

Léčba chronické hepatitidy C u dětí rekombinovaným PEG – Interferonem alfa - 2b (PegIntron) v kombinaci s ribavirinem (Rebetol)

Návrh léčby

1. Základní informace

Onemocnění chronickou hepatitidou C je celosvětově zdravotnickým problémem, jehož závažnost trvale roste. Současný odhad uvádí, že ve světě je virem hepatitidy C (HCV) infikováno 0.3 %, tj. více než 180 milionů obyvatel, přičemž zhruba 4 miliony žijí v USA, 5 milionů v západní Evropě a 2 miliony v Japonsku. Infekce je nejčastější v Africe, Jižní Americe a jihovýchodní Asii, kde se předpokládá prevalence 10 – 20%, místy i vyšší.

Počet případů akutních a nově zjištěných chronických hepatitid C v České republice rok od roku narůstá, především v souvislosti s vysokou prevalencí této infekce mezi jedinci závislími na nitrožilně aplikovaných drogách. Cílený registr dospělých s infekcí HCV v České republice neexistuje. V roce 2002 bylo hlášeno 858 nově poznaných akutních i chronických onemocnění. Skutečná čísla však budou několikanásobně vyšší, protože naprostá většina onemocnění probíhá bezpříznakově a uniká tak pozornosti. Podle výsledků sérologických přehledů z roku 2001 je u nás prevalence infekce HCV velmi nízká, jen 0.2% (přibližně stejná jako v sousedním Německu). Lze se tedy domnívat, že se infekce HCV u nás vyskytuje spíše jen v rizikových skupinách obyvatelstva než v běžné populaci a že osoby z těchto rizikových skupin sérologický přehled tohoto typu nezachytí (1). Rovněž cílený registr jedinců s prokázanou HCV mezi dětmi a dospívajícími není v České republice k dispozici. V mnoha případech je příčinou chronické HCV u dětí a mladistvých darovaná krev, krevní deriváty, popř. injekční léčba. Nová onemocnění tímto způsobem přenosu všeobecně ustupují. Častější je infekce vertikální (riziko přenosu 5 – 10%), šíření infekce je podporováno rizikovým chováním této skupiny jedinců, závislých na i.v. aplikovaných drogách, sexuální promiskuita a rizikové sexuální chování.

U nemocných chybí zpravidla anamnéza akutní hepatitidy. Často jsou pouze náhodně zjištěny zvýšené hodnoty aminotransferáz v krevním séru, chronická hepatitida má mírný průběh, nízkou aktivitu zánětu.

Možnost spontánního vyléčení činí 10 – 25 %. U více než 2/3 infikovaných dochází k závažným a často ireversibilním změnám jaterního parenchymu. Odrazem toho je skutečnost, že např. v USA a západní Evropě je chronická hepatitida C hlavní příčinou chronického jaterního selhání a následné jaterní transplantace. Je proto více než žádoucí, zaměřit pozornost na intenzivní vyhledávání nemocných se známými rizikovými faktory a zajištění jejich včasné léčby. Tuto skupinu představují mimo jiné i děti a mladiství.

Léčba chronické virové hepatitidy C prodělala za uplynulých deset let bouřlivý vývoj, v jehož průběhu se výsledky léčby výrazně zlepšily a zlepšila se tak prognóza infikovaných osob. Základem léčby je pro většinu pacientů s chronickou infekcí HCV interferon alfa (IFN alfa), původně ve formě, kterou bylo nutno podávat třikrát týdně s.c. a kterou nyní označujeme jako *konvenční* nebo *klasický* interferon. Monoterapie IFN alfa byla v dalších letech doplněna o nukleosidový analog, *ribavirin*, podávaný perorálně. Jeho pravděpodobný imunomodulační účinek výrazně zvýšil efekt IFN alfa. V posledních dvou letech jsou konvenční IFN alfa postupně nahrazovány pegylovanými interferony alfa (PEG – IFN), které se podávají jen jednou týdně, jsou účinnější a obvykle lépe tolerované.

