

## Virová hepatitida typu C – možnost vakcinace (Hepatitis C vaccine : supply and demand)

Strickland G.T., El-Kamary S.S., Klenerman P., Nicosia A..  
Lancet Infect. Dis., Vol. 7, June 2008, s. 379-384  
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

**Souhrn:** Přes velké obtíže, vyvolávané mimořádnou variabilitou a změnami viru hepatitidy typu C (HCV), připravuje se v současnosti několik vakcín, které mají zabránit nákaze, nebo její persistenci, či mají potlačit viremii u osob s chronickou infekcí HCV. Brzy bude zahájeno testování nejméně jedné vakcíny, která má chránit před vznikem chronické persistující infekce. Posoudili jsme široký dopad infekce a nemoci vyvolávané HCV, imunitní reakce na ni, korelátů ochrany, preventivní strategie, kandidátních vakcín a skupin populace, které budou potřebovat vakcínu a jsou vhodné pro vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti vakcíny. Problematické je zejména hodnocení profylaktické vakcinace, protože musí být zaměřeno na osoby s vysokým rizikem expozice HCV. Jde na příklad o osoby injikující si drogy a o zdravotníky, pracující v lokalitách s vysokou prevalencí HCV. Byť je potřeba terapeutických vakcín naléhavá, než nějaká bude k dispozici je nutné překonat různé imunologické překážky

### Úvodem:

Nákaza virem hepatitidy typu C (HCV), přenášená krví a vyskytující se na celém světě, postihuje téměř 3 % celosvětové populace. Mezi aktuálními nemocemi zastává co do nemocnosti a úmrtnosti druhé místo, hned za infekcí HIV. Nejvyšší odhadovaná prevalence HCV byla popsána v Egyptě, kde je chronicky infikováno 11-14 % obyvatelstva. Tato vysoká prevalence se považuje za následek jinak dobře míněných celostátních kampaní kontroly schistosomózy v letech 1950 – 1980, při nichž byly léky podávány nitrožilně.

Nanejvýš 20 % primoinfekcí HCV vede ke vzniku akutní hepatitidy natolik výrazné, že pacient vyhledá pomoc lékaře. Bohužel však 60 – 85 % ze všech primoinfekcí persistuje. Osoby s chronickou HCV infekcí obvykle nemají potíže a infekce není u nich zjištěna i o desítky let dříve, než se projeví závažnou fibrózou jater, nebo hepatocelulárním karcinomem. Tyto pozdní komplikace, spolu s velkým počtem (rezervoárem) infikovaných osob, tvoří z HCV infekce závažný problém veřejného zdravotnictví.

Slibné je stále zdokonalování prevence přenosu HCV i chemoterapie infekce, ale to samo o sobě nestačí k potlačení této hlavní příčiny chronického onemocnění jater. Současná léčba antivirotyky, představovaná kombinací pegylovaného interferonu s ribavirinem, je úspěšná, podle genotypu HCV, jen asi u poloviny léčených pacientů. Navíc tento léčebný režim vyžaduje dlouhé podávání léků, které jsou toxické a drahé. Jen malá část chronicky infikovaných pacientů splňuje kritéria pro zahájení léčby. Většina ze 4 milionů pacientů, infikovaných HCV je současně infikováno i HIV. Progrese infekce do cirhózy jater je u nich mnohem rychlejší. Zejména osoby s i.v. aplikací drog a některé populační skupiny s vysokým rizikem nákazy virem hepatitidy typu B (HBV), tj. homosexuálové a zdravotníci, jsou stále ve vysokém riziku expozice HCV a získání další infekce. Přenos HCV zpravidla přetrvává tam, kde je jen malá možnost léčby, kde převládají nebezpečné injekční techniky a zacházení s krevními produkty. Proto vývoj vakcíny k prevenci když už ne všech infekcí HCV, pak aspoň k prevenci chronické infekce HCV, je pro kontrolu nemocí vyvolávaných HCV nezbytný.

## **Imunitní reakce a HCV a koreláty ochrany před infekcí HCV**

Stejně jako u všech jiných virových infekcí se na imunitní reakci hostitele vůči HCV podílí také vrozená, humorální a buněčná imunita. Velký zájem o očkování proti VH-C vyvolává fakt, že u některých osob dochází ke spontánnímu vymizení infekce. Byly objasněny reakce probíhající u lidí i u modelových zvířat během a po akutní infekci. Stále se ještě pracuje na zjištění imunitních znaků – korelátů ochrany.

