

Studijní materiál – speciál č. **132**
Prosinec 2011

Virus hepatitidy delta (Hepatitis delta virus)

Hughes Sarah A., Wedemeyer H., Harrison P. M.
Lancet, Vol. 378, July 2, 2011, s. 73 – 85
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn:

Virus hepatitidy D (HDV) je malý, neúplný (defektní) RNA virus, který infikuje pouze osoby nakažené virem hepatitidy typu B (HBV). Tuto kombinovanou infekci má na světě více než 15 milionů lidí. Uvádí se osm genotypů HDV bez jasné souvislosti s jejich geografickým výskytem a patogenitou. Virion HDV má obálku tvořenou proteiny z obalu HBV, která obklopuje nukleokapsidu obsahující jednovláknitou genomovou RNA a proteinový delta-antigen. Klinický význam HDV je dán tím, že i když omezuje replikaci HBV vyvolává těžká onemocnění jater s rychlým přechodem do cirhózy a dekompenzace činnosti jater. Klinický průběh infekce sahá od lehké nemoci až po fulminantní jaterní selhání. Prevalence HDV v některých endemických oblastech klesá, ale v severní a centrální Evropě následkem imigrace stoupá. K terapii virové hepatitidy D (VH-D) se užívá pegylovaný interferon alfa, bohužel, s nevalným úspěchem. Lepší poznání molekulární stavby HDV může vést k určeni nových cílů pro terapii této nejtěžší formy chronické virové hepatitidy.

Úvod

Virus hepatitidy D (**HDV**) je malý, neúplný RNA virus, který je spíše příbuzný viroidům rostlin, než jiným patogenům lidí. Může se množit se pouze u osob, které jsou současně infikovány virem hepatitidy B (**HBV**), buď po současném přenosu obou virů, nebo následkem superinfekce nosiče HBV. Klinický obraz infekce HDV je pestrý. Ač někdy probíhá nákaza benigně, je vždy závažná. Delší sledování infikovaných osob shodně vykazuje těžší postižení jater, rychlejší přechod do cirhózy a narůstající selhávání jaterní činnosti vedoucí ke smrti, než u osob nakažených jen HBV. Byly získány větší poznatky o přenosu, množení a patogenezí viru. Stále je ale nejasný mechanismus zapříčiňující tak těžké poškození jater. V této práci je podán přehled biologie, patogenese, epidemiologie, kliniky a terapie této nemoci. Je přihlédnuto k nejnovějším poznatkům, které by mohly pomoci při volbě nových léků VHD, která je nejtěžší ze všech chronických virových hepatitid.

Historie

Virus HDV objevil v polovině 70. let 20. století Rizzeto se spolupracovníky při vyšetřování skupiny pacientů infikovaných HBV a majících těžkou hepatitidu. Prokázali u nich nový systém antigen-protilátka, přítomný jen u pacientů s HBV a se závažným poškozením činnosti jater. Nazvali jej jako systém delta-antigenu a delta-protilátek. Později byla zjištěna souvislost nemoci s částicí obsahující RNA genom o malé molekulární hmotnosti, která byla obklopena proteiny z obalu HBV. Tato částice byla nazvána delta-agens či virion HDV a byla začleněna do samostatného rodu *Deltavirus*.

Struktura viru

HDV virion je malá, kulovitá částice o průměru kolem 36 nm. Skládá se ze zevního obalu, obsahujícího tři obalové proteiny HBV, označované jako velký, střední a malý povrchový antigen (**HBsAg**) a lipidy hostitele, které obklopují vnitřní nukleokapsidu, sestávající z jednovláknité, cirkulární RNA, mající 1679 nukleotidů a asi 200 molekul antigenu hepatitidy D (**HDAg**) v jednom genomu. Pro velký obsah GC v sekvenci nukleotidů a pro cirkulární genom, který je u živočišných virů unikátní, je HDV mnohem bližší rostlinným než lidským virům.

