

Význam virové kinetiky v počátcích léčby chronické hepatitidy C pegylovaným interferonem α a ribavirinem

P. Husa¹, P. Šlesinger¹, H. Štroblová², A. Svobodník³

¹Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

²Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno, pracoviště Bobunice, přednostka prim. MUDr. Alena Ševčíková

³Centrum biostatistiky a analýz MU Brno, vedoucí doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Souhrn: Kombinovaná léčba pegylovaným interferonem α (PEG-IFN) a ribavirinem je současným standardem léčby nemocných chronicky infikovaných virem hepatitidy C (HCV). *Cíl studie:* Monitorovat změny viremie prostřednictvím změn HCV RNA v séru před antivirovou léčbou a během ní a najít závislost mezi virovou kinetikou v počátcích léčby a setrvalou virologickou odpovědí. *Soubor nemocných a metodika:* Do studie bylo zařazeno 133 nemocných s chronickou infekcí HCV, průměrného věku 38 let, v rozmezí 18–68 let. Z toho bylo 86 mužů. 88 pacientů bylo dosud neléčených (naivních), 19 relabujících a 26 non-responderů při předchozí léčbě konvenčním IFN α a ribavirinem. 106 pacientů (80 %) bylo infikováno genotypem G1, 3 (2 %) G2, 18 (14 %) G3, po jednom G4 a G6 (pod 1 %), u 4 (3 %) se nepodařilo genotyp stanovit. Všichni byli léčeni kombinací PEG-IFN α -2a (180 μ g jednou týdně) a ribavirinu (800 mg denně při infekci G2 nebo G3, 1 000 mg při infekci G1 a hmotnosti do 74 kg, 1 200 mg denně při infekci G1 a hmotnosti 75 kg a vyšší). *Výsledky:* Dosud dokončilo léčbu 122 pacientů a u 93 z nich (76 %) byla v době ukončení léčby negativní HCV RNA v séru. Negativní HCV RNA po 24 týdnech (setrvalá virologická odpověď – SVR) od skončení léčby byla u 64/107 (60 %) léčených. Během 12 týdnů léčby došlo k poklesu viremie minimálně o 2 dekadické logaritmy (časná virologická odpověď – EVR) u 87 pacientů (82 %) a u 63 z nich (72 %) byla zaznamenána i SVR. K EVR nedošlo jen u 19 léčených a pouze 1 z nich přesto dosáhl SVR (5 %). *Závěr:* Dosažení EVR je nutným předpokladem úspěšné léčby chronické infekce HCV kombinací PEG-IFN a ribavirinu. Kvantitativní stanovení HCV RNA v séru před a během antivirové léčby je nezbytnou součástí moderní antivirové léčby chronické infekce HCV.

Klíčová slova: chronická hepatitida C – virová kinetika – pegylovaný interferon (IFN) – ribavirin – setrvalá virologická odpověď

The meaning of viral kinetics in the beginning of the pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C

Summary: Pegylated interferon α (PEG-IFN) and ribavirin combination therapy is the contemporary standard therapy of the patients chronically infected with hepatitis C virus (HCV). *Objective of the study:* The study is monitoring the changes in viremia through the changes of HCV RNA in serum before and during antiviral therapy and it attempts to find a relationship between the viral kinetics in the beginning of the therapy and the sustained virologic response. *Set of the patients and the methodics:* The study involved 133 patients with chronic infection with HCV, of the average age of 38 years (ranged 18–68 years). 86 of them were men. There were 88 patients who had not been treated before (naive patients), 19 of them were relapsing and 26 were non-responders to the previous therapy with conventional IFN α and ribavirin. 106 patients (80 %) were infected with genotype (G) 1, 3 (2 %) with G2, 18 (14 %) with G3, 1 patient with G4 and 1 with G6 (under 1 %), in 4 (3 %) the genotype could not be determined. All of them were treated with the combination of PEG-IFN α -2a (180 μ g once a week) and ribavirin (800 mg per day in the infection with G2 or G3, 1 000 mg at the infection with G1 and the weight up to 74 kg, 1 200 mg per day at the infection with G1 and the weight 75 kg and higher). *Results:* Up to now, 122 patients completed the therapy and 93 of them (76 %) had negative HCV RNA in serum at the time of completion of the therapy. Negative HCV RNA after 24 weeks (sustained virologic response $\dagger$ SVR) after the completion of the therapy had 64/107 (60 %) of the treated patients. In the course of 12 weeks of the therapy the viremia decreased by at least 2 decadic logarithms (early virologic response – EVR) in 87 patients (82 %) and in 63 of them (72 %) also SVR was noted. Only 19 patients had not EVR and just 1 one of them, nevertheless, achieved SVR (5 %). *Conclusion:* The achievement of EVR is a prerequisite to the successful therapy for chronic infection with HCV with the combination of PEG-IFN α and ribavirin. Quantitative determination of HCV RNA in serum before and during antiviral therapy is a prerequisite to the modern antiviral therapy for chronic infection with HCV.

