

Vážení čtenáři,

v tomto čísle Vnitřního lékařství nacházíte doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně „Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B“. Tím je zahájen celý seriál zveřejňování doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu závažných jaterních chorob a jejich projevů. Dále jsou připravena doporučení týkající se chronické hepatitidy C, komplikací jaterní cirhózy (ascitu, jaterní encefalopatie a krvácení při portální hypertenzi), hepatocelulárního karcinomu, genetické (hereditární) hemochromatózy a Wilsonovy choroby. Některá z těchto doporučení jsou samostatnými dokumenty České hepatologické společnosti, jiná vznikla ve spolupráci s jinými odbornými společnostmi, kterých se rovněž uvedená problematika týká. Uvedené dokumenty shrnují úroveň poznání o diagnostice a léčbě daných chorob či symptomů v době vydání doporučení. Vzhledem k rychlému vývoji medicínských poznatků budeme uvedená doporučení průběžně obměňovat. Doufáme, že zveřejněné práce poslouží jako zdroj informací nejen pro hepatology, ale i pro širokou obec lékařů jiných odborností.

doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B

Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně

P. Husa¹, S. Plíšek², J. Šperl³, P. Urbánek⁴ (koordinátoři), J. Galský⁵, P. Hůlek⁶, P. Kümpel⁷, V. Němeček⁸, M. Volfová⁹

¹ Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

² Infekční klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Václav Dostál

³ Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha, přednosta doc. MUDr. Julius Špičák, CSc.

⁴ IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta doc. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

⁵ Infekční oddělení nemocnice, Mělník, přednosta prim. MUDr. Jan Galský

⁶ II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

⁷ Infekční oddělení Slezské nemocnice, Opava, přednosta prim. MUDr. Petr Kümpel

⁸ Národní referenční laboratoř pro virové hepatitidy Státního zdravotního ústavu, Praha, ředitel MUDr. Jaroslav Volf, Ph.D.

⁹ Hepato-Gastroenterologie HK s r.o., Hradec Králové

Datum vydání doporučení: červenec 2005

Souhrn: Chronická hepatitida B je v celosvětovém měřítku jedním z nejčastějších infekčních onemocnění. V České republice je prevalence 0,56 %. Antivirová léčba chronické hepatitidy B jednoznačně zvyšuje kvalitu života a při splnění indikačních kritérií a standardních terapeutických postupů je jednoznačně levnější než léčba komplikací pokročilé jaterní cirhózy či hepatocelulárního karcinomu. Nejúčinnější dostupnou léčbu představuje v současnosti pegylovaný interferon (IFN) α -2a, proto by měl být lékem první volby pro iniciální terapii chronické hepatitidy B, HBeAg pozitivní i negativní, pokud nejsou přítomny kontraindikace léčby IFN α . Použít lze i konvenční (standardní, klasický) IFN α , který je ale podle výsledků klinických studií méně účinný než pegylovaný IFN α -2a. Hlavní předností interferonů oproti ostatním komerčně dostupným lékům je relativně kratší a lépe definovaná doba léčby a velká pravděpodobnost setrvalosti dosaženého potlačení virové replikace a sérokonverze HBeAg/anti-HBe (u původně HBeAg pozitivních pacientů). Pokud je IFN α (pegylovaný i konvenční) kontraindikovaný, neúčinný nebo špatně tolerovaný, je na místě podání lamivudinu (LAM). Léčba LAM je velmi často provázána vznikem mutant HBV, které jsou na lamivudin částečně nebo úplně rezistentní. V případě vzniku mutanty viru rezistentní na lamivudin je indikováno podání adefoviru dipivoxilu, ev. pegylovaného IFN α -2a. Kombinovaná léčba lamivudinem a IFN α , pegylovaným nebo konvenčním, není účinnější než monoterapie interferony.

