viruses in patients with chronic hepatitis B virus infection

(Spanish). *Gastroenterologia y Hepatologia* 2002; 25: 295–298.

2. Crespo J, Lozano JL, de la Cruz F et al. Prevalence and significance of hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1147–1151.

3. Fattovich G, Tagger A, Brollo L et al. Hepatitis C virus infection in chronic hepatitis B carriers. *J Infect Dis* 1991; 163: 400–402.

4. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *J Hepatol* 2003; 39: 1036–1041.

5. Galský J, Husa P, Kümpel P et al. Diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy C (HCV). Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství z roku 2002. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2003; 9: 54–56.

6. Guptan RC, Thakur V, Raina V et al. Alpha-interferon therapy in chronic hepatitis due to active dual infection with hepatitis B and C viruses. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 893–898.

7. Hung CH, Lee CM, Lu SN et al. Combination therapy with interferon-alpha and ribavirin in patients with dual hepatitis B and hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* (v tisku).

8. Husa P, Husová L. Protivirová léčba chronických virových hepatitid ve vyšším věku. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2004; 58: 176–181.

9. Husa P, Šperl J (koordinátoři), Galský J et al. Diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy B. Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství – aktualizace březen 2003. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2003; 9: 51–54.

10. Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999; 85: 2132–2137.

11. Liaw XF, Chien RN, Lin SM et al. Response of patients with dual hepatitis B virus and C virus infection to interferon therapy. *J Interf Cytok Res* 1997; 17: 449–452.

12. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY et al. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003; 37: 568–576.

13. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2001; 34: 1225–1241.

14. Mazzella G, Saracco G, Festi D et al. Long-term results with interferon therapy in chronic type B hepatitis: a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2246–2250.
15. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis infections. *Gastroenterology* 1993; 105: 1529–1533.
16. Raimondo G, Pollicino T, Squadrito G. Clinical virology of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1): S26–S30.
17. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C et al. Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 2000; 32: 1106–1110.
18. Sato S, Shigetoshi F, Tanaka M et al. Coinfection of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1994; 21: 159–166.
19. Shiratori Y, Shiina S, Zhang PY et al. Does dual infection by hepatitis B and C viruses play an important role in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma in Japan? *Cancer* 1997; 80: 2060–2067.
20. Squadrito G, Orlando ME, Pollicino T et al. Virological profiles in patients with chronic hepatitis C and overt or occult HBV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1518–1523.
21. Villa E, Grottola A, Buttafoco P et al. High doses of alpha-interferon are required in chronic hepatitis due to coinfection with hepatitis B virus and hepatitis C virus: long term results of a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2973–2977.
22. Villa E, Grottola A, Trande P et al. Reactivation of hepatitis B virus infection induced by interferon (IFN) in HBsAg-positive, anti-HCV-positive patients. *Lancet* 1993; 341: 1413.
23. Weltman MD, Brotodihardjo A, Crewe EB et al. Coinfection with hepatitis B and C or B, C and delta viruses results in severe chronic liver disease and respond poorly to interferon-alpha treatment. *J Viral Hepatol* 1995; 2: 39–45.
24. Zarski JP, Bohn B, Bastie A et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998; 28: 27–33.

doc. MUDr. Petr Husa, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: phusa@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 22. 6. 2004