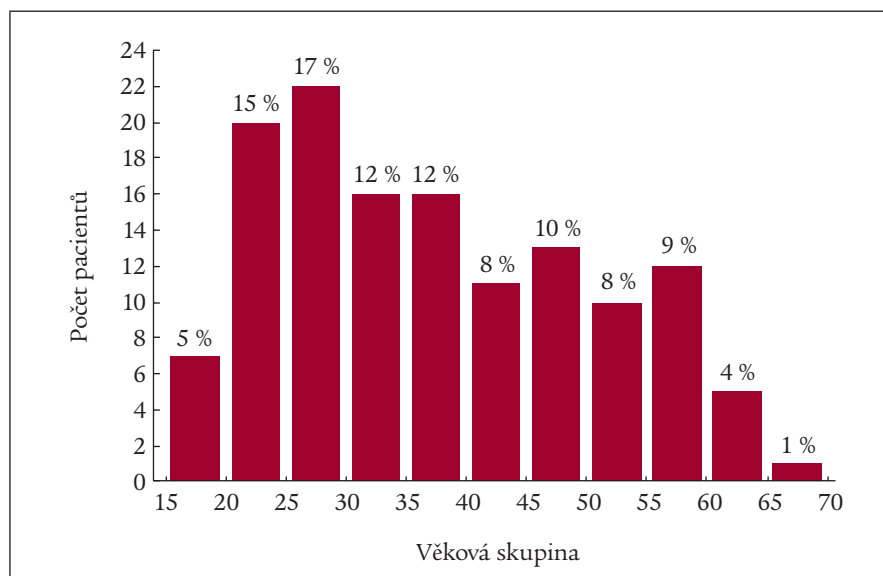
Key words: chronic hepatitis C – viral kinetics – pegylated interferon – ribavirin – sustained viral response

Úvod

Virová hepatitida C představuje v celosvětovém měřítku závažný zdravotnický problém. Podle kvalifika-

ných odhadů jsou asi 3 % světové populace chronicky infikována virem hepatitidy C (HCV). V absolutních číslech to je více než 180 milionů ne-

mocných. Počet hlášených případů akutních a nově zjištěných chronických hepatitid C v České republice postupně narostl z 158 případů nově



Graf 1. Věková struktura souboru.

Tab. 1. Základní demografické a klinické parametry souboru.

Pohlaví

ženy	47 (35,3 %)
muži	86 (64,7 %)

Věk (roky)

průměr (SD)	38,0 (13,0)
medián	36,0
rozmezí	18–68

Odpověď

na předchozí léčbu

dosud neléčen (naivní)	88 (66,2 %)
relabující	19 (14,3 %)
non-responder	26 (19,5 %)

diagnostikovaných infekcí HCV v roce 1993 až po 868 případů v roce 2004. Skutečná čísla však budou výrazně vyšší, protože naprostá většina onemocnění probíhá bezpříznakově, a proto uniká pozornosti. Česká republika přesto patří mezi státy s relativně nízkým výskytem infekce HCV. Podle výsledků sérologických přehledů z roku 2001 jsou chronicky infikováni 0,2 % naší populace, tedy každý 500. občan naší republiky je postižen touto infekcí [1].

Nejdůležitějším kritériem úspěšnosti léčby chronické infekce HCV je dosažení setrvalé virologické odpovědi (sustained viral response – SVR), která je definována jako nedetekovatelná HCV RNA (ribonukleová kyselina HCV) za 24 týdnů po skončení antivirové léčby, přičemž dolní hranice senzitivity používané polymerázové řetězové reakce (PCR) je 50 mezinárodních jednotek (IU)/ml. Během uplynulého desetiletí vzrostla účinnost léčby z původních 5 % na současných 50–60 % u nemocných infikovaných genotypem 1 viru a 70–80 % u pacientů nakažených genotypy 2 nebo 3. Tohoto výborného léčebného úspěchu je dosahováno kombinací pegylovaného interferonu (PEG-IFN) α a ribavirinu. Délka léčby je 48 týdnů při infekci genoty-

pem viru 1, který v naší populaci jednoznačně převládá (80–90 % případů). Pokud je pacient infikován relativně příznivými genotypy 2 nebo 3, postačuje jen 24 týdnů léčby [2,3].

