

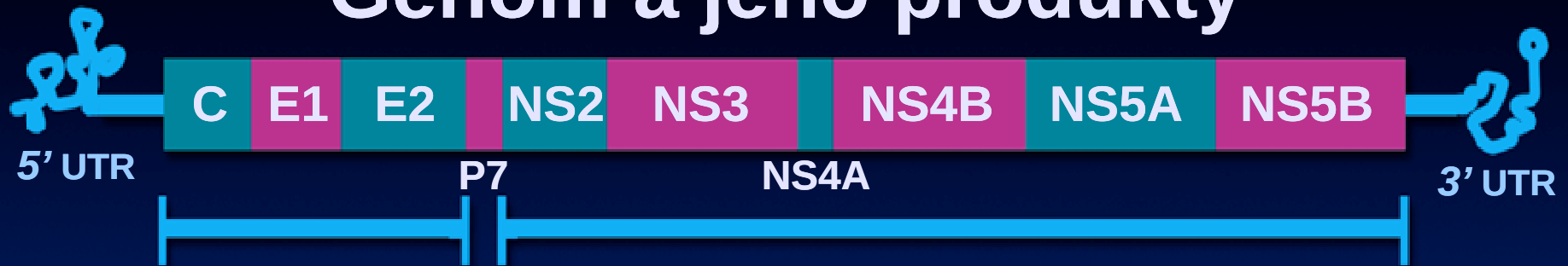
Současné možnosti a standardní léčba HCV infekce

Petr Urbánek

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

petr.urbanek@uvn.cz

Genom a jeho produkty



Oblast kódující
strukturální proteiny

Oblast kódující
nestructurální proteiny

Hostitelské signální
peptidázy

Serinová proteáza



Core

Proteáza

Kofaktor
proteázy

Obal

Serinová
proteáza

Helikáza

RNA polymeráza



Cíle protivirové terapie

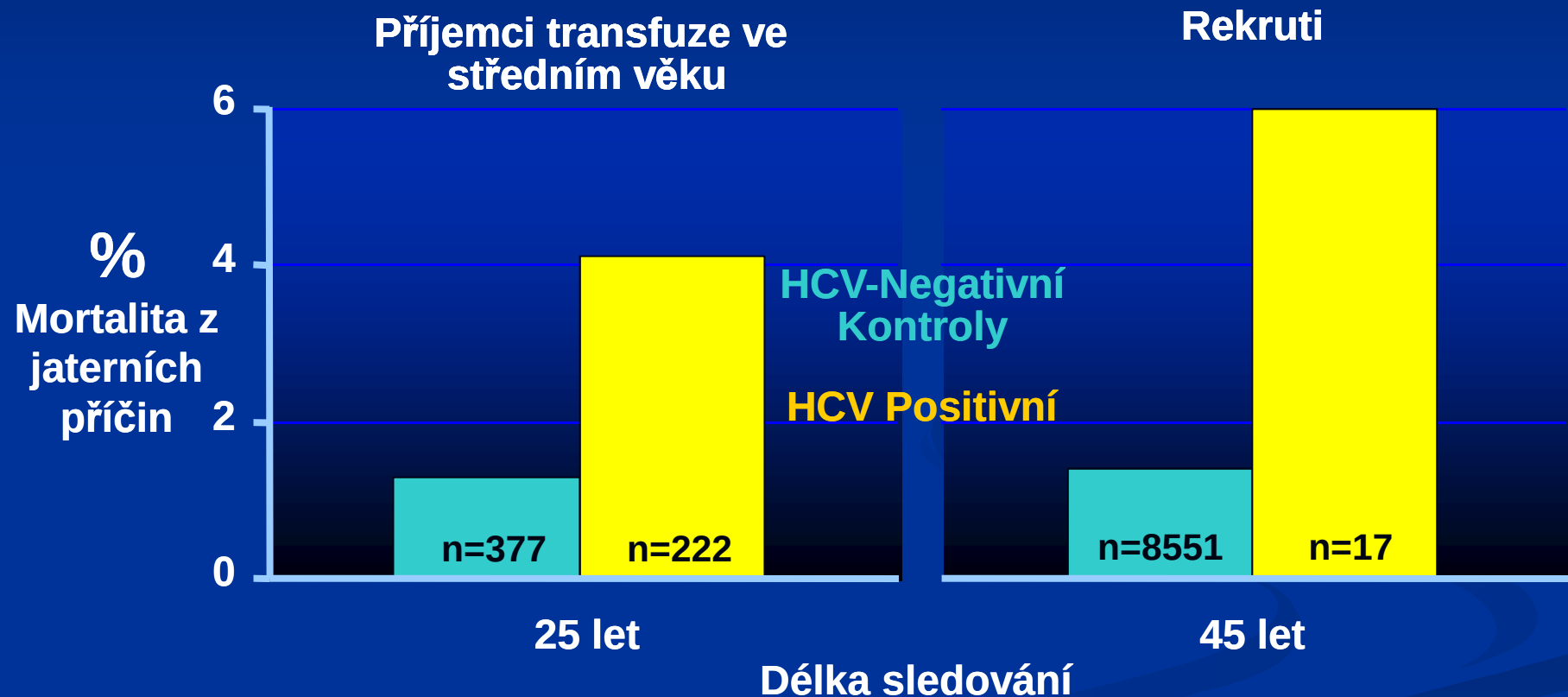
Primární

- Eradikovat virus

Sekundární

- Zabránit vzniku jaterní cirhózy
- Snížit riziko vzniku HCC
- Snížit riziko nutnosti OLT
- Zvýšit celkové přežití