Klíčová slova: chronická hepatitida B – pegylovaný interferon α -2a – interferon (IFN) α – lamivudin – adefovir dipivoxil

Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B

Summary: Chronic hepatitis B is one of the most frequent infectious diseases on the world scale. Its prevalence in the Czech Republic is 0.56 %. Anti-virus treatment of chronic hepatitis B clearly improves the quality of life and is undoubtedly less expensive than the treatment of complications of advanced hepatic cirrhosis or hepatocellular carcinoma, provided the indication criteria and standard therapeutic procedures are applied. Pegylated interferon (IFN) α -2a represents the most effective treatment currently available and should be therefore a first choice remedy in the initial therapy of both HBeAg positive and negative chronic hepatitis B, unless contraindications to IFN α treatment exist. Conventional ("standard" or "classic") IFN α can also be used, but clinical studies have shown that it is less effective than IFN α -2a. The main advantage of interferons as compared with other commercially available drugs is a relatively shorter and better defined period of treatment and a high probability of sustaining the achieved virus replication suppression and seroconversion of HBeAg/anti-Hbe (in originally HbeAg positive patients). In case (both pegylated and conventional) IFN α is contraindicated, ineffective or poorly tolerated, administration of lamivudine (LAM) is correct. LAM treatment is very often accompanied by the formation of HBV mutants which are partly or entirely resistant to lamivudin. In case of formation of a virus mutant resistant to lamivudin, the administration of adefovir dipivoxil or pegylated IFN α -2a is indicated. Combined therapy by lamivudine and IFN α (pegylated or conventional) is not more efficient than interferon monotherapy.

Key words: chronic hepatitis B – pegylated interferon α -2a – interferon (IFN) α – lamivudin – adefovir dipivoxil

1. Proč léčit chronickou infekcí virem hepatitidy B?

Česká republika patří mezi státy s nízkou prevalencí infekce virem hepatitidy B (HBV). Podle posledních sérologických přehledů z roku 2001 je 0,56 % našich občanů chronicky infikováno HBV. Ročně je hlášeno kolem 500 případů akutních virových hepatitid B. Do chronického stadia přejde 5–10 % akutních hepatitid B. Infekce HBV může vyvolat závažná, život ohrožující poškození jater – fulminantní hepatitidu, jaterní cirhózu a prokázaný je i příčinný vztah mezi HBV infekcí a hepatocelulárním karcinomem (HCC) – primární rakovinou jater. Jaterní cirhóza vyvolaná infekcí HBV patří mezi obecně uznávané indikace transplantace jater. Dostupné terapeutické možnosti mají jak krátkodobý, tak dlouhodobý přínos. Léčba jednoznačně zvyšuje kvalitu života a je „cost effective“, tj. při splnění indikačních kritérií a při použití standardních postupů je terapie levnější než léčba komplikací pokročilé jaterní cirhózy.

2. Přírozený průběh a klinický obraz HBV infekce

Infekce virem hepatitidy B (HBV) je spojena s velmi heterogenním spektrem jaterních onemocnění:

1. Akutní hepatitida B

– většinou benigní onemocnění končící ve většině případů spontánním

uzdravením, v 0,1–1 % případů probíhá onemocnění fulminantně s vysokou mortalitou.

2. Chronická hepatitida B

– infekce trvající déle než 6 měsíců. Jde o nesourodou skupinu nemocných, kterou lze rozdělit z hlediska přirozeného vývoje chronické HBV (resp. přítomnosti koinfekce jiným hepatotropním virem) infekce na následující podskupiny:

A. Fáze přirozeného vývoje chronické infekce HBV:

a) *Chronická hepatitida B ve fázi replikační, HBeAg pozitivní forma:* HBsAg i HBeAg pozitivní pacienti s vysokou viremíí (HBV DNA v séru $> 10^5$ kopií/ml), aktivita ALT je obvykle zvýšena, může být i normální. Jedná se o infekci tzv. „wild“ typem HBV, tj. nemutovaným virem.

b) *Chronická hepatitida B ve fázi replikační, HBeAg negativní forma:* HBsAg pozitivní, ale HBeAg negativní pacienti s vysokou viremíí (HBV DNA v séru $> 10^5$ kopií/ml), aktivita ALT je obvykle zvýšena, může být i normální. Negativita HBeAg je podmíněna mutací v tzv. pre-core oblasti genomu viru.

c) *Chronická hepatitida B ve fázi nízké replikace, tzv. inaktivní nosiči HBsAg:* HBsAg pozitivní a HBeAg negativní, pacienti s normálním ALT a nízkou viremíí. HBV DNA bývá v rozmezí 10^3 – 10^5 kopií/ml.

d) *Stav po hepatitidě B, tzv. fáze HBsAg negativity:* HBsAg je negativní, prodělanou HBV infekci lze identifikovat jen na podkladě anamnestických protilátek (pozitivita celkových anti-HBc protilátek). Perzistence HBV v organismu i po dosažení HBsAg negativity je trvalá, u většiny HBsAg negativních jedinců s izolovanou pozitivitou anti-HBc lze prokázat nízkou úroveň viremie (HBV DNA v rozmezí 10^1 – 10^2 kopií/ml).