Kombinace PEG-IFN α a ribavirinu představuje tedy v současnosti optimální způsob léčby nemocných chronicky infikovaných HCV, kteří jsou ve stadiu chronické hepatitidy C nebo kompenzované jaterní cirhózy (Child-Pugh A) [4,5,6]. Eventuální předchozí léčba konvenčním (klasickým, standardním) IFN α , který se musí aplikovat 3krát týdně, v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem, rozděluje pacienty před léčbu PEG-IFN do tří skupin: a) dosud neléčení pacienti (naivní), b) pacienti, kteří odpověděli na předchozí antivirovou léčbu, ale následně relabovali (relabující), a c) pacienti, u kterých nedošlo při předchozí léčbě ani k přechodnému vymizení HCV RNA ze séra (non-responderi).

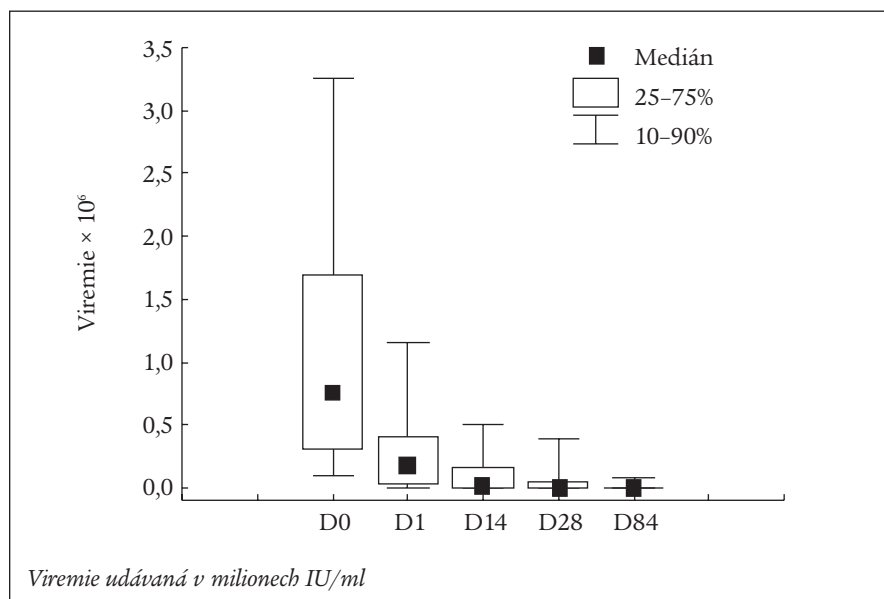
Jak vyplývá z výsledků studií zkoumajících virovou kinetiku během antivirové léčby nemocných chronicky infikovaných HCV, dochází po první dávce konvenčního i pegylovaného IFN α k velmi výraznému poklesu hladiny HCV RNA v séru, což je způsobeno nespecifickou přímou inhibicí virové replikace. Tato první

fáze poklesu viremie je ovlivněna velikostí použité dávky IFN α a závisí na genotypu HCV, kterým je pacient infikován. Při infekci genotypy 2 nebo 3 je rychlost poklesu HCV RNA mnohem vyšší než při infekci genotypy 1 nebo 4. Pomalejší druhá fáze poklesu viremie začíná od druhého dne a odpovídá jí zánik buněk infikovaných virem [7,8,9,10].

Soubor nemocných a metodika

Klinická studie probíhala na Klinice infekčních chorob Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno v letech 2003–2005 v rámci řešení grantového projektu Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky číslo 7484-3. Studie byla schválena Etickou komisí FN Brno a pacienti podepsali před vstupem do studie informovaný souhlas.