Životní cyklus viru

Dosud není známo vazební místo lidského hepatocytu pro HDV. Vzhledem ke shodnosti pouzdra obou virů se však předpokládá, že je stejné jako pro HBV. Nakažlivost HDV závisí na doméně vazebního receptoru v N-koncové oblasti pre-S1 poloviny velkého antigenu HBsAg. Tato doména však musí být pozměněna organickou kyselinou (*myristic acid*). Detailním mapováním byly jako místo vazby (receptor) zjištěny zbytky 9-15 aminokyselin. Druhou oblastí nakažlivosti je antigenní smyčka ze všech tří obalových proteinů, neví se však, zda tato smyčka při pronikání viru do buňky působí synergicky s pre-S1 determinantami, nebo samostatně.

Po vniknutí do hepatocytu nemá virus obal a na popud HDAg se nukleokapsida přesune do nukleu. HDAg chybí aktivní RNA polymeráza. Virus využívá RNA polymerázy hostitelské buňky a při jeho replikaci vznikají tři formy RNA.

HDAg je jediný známý protein kódovaný genomem HDV. Sestává ze dvou forem: velké (27 kDa) se 214 aminokyselinami a malé (24 kDa) se 195 aminokyselinami.

Heterogenita viru

Sekvence HDV RNA genomu je silně proměnlivá, u téhož genotypu může být až 16% rozdílnost, mezi různými genotypy je 20-40% rozdíl. Dokonce u téže osoby je HDV směsí blízce příbuzných kvazidruhů. Proměnlivost je z části

dána kopírovací nepřesností RNA polymeráz. Proměnlivost však není stejná v celé kódovací oblasti genomu. Nejmenší je u sekvence štěpného ribozymu a u domény HDaAg pro vazbu RNA. Naopak, velmi proměnlivá je terminální C oblast velkého HDaAg. Genotypizace přímým sekvencováním a konstrukce molekulárně fylogenetického kmene odhalila, že HDV existuje nejméně v osmi různých podobách (*clades*), z nichž čtyři mají asi výlučně africký původ.

Epidemiologie

Ze 350 milionů nosičů HBsAg ve světě má více než 15 milionů sérologické známky expozice HDV. Mezi oblasti s tradičně vysokým podílem nosičství HDV, kde se virus vyskytuje endemicky, patří centrální a jižní Afrika, Amazonská nížina, Východní a Středozevní Evropa, Střední Východ a části Asie. Prevalence infekce HDV je zpravidla nejvyšší v oblastech endemického výskytu HBV, jsou však i výjimky: společná HBV a HDV infekce není častá ve Vietnamu a v Indonésii. V Číně, která je velkým rezervoárem HBV infekce, je prevalence HDV v různých provinciích i přes vysokou prevalenci HBV značně odlišná. V jedné studii z Hongkongu zjistili nosičství HDV téměř výlučně u osob s intravenózní aplikací drog, kteří byli HBsAg pozitivní.

Virus HD genotypu 1 převládá na celém světě, kdežto genotyp 2 se vyskytuje v Japonsku, na Taiwanu a v Jakutsku (Rusko). Genotyp 3, nejodlišnější genotyp, je běžný v Amazonii, genotyp 4 byl nalezen na Taiwanu a v Japonsku. Genotypy 5-8 HDV byly prokázány u osob narozených v Africe, včetně těch, které se přistěhovaly do severní Evropy.

Longitudinální studie ukázaly klesající prevalenci HDV v některých endemických oblastech, například v Itálii, kde prevalence HDV u nosičů HBsAg klesla ze 24,6 % v roce 1983 na 14 % v roce 1992 a na 8,3 % v roce 1997. Pokles prevalence HDV byl zejména mezi mladšími pacienty a zdá se, že infekce HDV je v Itálii omezena na starší kohorty obyvatel, které se infikovaly v 80. letech minulého století. Klesající prevalence HDV byla v posledních 30 letech hlášena také ve Španělsku, Turecku a na Taiwanu. K tomuto poklesu prevalence HDV asi nejvíce napomohlo očkování obyvatel proti HBV. Mohly se uplatnit i další faktory, jako lepší znalosti o viru a jeho přenosu. Následná preventivní opatření, jako používání jednorázových jehel, stříkaček a jiných ošetrovacích pomůcek, v neposlední řadě i zlepšení socioekonomických poměrů, přispěla k redukci prevalence HDV.