Standardem léčby naprosté většiny pacientů s chronickou infekcí HCV je v současnosti *kombinace pegylovaného interferonu alfa a ribavirinu*. Rozhodující poznatky o vyšší účinnosti této kombinace než kombinace konvenčního IFN alfa a ribavirinu přinesly tři multicentrické, mezinárodní randomizované studie u dospělých, jejichž výsledky byly publikovány v letech 2001 – 2002.

Poznatky z uvedených studií byly projednány v červnu 2002 na konsensuální konferenci americké National Institutes of Health (NIH) v Bethesda a v srpnu téhož roku vydány jako oficiální doporučení této významné organizace. (2). Tento dokument se stal základem pro vypracování národních doporučení v řadě států, včetně České republiky. Česká doporučení se vytvářela koncem roku 2002 a jako Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství byla vydána v březnu 2003(3).

Příznivé výsledky studií u dospělých se staly impulsem k zahájení terapie chronické HCV i u dětí a mladistvých.

I když studií u dětí je daleko méně a na menších souborech, přibývá zkušeností s terapií interferonem alfa v monoterapii (4) (výsledky u dětí byly dokonce příznivější než u dospělých pacientů) nebo v kombinaci s ribavirinem (5,6).

Léčba byla většinou dobře tolerována, z vedlejších účinků byly nejčastější flu-like syndrom, nechutenství, úbytek na hmotnosti, únavový syndrom, ojediněle zánětlivé komplikace v místě vpichu a vypadávání vlasů.

U nikoliv nezanedbatelného množství léčených dětí se objevily během léčby protilátky proti štítné žláze.

Žádná léčba ve studii nemusela být přerušena, hemolýza známá při podávání ribavirinu nebyla v žádném případě tak podstatná, aby bylo nutné redukovat dávku.

Nové výsledky studií v terapii chronické HCV u dospělých dvojkombinací pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem poukazují na další zvýšení míry úspěšnosti léčby (61 % u všech genotypů a 48 % u genotypu 1) (7).

Optimální týdenní dávka PEG IFN alfa 2 b činí u dospělých 1,5 µg/kg tělesné váhy, u dětí se doporučuje dávka stejná. Doporučována denní dávka ribavirinu > 10,6 mg/kg/den perorálně, ve stejné dávce i pro děti. Kombinovaná léčba PEG IFN a ribavirinu by měla být standardní léčbou nejen dospělých s chronickou HCV, ale i dětí a dospívajících. Podávání interferonu dětem mladším 3 let není doporučováno pro jeho vliv na hmotnost a lineární růst při jeho dlouhodobém používání.(11).

Dle závěrů pediatrické hepatologické pracovní skupiny, které byly zveřejněny na II. světovém kongresu pediatrické gastroenterologie, hepatologie a výživy v Paříži v roce 2004, byla zdůrazněna naléhavá potřeba pediatrických kritérií, která by stanovila jak děti s HCV léčit, kdy je léčit a které léčit. Výsledky studií provedených na dospělých pacientech nelze zcela mechanicky přenášet na děti (8). O použití pegylovaného interferonu v kombinaci s ribavirinem u dětí existují již první příznivé zprávy (9). Výsledky německé multicentrické studie u 62 dětí ve věku od 2 do 17 let ukazují, že terapie pegylovaným interferonem v kombinaci s ribavirinem je přinejmenším stejně účinná jako konvenční léčba IFN alfa v kombinaci s ribavirinem. Menší počet aplikací a dobrá snášenlivost PEG-interferonu je v současnosti dalším pokrokem v léčbě HCV a lze ji proto jako primární léčbu doporučovat i u dětí a dospívajících. (10).