Celkem bylo zařazeno 133 pacientů. V souboru byla převaha mužů – 86 (64,7 %), průměrný věk pacientů byl 38 let (SD = 13,0), nejmladšímu pacientovi bylo 18 a nejstaršímu 68 let. Věková struktura souboru je znázorněna v grafu 1. Pacienti dosud neléčení pro chronickou infekci HCV (naivní) v souboru převažovali. Bylo jich 88 (66,2 %), zatímco 19 (14,3 %) pacientů relabovalo po předchozí



Graf 2. Časový průběh léčebné odpovědi.

léčbě konvenčním IFN α v kombinaci s ribavirinem (relabující) a dalších 26 (19,5 %) pacientů neodpovědělo na předchozí léčbu konvenčním IFN α a ribavirinem (non-responderi). Základní struktura souboru je patrná z tab. 1.

Chronická infekce HCV byla u všech pacientů prokázána pozitivitou protilátek anti-HCV v séru pomocí komerčně dostupných ELISA testů 3. generace, a to nejméně 6 měsíců před zahájením antivirové léčby, a potvrzena průkazem HCV RNA v séru PCR testem COBAS Amplicor Hepatitis C Virus (HCV) Test™, v 2.0 (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ, USA) s detekčním limitem 50 IU/ml. Kvalitativní stanovení HCV RNA v séru bylo provedeno výše uvedeným testem i v době ukončení léčby a za 24 týdnů po skončení léčby. Nemožnost prokázat HCV RNA v séru v době ukončení podávání PEG-IFN a ribavirinu bylo hodnoceno jako dosažení virologické odpovědi v době ukončení léčby (end-of-treatment viral response – ETVR) a za 24 týdnů po skončení léčby jako dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR).

Všichni pacienti měli alespoň 1krát v rozmezí 6 měsíců před zahájením

léčby aktivitu alaninaminotransferázy (ALT) vyšší, než je horní hranice normy ve FN Brno (0,80 μ kat/l pro muže a 0,60 μ kat/l pro ženy). Sledování aktivity ALT (biochemické odpovědi) však nebylo cílem studie, proto nebyly změny aktivity ALT během a po skončení léčby dále hodnoceny. Rovněž nebyly hodnoceny změny aktivity a pokročilosti histologických změn v játrech během léčby (histologická odpověď na léčbu). Necílená jaterní biopsie však byla u většiny pacientů před léčbou provedena a nalezené histologické změny byly v souladu s klinickou diagnózou chronické hepatitidy či kompenzované jaterní cirhózy.

Genotypy HCV byly stanoveny testem Inno-LiPA HCV II™ (Innogenetics, Ghent, Belgie). Touto metodou byly určeny i subtypy HCV. Vzhledem k tomu, že odpověď na léčbu je podle současných poznatků závislá na genotypu, nikoliv na subtypech HCV, uvádíme v textu pouze zastoupení genotypů. Nejčastější byla dle očekávání infekce genotypem 1 (106 pacientů – 79,7 %) a genotypem 3 (18 pacientů – 13,5 %). Infekce genotypem 2 byla prokázána u 3 nemocných (2,2 %) a genotypy 4 resp. 6 byl infikován vždy jen jeden člověk (0,8 %).

Tab. 2. Zastoupení genotypů viru hepatitidy C v souboru.

genotyp 1	106 (79,7 %)
genotyp 2	3 (2,2 %)
genotyp 3	18 (13,5 %)
genotyp 4	1 (0,8 %)
genotyp 6	1 (0,8 %)
genotyp neurčen	4 (3,0 %)

U 4 pacientů (3,0 %) případů nebylo možné danou metodou určit genotyp HCV (tab. 2).

Vzorky pro kvantitativní průkaz hladiny HCV RNA v séru byly odebrány před první dávkou PEG-IFN (Den 0 – D0), 1. den – D1, po 14 dnech (D14), 28 dnech (D28) a 84 dnech léčby (D84). Ke stanovení výše viremie byl použit test COBAS Amplicor Hepatitis C Virus (HCV) Monitor™, v 2.0 (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ, USA).

Všichni pacienti byli léčeni PEG-IFN α -2a (Pegasys™, Hoffmann-La Roche Ltd., Švýcarsko) v dávce 180 μ g jednou týdně podkožně a ribavirinem (Copegus™, Hoffmann-La Roche Ltd., Švýcarsko) perorálně ve dvou dávkách po 12 hodinách. Při infekci genotypy 2 nebo 3 byla dávka ribavirinu 800 mg, při infekci genotypy 1, 4 nebo 6 a hmotnosti do 74 kg 1 000 mg a při hmotnosti 75 kg a vyšší 1 200 mg denně.