U řady virových nákaz představuje přítomnost neutralizačních protilátek nejlepší doklad ochrany. Navození tvorby těchto protilátek je základní vlastností většiny, ne-li všech úspěšných vakcín. Souvislost mezi vznikem protilátek a kontrolou virémie je však u nákazy HCV z řady důvodů mnohem složitější. Především je zde potíž s provedením klasických in-vitro testů neutralizace, protože se dosud nezdařilo adaptovat virus na buněčnou kulturu a až dosud se replikuje jen na speciální buněčné linii. Dále, genetická variabilita HCV je mimořádná, převyšuje i proměnlivost HIV. Nejvíce variabilní je obalový glykoprotein E2 (hypervariabilní oblast 1), který je hlavním terčem protilátek. Následkem toho je málokdy možné zjistit velikost neutralizační reakce na virus daného pacienta, nebo na virus v testovaném inokulu.

Závažným důsledkem proměnlivosti hypervariabilní oblasti 1 je selekce mutant viru, které unikly působení protilátek. K tomu dochází již v časném období infekce a v podstatě jde o ukázkou potencionálního významu humorální imunity. Vakcíny vyvolávající tvorbu protilátek se však potýkají se dvěma problémy: s potřebou neutralizovat široký okruh možných infekčních kmenů HCV, navíc ještě s rychlým vznikem nových variant viru následkem imunitní selekce. Tyto problémy může odstranit navození vzniku široce zkříženě reagujících neutralizačních protilátek.

Imunologické studie u lidí a šimpanzů, kteří jsou jediným zvířecím rodem vnímavým na infekci HCV, ukázaly, že buněčná (T-cell) imunita může během akutní infekce redukovat virémii a po čelendži bránit progresi infekce do chronicity. Podle některých zjištění může díky buněčné imunitě dojít ke spontánnímu vymizení HCV infekce.

V současnosti je shoda v tom, že pro vymizení (klírens) infekce HCV je nutné navodit a udržet silné imunitní reakce pomocných a cytotoxických lymfocytů proti většímu počtu epitopů viru. Chybění, nebo brzký pokles síly těchto HCV-specifických imunitních reakcí lymfocytů v periferní krvi, je imunologickým projevem chronické infekce. Je však třeba připomenout, že tyto reakce T-buněk lze během infekce prokázat i v játrech, byť málokdy. Předpokládá se, že HCV není pro infikovanou buňku přímo cytopatogenní, takže T-buňky pacienta samy asi přispívají jak k akutní, tak k chronické hepatitidě.

T-buňky rozeznávají široké spektrum variant cirkulujících kmenů HCV, i ty, které následně unikají imunitní reakci. Protože na rozdíl od protilátek mohou T-buňky reagovat na různá cílová místa virionu, jsou častěji schopny poznat jeho relativně konzervativní peptidy.

## **Vakcíny proti HIV a kombinované infekce**

Mezinárodní snahy o přípravu účinné vakcíny proti HIV mají velký náskok před vývojem vakcíny proti HCV. Tento vývoj však těží z extenzivního výzkumu HIV-vakcín a doplňuje jej, protože další klinicky využívanou vakcínou, založenou na stimulaci buněčné imunity, je pouze BCG vakcína. Při vývoji profylaktické a terapeutické vakcíny proti HCV je nutno pamatovat na kombinaci infekce HCV a HIV. Takto postižení pacienti mají při akutní i chronické infekci HCV vyšší nálož HCV a slabší antivirové reakce T-buněk. Pro vývoj terapeutické HCV vakcíny jsou to problémy navíc, které mohou až znemožnit jejich žádoucí efekt. Další otázkou je, do jaké míry může dlouhodobá, úspěšná antivirová terapie obnovit imunitní reakce proti HCV. S podobnými problémy se musí vyrovnat také vývoj T-buněčných vakcín proti tuberkulóze pro HIV-infikované pacienty.

## Strategie prevence a kandidátní vakcíny

Je řada preventivních strategií. Mezi ně patří prevence přenosu nákazy v hlavních rizikových skupinách (ve vyspělých státech např. osoby s nitrožilní aplikací drog), snížení rizika nozokomiálního přenosu, skríníng a zajištění bezpečných krevních produktů ve všech zařízeních. I když tyto postupy omezily přenos HCV, přesto zůstává vakcína, která chrání před nákazou, či dokonce likviduje přetrvávající infekci, velmi lákavým cílem.

Vývoj účinné vakcíny proti HCV se musí vyrovnat s různorodostí a proměnlivostí viru, s chyběním vhodného zvířecího modelu, jiného než jsou šimpanzi, pro ověření účinnosti vakcíny. V poslední době se objevilo několik potenciálních vakcín, které je však nutné otestovat ve vhodných populačních skupinách.

