

První zkušenosti s léčbou chronické hepatitidy C PegIntronem a Rebetolem v České republice

Jan Šperl za kolektiv autorů

Institut klinické a experimentální medicíny v Praze, Klinika hepatogastroenterologie, přednosta Doc. MUDr. Julius Špičák, CSc.

Souhrn: Na základě retrospektivně sebraných dat jsme zhodnotili výsledky léčby první stovky pacientů, kteří byli v letech 2003 až 2005 léčeni pro chronickou hepatitidu C PegIntronem a Rebetolem v České republice. Léčba vedla k dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) u 53 pacientů ze 100 (53,0 %). Účinnost léčby byla nejvyšší u pacientů dosud neléčených, SVR bylo dosaženo u 34/53 (64,2 %). U pacientů, kteří relabovali po předchozí léčbě konvenčním interferonem α či na léčbu vůbec neodpověděli, byla účinnost nižší, SVR u 14/27 (51,9 %) resp. 5/20 (25,0 %) pacientů. Účinnost léčby u pacientů s genotypem 1 byla srovnatelná se skupinou pacientů, u kterých genotyp vyšetřen nebyl, SVR u 35/65 (53,8 %) resp. 14/25 (56,4 %), předpokládáme zde ale též dominantní zastoupení genotypu 1. Nejlepších výsledků bylo dosaženo u pacientů infikovaných genotypem 2 a 3, SVR u 4/5 (80 %) pacientů. Účinnost PegIntronu a Rebetolu v léčbě chronické hepatitidy C dosahuje u českých pacientů výsledků shodných s výsledky dosaženými v dosud publikovaných klinických studiích.

Klíčová slova: chronická hepatitida C – PegIntron – Rebetol – virologická odpověď

First experiences with treatment of chronic hepatitis C with PegIntron and Rebetol in the Czech Republic

Based on retrospectively collected data, the team evaluated results for treatment of the first hundred of patients treated for chronic hepatitis C with PegIntron and Rebetol in the Czech Republic between 2003 and 2005. The treatment resulted in sustained virological response (SVR) in 53 out of 100 patients (53.0%). The effect of treatment was highest for patients without previous treatment, with SVR ratio 34 versus 53 (62.2%). The effect of treatment was lower in patients who relapsed after previous treatment with conventional interferon- α or showed no response to treatment at all, with SVR ratio 14 versus 27 (51.9%), and 5 versus 20 (25.0%), respectively. The effect of treatment in patients with genotype 1 was comparable with that in patients for whom genotype was not available, with SVR ratio 35 versus 65 (58%), and 14 versus 25 (56%), respectively, but we assume genotype 1 prevalence in the latter group, too. The effect of PegIntron and Rebetol in treatment of chronic hepatitis C in Czech patients coincides with results reported in published clinical studies.

Keywords: chronic hepatitis C – PegIntron – Rebetol – virological response

Úvod

Kombinovaná protivirová léčba pegylovaným interferonem α a ribavirinem představuje současný standard v léčbě chronické hepatitidy C. Účinnost léčby chronické hepatitidy C pegylovaným interferonem α -2b (PegIntron®) a ribavirinem (Rebetol®) byla ověřena ve velké klinické studii (Manns et al), která je dnes známa jako tzv. studie Mannsova. Do studie byli zařazováni dosud neléčení (naivní) pacienti s chronickou hepatitidou C. Ve skupině léčené PegIntronem v dávce 1,5 μ g/kg hmotnosti

v kombinaci s fixní dávkou Rebetolu 800 mg bylo léčbou trvající 48 týdnů dosaženo setrvalé virologické odpovědi u 54 % pacientů. Účinnost léčby byla výrazně ovlivněna genotypem viru, u pacientů infikovaných genotypem 1 bylo dosaženo setrvalé virologické odpovědi u 42 % pacientů, zatímco pacienti infikovaní genotypem 2 nebo 3 dosáhli SVR v 82 %. Z analýzy dat získaných ve studii vyšlo, že pro dosažení maximální účinnosti léčby musí být nejen PegIntron, ale i Rebetol dávkován dle hmotnosti pacienta. Pacienti, kteří dostá-

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů.

Celkem	100
muži/ženy	51/49
věk	41,5 $\pm$ 12,1 roků
hmotnost	74,5 $\pm$ 17,0 kg
naivní	53/100
relabující	27/100
non-responderi	20/100
genotyp 1	70/100
genotyp 2, 3	5/100
genotyp nevyšetřen	25/100

Tab. 2. Virologická odpověď dle skupin pacientů.