2. Indikace k protivirové léčbě

Na podkladě oficiálních doporučení jsou všichni pacienti s chronickou infekcí HCV potenciálními kandidáty protivirové léčby. Terapie je jednoznačně doporučena pro pacienty se zvýšeným rizikem vzniku jaterní cirhózy. Tito pacienti jsou charakterizováni :

- a) Prokazatelnou sérovou HCV RNA. Dolní hranice senzitivity používaných testů polymerázové řetězové reakce (PCR) je většinou 50 IU/ml.
- b) Signifikantním histologickým nálezem ve vzorku tkáně získaném biopsií jater(portální nebo přemostující fibróza a alespoň střední aktivita zánětu a střední stupeň nekróz).
- c) Většina těchto pacientů má také trvale vyšší aktivitu ALT.

Léčbu nelze doporučovat paušálně, ale až po individuálním posouzení každého konkrétního případu. Toto se týká zejména nemocných s trvale normální aktivitou ALT, které se většinou nedoporučuje léčit, protože se předpokládá malá závažnost a pomalá progresie nemoci. Problémem ale je, že tato korelace mezi biochemickou a histologickou aktivitou není absolutní. Nejméně 20 % nemocných s trvale normální hodnotou ALT má totiž signifikantní fibrózu v histologickém nálezu.

Podle doporučení NIH 2003 není nutné pacienty z léčby vyřazovat paušálně, je nutné vzít v úvahu řadu kritérií: histologický nález, věk pacienta, jeho motivaci pro léčbu, genotyp viru a výši virémie, přítomnost jiných onemocnění. Je do určité míry pravděpodobné, že tato skupina bude zastoupena i mezi dětskými pacienty s ohledem na stupeň vývoje imunitního systému a průběh HCV infekce v tomto věkovém období.

3. Léčebná doporučení u jednotlivých skupin pacientů s chronickou infekcí HCV.

Pro naprostou většinu pacientů chronicky infikovaných HCV představuje v současnosti optimální léčbu kombinace pegylovaného interferonu a ribavirinu. Prvotní léčba u některých z nich konvenčním IFN alfa, aplikovaným 3 x týdně v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem, rozděluje pacienty před léčbou PEG IFN do tří skupin. Léčebná doporučení se u jednotlivých skupin pacientů s chronickou HCV infekcí poněkud liší.

a) Léčba dosud neléčených (naivních) pacientů

U dosud neléčených pacientů infikovaných **genotypem 1** je díky významně vyšší účinnosti preferována léčba PEG – IFN a ribavirinem. Pro léčbu chronické hepatitidy C u dětí lze použít přípravky firmy Schering Plough vzhledem k tomu, že je možno léky dávkovat podle hmotnosti. PEG – IFN alfa 2 – b doporučená dávka je 1.5 µg/kg tělesné hmotnosti jednou týdně s.c. Denní dávka ribavirinu je 800 mg při hmotnosti pacienta do 65 kg, 1000 mg při hmotnosti pacienta do 85 kg nebo 1200 mg při hmotnosti 85 kg a vyšší – vždy rozděleně do dvou dávek podávaných s odstupem 12 hodin perorálně.

Doporučené dávkování přípravku ribavirin (Rebetol tob.) je > 10.6 mg/kg/den.

Doba léčby je 48 týdnů. Pacient infikovaný genotypem 1 by měl být v každém případě léčen PEG – IFN a ribavirinem 12 týdnů, pokud se u něj neobjeví závažné nežádoucí účinky léčby nebo se sám nerozhodne léčbu ukončit. Ve 12 týdnu se stanoví sérová hladina HCV RNA kvantitativně a porovná se s hladinou HCV RNA před započatím léčby. Pokud dojde za 12 týdnů léčby k poklesu virémie nejméně o 2 logaritmy, což představuje ve skutečnosti redukci virové nálože o minimálně 99 % nebo bude HCV RNA negativní, doporučuje se pokračovat v léčbě do celkových 48 týdnů. Pokud se nedosáhne tohoto cíle, označovaného jako časná virologická odpověď, nemá smysl v léčbě pokračovat, protože vyhlídky na dosažení setrvalé virologické odpovědi jsou 0%. Naopak pacient, který dosáhne časné virologické odpovědi, má velkou pravděpodobnost, že dosáhne i setrvalé virologické odpovědi (až 75 – 80 %). U pacientů bez časné virologické odpovědi nemá pokračování kombinované protivirové terapie smysl, lze u nich ale uvažovat o dlouhodobé udržovací léčbě monoterapií PEG – IFN ve smyslu prevence progresu jaterní cirhózy, její dekompenzace a vzniku primárního karcinomu jater.