B. Koinfekce s dalšími hepatotropními viry:

a) *Koinfekce s virem hepatitidy D (HDV):* HBV DNA je většinou $< 10^3$ kopií/ml.

b) *Koinfekce s virem hepatitidy C (HCV):* většinou vysoká HCV RNA a nízká HBV DNA v séru.

Poznámky k přirozenému vývoji chronické infekce HBV

Fáze imunitolerance HBV: pacienti s chronickou hepatitidou B ve fázi replikační – skupiny a) a b) ve výše uvedeném dělení – mohou mít i při vysoké viremii normální aktivitu ALT v séru díky imunitoleranci viru. Přechodná fáze imunitolerance, trvající ale i roky, bývá v počáteční fázi vývoje chronické hepatitidy B, trvalá imunitolerance je typická pro nemocné infikované vertikálně od matky. Mechanismus poškození jater virem hepatitidy B je imunitně zprostředkovaný, replikace HBV sama

Tab. 1. Typické sérologické a molekulárně genetické nálezy jednotlivých stadií přirozeného vývoje infekce HBV.

	HBsAg	anti-HBs	HBeAg	anti-HBe	IgG anti-HBc	IgM anti-HBc	HBV DNA
akutní VH B	+	–	+	–	+	+	+
chronická VH B – aktivní replikace	+	–	+	–	+	+/-	+
chronická VH B – inaktivní nosičství	+	–	–	+	+	–	–
prodělaná infekce	–	+	–	+	+	–	–
úspěšná vakcinace	–	+	–	–	–	–	–

VH B – virová hepatitida B

nevede k destrukci hepatocytu. HBsAg pozitivní pacienti s imunitou tolerancí HBV a inaktivní nosiče lze odlišit pouze kvantitativním vyšetřením viremie.

HBeAg negativní forma chronické hepatitidy B (tzv. *precore mutace viru*): tato forma chronické hepatitidy B je častá ve Středomoří a v Asii. V České republice není její výskyt přesně zmapován, ale vzhledem k relativnímu stárnutí populace osob chronicky infikovaných HBV její výskyt stále narůstá. V důsledku mutace v precore oblasti genomu HBV se netvoří HBeAg, přestože virus se aktivně replikuje (HBV DNA v séru > 10⁵ kopií/ml). V literatuře dříve popisované nižší viremie ve srovnání s HBeAg pozitivní formou a typický průběh s kolísáním viremie a aktivity nemusí být pravidlem.

„Okultní“ HBV infekce: pacienti jsou bez jakýchkoliv sérologických markerů HBV (HBsAg i celkové anti-HBc negativní), s prokazatelnou viremíí či přítomností HBV DNA v játrech. Obvykle jsou identifikováni díky jinak nevysvětlitelnému zvýšení aktivity ALT. Příčinou je několik současných mutací v genomu HBV, které ho činí sérologicky neprokazatelným.

3. Diagnostika infekce HBV

Přehled sérologických a molekulárně genetických nálezů u infekce HBV a jejich význam je uveden v tab. 1. Uvedené nálezy představují nejčastější a nejjednodušší možné varianty. V případech různých mutací virové

ho genomu se mohou sérologické nálezy významně lišit. Při nejjasnostech je proto vhodné konzultovat specializované pracoviště. Jako klinicky významná úroveň replikace HBV se uvádí hladina > 10⁵ kopií/ml. Viremii lze vyjádřit i v mezinárodních jednotkách (IU)/ml nebo v pg/ml.

K průkazu HBV DNA v séru se používá především polymerázová řetězová reakce (PCR). Je nezbytně nutné kvantifikovat množství viru v séru, protože při kvalitativním průkazu nacházíme pozitivitu HBV DNA i u inaktivních nosičů viru, dokonce často i po sérokonverzi HBsAg/anti-HBs. V současnosti se doporučuje léčit nemocné s hladinou HBV DNA > 10⁵ kopií/ml. Nižší viremie obvykle nevyvolává aktivní chronickou hepatitidu s progredující fibrózou. Ke stanovení viremie je možné použít i přímé molekulárně hybridizační metody – dolní hranice senzitivity těchto testů je zpravidla 10⁵ kopií/ml.