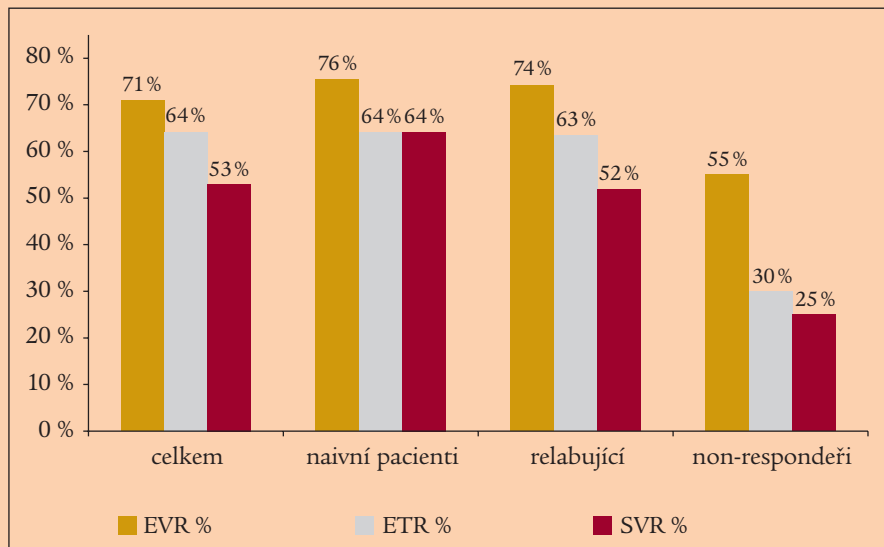
Skupina	12. týden léčby (EVR)	konec léčby (ETR)	24 týdnů po léčbě (SVR)
celkem	71/100 (71,0 %)	57/100 (57,0 %)	53/100 (53,0 %)
naivní	40/53 (75,5 %)	34/53 (64,2 %)	34/53 (64,2 %)
relabující	20/27 (74,1 %)	17/27 (63,0 %)	14/27 (51,9 %)
non-resp.	11/20 (55,0 %)	6/20 (30,0 %)	5/20 (25,0 %)

vali Rebetol v dávce vyšší než 10,6 mg/kg hmotnosti měli signifikantně lepší odpověď na léčbu, dosáhli setrvalé virologické odpovědi celkově, tj. bez rozlišení genotypu, v 61 % (48 % infikovaní genotypem 1 a 88 % při genotypu 2 nebo 3). Davis analyzoval data získaná v Mannsově studii z hlediska kinetiky viremie během léčby. Podařilo se mu definovat tzv. časnou virologickou odpověď jako pozitivní prediktivní faktor pro dosažení setrvalé virologické odpovědi (Davis et al). Časná virologická odpověď (EVR) je definována jako pokles viremie ve 12. týdnu léčby chronické hepatitidy C pegylovaným interferonem α a ribavirinem více než o 2 log. Při léčbě chronické hepatitidy C PegIntronem a Rebetolem dosahují setrvalé virologické odpovědi pouze pacienti, kteří dosáhli EVR. Pravděpodobnost dosažení SVR ve skupině pacientů, kteří dosáhli EVR, je 80%. Ve skupině pacientů, kteří EVR nedosáhli, je pravděpodobnost dosažení SVR nulová. Nedosažení EVR je proto nepochybným důvodem k předčasnému ukončení léčby. Ve studii zabývající se léčbou chronické hepatitidy C PegIntronem a Rebetolem u pacientů, kteří neodpověděli na předchozí léčbu (Schiffman et al), nebyly výsledky tak dobré jako u pacientů dosud neléčených.

Cílem předložené práce bylo zhodnotit účinnost léčby chronické hepatitidy C PegIntronem a Rebetolem u první stovky pacientů, kteří byli léčeni v České republice v letech 2003 až 2005, a výsledky porovnat s výsledky výše zmíněných klinických studií.