Tvrzení, že prevalence HDV klesá, je nutné brát s rezervou. Zaprvé, rozvojové země nemají vždy stejné možnosti kontroly HBV a nedochází u nich ke stejnému zlepšování socioekonomických podmínek jako ve vyspělých zemích. Poznatky o prevalenci HDV jsou tam nevelké, ale průřezové studie ukázaly, že podíl současných infekcí HDV u nosičů HBsAg je vždy vyšší než 10 procent, ba někde až 70 %, jako v Nigérii, Gabunu, Indii, Pákistánu, Iránu, na západě brazilské Amazonie, v Tádžikistánu a Mongolsku. Zadruhé, prevalence HDV v severní Evropě neklesá. Předpokládalo se, že v severní Evropě a v USA

je prevalence nízká a týká se jen rizikových skupin, jako jsou i.v. uživatelé drog. V Londýně však prevalence HDV u osob infikovaných HBV vzrostla ze 2,6 % v 80. letech minulého století na 8,5 % v roce 2005. I když v Německu klesla prevalence anti-HDV u osob infikovaných HBV z 18,6 % roku 1992 na 6,8 % v roce 1997, od roku 1999 opět prevalence stoupá na hodnoty mezi 8-14 %. Ve Francii HDV stále prevaluje. Společným znakem v těchto třech státech je infekce HDV u mladých lidí, kteří se sem přistěhovali z oblastí s vysokou prevalencí HDV. Také v Itálii se pokles HDV zastavil a podle posledních zpráv je u přistěhovalých osob ze států mimo Evropskou unii, hlavně z Východní Evropy, infikovaných HBV, vysoká 17 % prevalence HDV. Zatřetí, stále jsou hlášena jednotlivá nahromadění superinfekcí HDV, zejména z Venezuely, Ekvádoru, Mongolska a z Grónska. Jsou podobná případům zjištěným v Samaře (Rusko), Okinawě (Japonsko), Centrální Africe a v Amazonské nížině v 80. a 90. letech minulého století. Takže dokud budou vznikat takové epidemie a poroste-li migrace lidí z endemických oblastí riziko infekce HDV zůstane.

Cesty přenosu nákazy

Podobně jako HBV přenáší se HDV při parenterální expozici infekční krvi nebo tělesným tekutinám. Pokusy na šimpanzech bylo zjištěno, že k přenosu stačí velmi malé množství infekčního materiálu. Proto je přenos mezi osobami s intravenózní aplikací drog tak častý. Byl prokázán přenos při pohlavním styku, osoby s rizikovým sexuálním chováním mají větší riziko nákazy. Dochází k přenosu v rodinách, který je častý ve vysoce endemických oblastech a který je známý jako inaparentní parenterální přenos. Perinatální přenos HDV je neobvyklý. Díky skríningu krevních produktů již nedochází ve vyspělých zemích k novým infekcím hemofiliků, příjemců krevní transfuze a pacientů léčených hemodialýzou.

Klinický obraz

Při současné nákaze HBV s HDV je vývoj infekce HDV závislý na reakci hostitele na HBV. U více než 95 % dospělých dojde k vymizení viru. Akutní kombinovaná nákaza může mít těžší průběh než akutní infekce jen HBV: může dojít k akutnímu selhání jaterní činnosti, ale klinický obraz má široké rozpětí. Naopak při superinfekci HDV pacienta s chronickou VH-B dojde většinou ke vzniku chronické infekce HDV. V opačném případě ustane replikace HDV a další průběh nemoci odpovídá obrazu VH-B, ale poškození jater může být větší. Při studiu kohorty nosičů HBsAg v Itálii zjistili, že u 10 % pacientů s anti-HDV vymizel HBsAg během průměrně 4 let sledování, zatímco u osob infikovaných jen HBV nosičství HBsAg vymizelo jen u 2,8 % pacientů. Není znám mechanismus vedoucí po klírens HDV RNA k častějšímu vymizení nosičství HBsAg, pravděpodobnou se však jeví větší imunitní odpověď na HBV a HDV.