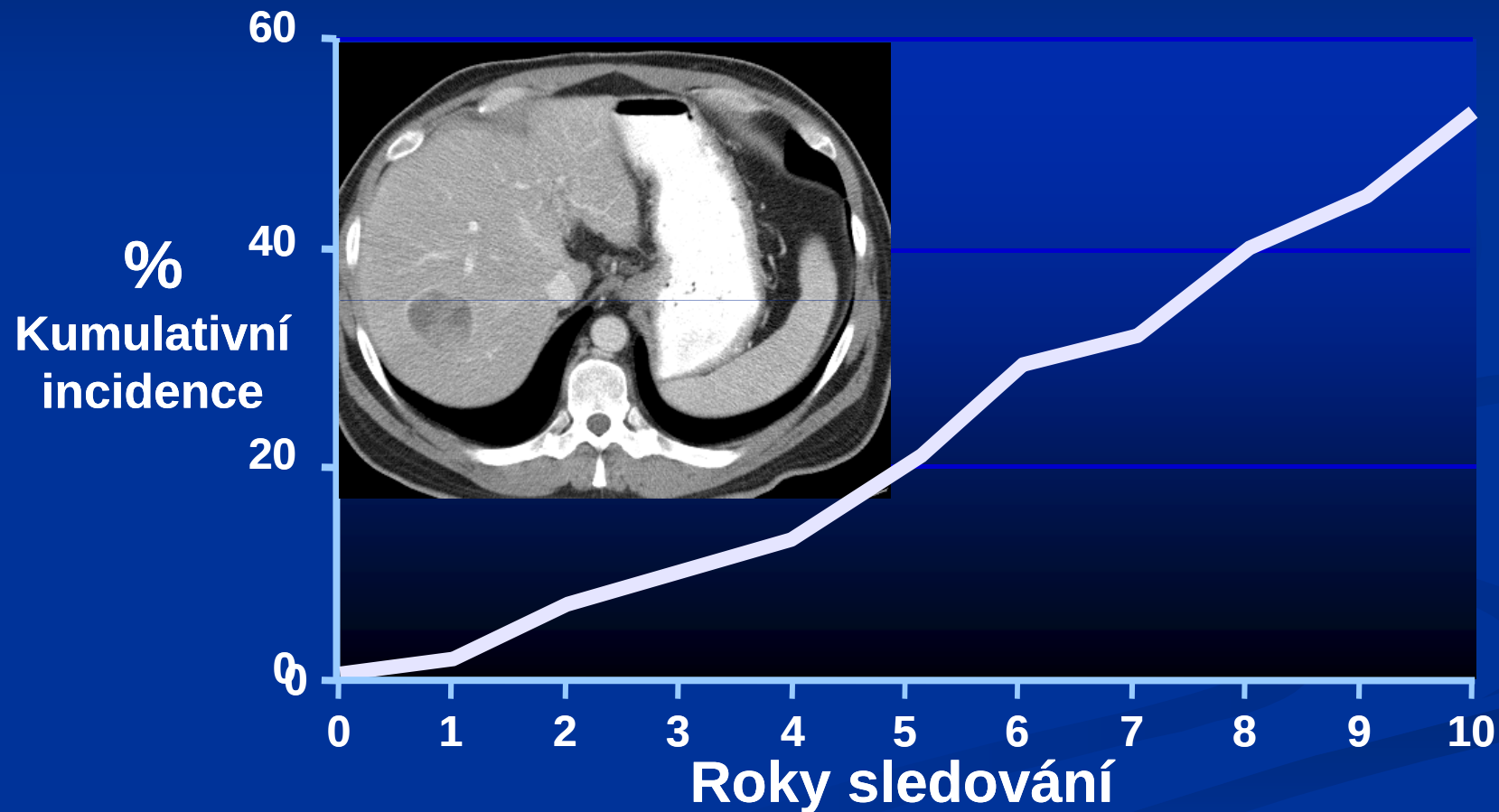
Jaterní mortalita u chronické HCV infekce



Seeff LB et al, *Ann Intern Med* 2000; 132:105
Seeff LB et al, *Hepatology* 2001;33:455

