

**UVEREJNENÉ: 5.12.2013**

## **LEKÁRSKE LISTY**

### **Hepatitída C**

**Počas jedného z podujatí Gastrofórum bol samostatný blok prednášok venovaný aj hepatitíde typu C.**

#### **Liečba chronickej hepatitídy C - aktuálne trendy**

Doc. MUDr. P. Jarčuška, CSc. z I. internej kliniky LF UPJŠ a UNLP Košice vo svojej prednáške predstavil aktuálne trendy v liečbe chronickej hepatitídy C. Ako uviedol v jej úvode, ciele liečby chronickej hepatitídy C sú: normalizácia ALT; zastavenie replikácie vírusu (HCV RNA negativita); zlepšenie histologického nálezu. V liečbe sa používajú interferón alfa a ribavirín. Interferón alfa má antivírusový, antiproliferačný, imunomodulačný a antifibrotický efekt. Efekt ribavirínu spočíva v inhibícii RNA dependentnej RNA polymerázy a iných intracelulárnych enzýmov. Typy virologickej odpovede pri liečbe chronickej hepatitídy C uvádza graf. Trvalá virologická odpoveď (sustained virological response, SVR) sa pri liečbe PegIFN alfa2b v dávke 1,5 mg/kg hmotnosti + ribavirínom v dávke 800 mg dosahuje celkovo u všetkých pacientov v 55 % a u 80/80/80 v 62 %, pri genotypu 1 u všetkých pacientov v 42 % a u 80/80/80 v 50 % a pri genotypu 2 a 3 u všetkých pacientov v 80 % a u 80/80/80 v 90 %. V štúdií IDEAL publikovanej J. G. McHutchisonom a spol. (2009) viedla u pacientov s genotypom 1 liečba Peg-IFN alfa-2b v dávke 1,0 µg/kg hmotnosti týždenne s.c. + ribavirínom v dávke 800 - 1400 mg denne k SVR v 38,0 %, liečba Peg-IFN alfa-2b v dávke 1,5 µg/kg hmotnosti týždenne s.c. + ribavirínom v dávke 800 - 1400 mg denne k SVR v 39,8 % a liečba Peg-IFN alfa-2a v dávke 180 µg týždenne s.c. + ribavirínom v dávke 1000 1200 mg denne k SVR 40,9 %. Mnohopočetná logistická regresná analýza prezentovaná S. J. Hadziyannisom a spol. (2009) ukázala nasledovný vplyv vstupných charakteristík na SVR: trvanie liečby OR 1,34 a p = 0,027; dávka ribavirínu OR 1,41 a p = 0,006; dávka interferónu OR 1,41 a p = 0,006, pohlavie OR 0,82 a p = 0,160, rasa OR 1,41 a p = 0,085, vek OR 0,72 a p = 0,010, povrch tela OR 0,86 a p = 0,484, hmotnosť OR 0,99 a p = 0,949, titre HCV pred liečbou OR 0,68 a p = 0,004, genotyp (genotypy 1 a 4 sú horšie ako genotypy 2 a 3) OR 4,62 a p = 0,001, histológia pred liečbou OR 0,58 a p = 0,001. V priebehu posledných 2 rokov sa objavili práce poukazujúce na to, že alela C génu pre IL28 je asociovaná so SVR. Až 80 % pacientov s mutáciou C/C dosiahne SVR v porovnaní so 40 % pacientov s mutáciou T/C a 30 % pacientov s mutáciou T/T (p = 1,37 x 1028 vs TT). V štúdií D. Geho a spol. (2009) bola frekvencia genotypu IL28 podľa populácie nasledovná: U európskych Američanov bola frekvencia mutácie C/C 38 %, mutácie T/C 50 % a mutácie T/T 12 %. U afrických Američanov bola frekvencia mutácie C/C 16 %, mutácie T/C 48 % a mutácie T/T 36 %. U Hispáncov bola frekvencia mutácie C/C 35 %, mutácie T/C 46 % a mutácie T/T 19 %. Nežiaduce účinky Peg-IFN alfa-2a + ribavirínu vs IFN alfa + ribavirínu porovnáva tab. 3. Najzávažnejším nežiaducim účinkom asociovaným s ribavirínom je hemolytická anémia, ktorá sa prejaví v prvých 4 týždňoch liečby a potom pretrváva počas celej liečby. Niekedy si vyžiada podávanie erythropoetínu. Po skončení liečby sa hodnoty hemoglobínu vrátia k norme. Je treba liečiť aj pacientov s normálnymi hladinami ALT, pokiaľ majú stupeň fibrózy aspoň F2. Výsledky liečby sú rovnaké ako u