Superinfekce u dříve neznámého nosiče HBsAg může být považována za akutní hepatitidu a často je mylně diagnostikována jako akutní VH-B, nebo jako

zhoršení chronické VH-B. Při prvním histologickém vyšetření se často superinfekce HDV jeví jako těžká hepatitida s pokročilou fibrózou. U těchto pacientů, na rozdíl od pacientů infikovaných jen HBV, dochází k rychlejší progresi do cirhózy a k rostoucí hepatální dekompenzaci s následkem smrti. Ale přes velmi častý rozvoj cirhózy nebyl v některých studiích zjištěn větší výskyt hepatocelulárního karcinomu. Možná pro potlačení replikace HBV virem HDV.

Při transplantaci jater pro HDV má aplikace hyperimunního imunoglobulinu HBIg za následek rychlý pokles koncentrace HBsAg a současně v séru klesá hladina HDV RNA. Reinfekci transplantátu se předchází dlouhodobým podáváním HBIg, které chrání před reinfekcí HBV, čili není ani podpořena propagace HDV. Původně se předpokládalo, že HDV přetrvává po transplantaci v podobě izolované, nebo latentní infekce. Dokonalejší a citlivější sérologické testy však ukázaly, že k této latenci nedochází. Takže transplantace jater působí proti infekci HDV. Pětileté přežití ve více než 80 % případů je lepší, než výsledky transplantací pro jiná onemocnění jater.

Průběh infekce HDV mohou ovlivnit také genotypy HDV a HBV. Genotyp 1 HDV byl nalezen u různě závažných hepatitid. Je také těžké posoudit jaký vliv na průběh hepatitidy VH-D má genotyp HBV, protože u většiny pacientů současně infikovaných HBV a HDV je hladina HBV DNA v séru malá na to, aby umožnila zjištění genotypu.

Projevy dominance viru

Jak u pacientů, tak u modelových systémů dochází při současné infekci HBV + HDV, nebo při superinfekci, k omezení replikace HBV. Zhruba 70 – 90 % pacientů s kombinovanou infekcí (ko-infekce) je HBeAg negativních a většina má v séru nízkou hladinu HBV DNA. Ukázalo se, že malý (p24) a velký (p27) protein HDV potlačují replikaci HBV tím, že snižují aktivitu dvou úseků HBV a působí na interferon indukující MxA gen, který inhibuje replikaci HBV omezováním úniku virové mRNA z jádra. Když infekce HDV ustoupí, ať spontánně nebo po léčbě interferonem alfa, může dojít k opětné replikaci HBV.

Řada pacientů infikovaných HBV a HDV má sérologické důkazy o expozici viru hepatitidy C (HCV), což se týká asi 30 % těchto pacientů v Evropě. U osob s trojitou infekcí dominuje HDV, protože nejen potlačuje množení HBV, ale též inhibuje replikaci HCV. Skutečně, HCV RNA byla prokázána u méně než 19 % pacientů s anti-HCV, HBsAg pozitivních a s anti-HDV. U většiny HCV RNA negativních pacientů došlo asi k vymizení infekce HCV, je však nutné jejich delší sledování zvláště proto, že dominance virů se vyvíjí během ko-infekce HBV a HCV.

Patogeneze

Mechanismy, které určují zda se osoba spontánně zbaví HDV nebo zůstane chronicky nakažena, stejně jako příčiny těžkého průběhu hepatitidy a rychlé progresi fibrózy, jsou stále nejasné. HDAg nepůsobí na lidské hepatocyty, nebo

na transgenní myši, přímo cytotoxicky, U kohorty pacientů v klinické studii nebyla souvislost mezi velikostí virové nálože HDV a velikostí poškození jaterní tkáně. Při sledování kohorty se ukázalo, že v akutní fázi infekce HDV bývá akutní HDV virémie provázena vyšší aktivitou alanin aminotransferázy a je potlačen HBV. V chronické fázi infekce HDV klesá hladina HDV RNA, a reaktivuje se HBV, kulminují při ní nevysoké hladiny transamináz. Pro pozdní fázi je charakteristický buď rozvoj cirhózy a Ca jater následkem replikace HDV či HBV, nebo remise spojená s vymizením obou virů. Virová nálož HDV a HBV se mění se změnou stádia virové infekce. Není jisté, že tyto změny přímo souvisí s podstatou progresu nemoci, je třeba uvážit i další faktory.