Kvantitativní stanovení HBV DNA v séru je nutné provést:

1. vždy před zahájením antivirové terapie, protože léčíme jen osoby s viremíí > 10⁵ kopií/ml
2. v průběhu protivirové léčby v 3měsíčních intervalech k monitorování účinku léčby a k podchycení vzniku rezistentních mutant viru, které vznikají především při léčbě lamivudinem
3. v době skončení protivirové léčby a po 3, 6 a 12 měsících po skončení této léčby k posouzení úspěš-

nosti protivirové léčby a odhalení možného návratu aktivní virové replikace.

4. Antivirová terapie chronické infekce virem hepatitidy B

Před zahájením antivirové léčby infekce HBV musí být splněna následující kritéria:

1. přítomnost chronické infekce HBV, tedy doba trvání infekce > 6 měsíců
2. přítomnost známek aktivní virové replikace (HBV DNA v séru > 10⁵ kopií/ml)
3. biochemická či morfologická aktivita nebo progredující fibróza jater.

Indikační kritéria se nijak neliší u pacientů s jaterním postižením charakteru chronické hepatitidy a kompenzované jaterní cirhózy (stadium A dle Childovy-Pughovy klasifikace). Pro všechny dostupné léčebné možnosti platí, že vyšší naději na terapeutický úspěch mají osoby s vyšší počáteční aktivitou sérových aminotransferáz. Pacienti s vysokou viremíí a normální aktivitou ALT mají malou naději na úspěch v časově omezené léčbě, mají být léčeni jen při histologicky prokazatelné progredující fibróze jater nebo při výskytu extrahepatální komplikace HBV infekce (polyarteriitida nodosa, glomerulonefritida spojená s infekcí HBV).

Pro léčbu chronické infekce HBV lze použít následující léky:

1. pegylovaný interferon α -2a (PEG-IFN)

Tab. 2. Redukce dávky lamivudinu při renální nedostatečnosti.

clearance kreatininu ml/min	první dávka perorálního roztoku lamivudinu 1 ml = 5 mg lamivudinu	udržovací dávka lamivudinu 1krát denně
30–49	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15–29	20 ml (100 mg)	5 ml (50 mg)
5–14	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Tab. 3. Prodlužování intervalu mezi jednotlivými dávkami adefoviru dipivoxilu při renální nedostatečnosti.

clearance kreatininu ml/min	10 mg adefoviru dipivoxilu se podává
20–49	jednou za 48 hodin
10–19	jednou za 72 hodin
u hemodialyzovaných	jednou za 7 dní, po hemodialýze

- interferon α (IFN), tzv. konvenční, klasický nebo standardní
- lamivudin (LAM)
- adefovir dipivoxil (ADV).

Pegylovaný IFN α -2a se podává v dávce 180 μ g jednou týdně podkožně. Doba léčby je 48 týdnů u pacientů HBeAg pozitivních i negativních. Je neúčinnějším lékem ve smyslu dosahování sérokonverzí HBeAg/anti-HBe či setrvalých virologických odpovědí (u HBeAg negativní formy).

Doporučená dávka **konvenčního IFN α** je 5–10 milionů mezinárodních jednotek (MU) 3krát týdně subkutánně po dobu 4–6 měsíců, nebo denně po dobu 4 měsíců u HBeAg-pozitivních nemocných. U infekce HBeAg-minus mutantním virem je doporučována delší doba léčby, zpravidla 12 měsíců.

Při léčbě **lamivudinem** u dospělých, s kreatininovou clearance > 50 ml/min, se denně podává 100 mg přípravku v jedné dávce. Doba podávání LAM nebyla zatím jednoznačně stanovena. Většinou se udává, že by měla u infekce virem, který tvoří HBeAg, trvat do sérokonverze HBeAg/anti-HBe, ale nejméně 1 rok. Pro snížení nebezpečí obnovení virové replikace po skončení léčby je vhodné podávat LAM ještě 3–6 měsíců po dosažení

sérokonverze HBeAg/anti-HBe. U infekce HBeAg-minus mutantním virem se obecně doporučuje léčba dlouhodobá, ve většině případů trvalá. Po vysazení léčby dochází velmi často k relapsu onemocnění, i když je v době léčby HBV DNA v séru opakovaně negativní při použití PCR.