Vývoj vakcín proti HCV přihlíží ke třem základním potřebám prevence: (1) zabránit vzniku infekce, tzn. zajistit sterilní imunitu ; (2) zabránit u infikovaných osob vzniku persistence viru, tzn. zvýšit podíl osob, u nichž infekce vymizí, nad úroveň spontánního vymizení infekce ; a (3) navodit u osob s chronickou HCV infekcí trvalou imunitní reakci , tzn. vyvinout terapeutickou vakcínu. Protože nemocnost a úmrtnost na infekci HCV téměř cele souvisí s její chronicitou, představovala by bezpečná vakcína, likvidující, nebo napomáhající antivirotikům k likvidaci infekce HCV, velmi efektivní prostředek k prevenci chronické nákazy a byla by vítanou možností pro miliony osob infikovaných kmeny HCV, resistantními na používané léky. Všechny tři vakcinační postupy by měly navíc přerušit další šíření HCV tím, že povedou k redukci rezervoáru viru.

V současnosti je testováno několik kandidátních HCV vakcín v preklinických, či v časných fázích klinických studií.

Jednou z nich je rekombinantní E1-E2 vakcína firmy **Chiron/Novartis** s adjuvans MF59 a s jaderným proteinem HCV, produkovaným kvasinkami. V testech byla u makaků prokázána indukce odpovědi T-buněk. Terapeutická vakcína IC41 vídeňské firmy **Intercell** obsahuje pět syntetických epitopů HCV pro T-buňky. V první fázi studie u 128 zdravých lidských dobrovolníků ověřili její bezpečnost a dobrou snášenlivost, v dalších fázích našli jen u části očkovaných slabou, krátkodobou reakci CD4+ a CD8+ buněk na imunizaci. Předběžné výsledky ukazují potřebu většího počtu (16) dávek vakcíny a její kombinace s adjuvans. Francouzská firma Transgene vyvíjí vlastní, geneticky modifikovanou vakcínu **Transgene**, obsahující nestrukturální region HCV, navázaný na modifikovaný kmen viru vakcinie. U čtyř očkovaných šimpanzů došlo během akutní fáze infekce HCV k nižší virové náloži, ale u tří se viremie obnovila a došlo k chronické persistující infekci. Americká firma **GlobeImmune** využila teplem usmrcené kvasinky *Saccharomyces cerevisiae* geneticky modifikované tak, aby stimulovaly imunitní systém, hlavně cytotoxické T-buňky. Předběžná firemní zpráva uvádí, že jejich vakcína **GlobeImmune** se jeví bezpečnou a u šesti pacientů s chronickou VHC došlo po očkování ke snížení virové nálože od  $-0,75$  log až  $-1,4$  log. Z dalších kandidátních vakcín jsou v začátcích testování vakcína **Inovio/Tripep**, vyvinutá ve spolupráci švédské a jedné americké firmy, nebo vakcína **Okairós**, připravovaná italskou odnoží firmy Merck.

## Jaké populační skupiny jsou vhodné k testování HCV vakcín ?

Vakcíny určené k prevenci primární nebo chronické infekce by měly být testovány u osob s vyšší expozicí nákaze. Naopak vakcíny určené k terapii je nutné testovat na již infikovaných pacientech. Efekt preventivních vakcín by měl být hodnocen podle redukce incidence akutní či chronické hepatitidy. Účinnost terapeutických vakcín by mělo prokázat vymizení (clearens) viru, případně i v kombinacích s podáváním antivirotik.

I v populačních skupinách s roční incidencí infekce HCV až 1 % je zapotřebí zahrnout do studií efektivity vakcín k prevenci infekce, nebo k prevenci persistence viru, veliké množství sledovaných osob. Osoby s nitrožilní aplikací drog mají obvykle vysokou incidenci infekce

HCV a nepochybně bude testování HCV vakcín probíhat u nich. Není ale jisté zda hodnocení účinnosti v této vysoce rizikové populační skupině postačí k licencování profylaktických vakcín pro celou veřejnost. Další rizikovou skupinou jsou v USA a v Evropě pracovníci ve zdravotnictví s rizikem poranění o injekční jehly a s jinou expozicí krvi HCV-infikovaných pacientů. Nicméně nízká prevalence pacientů s aktivní HCV infekcí, tedy i nízká potenciální expozice viru, bude vyžadovat velmi velké počty osob ve studiích. Jinak nebude možné statisticky doložit, že vakcíny významně chrání před primoinfekcí či persistencí viru. Zvláštní situaci představuje vysoká prevalence (40 % – 50 %) infekce HCV u dospělé venkovské populace v deltě Nilu. Podle odhadu dochází ročně u egyptských zdravotníků průměrně ke 4,9 poraněním o jehlu. Nejvyšší expozici HCV mají zdravotníci v nemocnicích, kde se léčí pacienti s chronickými nemocemi jater, žijící v deltě Nilu. Až 80 % z nich může být chronicky infikováno HCV. Ač lze čekat, že poranění o jehlu bude postupně ubývat, přesto riziko získání infekce HCV zůstává vysoké, protože rezervoár chronicky infikovaných pacientů je zde velký.