Při léčbě dosud neléčených pacientů infikovaných **genotypem 2 nebo 3** je dosahováno setrvalé virologické odpovědi při léčbě PEG – IFN a ribavirinem nebo konvenčním INF alfa a ribavirinem zhruba stejně často. Záleží na lékaři, jaký typ interferonu použije. Ve většině případů, zejména u dětí a mladistvých to bude pravděpodobně PEG – IFN, v dávce 1.5 µg/kg hmotnosti, který se aplikuje jen jednou týdně a je většinou pacientů lépe subjektivně tolerován. Potřebná denní dávka ribavirinu je při infekci genotypy 2 nebo 3 jen 800 mg, a to bez ohledu na hmotnost pacienta.

Doba léčby při infekci genotypy 2 nebo 3 je 24 týdnů. Ve 12. týdnu léčby je opět možné kvantitativní stanovení HCV RNA, porovnání s hodnotou vstupní. Vzhledem k vynikající úspěšnosti léčby PEG – IFN a ribavirinem u pacientů infikovaných genotypy 2 nebo 3 je velmi pravděpodobně ekonomičtější léčit tyto pacienty vždy 24 týdnů a neprovádět u nich stanovení časné virologické odpovědi.

Pozn. – tzv. pravidlo 3 x 80 - nejvyšší účinnosti léčby bylo dosaženo ve skupině pacientů s genotypem 1, u kterých léčba trvala více než 80% předpokládané doby (100% je 48 týdnů) a dostali alespoň 80% předpokládané dávky PEG – IFN a 80% předpokládané dávky ribavirinu. U pacientů s genotypem 2 nebo 3 nemá dodržení pravidla 3 x 80 tak zásadní význam jako u pacientů s genotypem 1.

b) Opakovaná léčba pacientů, kteří relabovali po léčbě konvenčním interferonem alfa v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem

Výsledky kombinované léčby PEG – IFN a ribavirinem u relabujících pacientů jsou srovnatelné s výsledky léčby u naivních pacientů. Volíme stejná schémata léčby jako u naivních pacientů. Jedinou možností pro tyto nemocné je tedy kombinovaná léčba PEG – IFN a ribavirinem v délce 24 týdnů při infekci genotypy 2 nebo 3 (odpadá možnost terapie konvenčním IFN alfa a ribavirinem, protože tuto léčbu již měli) nebo délka léčby 48 týdnů při infekci genotypem 1.

c) Léčba non–respondérů na konvenční interferon alfa v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem

Léčba PEG – IFN a ribavirinem je u non – respondérů na monoterapii konvenčním IFN alfa často úspěšná, 35 – 40% z nich dosáhne setrvalé virologické odpovědi (studie HALT – C 2003). Obecně byla tato nová léčba úspěšnější u nemocných s genotypy 2 nebo 3 než při infekci genotypem 1 (60% setrvalé virologické odpovědi versus 15%). Na základě výsledků této studie by měla léčba PEG – IFN a ribavirinem, trvající 48 týdnů význam jen u non – respondérů na léčbu konvenčním IFN alfa v monoterapii. U non – responderů na kombinovanou léčbu IFN alfa a ribavirinem bude s velkou pravděpodobností i následná léčba PEG – IFN a ribavirinem neúspěšná, a to zejména při infekci genotypem 1. Jak léčit tyto nemocné, není zatím známo.

d) Léčba nemocných, u kterých nebyla úspěšná léčba pegylovaným interferonem a ribavirinem

V současné době probíhají ve Spojených státech i v Evropě rozsáhlé multicentrické studie, ve kterých se non – respondérům na PEG – IFN a ribavirin podávají tyto preparáty dlouhodobě, v horizontu mnoha let s cílem zpomalit progresi choroby do jaterní cirhózy a snížení pravděpodobnosti vzniku hepatocelulárního karcinomu.