Doporučená dávka **adefovir dipivoxilu** je 10 mg denně. Tento lék je v České republice indikován pouze pro léčbu nemocných, u kterých se vyvinula v průběhu léčby mutanta viru rezistentní na LAM. Pro délku léčby ADV platí stejná doporučení jako pro léčbu LAM. ADV není lepší než další léky ve smyslu dosahování sérokonverzí HBeAg/anti-HBe resp. HBsAg/anti-HBs nebo setrvalých virologických odpovědí u HBeAg negativní formy (tj. snížení viremie pod 10^5 kopií/ml, které trvá i po skončení léčby). Předností ADV je účinnost i u LAM rezistentních mutací a nízká frekvence vzniku ADV rezistentních mutací při dlouhodobé léčbě.

5. Kontraindikace léčby chronické infekce virem hepatitidy B

- Nepřítomnost známek virové replikace (absolutní kontraindikace).
- Nepřítomnost biochemické či morfologické aktivity či progredující fibrózy (relativní kontraindikace).

- Kontraindikace léčby interferonem α (konvenčním i pegylovaným):
 - dekompensovaná jaterní cirhóza ve stadiu Child-Pugh C (rovněž u Child-Pugh B je nutná maximální opatrnost);
 - nekontrolované neurologické a psychiatrické onemocnění;
 - klinicky významná periferní neutropenie ($< 1,2 \times 10^9/l$);
 - trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/l$);
 - autoimunitní onemocnění (relativní kontraindikace);
 - aktivní toxikomanie, alkoholizmus;
 - gravida a laktace;
 - dekompensovaný nebo nestabilní diabetes mellitus;
 - závažná kardiovaskulární onemocnění (infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, klinicky závažné arytmie, těžká hypertenze, chlopenní vady);
 - orgánové transplantace s výjimkou jater;
 - věk nad 70 let (relativní kontraindikace – závisí na celkovém stavu a motivaci pacienta).
- Kontraindikace léčby lamivudinem. Léčba lamivudinem prakticky nemá kontraindikace. Při jeho podání pacientům s renální insuficiencí (kreatininová clearance < 50 ml/min) je třeba redukovat dávky podle tab. 2. Objevují se i práce s jeho podáváním v graviditě, kdy nebyl pozorován žádný teratogenní efekt, naopak došlo k poklesu vertikálního přenosu HBV na plod. Tento postup však nelze zatím jednoznačně považovat za standardní.
- Kontraindikace léčby adefovirem dipivoxilem. Rovněž léčba ADV nemá známé kontraindikace. Při jeho podání pacientům s renální insuficiencí (kreatininová clearance < 50 ml/min) je třeba prodlužovat intervaly mezi jednotlivými dávkami podle tab. 3.

6. Cíle a strategie léčby chronické infekce virem hepatitidy B

- Primárním cílem léčby je redukce hladiny HBV DNA, tj. vymizení či

výrazné potlačení virové replikace a její udržení na minimální možné úrovni co nejdéle, nejlépe trvale. Dosažení tohoto cíle je spojeno s histologickým zlepšením, poklesem až normalizací aktivity ALT, snížením rizika rozvoje hepatocelulárního karcinomu.

2. V současné době lze v léčbě chronické hepatitidy B rozlišit **dva základní postupy léčby**. V první řadě se jedná **časově omezenou léčbu**. U **HBeAg pozitivní formy** chronické hepatitidy je cílem dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe a dlouhodobé snížení viremie $< 10^5$ kopií/ml, které trvá i po ukončení léčby. U **HBeAg negativní formy** chronické hepatitidy B je cílem časově omezené léčby snížení viremie $< 10^5$ kopií/ml, které trvá i po skončení léčby, tzv. setrvalá virologická odpověď.

3. Nepodaří-li se časově omezenou léčbou dosáhnout sérokonverze HBeAg/anti-HBe nebo setrvalé virologické odpovědi u HBeAg negativní formy, jsou pacienti s aktivní chronickou hepatitidou či progredující jaterní fibrózou indikováni k **dlouhodobé časově neomezené léčbě**, jejíž cílem dlouhodobě suprimovat replikaci HBV a zastavit či zpomalit progresi jaterního onemocnění. Lékem volby pro dlouhodobou léčbu je ADV. V praxi je ale dlouhodobá léčba zahajována výrazně levnějším LAM, i když rezistence na LAM se objevuje téměř u poloviny léčených pacientů již po 2 letech léčby. Je-li vznik rezistence na LAM provázen opětovným zvýšením zánětlivé aktivity, je nutno vyměnit LAM za ADV. Pro trvání dlouhodobé léčby chronické hepatitidy B neplatí dosud žádná standardní doporučení, rozhodnutí o ukončení závisí na zhodnocení případu ošetřujícím lékařem. Nepochybně lze léčbu ukončit, dojde-li k vymizení HBsAg,

u imunosuprimovaných pacientů je ale nutno počítat s možností závažné rekurence onemocnění i po vymizení HBsAg.