Metodika statistického zpracování výsledků

Pro deskriptivní zpracování dat byly vypočteny základní statistické ukazatele, a to průměr, směrodatná odchylka (SD), medián a minimální a maximální hodnoty pro spojité parametry a absolutní a relativní frekvence kategorií pro data binární a kategoriální. Hodnoty viremie byly transformovány podle vztahu $\log(x + 1)$ z důvodu možnosti kalkulace pacientů s nulovými hodnotami viremie. Pro testování rozdílů mezi skupinami byl použit M-L χ^2 test nebo Fisherův exaktní test. Všechny použité statistické testy byly obou-

Tab. 3a. Kvantitativní změny viremie během léčby v milionech IU/ml (den 0–den 84).

	N	průměr	medián	minimum	maximum	SD
den 0	133	1,29	0,76	0,00	14,80	1,73
den 1	83	0,37	0,18	0,00	3,12	0,53
den 14	85	0,15	0,02	0,00	1,92	0,31
den 28	88	0,10	0,00	0,00	1,27	0,26
den 84	128	0,05	0,00	0,00	1,19	0,18

SD – směrodatná odchylka

Tab. 3b. Výsledky kvalitativního stanovení viremie v době ukončení léčby a za 24 týdnů po skončení léčby.

	N	negativní viremie
ukončení léčby	122	93 (76,2 %) – ETVR
24 týdnů po léčbě	107	64 (59,8 %) – SVR

ETVR, SVR – vysvětlení zkratk v textu

Tab. 4. Závislost úspěšnosti léčby pegylovaným interferonem α -2a a ribavirinem na předchozí antivirové léčbě.

	ukončení léčby		24 týdnů po léčbě	
	N	negativní viremie (ETVR)	N	negativní viremie (SVR)
naivní	79	63 (79,7 %)	69	46 (66,7 %)
relabující	17	15 (88,2 %)	12	10 (83,3 %)
non-responderi	26	15 (57,7 %)	26	8 (30,8 %)
celkem	122	93 (76,2 %)	107	64 (59,8 %)
p-hodnota		0,040		0,001

Tab. 5. Závislost úspěšnosti léčby pegylovaným interferonem α -2a a ribavirinem na genotypu HCV.

	ukončení léčby		24 týdnů po léčbě	
	N	negativní viremie (ETVR)	N	negativní viremie (SVR)
genotyp 1	98	73 (74,5 %)	85	47 (55,3 %)
genotyp 2	3	3 (100,0 %)	3	3 (100,0 %)
genotyp 3	16	14 (87,5 %)	15	13 (86,7 %)
p-hodnota		0,218		0,011

stranné a data byla hodnocena na hladině významnosti $\alpha = 5\%$.

Výsledky

V tab. 3a je deskriptivně statisticky vyhodnocen časový vývoj viremie u všech pacientů v daném období

léčby. Z tabulky je zřejmé, že v celém souboru byl nejvýraznější pokles viremie zaznamenán za 24 hodin po zahájení léčby (D1) a pokles v dalším časovém období již nebyl tak výrazný. Časový vývoj hodnot viremie je graficky zakreslen v grafu 2. Jeden

pacient měl negativní HCV RNA v séru při kvantitativním stanovení viremie v D0, přestože zhruba 1 měsíc před tím byl výsledek kvalitativní PCR pozitivní. Proto je rozmezí viremie 0,00–14,8 milionu IU/ml v D0. Kvantitativní stanovení viremie v D1, D14 a D28 nebylo provedeno u všech pacientů, zejména vzhledem ke vzdálenosti bydliště některých nemocných od našeho centra.

Virologická odpověď v době ukončení léčby (ETVR) a 24 týdnů po léčbě (SVR) je uvedena v tab. 3b. V současnosti jsou známy výsledky 122 pacientů, kteří již léčbu ukončili, a 107 pacientů, u kterých již uplynulo období 24 týdnů po léčbě. Z nich dosáhlo ETVR 93 (76,2 %) a SVR 64 (59,8 %) pacientů.

Léčba byla významně úspěšnější u relabujících a naivních pacientů než u non-responderů (tab. 4). Rovněž byla léčba statisticky významně úspěšnější u nemocných infikovaných genotypem viru 3 než genotypem 1. Zastoupení ostatních genotypů HCV bylo tak malé, že neumožňuje statistické zhodnocení (tab. 5).