Incidence HCC

u HCV pozitivní jaterní cirhózy

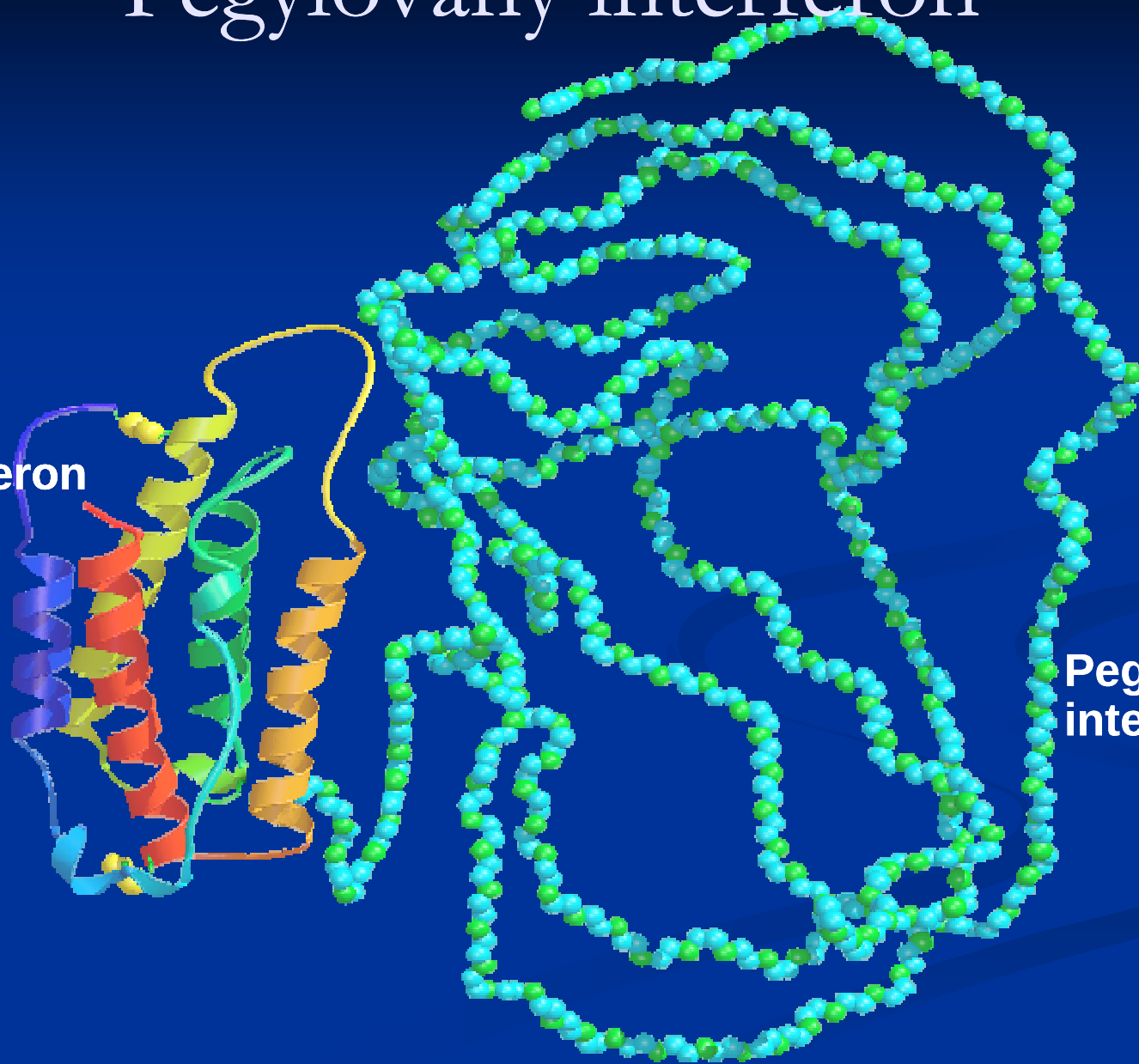


Ikeda K et al, Hepatology 1993;18:47

Pegylovaný interferon

Interferon

Pegylovaný
interferon



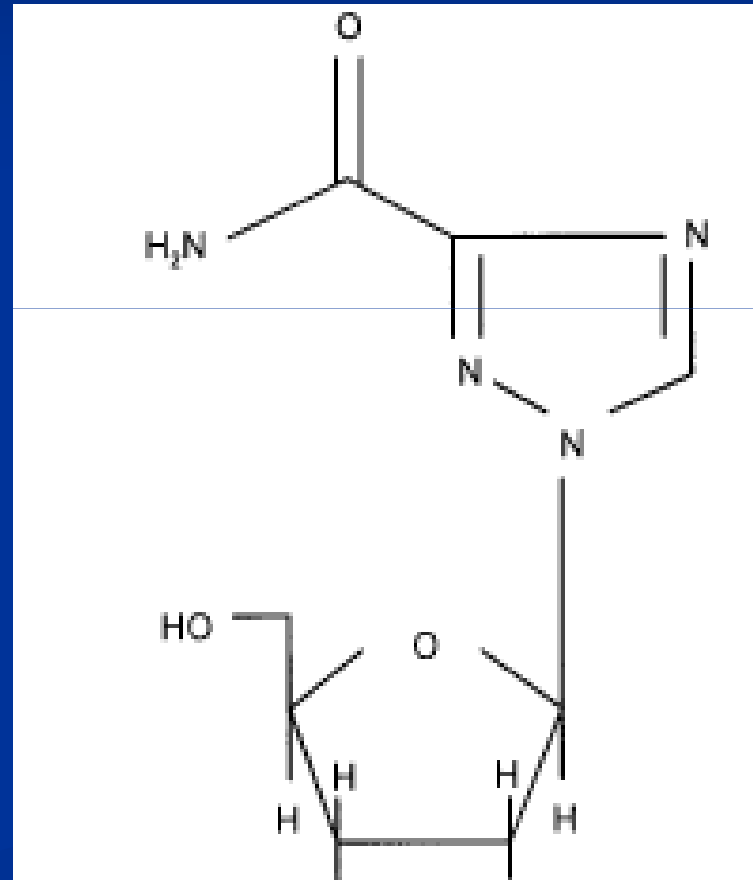
Virostatika

■ ribavirin

- 1-beta-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamid
- analog guanosinu

Reichard O. Anderson J, Schvarcz R,
Weiland O.: Ribavirin treatment
for chronic hepatitis C.

Lancet, **1991**, 337: 1058-1061



Standardní léčebný postup 2002-????

NIH Consensus Development Conference
Statement: Management of Hepatitis C: 2002

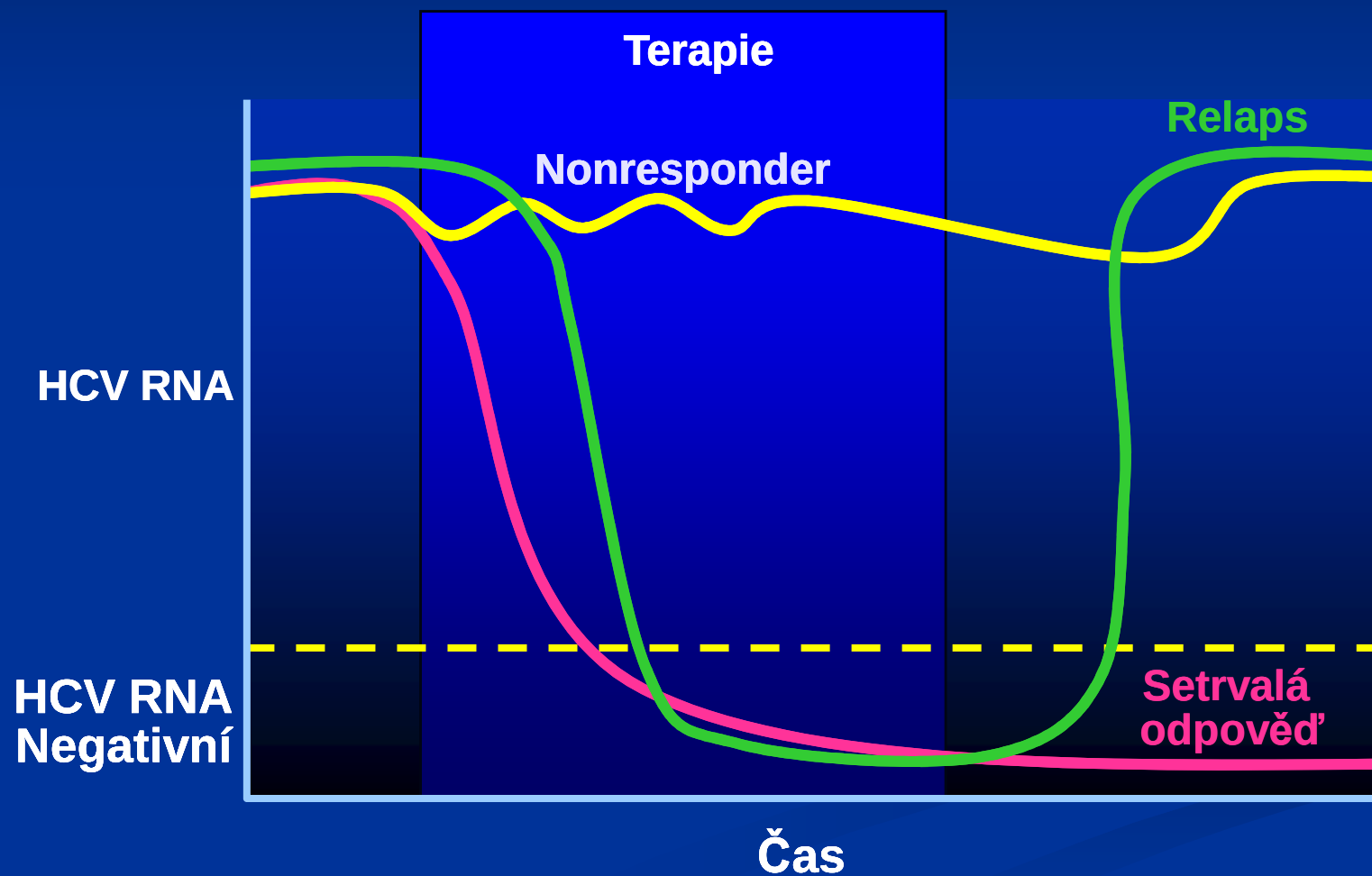
Hepatology 2002; 36: S3-S20

Urbánek P., Husa P., Galský J., Šperl J., Kumpel P., Němeček V., Plíšek S.,
Volfová M.:

Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce
virem hepatitidy C (HCV).