7. Optimální léčba chronické infekce virem hepatitidy B

Pro léčbu chronické hepatitidy B jsou v současnosti k dispozici 4 účinné preparáty – pegylovaný interferon α -2a, konvenční interferon α , lamivudin a adefovir dipivoxil. Nejúčinnější dostupnou léčbu představuje v současnosti pegylovaný interferon α -2a, proto by měl být lékem první volby pro iniciální terapii chronické hepatitidy B, HBeAg pozitivní i negativní, pokud nejsou přítomny kontraindikace léčby interferonem α . Použit lze i konvenční (standardní, klasický) IFN α , který je ale podle výsledků klinických studií méně účinný než pegylovaný interferon α -2a. Hlavní předností interferonů oproti ostatním komerčně dostupným lékům je relativně kratší a lépe definovaná doba léčby a velká pravděpodobnost setrvalosti dosaženého potlačení virové replikace a sérokonverze HBeAg/anti-HBe (u původně HBeAg pozitivních pacientů). Pokud je interferon α (pegylovaný i konvenční) kontraindikovaný, neúčinný nebo špatně tolerovaný, je na místě podání LAM. Léčba LAM je velmi často provázena vznikem mutant HBV, které jsou na lamivudin částečně nebo úplně rezistentní. Nejčastějším a nejvýznamnějším typem mutace je přítom mutace v tzv. YMDD úseku genomu HBV, který kóduje HBV polymerázu a je vysoce konzervativní. Vznik této mutace se laboratorně projevuje opětovným vzestupem HBV DNA v séru v průběhu léčby lamivudinem, někdy i vzestupem aktivity ALT. V případě vzniku rezistentní mutanty na LAM je indikováno podání ADV, ev. pegylovaného IFN α . Kombinovaná léčba LAM a IFN α , pegylovaným nebo konvenčním, není účinnější než monoterapie interferony.

8. Terapie chronické infekce virem hepatitidy B u zvláštních skupin pacientů

a) Pacienti, kteří neodpověděli na předchozí léčbu IFN

U pacientů, kteří již byli léčeni konvenčním IFN α a nedošlo u nich k dlouhodobému efektu, je vhodná léčba pegylovaným IFN α -2a (48 týdnů) nebo dlouhodobá léčba lamivudinem.

b) Pacienti s pokročilou jaterní cirhózou (Child B a C)

U pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou může IFN α (konvenční i pegylovaný) vyvolat akutní exacerbaci aktivity jaterní choroby, která může skončit nezvládnutelným jaterním selháním. Tento stav je navíc komplikován prohloubením leukopenie, neutropenie a trombocytopenie účinkem IFN α . Následuje riziko vzniku závažných bakteriálních komplikací či krvácivých projevů. Z uvedených důvodů je léčba IFN α u cirhotiků ve stadiu Child-Pugh C kontraindikována vždy a ve stadiu Child-Pugh B v naprosté většině případů.

Výsledky dosud publikovaných studií ukazují, že léčba LAM může u významné části nemocných s jaterní cirhózou zlepšit jaterní funkce. Přitom se ale ukazuje, že větší naděje na úspěch má tato terapie u méně pokročilých jaterních procesů. Přežívání pacientů je více závislé na stupni závažnosti cirhózy v době zahájení léčby než na přítomnosti či absenci HBeAg nebo výši HBV DNA před léčbou. Mladší věk, vyšší ALT a vyšší počet trombocytů představují významné příznivé předpovědní faktory klinické odpovědi na léčbu. I přes zlepšení jaterních funkcí se však u části nemocných může vyvinout hepatocelulární karcinom. Vzácné, ale dokumentované, jsou i případy vzniku rezistentních mutant viru v průběhu léčby, jejichž objevení je provázeno rychlou dekompenzací jaterní cirhózy. Ve většině případů se však vzniklé YMDD mutanty projev

jen vzestupem sérové hladiny HBV DNA bez klinické manifestace. V případě selekce mutanty rezistentní na LAM je jedinou možností léčba ADV.