Soubor pacientů

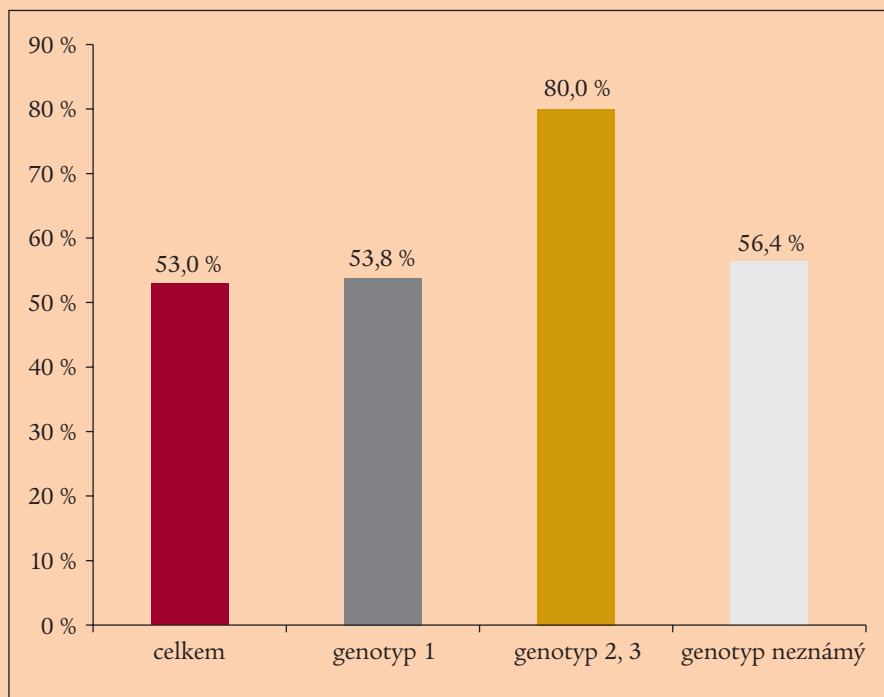
Na základě retrospektivně sebraných dat jsme zhodnotili výsledky léčby celkem 100 pacientů (51 mužů a 49 žen) s chronickou hepatitidou C, kteří byli v letech 2003–2005 léčeni a sledováni na 23 pracovištích v České Republice. Do hodnocení byli zařazeni pacienti dosud neléčení (53/100), pacienti, kteří relabovali po předchozí léčbě konvenčním interferonem α (v monoterapii či v kombinaci s ribavirinem) (27/100), i pacienti, kteří v minulosti neodpovídali na léčbu konvenčním interferonem α (v monoterapii či v kombinaci s ribavirinem) (20/100). Všichni pacienti byli léčeni PegIntronem a Rebetolem dle „Doporučeného postupu České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP“ (Urbánek et al). Pacienti infikovaní genotypem 1 byli léčeni po dobu 48 týdnů. Léčba pacientů infikovaných genotypem 1, kteří nedosáhli časně virologické odpovědi ve 12. týdnu léčby, byla ukončována v souladu



Graf 1. Virologická odpověď dle skupin pacientů.

Tab. 3. Setrvalá virologická odpověď dle genotypu.

Celkem	53/100	(53,0%)
genotyp 1	35/65	(53,8 %)
genotyp 2, 3	4/5	(80,0 %)
genotyp neurčen	14/25	(56,4 %)



Graf 2. Setrvalá virologická odpověď dle genotypu.

s „Doporučeným postupem“ mezi 12. až 24. týdnem léčby, dále byli pouze sledováni. Odpověď na konci léčby (ETR) u nich byla hodnocena

nikoliv po 48 týdnech léčby, ale v době skutečného ukončení léčby. Pacienti infikovaní genotypem 2 nebo 3 byli léčeni jen 24 týdnů. Efekt léčby

Tab. 4. Vliv dávkování PegIntronu na dosažení SVR.

Dávka PegIntronu	SVR
< 1,5 µg/kg	24/52 (46,2%)
= 1,5 µg/kg	29/48 (60,4%)
p = 0,175 (NS)	

ve smyslu dosažení setrvalé virologické odpovědi byl hodnocen 24 týdnů po ukončení léčby. Charakteristika souboru je popsána v tab. 1.

Výsledky

Léčba vedla k dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) u 53 pacientů ze 100 (53,0 %). Účinnost léčby byla nejvyšší u pacientů dosud neléčených, SVR bylo dosaženo u 34/53 (64,2 %). U pacientů, kteří relabovali po předchozí léčbě konvenčním interferonem α či na léčbu vůbec neodpověděli, byla účinnost nižší, SVR u 14/27 (51,9 %) resp. 5/20 (25,0 %) pacientů (tab. 2, graf 1).