pacientov, ktorí majú vyššie hodnoty ALT v priebehu liečby. V štúdií Zeuzema a spol. (2001) dosiahlo SVR 30 % všetkých pacientov vs 13 % pacientov s genotypom 1 vs 72 % pacientov s genotypom 2 alebo 3 v skupine s Peg-IFN alfa 2a v dávke 180 µg raz týždenne + ribavirínom 800 mg denne počas 24 týždňov a 52 % všetkých pacientov vs 40 % pacientov s genotypom 1 ( $p < 0,0001$ ) vs 78 % pacientov s genotypom 2 alebo 3 ( $p = 0,452$ ) v skupine s Peg-IFN alfa 2a v dávke 180 µg raz týždenne + ribavirín 800 mg denne počas 48 týždňov.

Veľmi dôležitá je kinetika HCV. Jej terminológia je nasledovná: Včasná virologická odpoveď (early virological response, EVR) je odpoveď po 12 týždňoch liečby, definovaná ako vymiznutie HCV RNA v sére alebo pokles titrov HCV RNA oproti bazálnym hodnotám  $> 2 \log_{10}$ . Rýchla virologická odpoveď (rapid virological response, RVR) je odpoveď po 4 týždňoch liečby, definovaná ako vymiznutie HCV RNA v sére. Pozitívna prediktívna hodnota (positive prediction value, PPV) je pravdepodobnosť, že pacient, ktorý dosiahol EVR, dosiahne aj SVR. Negatívna prediktívna hodnota (negative prediction value, NPV) je pravdepodobnosť, že pacient, ktorý nedosiahol EVR, nedosiahne ani SVR. EVR predikuje SVR pri liečbe Peg-IFN alfa-2a + ribavirínom. V štúdií Frieda a spol. (2009) zo všetkých pacientov ( $n = 453$ ) dosiahlo EVR 86 % ( $n = 390$ ). Miera SVR v tejto skupine pacientov bola 67 % ( $n = 261$ ), čo predstavuje PPV 33 %. U 245 pacientov, ktorí dostávali plnú dávku Peg-IFN alfa2a + ribavirínu, bola miera SVR 75 % ( $n = 184$ ), čo predstavuje PPV 25 %. EVR nedosiahlo 14 % pacientov ( $n = 63$ ). Miera SVR v tejto skupine pacientov bola iba 3 % ( $n = 3$ ), čo predstavuje NPV 97 %. Pri genotype 1 (4, 5, 6) HCV sa odporúča kvantitatívne stanovenie HCV RNA a kombinovaná liečba s ribavirínom v dávke 1000 - 1200 mg s následným kvantitatívnym stanovením HCV RNA v 12. týždni. Pri poklese o  $< 2 \log$  sa odporúča zastavenie liečby alebo pokračovanie v liečbe za účelom inhibície progresie fibrózy. Pri poklese o  $\geq 2 \log$  a HCV RNA pozitívite sa odporúča pokračovať v liečbe do 48. týždňa. Pri poklese o  $\geq 2 \log$  a HCV RNA negativite sa odporúča pokračovať v liečbe do 48. týždňa. Pri genotype 2 a 3 HCV sa odporúča kombinovaná liečba s ribavirínom v dávke 800 mg počas 24 týždňov. Liečba vedie k zlepšeniu histologického nálezu (skóre zápalu aj fibrózy) v podstatne väčšej miere u pacientov s virologickou odpoveďou ako u pacientov bez virologickej odpovede. Relapsérov a non-respondérov je možné liečiť alebo počkať na nové lieky.