Časopis lékařů českých, 2008, 147, č.5. Příloha: I-XII

Typy odpovědi na protivirovou terapii



Definice terapeutické odpovědi

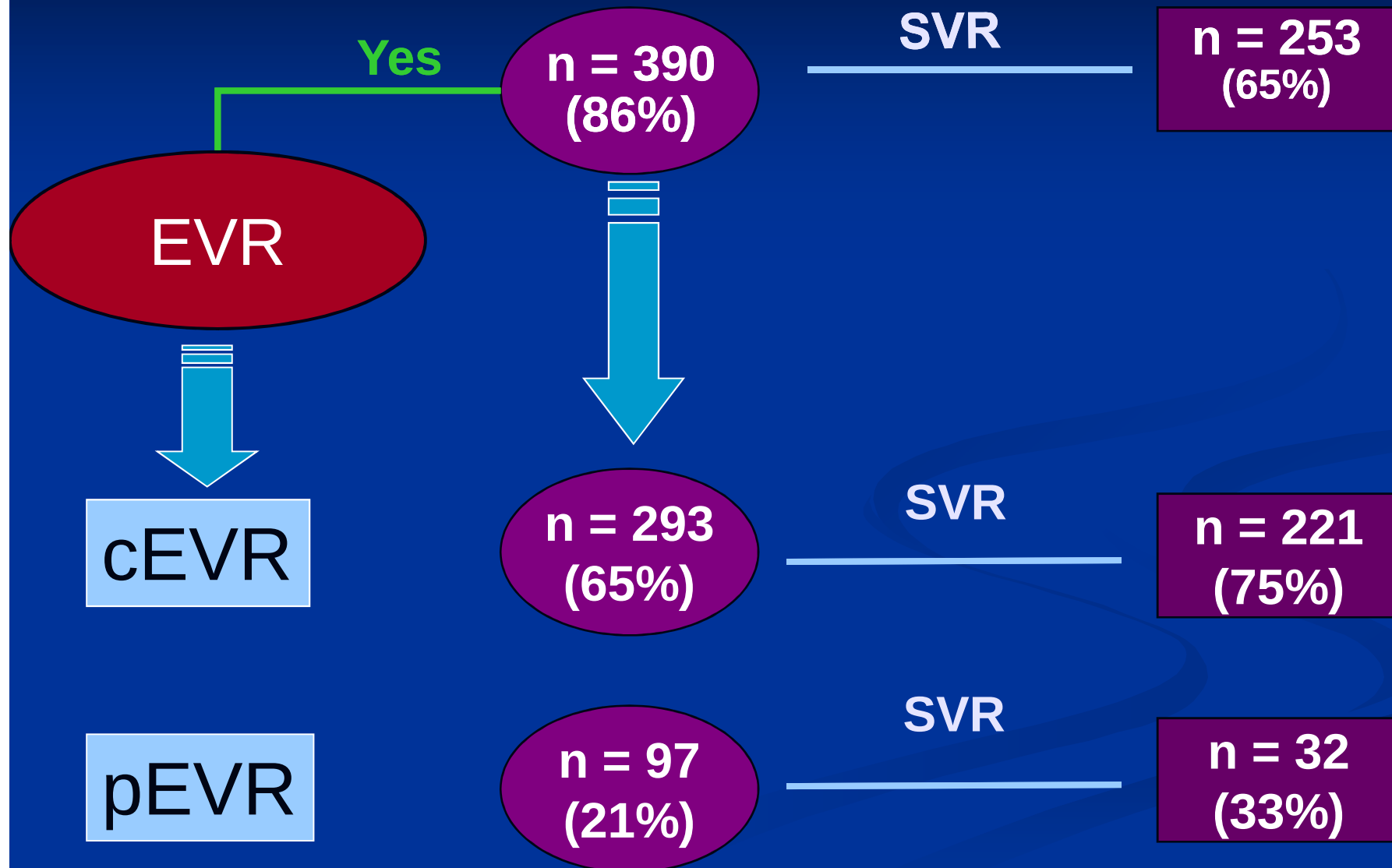
■ Early virological response (EVR) 12. týden

- Parciální Pokles sérové HCV RNA >2 log
- Kompletní Pokles sérové HCV RNA pod 50 IU/ml

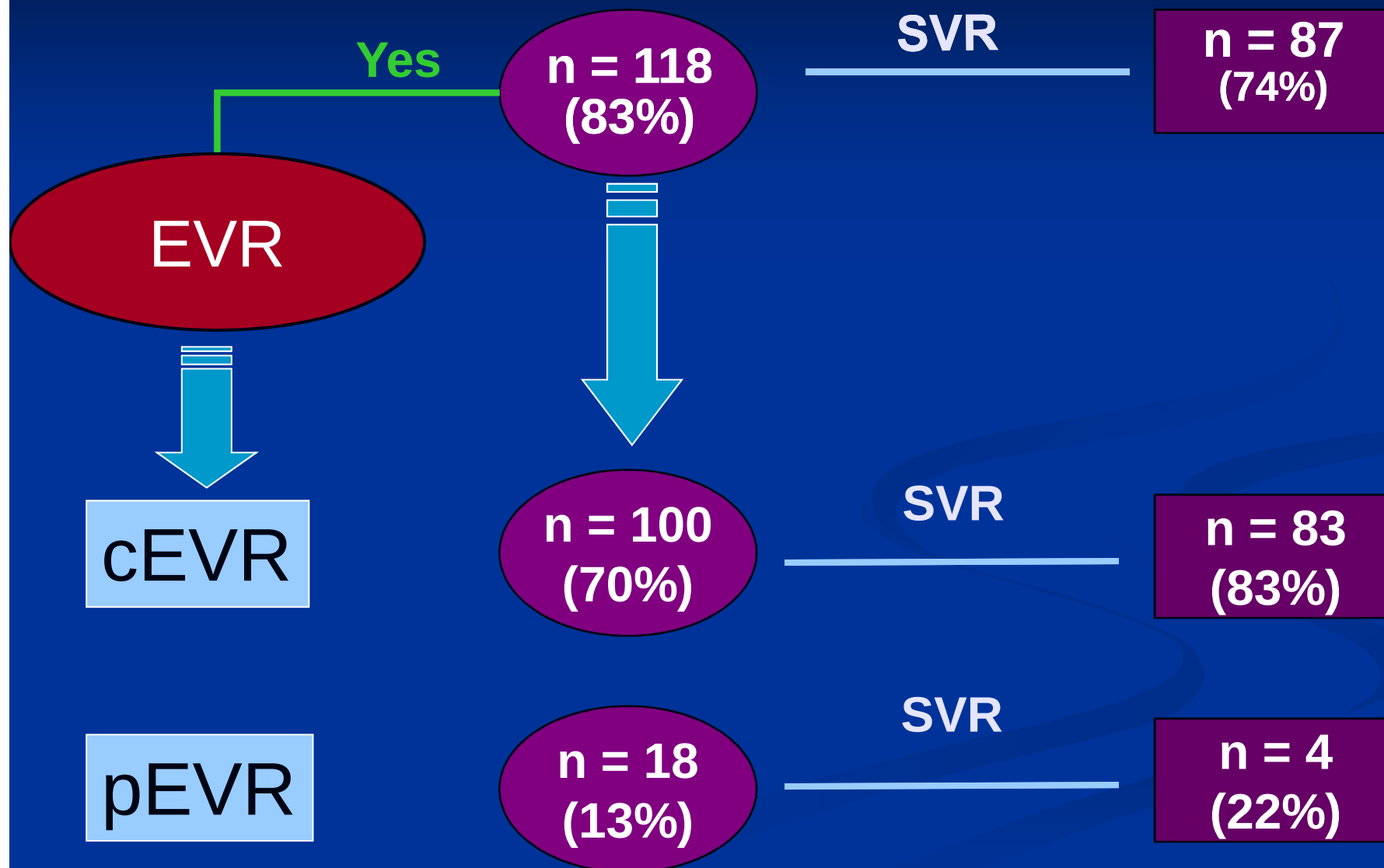
■ End of treatment response (ETR) HCV RNA < 50 IU/ml na konci léčby