c) Nemocní před a po transplantaci jater pro konečná stadia chronické infekce virem hepatitidy B

Podávání LAM před transplantací a kombinace LAM a hyperimunního imunoglobulinu po transplantaci jater signifikantně redukuje riziko rekurence hepatitidy B ve štěpu a je v současnosti neúčinnější dostupnou metodou prevence reinfekce. Problémem zůstává vznik mutanty YMDD viru hepatitidy B, jejíž pravděpodobnost výskytu stoupá s délkou podávání LAM. Proto je asi 10 % čekatelů na transplantaci jater infikováno virem částečně rezistentním na LAM. Existence mutanty YMDD před transplantací se považuje za rizikový faktor pro časnou rekurenci infekce HBV ve štěpu, a to i v případě podávání kombinace LAM a hyperimunního imunoglobulinu. V případě vzniku rezistence na LAM již před transplantací je lékem volby ADV, jehož účinnost není vznikem této mutanty dotčena.

d) Imunosuprimovaní pacienti s hepatitidou B v anamnéze

Imunosupresivní nebo cytostatická léčba obvykle významně zhoršuje průběh chronické hepatitidy B potlačením imunitní kontroly replikace a masivním vzestupem viremie.

U **HBsAg pozitivních pacientů** dochází k tzv. **reaktivaci chronické hepatitidy B**, viremie obvykle stoupne o několik dekadických logaritmů. Masivní replikace HBV může být pro hepatocyt cytopatogenní a vede k rozvoji tzv. fibrotizující cholestatické hepatitidy s nepříznivou prognózou (mortalita 50 % do 6 měsíců od stanovení diagnózy této hepatitidy). Zahájení imunosupresivní nebo cytostatické léčby u HBsAg pozitivního pacienta by mělo být provázáno současným dlouhodobým

podáváním lamivudinu. Má-li pacient již na lamivudin rezistenci, pak je lékem volby ADV.

U **HBsAg negativních pacientů** s prodělanou HBV infekcí (**anti-HBc pozitivních**) může ztráta imunitní kontroly vést k **rekurenci HBV** infekce (návratu HBsAg positivity). Zdrojem rekurence je dříve zmíněná trvalá perzistence nízké viremie i po ztrátě HBsAg. Rekurence HBV je bez účinné léčby téměř vždy fatální. HBsAg negativní pacienti s prodělanou hepatitidou B by měli též dostávat dlouhodobě lamivudin při imunosupresivní či cytostatické léčbě. Alternativou jsou pravidelné laboratorní kontroly a nasazení lamivudinu ihned při elevaci ALT a nárůstu viremie. Nasazení lamivudinu až při pokročilé dysfunkci jater již neovlivňuje nepříznivý průběh rekurence HBV infekce.

e) Děti s chronickou hepatitidou B

Obecně se doporučuje se léčit děti ve věku ≥ 2 roky (ostatní indikační kritéria jsou stejná jako u dospělých).

Doporučená dávka IFN α je dávku 5–6 MU/m², maximálně 10 MU, 3krát týdně. Doba léčby je stejná jako u dospělých pacientů. Dávka LAM byla stanovena na 3 mg/kg/den, maximálně však 100 mg denně. Úspěšnost léčby dětí je srovnatelná s dospělými pacienty jak při použití IFN α , tak LAM. Při vyšší vstupní aktivitě ALT se úspěšnost léčby zvyšuje.

Lamivudin v České republice byl zatím zaregistrován pouze pro léčbu chronické hepatitidy B u dospělých pacientů, a proto léčba dětí přichází do úvahy jen v rámci klinických studií.