Štúdia EPIC Retreatment Study prezentovaná T. Poynardom a spol. v roku 2008 na EASL testovala 48 týždňov liečby s Peg-IFN alfa 2b v dávke 1,5 µg/kg/týždeň + ribavirínom v dávke 800 - 1400 mg/deň u predchádzajúcich relapsérov a non-respondérov. Pacienti s nedetekovateľnou HCV RNA (dolný limit detekcie  $< 125 \text{ IU/ml}$ ) v 12. týždni liečby dokončili 48 týždňov terapie a 24 týždňov ďalšieho sledovania. Pacienti HCV RNA pozitívni s poklesom HCV RNA o  $\geq 2 \log$  buď dokončili 48 týždňov terapie a 24 týždňov ďalšieho sledovania (pokračovanie v protokole bolo na uvážení investigátora) alebo vstúpili do udržiavacích protokolov alebo prerušili liečbu. Pacienti HCV RNA pozitívni s poklesom HCV RNA o  $< 2 \log$  vstúpili do udržiavacích protokolov alebo prerušili liečbu. Vplyv predchádzajúceho typu terapie a odpovede na SVR celkovo bol nasledovný: Podiel pacientov, ktorí dosiahli SVR v 48. týždni, bol pri IFN + ribaviríne 18 % u non-respondérov vs 43 % u relapsérov, pri Peg-IFN alfa 2b v dávke 1,5 µg/kg/týždeň + ribaviríne v dávke 800 - 1400 mg/deň 7 % vs 32 % a pri Peg-IFN alfa 2a + ribaviríne 6 % vs 34 %. V štúdií REPEAT bolo 950 pacientov randomizovaných v pomere 2 : 1 : 1 : 2 na Peg-IFN alfa 2a v dávke 360 µg v 0. až 12. týždni a následne v dávke 180 µg v 12. až 72. týždni (rameno A) vs Peg-IFN alfa 2a v dávke 360 µg v 0. až 12. týždni a následne v dávke 180 µg v 12. až 28. týždni (rameno B) vs Peg-IFN alfa 2a v dávke 180 µg v 0. až 12. týždni a následne v dávke 180 µg v 12. až 72. týždni (rameno C) vs Peg-IFN alfa 2a v dávke 180 µg v 0. - 12. týždni a následne v dávke 180 µg v 12. až 48. týždni. SVR dosiahlo 16 % pacientov v ramene A vs 7 %

pacientov v ramene B vs 14 % pacientov v ramene C vs 9 % pacientov v ramene D. U pacientov liečených dlhšie je na dosiahnutie SVR zrejme potrebná HCV RNA negativita v priebehu liečby v trvaní minimálne 36 týždňov. V roku 2011 prišli na trh v hepatológii dva nové lieky: boceprevir a telaprevir. Prehľad STAT-C v pokročilejších fázach vývoja uvádza tab. 4.

Štúdia SPRINT-1 bola otvorená, randomizovaná, multicentrická štúdia fázy 2, ktorá hodnotila účinnosť bocepreviru, NS3 proteázového inhibítora, v kombinácii s Peg-IFN alfa 2b a ribavirínom u pacientov s infekciou hepatitídy C genotypu 1 naivných pre liečbu. V tejto štúdii boli dosiaľ neliečené osoby s HCV genotypom 1 randomizované v 1. časti (n = 520) na Peg-IFN alfa 2b + ribavirín počas 48 týždňov s následným ďalším sledovaním (n = 104; 1. vetva) vs boceprevir + Peg-IFN alfa 2b + ribavirín počas 28 týždňov s následným ďalším sledovaním (n = 103; 2. vetva) vs Peg-IFN alfa 2b + ribavirín počas 4 týždňov a následne boceprevir + Peg-IFN alfa 2b + ribavirín počas ďalších 24 týždňov s následným ďalším sledovaním (n = 103; 3. vetva) vs boceprevir + Peg-IFN alfa 2b + ribavirín počas 48 týždňov s následným ďalším sledovaním (n = 107; 4. vetva) vs Peg-IFN alfa 2b + ribavirín počas 4 týždňov a následne boceprevir + Peg-IFN alfa 2b + ribavirín počas ďalších 24 týždňov s následným ďalším sledovaním (n = 103; 5. vetva). V 2. časti boli pacienti (n = 75) randomizovaní na boceprevir + Peg-IFN alfa 2b + ribavirín počas 48 týždňov s následným ďalším sledovaním vs boceprevir + Peg-IFN alfa 2b + nízku dávku ribavirínu počas 48 týždňov s následným ďalším sledovaním. Peg-IFN alfa 2b bol podávaný v dávke 1,5 µg/kg/týždeň. Ribavirín bol podávaný v dávke 800 - 1400 mg/deň alebo v nízkej dávke 400 - 1000 mg/deň podľa hmotnosti. Boceprevir bol podávaný v dávke 800 mg každých 8 hodín. Miery SVR, rezistencie a ukončenia pre nežiaduce účinky boli v 1. vetve 38 %, resp. nehodnotené, resp. 8 %, v 2. vetve 55 %, resp. 4 %, resp. 11 %, v 3. vetve 56 %, resp. 7 %, resp. 15 %, v 4. vetve 66 %, resp. nedosiahnuté, resp. nedosiahnuté a v 5. vetve 74 %, resp. nedosiahnuté, resp. nedosiahnuté. Na základe výsledkov tejto štúdie bola navrhnutá registračná štúdia SPRINT-2, v ktorej boli pacienti v kontrolnom ramene liečení PegIFN alfa 2b + ribavirínom počas 4 týždňov a následne Peg-IFN alfa 2b + ribavirínom + placebom počas ďalších 44 týždňov s následným ďalším sledovaním. Pacienti v prvom ramene s liečbou boli liečení Peg-IFN alfa 2b + ribavirínom počas 4 týždňov s následnou liečbou Peg-IFN alfa 2b + ribavirínom + boceprevirom počas ďalších 24 týždňov. V 28. týždni prešli pacienti s nedetekovateľnou HCV RNA v 8. týždni liečby na ďalšie sledovanie a pacienti s detekovateľnou HCV RNA v 8. týždni liečby na liečbu Peg-IFN alfa 2b + ribavirín + placebo s následným ďalším sledovaním. Pacienti v druhom ramene liečby boli liečení Peg-IFN alfa 2b + ribavirínom počas 4 týždňov a následne Peg-IFN alfa 2b + ribavirínom + boceprevirom počas ďalších 44 týždňov s následným ďalším sledovaním. Tento typ liečby sa označuje response rate therapy a zrejme bude potrebná pri novších nukleot(z)idových analógoch. SVR dosiahlo v kontrolnom ramene 38 % všetkých pacientov (40 % belochoch), v prvom ramene s liečbou 63 % všetkých pacientov (67 % belochoch) a v druhom ramene s liečbou 66 % pacientov (69 % belochoch). Najzávažnejším nežiaducim účinkom bola anémia, ktorá sa vyskytla u 29 % pacientov v kontrolnom ramene, u 49 % pacientov v prvom ramene s liečbou a u 49 % pacientov v druhom ramene s liečbou. U mnohých z nich si vyžiadala podanie erythropoetínu.