Imunitní odpověď hostitele

Soudí se, že imunitní odpověď hostitele má velký význam pro vymizení viru a stupeň poškození jater. Prvé práce ukázaly, že u osob s poklesem HDV RNA během terapie interferonem se uplatňují buňky přirozených zabíječů (*natural killer cells*), je však třeba dalšího studia účasti vrozené imunitní odpovědi na patogenezu HDV. Nedostatečně je také definována získaná imunitní reakce na infekci HDV.

Hlavní roli při antivirové imunitní reakci mají CD4 T-buňky, protože přispívají T-buňkám CD8 a B-buňkám ke stimulaci antigen prezentujících buněk a k produkci cytokinů. Častější jsou tyto buňky u pacientů s ko-infekcí HBV + HDV, než při monoinfekci HBV, nebo HCV. Frekvence buněk uvolňujících perforiny pozitivně koreluje s aktivitou nemoci.

Význam genotypu HDV v patogeneze

Tvorba RNA je u genotypu 2 slabší než u genotypu 1, nezdá se však, že by tento rozdíl snižoval aktivitu nemoci. Sekvence C-terminálního zakončení velké částice HDAg je u různých genotypů značně proměnlivá (až 74 %). Význam genotypu HDV je dosud nejasný.

Diagnostika

U všech osob infikovaných HDV vznikají protilátky anti-HDV, proto u každého HBsAg pozitivního pacienta by měla být zjišťována přítomnost IgG anti-HDV. Tyto protilátky přetrvávají i po vymizení infekce HDV. Ač dříve byla aktivní infekce HDV prokazována nálezem IgM anti-HDV, dnes se prokazuje nálezem HDV RNA v séru citlivou metodou RT-PCR. Nejsou-li přítomny anti-HDV nemá smysl zjišťovat HDV RNA. Výsledek vyšetření HDV RNA může být pro variabilní sekvence genomu falešně negativní. U pacientů s příznaky poškození jater virem HDV a s negativním nálezem HDV RNA má proto význam vyšetření IgM anti-HDV. Chybí mezinárodní standardizace testů pro průkaz HDV RNA. Ke sledování efektu antivirové terapie se užívá opakovaného stanovení množství HDV RNA

Genotypizaci HDV obvykle provádí jen některé specializované laboratoře. Je diagnosticky užitečná, protože pacienti s infekcí HDV typu 1 jsou více ohroženi fatálním poškozením jater a slaběji reagují na aplikaci pegylovaného interferonu, než pacienti infikovaní africkými genotypy HDV. U všech HDV pacientů je třeba vyšetření HCV a HIV, protože současná infekce těmito viry je běžná.

Diagnostické markery při infekci HDV a jejich význam

Protilátky IgG anti-HDV – jsou pozitivní u všech osob exponovaných HDV, dlouho přetrvávají a jsou přítomny i po vymizení HDV

IgM anti-HDV – pozitivní při akutní infekci, negativní po prožití infekce, ale přetrvávají u velké části pacientů s chronickou HDV infekcí. Někdy slouží jako náhradní marker replikace HDV, není však 100% citlivý, ani specifický

Kvalitativní průkaz HDV RNA – ukazatel replikace HDV, je pozitivní u všech pacientů s chronickou infekcí. Negativní je po spontánním nebo terapeuticky navozeném vymizení viru

Kvantitativní průkaz HDV RNA – užitečný marker pro předpověď nebo sledování efektu léčby