Jedním z primárních cílů studie bylo testování hypotézy, zda je možné z parametrů časné virové kinetiky (pokles viremie v období D0–D84) předpovídat dosažení SVR. Zodpovězení této otázky je komplikováno relativně malým počtem pacientů, u kterých jsou k dispozici jak hodnoty viremie v D0, D1, D14 a D84, tak informace o dosažení či nedosažení SVR. Proto byla zatím pouze ověřována hypotéza, zda je pokles viremie v D84 minimálně o 2 dekadické logaritmy, což je definice časné virologické odpovědi – early viral response (EVR), významným prediktivním faktorem pro dosažení SVR či nikoliv. V grafu 3 je zakreslen časový vývoj hodnot viremie v čase D0–D84 ve skupinách pacientů podle dosažení či nedosažení SVR. Z grafu je zřejmé, že u pacientů, kteří dosáhli SVR, byl pokles viremie v počátcích léčby výraznější. V tab. 6a je provedeno

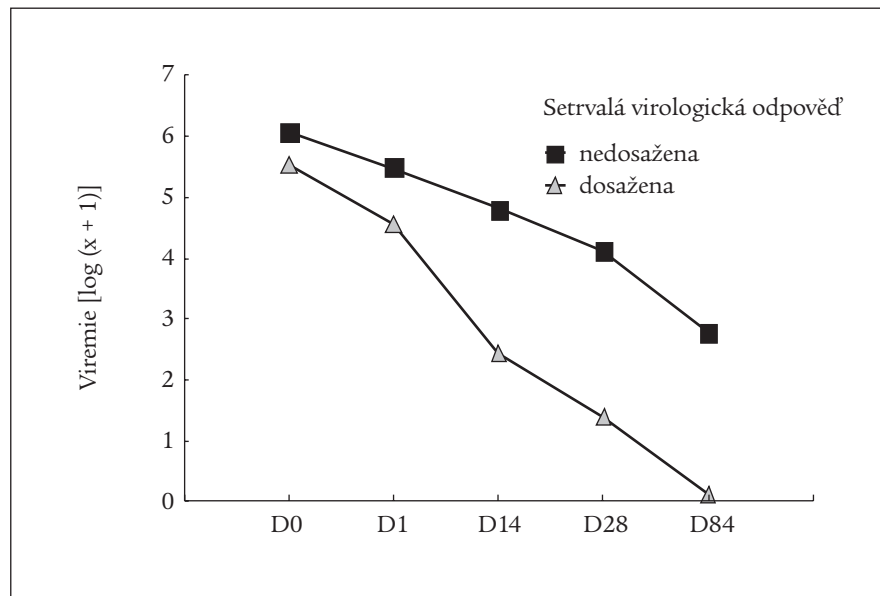
srovnání podílu pacientů, kteří dosáhli SVR, podle toho, zda byl u nich v období D0-D84 pokles viremie vyšší nebo nižší než 2 logaritmické stupně. Tab. 6a ukazuje, že u pacientů s poklesem hodnot vyšším jak 2 logaritmické stupně bylo SVR dosaženo ve statisticky významně vyšším podílu případů, než u těch, u kterých nebylo dosaženo EVR. Dále byl porovnáván podíl pacientů se SVR podle toho, zda byly hodnoty viremie v D84 negativní (tedy 0,00 IU/ml). Výsledky jsou zobrazeny v tab. 6b. U pacientů s negativními hodnotami viremie v D84 bylo SVR dosaženo ve statisticky významně vyšším podílu případů. Tento podíl je i vyšší než v předešlém případě, kdy byl hodnocen pokles viremie o minimálně 2 logaritmické stupně.

Diskuse

V populaci České republiky stále převažuje infekce genotypem 1 viru hepatitidy C. V naší současné studii jsme prokázali infekci tímto genotypem přibližně u 80 % našich pacientů, což představuje mírný pokles oproti našim zkušenostem z konce 90. let XX. století, kdy bylo genotypem 1 infikováno více než 90 % nemocných. To samozřejmě souvisí se změnou spektra pacientů z chronickou infekcí HCV, mezi kterými přibývá injekčních uživatelů drog, u kterých je relativně častější infekce genotypem 3 [11].

Význam virové kinetiky během léčby chronické hepatitidy C je v současnosti předmětem zájmu řady mezinárodních klinických studií. Ve studii DITTO byly hodnoceny změny viremie během prvních 4 týdnů léčby PEG-IFN α -2a a ribavirinem u 270 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud interferonem neléčených. Podle charakteru poklesu sérové HCV RNA během těchto prvních 4 týdnů léčby bylo možné pacienty rozdělit do následujících skupin:

1. Non-responderi. Nedošlo u nich signifikantnímu poklesu viremie oproti výchozí hodnotě.



Graf 3. Časový průběh léčebné odpovědi podle odpovědi ve follow-up.