Podobná štúdia (štúdia RESPOND-2) bola vykonaná u non-respondérov a relapsérov s tým rozdielom, že dĺžka trvania response rate terapie bola 36 týždňov. Pacienti v nej boli randomizovaní na Peg-IFN alfa 2b + ribavirín počas 4 týždňov a následne Peg-IFN alfa 2b + ribavirín + boceprevir počas ďalších 32 týždňov (1. rameno; nedetekovateľná HCV RNA v 4. a 12. týždni) vs Peg-IFN alfa 2b + ribavirín počas 4 týždňov a následne Peg-IFN alfa 2b + ribavirín + boceprevir počas ďalších 32 týždňov a následne Peg-IFN alfa 2b + ribavirín počas ďalších 12 týždňov (2. rameno; detekovateľná HCV RNA v

4. týždni, nedetekovateľná HCV RNA v 12. týždni) vs Peg-IFN alfa 2b + ribavirín počas 4 týždňov a následne Peg-IFN alfa 2b + ribavirín + boceprevir počas ďalších 44 týždňov (3. rameno) vs Peg-IFN alfa 2b + ribavirín počas 48 týždňov (4. rameno). Miera SVR u všetkých pacientov bola 59 % v 1. a 2. ramene, 66 % v 3. ramene a 21 % vo 4. ramene. Miera SVR u nulových respondérov bola 33 % v 1. a 2. ramene, 34 % v 3. ramene a 0 % vo 4. ramene. Miera SVR u non-respondérov bola 40 % v 1. a 2. ramene, 52 % v 3. ramene a 7 % vo 4. ramene. Miera SVR u pacientov s relapsom bola 69 % v 1. ramene, 75 % v 3. ramene a 29 % vo 4. ramene.