■ Sustained virological response (SVR) HCV RNA < 50 IU/ml 6 měsíců po skončení terapie

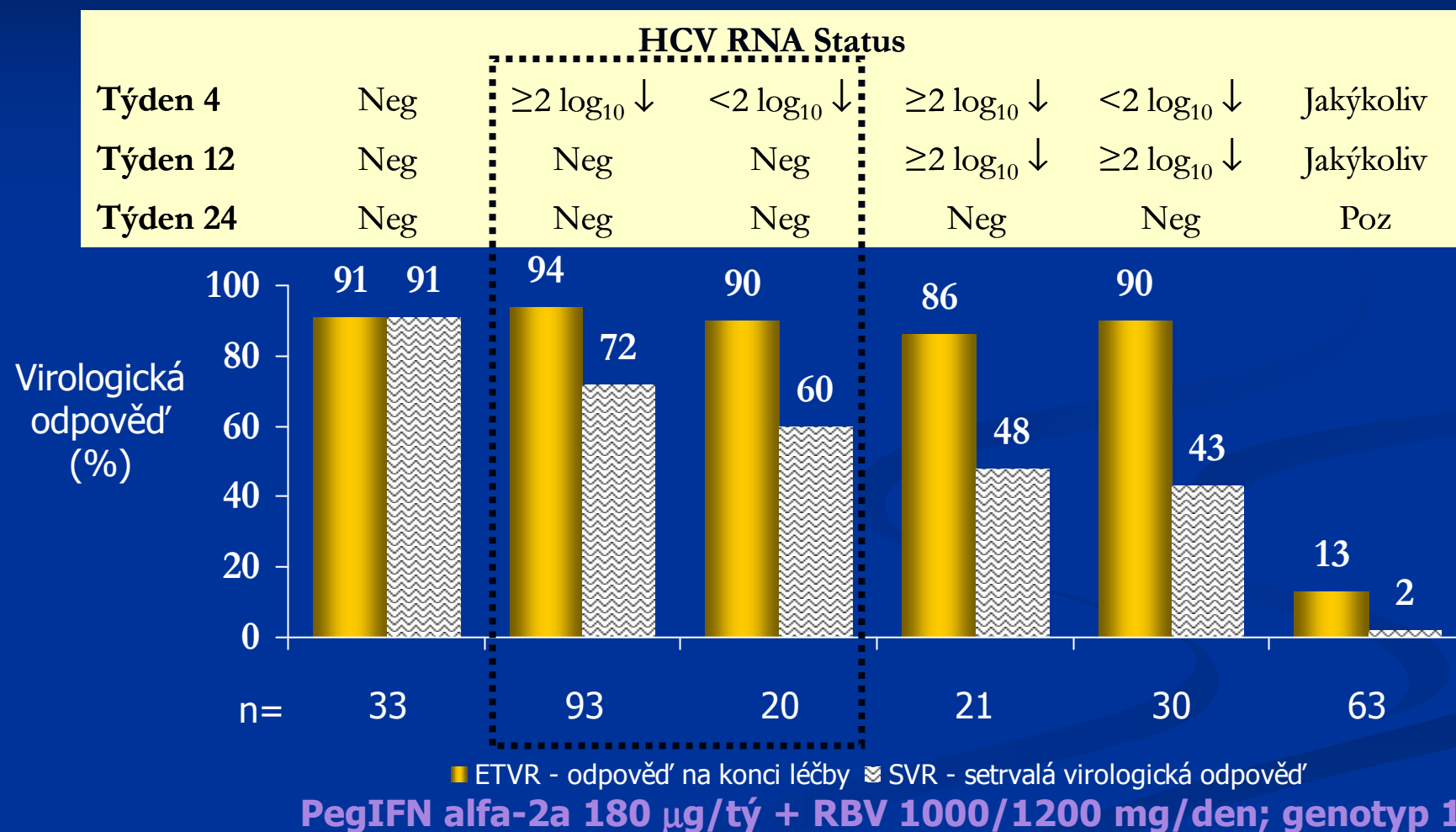
Early Virologic Response (EVR)