### **Kdo by měl být očkovan proti HCV ?**

Je třeba přihlédnout ke zkušenostem s očkováním proti virové hepatitidě typu B (VH-B). V několika endemických oblastech této nemoci vedly intenzivní a rozsáhlé vakcinační programy s vakcínami proti VH-B v 70. a 80. letech minulého století ke snížení výskytu cirhózy a karcinomu jater. Ukázalo se, že aplikace HBV vakcíny je ekonomicky nejvhodnější u kojenců HBV infikovaných rodiček a u dospělých osob s častější parenterální a sexuální expozicí viru HBV.

HCV je podobně jako HBV přenášen hlavně parenterální cestou. Odhadovaná nakažlivost (infectivity rate) po parenterální expozici HCV kontaminované krvi je 1,8 %. HCV se přenáší také při pohlavním styku a perinatálně, ale mnohem méně často, než HBV. Je však nutno pamatovat na persistující infekci, která bývá v případech nákazy HBV v dospělosti menší než 5 %, ale u nákazy HCV je 60–85 %.

Přednostně by měly být očkovány osoby s vyšším rizikem nákazy, s předpoklady pro likvidaci chronické infekce a osoby ohrožené rychlým rozvojem cirhózy. Vzhledem k prospěšnosti vynaložených nákladů měly by se očkovat osoby s nitrožilní aplikací drog a zdravotníci s rizikem poranění o injekční jehly i s jinými formami expozice HCV. Je také možné uvážit očkování dalších populačních skupin: (1) osoby potenciálně exponované krvi tj. vojáci, hasiči, policisté, pracovníci rychlé záchranné služby; (2) pacienti s chronickým postižením jater jiného původu; (3) sexuální pracovníci ; (4) muži mající sex s muži a (5) rodinné kontakty infikovaných osob. S ohledem na výrazný excés nemocnosti a úmrtnosti na HCV u osob, které jsou současně infikovány HIV, může být užitečná také ochrana této velké populační skupiny, i když bude třeba u imunokompromitovaných pacientů ověřit účinnost T-buněčných vakcín. U těhotných žen je hladina virémie přímo úměrná incidenci nákazy u jejich dětí. V této skupině by mohla třeba jen částečně účinná vakcína snížit nebezpečí perinatálního přenosu HCV.

Měly by být HCV vakcíny, které předchází vzniku chronické infekce, podávány všem dětem ? Taková strategie může být vhodná ve společnosti s vysokou endemicitou infekce HCV, kde je hlášena roční incidence nákazy dětí 0,5 – 1,0 %. Ač univerzální očkování všech dětí nemusí splňovat podmínky prospěšnosti nákladů na takový postup tam, kde chybí větší počet rezervoárů HCV, přece jen bude vhodný i u dětí, jejichž matky jsou infikovány HCV. Zkušenosti z Egypta svědčí o vyšším riziku nákazy dětí i mimo perinatální získání infekce.

### **Závěr**

Od objevu HCV před 20 lety bylo o něm získáno mnoho poznatků, včetně zjištění, že se asi mezi lidmi vyskytuje mnoho stovek let. Přes schopnost viru vyvolávat persistující infekce

vzniká vůči němu silná buněčná a protilátková imunita, kterou lze využít k prevenci nové infekce, nebo k terapii desetitisíců osob s chronickou HCV infekcí. I když není těžké najít populaci, která potřebuje vakcínu s terapeutickým účinkem a umožní vyhodnocení jejího efektu, klesající incidence HCV je překážkou získání vhodné kohorty pro sledování efektu profylaktických vakcín. Výjimku tvoří jen osoby s nitrožilní aplikací drog. Vývoj vakcíny pokročil do etapy jejího testování ve studiích s lidmi. Musíme zvážit, jak nejlépe tyto vakcíny sestavit a jak naplánovat studie potřebné k ověření bezpečnosti vakcín, jejich imunogenity a hlavně jejich účinnosti. Vyřešení těchto úkolů povede k velkému zlepšení kontroly šíření HCV a snížení výskytu vyvolávaných onemocnění. Některé z těchto postupů bude asi možné využít i ke kontrole HIV, při níž je potřeba vakcíny velice naléhavá.

93 citací, kopie u překladatele