Účinnost léčby byla u pacientů s genotypem 1 srovnatelná se skupinou pacientů, u kterých genotyp vyšetřen nebyl, SVR u 35/65 (53,8 %), resp. 14/25 (56,4 %). Nejlepších výsledků bylo dosaženo u pacientů infikovaných genotypem 2 a 3, SVR u 4/5 (80 %) pacientů (tab. 3, graf 2).

U 52 pacientů souboru byla podávána nižší dávka PegIntronu než dávka doporučená, tj. nižší než 1,5 µg/kg hmotnosti, z nich 24/52 (46,2 %) dosáhlo SVR. U pacientů léčených doporučenou dávkou PegIntronu tj. 1,5 µg/kg hmotnosti, byla účinnost léčby vyšší, SVR bylo dosaženo u 29/48 (62,4 %) pacientů. Rozdíl v účinnosti ale není statisticky signifikantní (tab. 4). V souboru byli pouze 3/100 pacienti s dávkou Rebetolu nižší než 10,6 mg/kg.

Léčba byla předčasně ukončena pro nežádoucí účinky u 11 pacientů, jednalo se o obvyklé a již popsané nežádoucí účinky (4× anémie, 4× leuko-

penie, 2× deprese, 1× nechutenství). I přes předčasné ukončení léčby dosáhli 2/11 pacienti SVR (tab. 5).

Diskuse

Chceme-li naše výsledky srovnávat s výsledky studie Mannsovy, je nutno mít na zřeteli, že v souboru zmíněné studie bylo významně vyšší zastoupení pacientů s genotypy 2 nebo 3 (30 %). Navíc byli do této studie zařazeni pouze naivní pacienti. Naopak v našem souboru byli zařazeni i pacienti obtížněji léčitelní, tj. relabující a neodpovídající na předchozí léčbu konvenčním interferonem α . Na rozdíl od Mannsovy studie, kde byla dávka Rebetolu ve skupině léčené PegIntronem v dávce 1,5 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti nízká a fixní (jen 800 mg denně), dostávali téměř všichni naši pacienti doporučenou dávku Rebetolu, tj. 97/100 pacientů našeho souboru dostávalo Rebetol v dávce vyšší než 10,6 mg/kg. Nakonec jsme u našeho souboru pacientů, v porovnání s výsledky Mannsovy studie, dosáhli celkově téměř shodných výsledků léčby (53 % vs 54 % SVR). Porovnáváme-li Mannsovu podskupinu naivních pacientů, kteří dostávali 1,5 $\mu\text{g/kg}$ PegIntronu a více než 10,6 mg/kg Rebetolu bez rozlišení genotypu, s naší skupinou naivních pacientů (též genotypy 1, 2 i 3), pak jsme v našem souboru také dosáhli výsledků prakticky shodných (64,2 % vs 61 % SVR). Nižší účinnost léčby PegIntronem a Rebetolem ve skupině pacientů nereagujících na předchozí léčbu konvenčním interferonem proti pacientům naivním či relabujícím je též v souladu s literaturou.

Potvrdili jsme význam časně virologické odpovědi pro predikci odpovědi setrvalé. V našem souboru 100 léčených pacientů bylo dosaženo EVR u 71/100 (71 %), což predikuje dosažení SVR u 56/100 (56 %) léčených pacientů. Skutečnost byla proti predikci nižší jen o 3 %, skutečně bylo dosaženo SVR u 53/100 (53 %) pacientů.

Tab. 5. Předčasné ukončení léčby.

Celkem	30 pacientů	Poznámka
non-respondenři	19 pacientů	
pro nežádoucí účinky	11 pacientů	2/11 přesto dosáhli SVR

Nižší dávkování PegIntronu než doporučených 1,5 $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti u více než poloviny pacientů našeho souboru si vysvětlujeme určitými obavami našich lékařů při získávání prvních zkušeností s novým lékem. Rozdíl v účinnosti mezi skupinami s dávkou PegIntronu nižší než doporučenou a dávkou správnou nebyl sice statisticky signifikantní, byl zde však naznačen trend rozdílu. Tato skutečnost je kompatibilní s výsledky McHutchisonovy analýzy výsledků Mannsovy studie, která prokázala, že tzv. adherence k léčbě je rozhodující pro dosažení maximální účinnosti. Adherenci k léčbě se rozumí dodržení nejméně 80 % doporučené dávky obou léků a doby léčby (tzv. pravidlo 3×80, McHutchison et al).