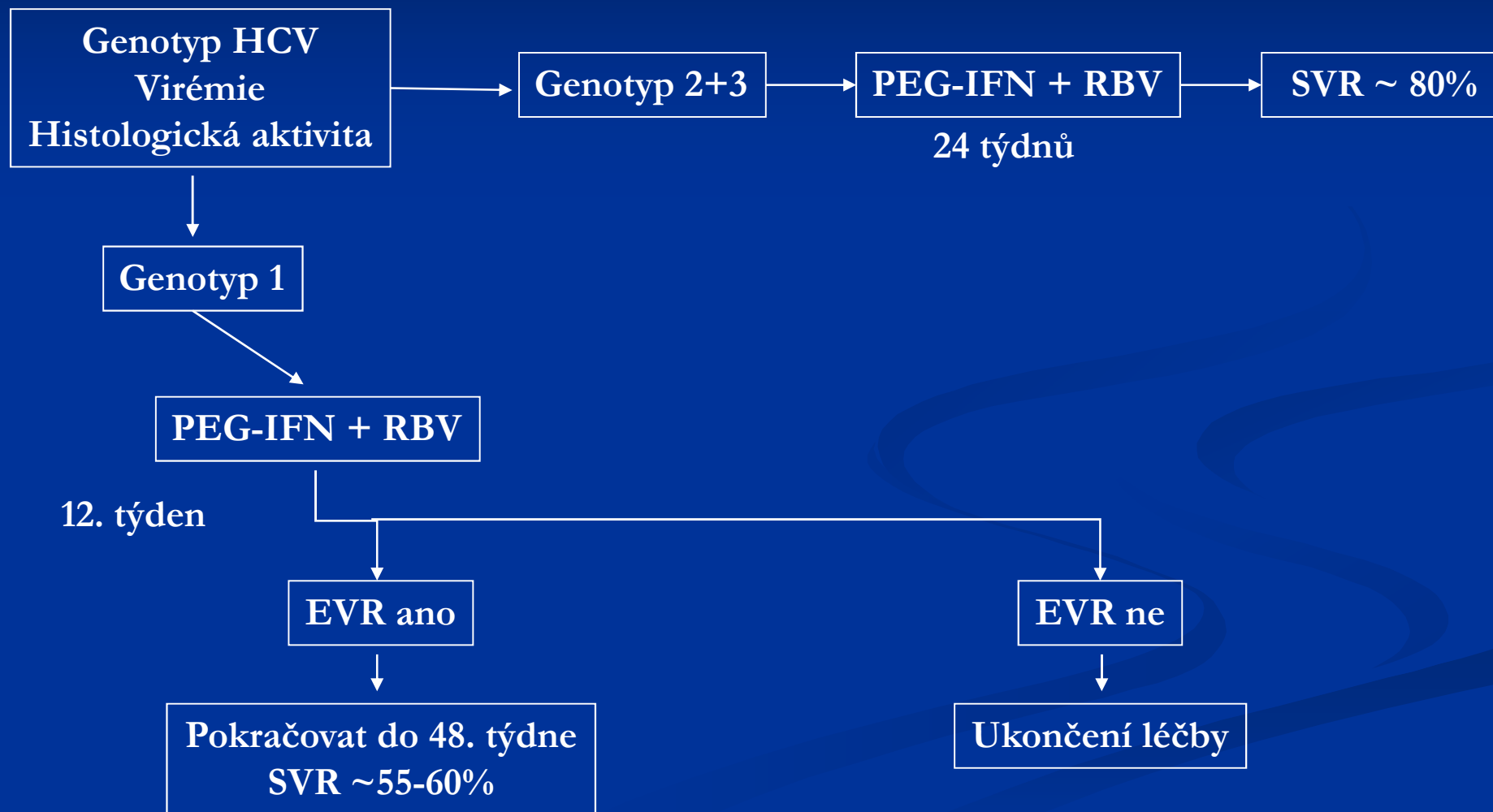
Early Virologic Response (EVR)



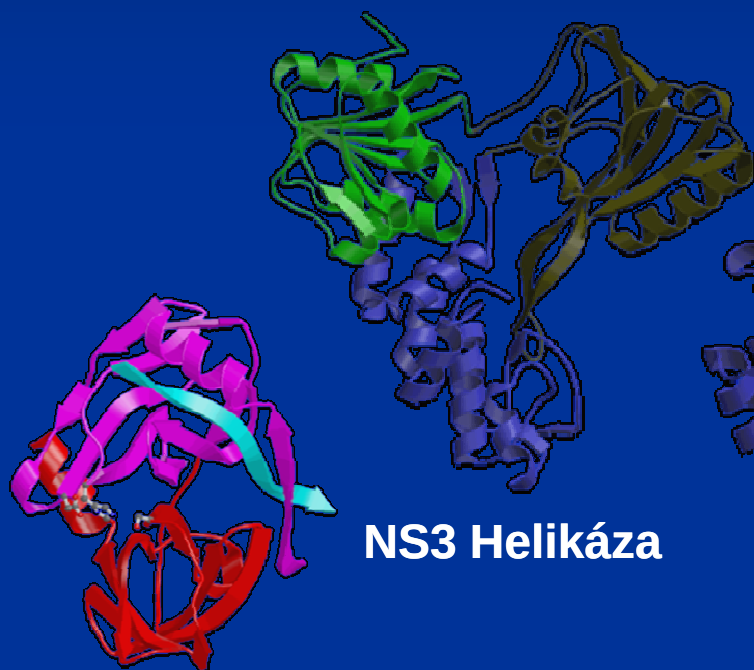
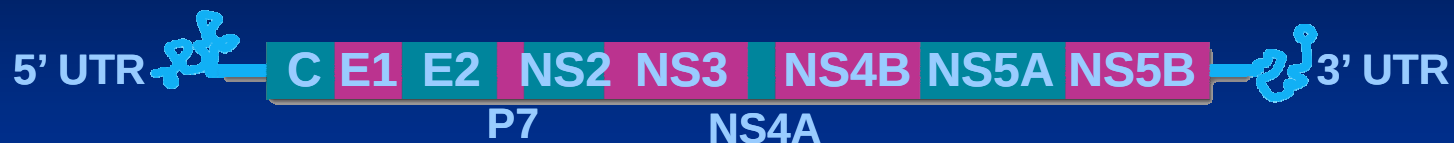
Týden 4: Časný pokles HCV RNA pod LLQD je asociován s výsledkem terapie



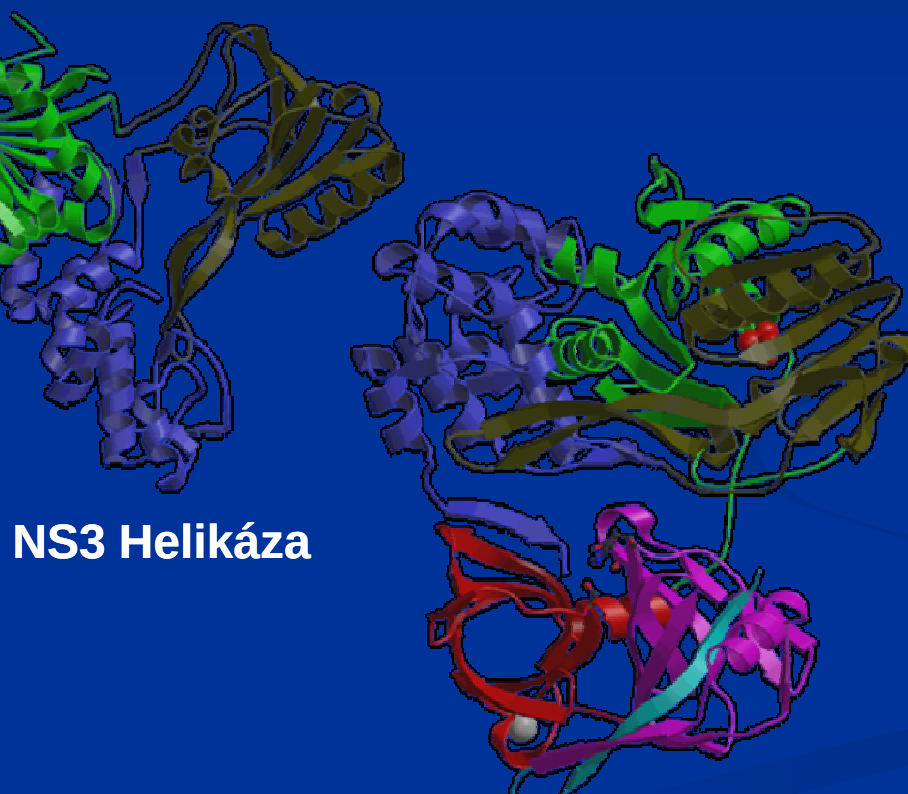
Terapeutický algoritmus pro dosud neléčeného pacienta