V štúdií ADVANCE fázy III boli pacienti s infekciou hepatitídy C genotypu 1 naivní pre liečbu randomizovaní do troch ramien. Pacienti v prvom ramene (n = 350) dostávali telaprevir v dávke 750 mg každých 8 hodín + Peg-IFN alfa 2a + ribavirín počas 12 týždňov. Pacienti s nedetekovateľnou HCV RNA v 4. a 12. týždni (predĺžená rýchla virologická odpoveď [extended rapid virological response, eRVR]) boli následne liečení Peg-IFN alfa 2a + ribavirínom počas ďalších 12 týždňov s následným ďalším sledovaním. Pacienti bez eRVR boli následne liečení Peg-IFN alfa 2a + ribavirínom počas ďalších 36 týždňov s následným ďalším sledovaním. Pacienti v druhom ramene (n = 350) dostávali telaprevir v dávke 750 mg každých 8 hodín + Peg-IFN alfa 2a + ribavirín počas 8 týždňov. Pacienti s eRVR boli následne liečení Peg-IFN alfa 2a počas ďalších 16 týždňov s následným ďalším sledovaním. Pacienti bez eRVR boli následne liečení Peg-IFN alfa 2a + ribavirínom počas ďalších 40 týždňov s následným ďalším sledovaním. Pacienti v treťom ramene (n = 350) boli liečení Peg-IFN alfa 2a + ribavirínom počas 48 týždňov s následným ďalším sledovaním. SVR dosiahlo 75 % pacientov v 1. ramene, 69 % pacientov v 2. ramene a 44 % pacientov v 3. ramene. V štúdií C208 úplnú rýchlu virologickú odpoveď (complete rapid virological response, cRVR) dosiahlo 68 % pacientov (n = 109), nedosiahlo 18 % pacientov (n = 29) a liečbu prerušilo 14 % pacientov (n = 23). Príčinami prerušenia liečby boli virologické zlyhanie u 8 pacientov, vedľajší účinok u 11 pacientov a iné u 4 pacientov.

Štúdia ILLUMINATE fázy III bola doplnková, otvorená, randomizovaná štúdia u osôb infikovaných chronickou hepatitídou C genotypu 1, ktorí predtým neboli liečení. V tejto štúdií boli osoby, ktoré spĺňali protokolom definované kritériá odpovede v podobe dosiahnutia eRVR (nedetekovateľná HCV RNA v 4. a 12. týždni), randomizované v 20. týždni na liečbu PegIFN alfa 2a + ribavirínom + telaprevirom v celkovom trvaní 24 alebo 48 týždňov. Pacientom, ktorí nespĺňali tieto kritériá, bola priradená terapia Peg-IFN + ribavirín počas 48 týždňov. Primárnym cieľom štúdie bol podiel pacientov, ktorí dosiahli SVR v skupinách s randomizovanou liečbou a bol vyhodnotený pomocou analýzy non-inferiority. Na základe tejto analýzy štúdia dosiahla svoj primárny cieľový parameter non-inferiority s ohľadom k mieram SVR v randomizovaných 24- a 48-týždňových ramenách založených na telaprevire. Výsledky primárnej analýzy u osôb s nedetekovateľným HCV (< 25 IU/ml v 4. a 12. týždni [eRVR]), ktoré zostali na liečbe do 20. týždňa, boli nasledovné: v 24-týždňovom liečebnom režime založenom na telaprevire bola miera SVR 92 % (149 zo 162 pacientov) a miera relapsu 5,7 % (9 zo 159 pacientov). V 48-týždňovom liečebnom režime bola miera SVR 88 % (140 zo 160 pacientov) a miera relapsu 1,9 % (3 zo 154). Výsledky celkovej analýzy pre všetkých pacientov liečených telaprevirom (analýza intent-to-treat [ITT]) boli nasledovné: Miera SVR bola 72 % (388 z 540 pacientov), miera relapsu 7,7 % (36 zo 469 pacientov), miera RVR 72 % (389 z 540 pacientov) a miera eRVR 65 % (352 z 540 pacientov).

V štúdií STUDY 107 bola dosiahnutá SVR u „nulových respondérov“ na predchádzajúcu liečbu 37 %, u „parciálnych respondérov“ na predchádzajúcu liečbu 55 %, u „pacientov s fenoménom pretrhnutia“ pri predchádzajúcej liečbe 75 % a u „pacientov s relapsom“ po predchádzajúcej liečbe 97 %. Ako

uviedol na záver doc. Jarčuška, v najbližších rokoch sa zrejme zmení osud pacientov s vírusovou hepatítidou C. Dosiahne sa to pridaním bocepreviru alebo telapreviru. Pri režimoch PegIFN + ribavirín + boceprevir/telaprevir bola dosiahnutá výrazne vyššia SVR ako pri režime Peg-IFN + ribavirín. Liečba má vysokú efektivitu u pacientov, u ktorých predtým zlyhala liečba. SVR u pacientov s relapsom je dokonca vyššia ako u naivných pacientov. Existuje možnosť individualizovanej liečby pacientov (response guided therapy, RGT).