

## **Aktuální informace o VH-A a VH-C**

Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

### **Živá atenuovaná vakcína proti VH-A**

Živá vakcína s atenuovaným virem hepatitidy typu A (kmeny H2 a L-A-1) byla vyvinuta, vyrobena a schválena v Číně. Od roku 2007 zde zařadili do národního očkovacího programu jak inaktivovanou, tak i živou vakcínu proti VH-A. Vedoucí regionálních vakcinačních programů si mohou vybrat, kterou vakcínu se bude očkovat. Ročně je v Číně aplikováno více než 10 milionů dávek H2 a L-A-1 vakcíny. Jedinou další zemí, v níž je živá vakcína registrovaná, je Indie. Kmen H2 byl zde licencován v roce 2005 a z něj připravená vakcína se užívá jen v nestátních ordinacích.

Světové poradní komisi pro otázky bezpečnosti vakcín (*GACVS – Global Advisory Committee on Vaccine Safety*) byl podán přehled o vývoji a výrobě vakcín proti VH-A v Číně. Živé vakcíny s oslabenými kmeny H2 a L-A-1 viru HAV jsou odvozeny z kmenů HAV izolovaných od dvou dětí s hepatitidou. Atenuace kmenů bylo dosaženo mnohočetnými (>25) pasážemi na buněčných kulturách. Jednotlivé šarže vakcíny se připravují na místně vyvinutých fibroblastech z plic lidských embryí (označených jako 2BS). Ke stabilizaci viru před lyofilizací se užívá směs, obsahující trehalózu, sodium glutamát, arginin a dextran.

Představitelé čínského Centra pro prevenci a kontrolu nemocí stručně popsali epidemiologii VH-A v Číně. Pozorovali časovou souvislost mezi hromadným použitím vakcín proti VH-A a poklesem incidence této nemoci. Zkušenosti s kontrolou VH-A v Číně jsou v celku dobré, i když určitou úlohu mimo očkování asi mají také socioekonomický a další blíže nesledované faktory.

Údaje o bezpečnosti vakcín, získané pasivní surveilancí, a u vakcíny s kmenem H2 také během klinické studie, jsou zatím nepočetné, ale nesignalizují žádné riziko. Bude však třeba uskutečnit ve vybraných populačních skupinách postmarketingové pečlivé sledování, zaměřené na frekvenci a závažnost nežádoucích reakcí po očkování. Studie u dětí očkovaných živými vakcínami zjistily vylučování vakcinálního viru a sekundární infekce mezi kontakty očkovaných, takže postmarketingová surveillance může spolu s cílenými studii ověřit výskyt kontaktních nákaz a případnou cirkulaci vakcinálních virů.

Vzhledem k rozsáhlému používání živých vakcín proti VH-A v Číně a jejich možnému uplatnění v jiných zemích je žádoucí pečlivě sbírat a hodnotit údaje o bezpečnosti a účinnosti těchto vakcín. Zvláštní pozornost zasluhují molekulární markery atenuace, jejich genetická stabilita po pasáži lidským tělem, neškodnost perorálně podaného vakcinálního viru a průkaz klinické bezpečnosti a účinnosti v dostatečně velkých, řádně vedených terénních studiích. Při ověřování bezpečnosti vakcín, které se užívají v Číně, by měla mít hlavní úlohu ministerstva zdravotnictví zemí zájímavých se o tyto vakcíny.

(Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 16-17 June 2010: Live attenuated hepatitis A vaccine. Weekly epidemiological record. No. 30, 2010, 85, s. 285-6).

## Cílená terapie VH-C : revoluce nebo jen krok vpřed ?

Standardní terapie chronické infekce virem hepatitidy typu C (HCV) kombinací peginterferonu a ribavirinu není dostatečně účinná. U méně než 50 % pacientů infikovaných HCV genotypu 1 dochází k trvalejšímu potlačení replikace viru. Navíc aplikaci interferonu provází závažné nežádoucí reakce, které někdy nutí k předčasnému ukončení terapie.

Nové poznatky o životním cyklu HCV a o struktuře virových proteinů vedly k vývoji agens, která cíleně působí na určité místo replikace viru. Tento nový terapeutický postup, využívající přímého účinku antivirotika, byl nazván buď jako specificky cílená antivirová terapie hepatitidy C (specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C – **STAT-C**), nebo jako přímo působící antivirotika (direct-acting antiviral agents).

**Telaprevir** a **boceprevir** jsou dva nové perorální inhibitory proteázy NS3 viru HC, které v první fázi studií vykázaly značnou a rychlou antivirovou aktivitu, když snížily replikaci genotypu 1 HCV o 2-5 log<sub>10</sub>. Po monoterapii však rychle došlo k selekci rezistentních variant a k opětovnému vzestupu replikace viru.