Vzhledem k tomu, že přirozený průběh infekce HCV je velmi pozvolný, je jasné, že na výsledky bude třeba čekat velmi dlouho. Jen tak bude možné posoudit případné rozdíly v progresi choroby u léčených a neléčených pacientů. Do té doby, než budou tyto výsledky k dispozici, nelze dlouhodobé podávání PEG IFN a ribavirinu považovat za standardní postup.

Dávkování protivirových preparátů: (uvedeny pouze prep. Fy Sch.PI)

Peginterferon alfa –2b (PegIntron) 1.5 µg /kg 1 x týdně
(vhodný je konec týdne, pozdní odpoledne, první aplikace by měly probíhat v nemocnici – 2 až 3 dny)

Ribavirin (Rebetol tob.) minimálně 10.6 mg/kg (800 – 1200 mg denně)
(Doporučené dávkování uvedené v citované německé studii u dětí a adolescentů (10) bylo 15 mg/kg/den)

Hmotnost přes 60 kg 1000mg/den ve 2 dávkách a 12 hod .

50 – 60 kg 800 mg/den ve 2 dávkách a 12 hod.

35 – 50 kg 600 mg/den ve 2 dávkách a 12 hod.

23 – 35 kg 400 mg/den ve 2 dávkách a 12 hod.

15 – 22 kg 200 mg/den v jedné dávce

4. Před zahájením léčby je nutný informovaný souhlas rodičů, případně i pacienta

5. Vyšetření před zahájením léčby

Protilátky anti - HCV (průkaz metodou EIA II. či III. generace)

PCR HCV RNA – kvalitativní a kvantitativní vyš.

Genotyp HCV

Jaterní testy (ALT, AST, GMT, bilirubin celkový, přímý)

Kreatinin, urea, kyselina močová

KO a dif.

Hemokoagulace
T3, FT4, TSH, anti TPO, anti TG
Imunoglobuliny, autoprotilátky (ANA, ANCA, LKM 1)
HIV
Gravitest
Moč a sed.
Histologické vyšetření jaterní tkáně je vhodné

6. Vyšetření v průběhu léčby

Vyšetření laboratorní v týdnu 0, 2, 4 a dále každé 4 týdny.

Vyšetření HCV RNA je indikováno každé 3 měsíce při nekomplikovaném průběhu, dále kdykoliv při podezření na breakthrough fenomen či jinou možnou komplikaci terapie. Dále je nutné pravidelně kontrolovat hmotnost, teplotu, somatický a psychický stav. Během léčby a 6 měsíců po ukončení musí být u sexuálně aktivní mládeže zajištěna antikoncepce.

7. Vyšetření po ukončení léčby a další dispenzarizace

Během prvních 3 měsíců po skončení terapie je nutné zkontrolovat pacienta z pohledu odeznění nežádoucích účinků terapie (anémie, leukopenie, autoprotilátky apod.). K posouzení odpovědi na léčbu je indikováno vyšetření HCV RNA 3 a 6 měsíců po skončení terapie. Dosáhne-li pacient setrvalé virologické odpovědi, je v nekomplikovaných případech indikována klinická i laboratorní kontrola v intervalu 1 roku. Pacienti s trvale normální aktivitou ALT by měli být dispenzarizováni a pravidelně kontrolováni v intervalu 6 měsíců

Jaterní biopsie po ukončení terapie není standardní součástí terapeutického procesu. U pacientů se setrvalou virologickou odpovědí lze předpokládat histologické zlepšení. O opakování jaterní biopsie je možné uvažovat v případech neúspěšné terapie (relapsy, rezistence na terapii, za vhodný bývá uváděn interval 3 – 5 let.