Vzhledem k tomu, že jsme data o výsledcích léčby pacientů našeho souboru získávali retrospektivně, nemůžeme provést precizní analýzu výskytu a hlavně intenzity nežádoucích účinků léčby. S jistotou však víme, že léčba byla předčasně ukončena pro nežádoucí účinky pouze u 11 pacientů, přičemž 2/11 přesto splnili pravidlo 3×80 včetně 80 % trvání léčby a dosáhli setrvalé virologické odpovědi. U žádného pacienta v našem souboru se nevyskytl závažný nežádoucí účinek vyžadující hospitalizaci. Výskyt alespoň jednoho nežádoucího účinku byl v našem souboru zaznamenán u poloviny pacientů, nejčastěji byly zaznamenány: anémie, leukopenie, deprese a nervozita, hubnutí, dyspepsie a vypadávání vlasů. Z hrubého srovnání se lze domnívat, že ani ve výskytu nežádoucích účinků se naše výsledky zásadně neliší od výsledků získaných v Mannsově studii.

Závěr

Léčbou chronické hepatitidy C PegIntronem a Rebetolem jsme u našich pacientů dosáhli setrvalé virologické odpovědi u více než 60 % pacientů dosud neléčených a u více než 50 % pacientů, kteří relabovali po předchozí léčbě konvenčním interferonem α . Přestože jsme pouze retrospektivně hodnotili poměrně malý soubor pacientů, jsou naše výsledky téměř shodné s účinností PegIntronu a Rebetolu ve velké prospektivní klinické studii. Nižší účinnost PegIntronu a Rebetolu u pacientů nereagujících na předchozí léčbu konvenčním interferonem α je též shodná s literárními údaji. Potvrdili jsme i význam dosažení časně virologické odpovědi pro predikci setrvalé virologické odpovědi. Předpokládáme, že dodržování doporučeného dávkování PegIntronu dle hmotnosti pacienta by mohlo vést k dalšímu zvýšení účinnosti léčby.

Poděkování

Děkuji všem spoluautorům, kteří se na vzniku této práce podíleli a předali data o výsledcích léčby svých pacientů (v abecedním pořadí):

Aiglová K, Interní klinika FN, Olomouc
Březovjaková J, Hepatologická ambulance, Vsetín
Đurovič I, Infekční oddělení Nemocnice Karviná
Gabalec L, Interní oddělení Nemocnice Ústí n. Orlicí
Hejda V, Interní klinika FN Plzeň
Husa P, Infekční klinika FN Brno
Bohunice
Krechler T, IV. Interní klinika VFN, Praha
Krkoška A, Infekční oddělení Nemocnice Znojmo
Macek I, Infekční oddělení Nemocnice Kyjov
Mandáková Z, Infekční klinika FN na Bulovce, Praha

Měščánková O, Infekční oddělení Nemocnice Břeclav
 Nádvořík V, KlinLab s.r.o., Praha
 Olbrechtová J, Infekční oddělení Nemocnice Opava
 Pospíšil Z, Infekční oddělení Nemocnice Třebíč
 Příbylová I, Gastroenterologická a interní ambulance, Česká Lípa
 Rožnovský L, Infekční klinika FN Ostrava Poruba
 Skalková J, Infekční oddělení Nemocnice Třinec
 Šimková S, Infekční klinika FTN, Praha
 Večeřová E, Infekční oddělení Nemocnice Havířov
 Volf V, Dětské interní oddělení FNKV, Praha
 Záleská K, Infekční klinika Nemocnice Karlovy Vary
 Zdvořák J, Infekční oddělení Nemocnice České Budějovice
 Děkuji také MUDr. Janu Petráškovi a MUDr. Soně Fraňkové z IKEM za pomoc při statistickém hodnocení dat.

Literatura

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 22 (358): 958–965.
2. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG et al. Early virological response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645–652.
3. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015–1023.
4. Urbánek P, Husa P, Šperl J et al. Diagnostika a léčba chronické hepatitidy C. Doporučený postup České hepatologické společnosti a společnosti infekčního lékařství ČLS JEP. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2005; 11: 149–196.
5. McHutchison JG, Manns M, Patel K et al. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061–1069.
6. Lindsay KL, Treppe C, Heintges T, Shiffman ML et al. Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395–403.
7. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993–9. Erratum in: *J Hepatol* 2005; 42: 434.

MUDr. Jan Šperl, CSc.

www.ikem.cz

e-mail: jan.sperl@medicon.cz