Kvalitativní průkaz HBsAg – musí být pro infekci HDV pozitivní

Kvantitativní průkaz HBsAg – pozitivně koreluje s HDV RNA. Může být vhodný pro předpověď nebo pro sledování odpovědi na léčbu, protože pokles titru ukazuje ztrátu HBsAg a tím také vymizení HDV

HBeAg – bývá negativní asi u 85 % pacientů což souvisí s nálezem anti-HBe

Kvantitativní stanovení HBV DNA – nález je zpravidla negativní, nebo jen nízká hladina, následkem potlačení replikace virem HDV. Může být i vyšší hladina zejména u osob s detekovatelným HBeAg. K reaktivaci může dojít po spontánním nebo léčbou navozeném vymizení HDV

ALT- hladina bývá obvykle zvýšená, ale nekoreluje spolehlivě se stupněm histologicky zjištěného poškození jater.

Výše uvedený panel ukazuje význam sérologických a virologických nálezů u HDV. U pacientů s nálezem HDV RNA v séru by měla být ke zjištění poškození jaterní tkáně provedena biopsie jater. Ve studiích byla zjištěna souvislost mezi hladinami HDV RNA, titrem HBsAg, hladinami jaterních testů a histologickým obrazem jaterní tkáně. To potvrzuje vedoucí úlohu biopsie jater při hodnocení VH-D. Neinvazivní testy ke sledování rozvoje fibrózy jater sice mohou být užitečné při průkazu pokročilé fibrózy, ale nebyly ověřeny u chronické infekce HDV a proto se dosud nedoporučují.

Terapie

Ideálním zakončením jakékoli terapie VH-D je nejen vymizení HDV, ale i pomocného viru VHB. Proto cílem optimální terapie by měla likvidace obou přetrvávajících virových infekcí. Komplexní rozbor výsledků pěti studií terapie rekombinantním interferonem ukázal, že tato léčba příznivě působí na HDV snížením aktivity sérové aminotransferázy. Tento úspěch ale není po ukončení terapie trvalý a navíc nebývá vždy provázen vymizením HDV RNA. Lepších

výsledků je dosaženo při aplikaci vyšších dávek interferonu – nejméně 5 MU denně, nebo 9 MU třikrát týdně, lépe po dobu 12 měsíců, než jen po 6 měsíců. Velké dávky interferonu navozují pomalý pokles HDV RNA a někdy i vymizení HBsAg, což vede ke zlepšení histologického obrazu zánětu jaterní tkáně a stadia fibrózy jater. V jedné studii došlo po terapii trvající 12 let ke klírens HDV RNA a k vymizení HBsAg se současným úplným ústupem fibrózy. Proto někteří obhajují dlouhé trvání léčby, v jiných studiích však nebyl prokázán lepší výsledek terapie trvající 24 měsíce, než 12 měsíců. Případný lepší výsledek delší terapie je třeba konfrontovat s výskytem nežádoucích reakcí a s náklady, i s jejich zajištěním. Interferonem navozenou klírens HDV RNA provází pokles koncentrace HBsAg, někdy až vymizení HBsAg, ale u pacientů nereagujících na léčbu k poklesu HBsAg nedochází. Avšak k poklesu HBsAg často dochází až po vymizení HDV RNA, takže podstata těchto změn je nejasná. Lepší vysvětlení přinese až zavedení rutinního určování koncentrace HBsAg.

Výzkumníci zkoušeli terapii chronické infekce VH-D pegylovaným interferonem. Pozorování uskutečněná v Itálii, Francii a Německu ukázala trvalou virologickou odpověď u 8 (21 %) ze 38 pacientů, u 6 (43 %) ze 14 pacientů a u 2 (17 %) ze 12 pacientů. Ve studii HIDIT-1 u 90 vybraných pacientů z Německa, Turecka a z Řecka vedlo podání pegylovaného interferonu k trvalé virologické odpovědi u 25 (28 %) pacientů; přidání adefoviru výsledek léčby nezlepšilo, ale došlo k většímu snížení koncentrace HBsAg, zatím co monoterapie adefoviren byla neúčinná. Příčiny rozdílů mezi výsledky uvedených studií nejsou jasné, mohou se na nich podílet odlišné klinické, demografické a virové charakteristiky.