Potenciální cíle budoucí terapie



NS3 Proteáza



NS3 Bifunkční proteáza/helikáza

NS3 Helikáza



NS5B RNA-dependentní
RNA polymeráza

STAT-C (DAA) v různých fázích vývoje

HCV- Target	Látka	Fáze
NS3/4A inhibitory proteázy		
	■ Telaprevir	III
	■ Boceprevir	III
	■ MK-7009	II
	■ Narlaprevir (SCH 900518)	II
	■ BI 201335	II
	■ TMC435	II
	■ R7227 (ITMN-191)	II
NS5B inhibitory polymerázy (RdRp)		
■ Nukleos(t)idová analoga	■ R7128 (RO5024048)	II
	■ IDX184	II
■ Nonnukleos(t)idy	■ Filibuvir (PF-00868554)	II
	■ ANA598	II
	■ GS 9190	II
	■ ABT-333	II
NS5A inhibitory		
	■ BMS-790052	II

Shrnutí

- HCV patří mezi závažné zdravotní problémy
- Existují standardní diagnostické i léčebné postupy založené na principech EVB
- Standardní léčba spočívá v kombinaci PEG-IFN s RBV
- Podle prvních fází léčby lze předpovědět celkový efekt léčby
- Chronická HCV je vyléčitelná v 60% případů
- Přibližuje se éra STAT-C preparátů

První užití IFN-alfa u NANB hepatitidy

Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al.:

Treatment of chronic **non-A, non-B** hepatitis with
recombinant interferon-alfa.

A preliminary report.

N Engl J Med, **1986**; 315: 1575-1578

Hodnocení odpovědi

Biochemická odpověď

Virologická odpověď

Primární rezistence

Setrvalá odpověď

Relaps

Histologická odpověď

Standardní léčebný postup

1989-1995

Monoterapie IFN- α

3 MU 3x týdně s.c.

6 měsíců

Účinnost

Setrvalá odpověď	10-15 %
------------------	---------

Standardní léčebný postup

1989-1995

Monoterapie IFN- α

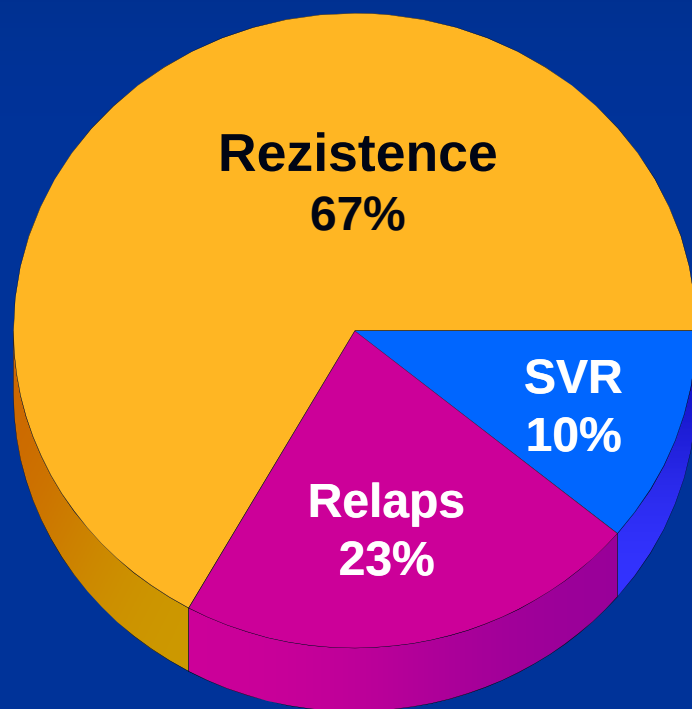
3 MU 3x týdně s.c.

6 měsíců

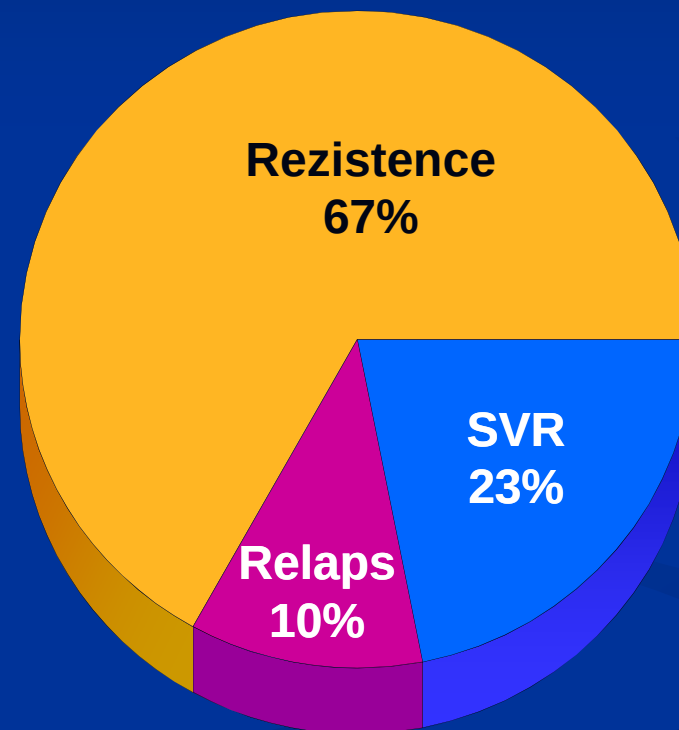
Účinnost

Setrvalá odpověď	10-15 %
------------------	---------

Terapeutická účinnost monoterapie IFN



6 měsíců



12-24 měsíců

Zjednodušeně podle Poyarda, 1995

Standardní léčebný postup

1999-2002

EASL International Consensus Conference on Hepatitis
C, Paris, 26-28 February 1999,
J Hepatol 1999; 30: 956-961