Tab. 6a. Závislost dosažení SVR na poklesu viremie mezi D0 a D84.

	N	SVR
pokles ≥ 2 log	87	63 (72,4 %)
pokles < 2 log	19	1 (5,3 %)
p-hodnota	$< 0,001$	

Tab. 6b. Závislost dosažení SVR na viremii v D84.

	N	SVR
viremie 0,00 IU/ml	77	61 (79,2 %)
viremie $> 0,00$ IU/ml	29	3 (10,3 %)
p-hodnota	$< 0,001$	

SVR – vysvětlení zkratky v textu

2. Pomalí parciální respondeři (slow partial responders). U nich byla rychlá první fáze, ale velmi pozvolná fáze druhá.
3. Rychlí respondeři (rapid responders). Charakteristický byl u nich rychlý pokles viremie během první i druhé fáze, ve které došlo rychle k vymizení HCV RNA ze séra. Tito pacienti mají největší pravděpodobnost, že dosáhnou setrvalé virologické odpovědi.

Kromě tohoto bifázického poklesu viremie došlo u významné části pacientů v této studii k poklesu trifá-

zickému, kdy mezi první a druhou fází byla vložena ještě plochá třetí fáze, kdy se viremie významně neměnila. U pacientů infikovaných genotypy 2 a 3 zcela převládal rychlý bifázický pokles viremie (92 % léčených). Jen ve 3 % došlo k trifázickému poklesu. Při infekci genotypem 1 byla situace zcela odlišná. Bifázický pokles byl zjištěn jen u 39 % léčených a trifázický u celých 41 %. Zatím není jasné, jaké jsou mechanismy těchto rozdílných odpovědí na léčbu PEG-IFN a ribavirinem a jaký je jejich význam pro dosažení setrvalé virologické odpovědi [12].

Podle v současnosti platných doporučení [5,6] by měl být každý pacient léčen PEG-IFN a ribavirinem 12 týdnů, pokud se u něj neobjeví závažné nežádoucí účinky léčby nebo se sám nerozhodne léčbu ukončit. Potom se stanoví sérová hladina HCV RNA kvantitativně a porovná se s hladinou HCV RNA před započtím léčby. Pokud dojde za 12 týdnů léčby k poklesu viremie nejméně o 2 logaritmy, což představuje ve skutečnosti redukcí virové nálože o minimálně 99 %, nebo bude HCV RNA zcela negativní, doporučuje se pokračovat v léčbě do celkových 24 nebo 48 týdnů podle genotypu viru. Pokud se nedosáhne tohoto cíle, označovaného jako EVR, nemá smysl v léčbě pokračovat, protože vyhlídky na dosažení SVR jsou u tohoto pacienta jen minimální (do 3 %). Naopak pacient, u kterého došlo k EVR, má velkou pravděpodobnost, že dosáhne i SVR (až 75–80 %).

Význam hodnocení odpovědi na léčbu právě po 12 týdnech vyplynul ze sekundární analýzy výsledků studií Frieda a Mannse, které poskytly množství informací potřebných pro registraci PEG-IFN α -2a a α -2b ve Spojených státech a v Evropské unii. Ve studii Friedové s PEG-IFN α -2a a ribavirinem [13] dosáhlo 86 % pacientů EVR. SVR byla potom zaznamenána u 75 % nemocných léčených plnou dávkou léků a u 67 % pacientů, u kterých bylo nutné dávku redukovat vzhledem k nežádoucím účinkům. Na druhé straně dosáhla SVR jen 3 % léčených, u kterých nedošlo k EVR. Negativní předpovědní hodnota (negative predictive value) hodnocení viremie po 12 týdnech léčby tedy byla 97 %. Téměř všichni pacienti (97 %) infikovaní genotypy 2 nebo 3 zaznamenali EVR. Proto se u těchto nemocných jeví kvantitativní testování sérové HCV RNA před léčbou a po 12 týdnech léčby jako zbytečné. Tito pacienti by měli být léčeni vždy 24 týdnů [14].