Adefovir dipivoxil není zatím schválen pro dětské pacienty nikde na světě.

f) Nemocní s renální nedostatečností a hemodialyzovaní nemocní

Léčba IFN α se u těchto nemocných neliší od doporučení platných pro ostatní pacienty s chronickou hepatitidou B. U pacientů s renální

insuficiencí (kreatininová clearance < 50 ml/min) je nutné upravit denní dávky LAM nebo ADV v závislosti na hodnotách kreatininové clearance (tab. 2 a 3). U hemodialyzovaných pacientů nejsou zatím doporučení optimálních dávek lamivudinu jednoznačná. Dávkování ADV se řídí doporučením uvedeným v tab. 3.

g) Pacienti s koinfekcí HBV + HIV

Výrazným prodloužením délky života a zlepšením jeho kvality v důsledku vysoce aktivní antiretrovirové terapie (HAART) u HIV-pozitivních osob se stává léčba chronické infekce HBV u těchto nemocných plně indikovanou. Vzhledem k tomu, že LAM je jedním z nejčastěji používaných antiretrovirových léků, je tento preparát lékem volby pro nemocné infikované HIV i HBV (v tomto případě je nutná vyšší dávka LAM – 150 mg 2krát denně).

h) Pacienti s koinfekcí HBV a HDV

Infekce HDV je zatím v podmínkách České republiky naprosto ojedinělá. Musíme na ni myslet zejména u cizinců. Cílem léčby je u těchto nemocných útlum replikace HDV (HBV DNA bývá většinou negativní i metodou PCR díky supresivnímu vlivu HDV na replikaci HBV), který je většinou spojen s normalizací ALT a histologickým zlepšením. Výsledky terapie IFN α nejsou u těchto nemocných příliš dobré. Podle výsledků zatím dostupných studií je nutné podávat IFN α ve vyšších dávkách (9–10 MU nebo 5 MU/m² 3krát týdně), a to nejméně 12 měsíců. Naproti většina nemocných sice i po této léčbě virologicky relabuje, ale zpomalí se progres v histologickém obraze. U relabujících pacientů se doporučuje dlouhodobá udržovací terapie IFN α , ale její délka a dávkování IFN α nejsou blíže specifikovány.

i) Pacienti s koinfekcí HCV + HBV

Pro léčbu pacientů s koinfekcí HBV + HCV neexistují dosud žádná obec-

ně platná doporučení. Je nutný individuální přístup a postupné uplatňování nových zkušeností s léčbou těchto problémových pacientů. Účinnost monoterapie IFN α je u těchto pacientů velmi nízká a efekt kombinované terapie IFN α a ribavirinem byl zatím zhodnocen jen u omezeného počtu pacientů. U nich je tato léčba vzhledem k infekci HCV stejně účinná jako u pacientů infikovaných jen HCV. Zkušenosti s léčbou PEG-IFN a ribavirinem nejsou zatím u těchto nemocných dostatečné. Určité nebezpečí antivirové léčby nemocných s koinfekcí HBV + HCV představuje možnost reaktivace infekce HBV po útlumu replikace HCV.

9. Význam jaterní biopsie a způsob provedení histologického hodnocení

Provedení jaterní biopsie se doporučuje k verifikaci chronické jaterní léze, vyloučení spoluúčasti jiných příčin jaterního poškození a posouzení pokročilosti jaterního postižení.

Histologické hodnocení se provádí stejně jako u jiných chronických hepatitid (Knodell, Ishak). Odmítnutí tohoto výkonu pacientem či jeho neprovedení z důvodů nebezpečnosti zákroku u komplikovaného pacienta (hemofilie, trombocytopenie, koagulační poruchy, jaterní hemangiomy apod) nesmí být důvodem k neposkytnutí léčby, pokud se jedná o klinicky a laboratorně jasně indikované případy. V některých případech však může být jaterní biopsie nezbytná pro správné indikování léčby. Jde zejména o pacienty s dlouhodobě normální aktivitou ALT, u kterých má význam kontinuální posuzování progresu fibrózy ve vzorcích získaných s odstupem několika let.

10. Způsob dispenzarizace pacientů s infekcí virem hepatitidy B

V České republice platí povinná izolace nemocných s akutní hepatitidou na infekčních klinikách či odděleních. Dále jsou pacienti nejméně

12 měsíců kontrolováni v jaterních poradnách při těchto pracovištích. Pokud infekce přejde do chronicity, je nutná dlouhodobá, ev. celoživotní dispenzarizace v jaterních poradnách infekčních, gastroenterologických nebo interních pracovištích, v případě vzniku HCC na gastroenterologii a onkologii. Volba daného pracoviště se může v různých regionech České republiky lišit a závisí na pokročilosti jaterního procesu a na personálním a přístrojovém vybavení dostupných pracovišť.

doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: phusa@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 4. 8. 2005

Tento doporučený postup byl současně zaslán k publikaci i v časopise Klinická mikrobiologie a infekční lékařství.