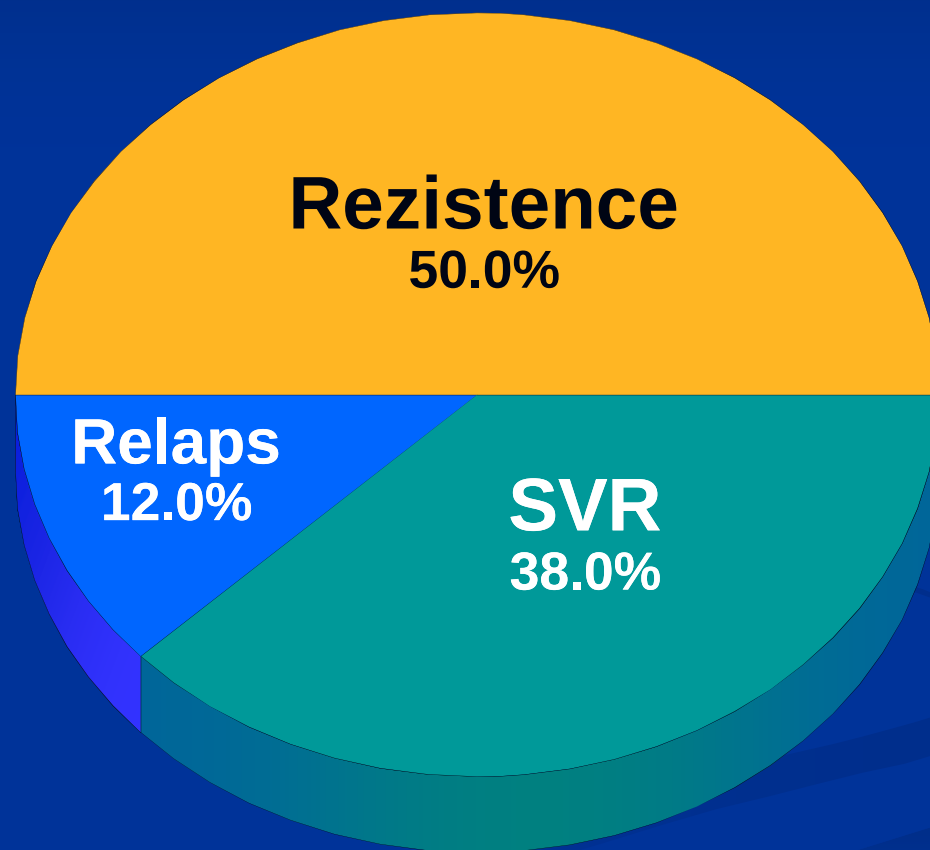
IFN- α 3MU s.c. TIW

+

Ribavirin 1000-1200 mg p.o. denně

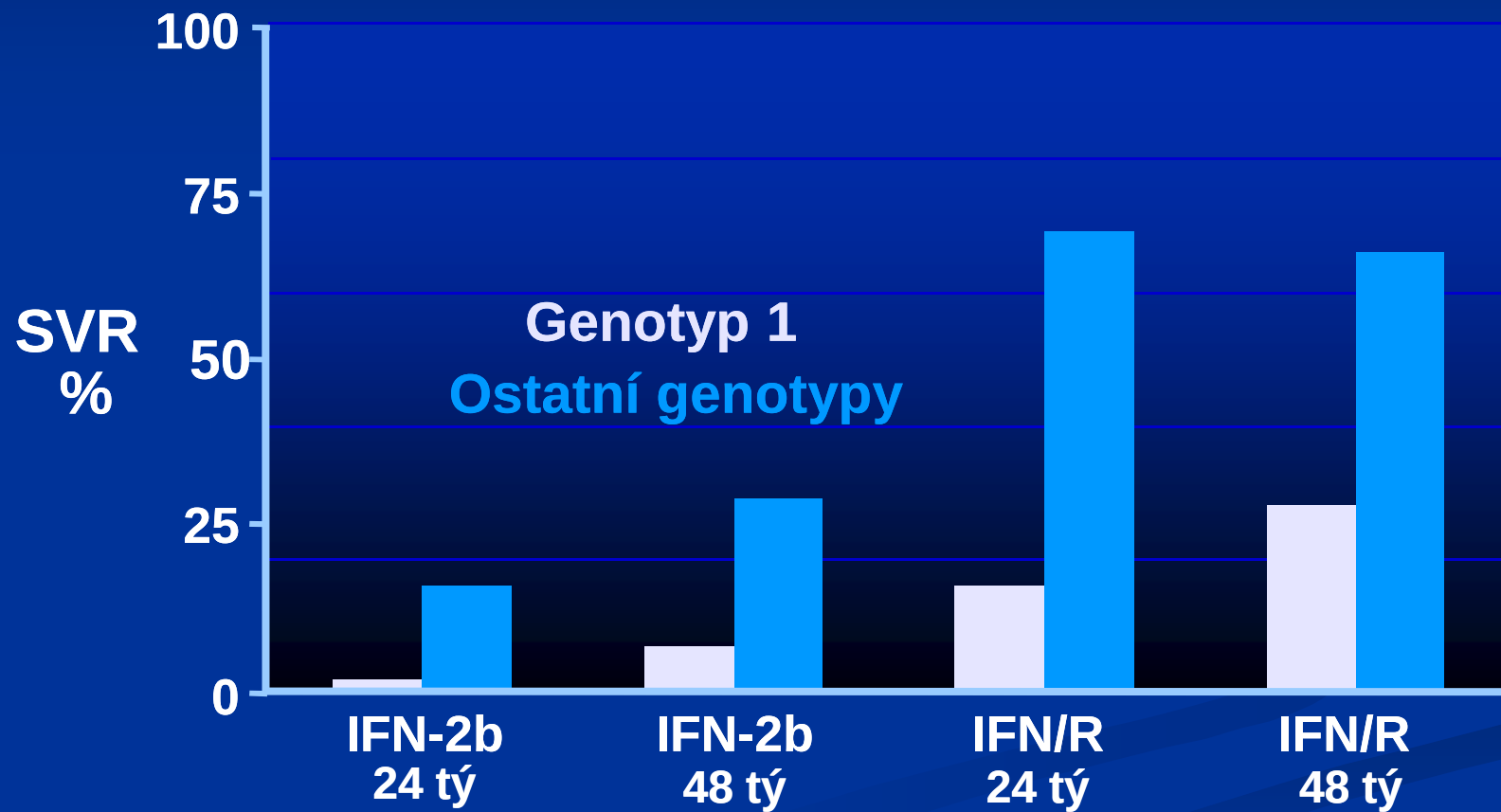
12 měsíců

Účinnost dvojkombinační terapie



McHutchison JG, et al., New Engl J Med 1998; 339:1485

Genotyp HCV jako klíčový predikční faktor



N Engl J Med, 1998;339:1485; Lancet 1998;352:1426

Klasifikace terapeutické odpovědi

Rychlá virologická odpověď (RVR)	HCV RNA < 50 IU/ml ve 4. týdnu terapie
Parciální časná virologická odpověď (pEVR)	HCV RNA > 50 IU/ml ve 4. i ve 12. týdnu terapie, ale ve 12. týdnu pokles o $\geq 2 \log_{10}$ proti výchozím hodnotám
Úplná časná virologická odpověď (cEVR)	HCV > RNA 50 IU/ml ve 4. týdnu a negativní ve 12. týdnu
Rezistence (NR)	pokles virémie ve 12. týdnu o < $2 \log_{10}$ proti výchozím hodnotám