8. Kontraindikace léčby

Kontraindikace léčby interferonem :

- kojenci (děti do 12 měsíců), zvýšené opatrnosti je třeba věnovat dětem mladším 3 let
- přecitlivělost na léčivý přípravek nebo některou jeho složku
- dekompenzovaná jaterní cirhóza
- nekontrolované neurologické nebo psychiatrické onemocnění
- klinicky významná periferní neutropenie (absolut. počet $< 1,2 \times 10^9/l$)
- klinicky významná trombocytopenie (absolutní počet $< 75 \times 10^9/l$)
- nekontrolované autoimunitní onemocnění, endokrinní onemocnění
- aktivní toxikomanie
- gravidita a laktace
- orgánové transplantace s výjimkou transplantace jater
- jiná terminální nebo závažná život limitující onemocnění
- HIV infekce
- chronická renální insuficience

Kontraindikace léčby ribavirinem:

- kojenci (děti do 12 měsíců) (v německé studii byl podáván od 2 let věku)
- přecitlivělost na léčivý přípravek nebo některou jeho složku
- anémie (Hb $< 110g/l$), hemoglobinopatie
- renální insuficience (relat. kontraindikace)
- gravidita a laktace, sexuální partner gravidní ženy
- neschopnost praktikovat některou z metod spolehlivé antikoncepce u ženy i muže

9. Závěr

Pegylované interferony alfa znamenají významný přínos v léčbě chronické hepatitidy C. Kombinovaná léčba PEG – IFN s ribavirinem je v současnosti standardem léčby naprosté většiny nemocných s chronickou hepatitidou C u dospělých. Povzbudivé výsledky této terapie by mohly být v nejbližší době využity ve větší míře i v terapii chronických HCV infekcí u dětí a mladistvých.

Literatura

- 1) Němeček, V., Částková, J. et al. The 2001 serological survey in the Czech Republic-viral hepatitis. Cent. Eur J. Public Health 2003, 11 Suppl: S54-61
- 2) Consensus Statement. Management of hepatitis C:2002, June 10-12, 2002, vol. 19, No 1, National Institute of Health
- 3) Diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy C (HCV). Česká hepatologická společnost, doporučení. www.ceska-hepatologie.cz
- 4) Di Ciommo, V., Russo, P. et al.: Interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis C in children: A meta-analysis (correction of metanalysis). J Viral Hepat 2003,10 (3):210-4
- 5) Wirth, S., Lang, T. et al. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hematology 2002, 36(5):1280-4
- 6) Figlerowicz, M., Sluzewski, et al.: Interferon alpha and ribavirin in the treatment of children with chronic hepatitis C. Eur J Pediatr. 2004, 163:265-7
- 7) Matthews, S.J. and C. McCoy: Peginterferon alfa-2a“ a review of approved and investigational uses. 2004,26:991-1025
- 8) Chang, Mei-Hwei, Hadzic, Dino, Rouassant, Solange Heller at al: Acute and Chronic Hepatitis: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004,39:Suppl. 2, S584-S588
- 9) Wintermeyer, P, Kullmer, U., Lang T. et al. PEG-interferon-alfa-2b and ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004,39, Suppl. 1, p S120
- 10) Jenke, A., Ballauf A., Lang, T. et al: Behandlung von chronisch HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen mit PEG- α -Interferon-2b- und Ribavirin. Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, 20. Jahrestagung, Basel 2005
- 11) Roberts, E.A.: Hepatitis B and C in Children. International Seminars in Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Vol. 12: Number 4, December 2004

Doporučení zpracovali: MUDr. V. Valtrová, CSc, doc. MUDr. J. Nevorál, CSc,
Připomínky k textu: MUDr. J. Hobstová, CSc, MUDr. P. Dědek, CSc., Pharm. Dr. M. Kabina,
MUDr. P. Horký