

Význam a interpretace sérologických a molekulárně genetických testů u chronické HBV infekce

Petr Urbánek

Interní klinika 1.LF UK a ÚVN - VFN Praha

petr.urbanek@uvn.cz

Sérologie HBV:

První fáze testování

- AASLD doporučení:
 - HBsAg
 - Marker přítomnosti viru – aktivní infekce (akutní, chronická)
 - Anti-HBs
 - Séroprotektivní protilátka
 - Postvakcinační nebo postinfekční imunita

- Total anti-HBc může být užito jako alternativa; pozitivní osoby by měly být testovány na HBsAg a anti-HBs
 - Marker expozice viru

Proč anti-HBc ?

- Umožní rozhodnout, kdo potřebuje
 - Vakcinaci HBV
 - Osoby HBsAg negativní a anti-HBc pozitivní byly viru exponovány a proto není potřeba vakcinace
 - Chemoprolaxi HBV reaktivace
 - Riziko reaktivace u imunokompromitovaných osob
- CDC: anti-HBc je test volby před vakcinací

Hepatitis B Vaccination Recommendations for Infants, Children, and Adolescents MMWR 2005;54(RR-16)

[Appendix A](#): Case Finding and Management of HBsAg-Positive Persons

[Appendix B](#): Immunization Management Issues

IgM anti-HBc

- IgM anti-HBc ¹
 - Akutní infekce
 - Reaktivita indikuje recentní HBV infekci (≤ 6 měs)
 - Může se vyskytnout u flare-up chronické HBV infekce
 - Část pacientů s chronickou HBV infekcí je IgM anti-HBc+ a tyto osoby mají větší riziko rozvoje jaterní cirhózy a HCC ²

Sérologie HBV: Testování HBeAg

■ HBeAg

- Pozitivita v séru znamená replikaci přirozené varianty viru
- Často je asociována s vysokou hladinou HBV

■ Anti-HBe

- Sérokonverze HBe je prediktorem
 - Dlouhodobé zástavy replikace HBV u pacientů na protivirové terapii
nebo
 - Vzniku precore, basal core promotor nebo smíšené mutované populace viru a přechodu do HBeAg negativní varianty choroby

HBV Varianty

■ Wild type

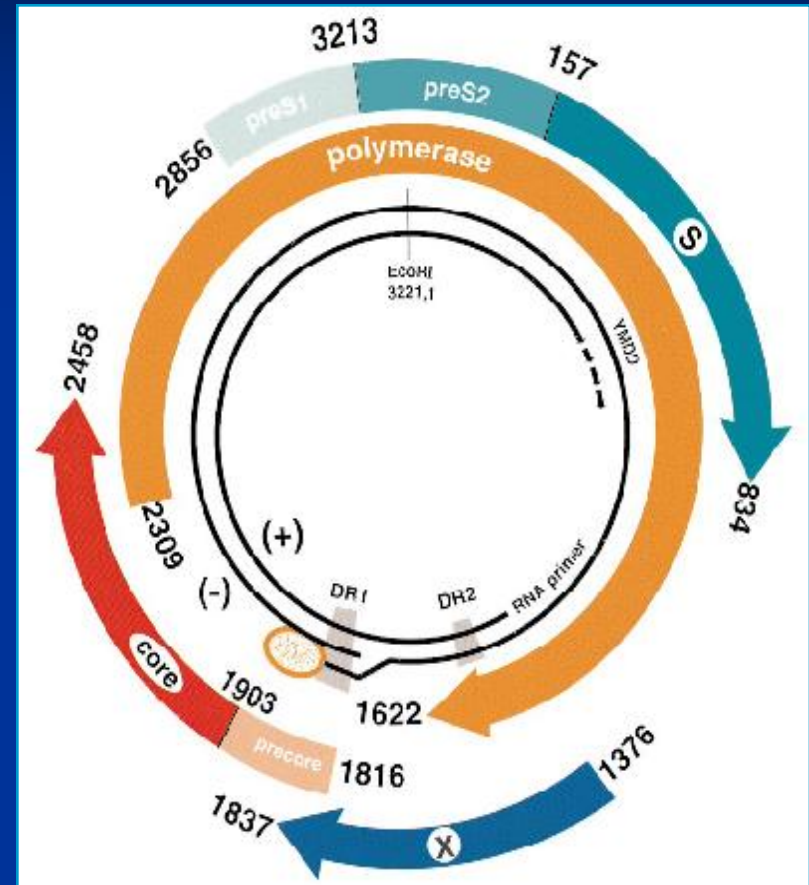
- Nemutovaná HBeAg-pozitivní varianta
- Smíšená infekce
 - Basal core promoter mutace (až 44 % chronických infekcí)^[1,2]
 - Precore mutace (až 27% chronických infekcí)^[2]

■ Precore a core promoter mutace ^[3]