Jednoduchá stavba delta viru, zvláště chybění virové polymerázy, omezuje množství terapeuticky postižitelných míst. Výzkumníci zkoušeli analogy nukleotidů blokující HBV polymerázu, ale lamivudin sám o sobě nesnižoval koncentraci HDV RNA a v kombinaci s interferonem nezlepšoval trvalou virologickou odpověď. Také famciclovir byl neúčinný. Ribavirin at' sám, nebo v kombinaci s interferonem nebo s pegylovaným interferonem, nezlepšoval virologickou odpověď. Entecavir sice neredukoval viremii HDV, ale u malé skupiny pacientů s nízkou koncentrací HDV RNA a s vysokou HBV DNA snižoval aktivitu alanin aminotransferázy a hladinu HBV DNA.

Dlouhodobé sledování 16 pacientů s ko-infekcí HIV+HBV+HDV, léčených vysoce účinnými antiretrovirotiky, včetně tenofoviru, prokázalo po delší době (medián 6,1 roku) signifikantní pokles HDV RNA a tři pacienti se stali RNA negativními. Mechanismus těchto změn je nejasný, protože současně nedošlo k odpovídajícímu poklesu koncentrace HBsAg. Terapie nukleosidovými analogy tedy nevede k omezení replikace HBV, ale při jejím dlouhém trvání může pomalu klesat koncentrace HBsAg. Terapie staršími analogy nukleotidů za účelem indukce mutací HBV je kontroverzní. Mutace genu polymerázy navozené lamivudinem vedou k inhibici uvolňování částic HDV. Není však dost

poznatků o tom, zda tato inhibice je užitečná, nebo zda retence HDV RNA v buňkách neškodí.

Odhadnout výsledek terapie interferonem je obtížné, protože poznatky o významu výchozího zdravotního stavu a různých faktorech terapie jsou nedostatečné. Koncentrace HDV RNA pozitivně koreluje s titrem HBsAg a obě výchozí hodnoty předpovídají odpověď na léčbu. Infekce HDV genotypu 1 je spojena se slabou odpovědí na pegylovaný interferon, ale neví se, zda je to způsobeno samotnou HDV sekvencí, nebo spíše tím, že pacienti infikovaní genotypem 1 mají vyšší virovou nálož. Na rozdíl od odpovědi na léčbu u pacientů s chronickou VH-C, kdy podíl trvalé odpovědi na pegylovaný interferon je při cirhóze podstatně menší, u cirhózy provázející infekci HDV zpravidla nebývá tato odpověď ovlivněna. Také výchozí hodnoty jaterních biochemických testů neovlivňují výsledek terapie.

Máme jen málo údajů pro předpověď dlouhodobého virologického výsledku podle kinetiky HDV RNA ovlivněné terapií. Castelnau se spolupracovníky zjistil, že 75 % pacientů reagujících na terapii je po 6 měsících terapie HDV RNA negativních, kdežto u nikoho z nereagujících na terapii nedošlo k vymizení HDV RNA. Vymizení RNA během terapie však nechránilo před relapsem. Všimli si také, že někteří na léčbu nereagující pacienti měli na konci terapie nižší virovou nálož HDV RNA než před zahájením terapie. To by mohl být důvod k prodloužení léčby u těchto osob. Yurdaydin et al. definoval tři možné virologické výsledky terapie interferonem : úplné vyléčení, při němž negativní nález RNA po 6 měsících terapie signalizoval trvalé potlačení HDV; částečný úspěch, když po 6 měsících terapie došlo jen neúplnému potlačení RNA a po ukončení léčby docházelo k opětovnému zvýšení replikace HDV; chybní reakce na terapii, když virémie neklesala ani během léčby, ani po ní.