Další analýzou výsledků studie Mannsovy [15] bylo zjištěno, že 76 % pacientů dosáhlo EVR kombinovanou léčbou PEG-IFN α -2b a ribavirinem. Z nich 80 % zaznamenalo i SVR, zatímco žádný z pacientů bez EVR nedosáhl ani SVR. Negativní předpovědní hodnota vyšetření viremie po 12 týdnech léčby byla tedy 100 % [16].

V naší studii byl zaznamenán pokles viremie o minimálně 2 dekadické logaritmy mezi D0 a D84 u 87 pacientů, z nichž 63 (72,4 %) dosáhlo i SVR. Naproti tomu byla SVR zaznamenána pouze u jediného pacienta z 19 (5,3 %), kteří nedosáhli EVR. Pravděpodobně ještě přesněji predikuje dosažení SVR negativita HCV RNA po 12 týdnech léčby. Tento ukazatel byl splněn u 77 léčených a 61 z nich (79,2 %) dosáhlo SVR. A naopak jen 3 z 29 léčených (10,3 %), kteří neměli HCV RNA nulovou po 12 týdnech léčby, mělo negativní HCV RNA v séru 24 týdnů po skončení léčby.

Závěr

Všechny uvedené údaje ukazují, jak významné je kvantitativní stanovení viremie HCV před léčbou a po 12 týdnech léčby. Proto by toto vyšetření mělo být rutinní součástí monitorování pacienta, léčeného pro chronickou infekci HCV kombinací PEG-IFN a ribavirinem. Zejména to platí při infekci genotypem 1 HCV. Vzhledem k ceně léků je velkým ekonomickým přínosem, pokud nemusí proběhnout celá doporučená doba léčby, ale již po 12 týdnech terapie lze s velkou pravděpodobností předpovědět, zda má smysl v léčbě dále pokračovat, nebo ji předčasně ukončit. Z hlediska kvality života léčeného pacienta je význam tohoto časného posouzení úspěšnosti léčby také nepochybný, protože léčba je u části nemocných provázána řadou nežádoucích účinků. Pokud se ukáže, že nemá smysl v léčbě pokračovat vzhledem k malé pravděpodobnosti dosažení SVR, ne-

musí nemocný snášet tyto nežádoucí účinky tak dlouho. Vzhledem k vynikající úspěšnosti léčby PEG-IFN a ribavirinem u pacientů infikovaných genotypy 2 a 3 je velmi pravděpodobně ekonomičtější tyto pacienty léčit vždy 24 týdnů a neprovádět u nich stanovení časné virologické odpovědi.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. 7484-3.

Literatura

1. Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. Zprávy CEM 2003; 12: 55–61.
2. Urbánek P. Infekce virem hepatitidy C. Praha: Galén 2004.
3. Husa P. Virové hepatitidy. Praha: Galén 2005.
4. Stránský J, Skřivánková J. Závažné vedlejší účinky při kombinované léčbě interferonem alfa a ribavirinem u pacientů s chronickou hepatitidou C. Vnitř Lék 2002; 47(1): 56–59.
5. Strader DFB, Wright T, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. AASLD Practice Guideline. Hepatology 2004; 39: 1147–1171.
6. 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. Vnitř Lék 2005; 51(11): 1307–1313.
7. Neumann AU. Hepatitis C virus dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. Science 1998; 228: 103–107.
8. Zeuzem S, Lee J-H, Franke A et al. Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa. Hepatology 1998; 27: 1149–1156.
9. Neumann AU, Lam NP, Ahari H et al. Differences in viral dynamics between genotypes 1 and 2 of hepatitis C virus. J Inf Dis 2000; 182: 28–35.
10. Zeuzem S, Herrmann E, Lee JH et al. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alfa-2a. Gastroenterology 2001; 120: 1438–1447.
11. Husa P, Chalupa P, Štroblová H. Výsledky sérotypizace u pacientů s chronickou infekcí virem hepatitidy C. Klin Mikrobiol Inf Lék 1998; 4: 137–140.

12. Pawlotsky JM. Treatment of hepatitis C: Different by design viral kinetics: Logic in practice. The Hepatitis C Forum. Rhodos, 19. – 22. 9. 2002. Abstract book, 12–13.
13. Fried MW, Shiffmann ML, Reddy KR et al. Combination of peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975–982.
14. Ferenci P, Fried M, Schiffman, ML et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. J Hepatol 2005; 43: 425–433.
15. 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; 358: 958–965.
16. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG et al. Early virology response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38: 645–652.

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

Doručeno do redakce: 9. 11. 2005
Přijato po recenzi: 6. 12. 2005