Ve 2. fázi studií se testovala kombinace telapreviru s peginterferonem alfa-2a spolu s, nebo bez ribavirinu. Studie probíhaly jak u dosud neléčených („naivních“), tak u na terapii nereagujících či relabujících pacientů, kteří byli infikováni genotypem 1 HCV. Doba podávání antivirotik byla různě dlouhá, ale vždy po nich došlo k delšímu a lepšímu antivirovému účinku, než po standardní terapii peginterferonem s ribavirinem. Také opětovné zvýšení virové nálože a relapsy byly u pacientů dostávajících telaprevir méně časté, než u pacientů se standardní léčbou, i když podíl osob s přerušením aplikace telapreviru pro nežádoucí reakce byl vyšší.

V tomto čísle Lancetu je uveřejněna práce Paula Kwo a jeho spolupracovníků, která přináší výsledky druhé fáze studie SPRINT-1 s boceprevirem. Použili nový postup, mající omezit vznik rezistentních kmenů snížením replikace viru ještě před začátkem podávání inhibitoru proteázy. Přes čtyřtydenní aplikaci peginterferonu alfa-2b a ribavirinu se zdá, že déle trávající úspěch terapie je dán jejím delším trváním. U pacientů léčených boceprevirem a standardním ribavirinem došlo v 54 % případů (95% CI 44-64) až v 75 % případů (65-83) k dlouhodobému potlačení replikace viru (podrobnější výsledky obsahuje složitá tabulka, kterou neuvádím).

Současné výsledky pozorování velkých skupin (250 – 595) pacientů také dokazují, že přidání účinného inhibitoru proteázy NS3 ke standardní terapii podstatně zvyšuje podíl pacientů s trvalým vymizením viru, i když výsledek ještě není optimální. Dalším důležitým zjištěním je to, že plná dávka ribavirinu v trojkombinaci je nezbytná pro dosažení lepších výsledků, než jaké má terapie dvojkombinací s peginterferonem. Častější nálezy anemie ve skupině pacientů léčených boceprevirem, než ve skupině bez něj, vyvolává obavu z vyšší toxicity. Přímé srovnání bocepreviru s telaprevirem není možné pro odlišné zaměření studií a jiné schéma dávkování. Předběžné výsledky studií s těmito dvěma preparáty však podle podílu osob, u nichž pro nežádoucí reakce bylo podávání preparátů přerušeno (13 % a 20 %), naznačují, že boceprevir je toxičtější než telaprevir.

Pozornost vyžaduje vznik kmenů viru rezistentních na tyto preparáty. Ve studii Paula Kwo byly nalezeny mutace navozující rezistenci k bocepreviru a k telapreviru ve více než čtvrtině vzorků od pacientů s opětovným vzestupem virové nálože. Tak častý vznik rezistence je do budoucna největším problémem.

Zkušenosti nabyté při terapii nákazy HIV říkají, že k zábraně vzniku rezistence na preparát je nutné úplné potlačení replikace viru. Je proto třeba vyzkoušet novou léčebnou strategii, využívající různých kombinací nových preparátů a lepšího dodržování stanovené terapie, vylepšit farmakokinetiku preparátů (např. doplněním nových inhibitorů proteázy o

ritonavir aby se zvýšila účinná koncentrace preparátu v plasmě a snížil počet podávaných tablet), a vyvinout test ke sledování rezistence na preparáty.

Objevilo se několik dalších otázek. Zaprvé, umožní specificky cílená antivirová terapie VH-C kombinací nových preparátů s různými profily rezistence likvidaci infekce i bez podávání interferonu a ribavirinu ? To by představovalo revoluční zvrat zvláště u osob neodpovídajících na standardní terapii, nebo u pacientů s nesnášenlivostí interferonu, s pokročilou cirhózou, nebo po transplantaci jater. Zadruhé, do jaké míry omezí interakce mezi preparáty využitelnost kombinovaných schémat terapie ? Jistě optimální by byla jejich synergie, ale může se objevit také jejich protichůdnost, nebo přídatná toxicita, zvláště u pacientů s komorbiditami a léčených jinými nukleotidy, nebo analogy nukleotidů (tj. u HIV-infikovaných pacientů). A konečně, jaká bude role genetiky ( při nově zjištěné polymorfii genu 28B pro interleukin) pro předpověď výsledku terapie novou kombinací peginterferon plus ribavirin nebo preparáty STAT-C ?

V blízké budoucnosti můžeme čekat snahu o změny terapie chronické VH-C a o zdokonalení cílené antivirové terapie u osob infikovaných virem hepatitidy typu C. V tomto směru jsou nové inhibitory NS3 proteázy krokem vpřed.

(Milazzo Laura, Antinori Spinello : STAT-C: a full revolution or just a step forward ?  
Lancet, Vol. 376, č. 9742, August 28, 2010, s. 662-663)

### **Poznámky překladatele:**

Ještě před 40-50 lety byla včasná aplikace GG (později NLI) jedinou možností ochrany exponovaných osob před VH-A. Dnes se této možnosti prakticky neužívá, ale máme inaktivovanou vakcínu ( tak drahou, že s pravidelným očkováním všech dětí se nepočítá). Možnost očkování bezpečnou, živou, perorální vakcínou proti VH-A je velice lákavá a rád bych se jí ještě dožil.

Také nový terapeutický postup při chronické VH-C vypadá slibně, jen budeme muset na jeho reálné zhodnocení a širší využívání ještě pár let počkat.