Transplantace jater je jedinou terapeutickou možností u pacientů v konečném stadiu onemocnění jater způsobeném ko-infekcí HBV + HDV a je vyhrazena pacientům s akutním selháváním činnosti jater, kteří splňují kritéria špatné prognózy. Reinfekce transplantátu je po transplantaci omezována dlouhodobým podáváním imunoglobulinů proti HBsAg (HBIg), čímž vznikne HBsAg negativní stav, při němž nemůže HDV přežít. Aplikace účinných antivirotik proti HBV ještě více sníží riziko HBV-reinfekce pacienta.

Obvyklý způsob terapie chronické infekce HDV spočívá v každotýdenní podkožní aplikaci pegylovaného interferonu alespoň po 48 týdnů. Takový postup by měl být užit u pacientů s aktivní replikací HDV RNA, s histologickým nálezem aktivního procesu a bez kontraindikací léčby interferonem. Doporučujeme specifický terapeutický postup u pacientů, kteří po 48 týdnech léčení byli při vyšetření citlivým PCR testem stále HDV RNA pozitivní. Je málo pravděpodobné, že by pacienti s persistující vysokou virémií, s nálezem IgM anti-HDV a se zvýšenou aktivitou transamináz reagovali na pokračující terapii. Naopak u pacientů s poklesem virové nálože, s klesajícími titry IgM protilátek a s normalizací hodnot transamináz, nebo s výrazným poklesem titru HBsAg,

může být prodloužení terapie na 72 týdnů, případně i déle, prospěšné. Předpokladem je dlouhodobé zlepšení a dobrá snášenlivost terapie. U pacientů s vysokou koncentrací HBV DNA je logické přidat k inhibici replikace HDV některý účinný nukleosidový analog. Dosud však není definována déletrvající účinnost těchto preparátů, jsou však lékem volby pro pacienty s obnovenou replikací HBV po předchozím potlačení této replikace. Tyto analogy lze také užít u pacientů s nálezem HBV DNA v séru, kteří nemohou být léčeni pegylovaným interferonem, například u pacientů s pokročilým onemocněním jater.

Nové možnosti terapie v budoucnosti

Rostoucí poznatky molekulární virologie HDV a v podstatě neúspěšné výsledky konvenční antivirové terapie motivují hledání nových antivirotik. Prenylace velké částice HDAg je nezbytná pro sestavení viru a jeho uvolnění z buňky. V pokusech na myších inhibitory prenylace bránily kompletizaci HDV a jeho uvolnění, což vedlo k rychlému vymizení HDV RNA ze séra. Tyto přípravky jsou nyní podrobeny preklinickým testům. Také jiné způsoby posttranslační modifikace HDAg, jako acetylace, fosforylace a metylace mohou být nadějně při vývoji nových léků, i když se zatím nevyužívají. Pozornost si zaslouží také studie svědčící o tom, že myristikované syntetické peptidy, specifické pro N-terminální část pre-S1 domény HBsAg, jsou schopné inhibovat vazbu i infekčnost HDV. Až získáme více poznatků o mezibuněčné signalizaci při patogeneze HDV, mohou být nalezeny nové možnosti pro terapii.

Terapie HDV si zaslouží větší pozornost. Její výsledky jsou stále neuspokojivé a pokrok je menší než u terapie VH-B. Zdokonalování konvenční antivirové terapie závisí na velkých studiích prováděných větším počtem pracovišť a je možné, že vývoj nových léků bude souviset s lepší znalostí biologie HDV. Tyto poznatky jsou stále potřebné, protože opatření ke kontrole HDV nejsou všude dodržována a prevalence HDV na mnoha místech světa neklesá. To má za následek přetrvávání závažných škod na zdraví.

156 citací, kopie u překladatele



Vážení přátelé,

nemám jinou možnost než tuto jak poděkovat všem, kteří vzpomněli na mé historické jubileum a vyslovili k němu svou účast a podiv, co že tu ještě dělám. Četná přání zdraví a veselé mysli mi nejsou proti mysli, ale jejich splnění nevypadá příliš nadějně. „Sto lat...“ je nereálných i přes doporučené vínové kurýrování. Přesto si velice vážím všech rad pro dlouhý život a pro jiné radovánky, náležitější spíše mladickému věku.

Srdečně Vám děkuji !

MUDr. Vladimír Plesník