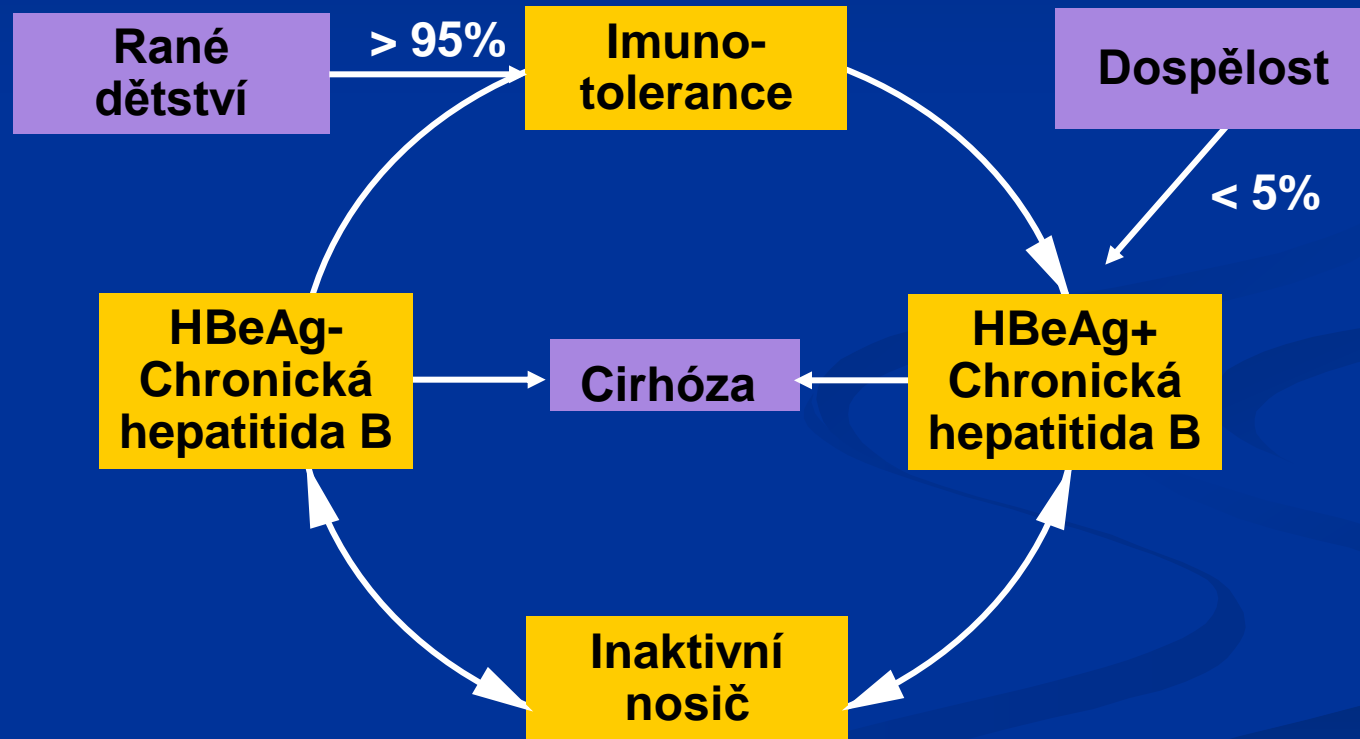
- HBeAg-negativní CHB

■ Genotypy HBV

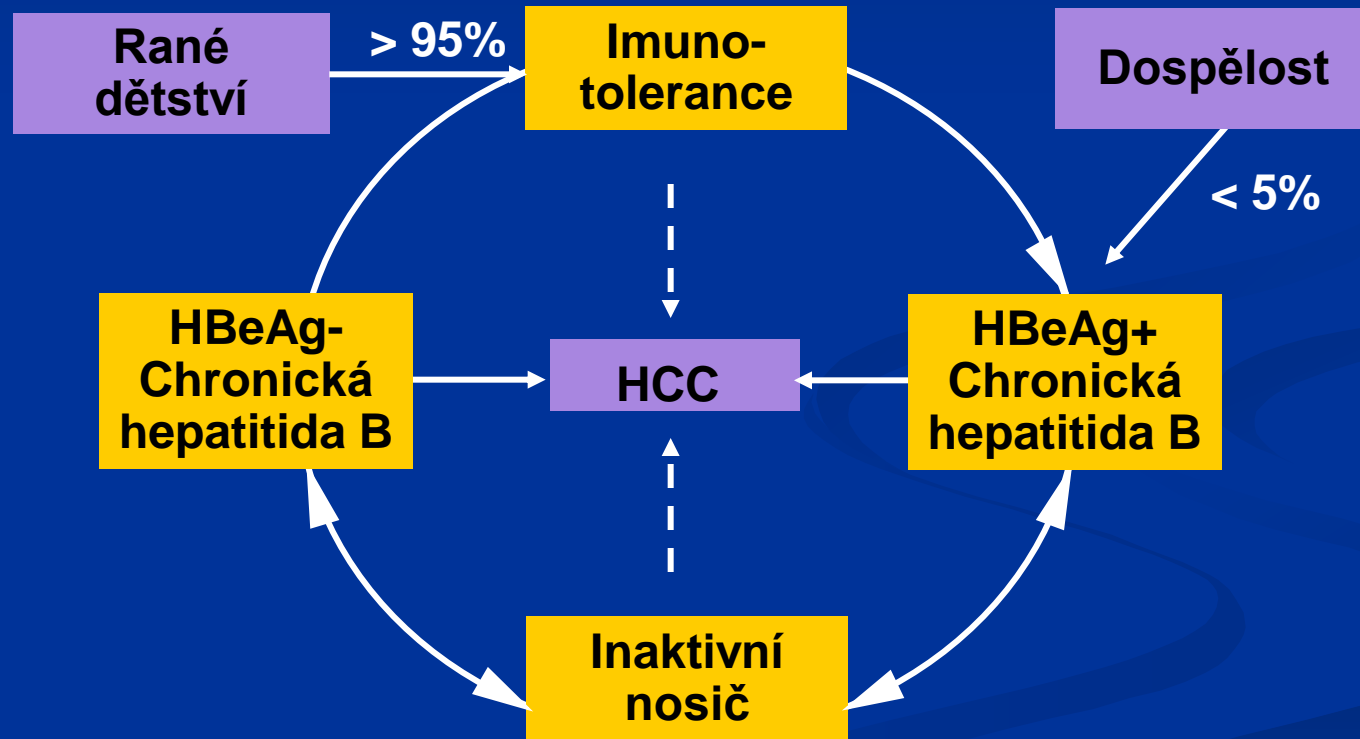
■ Léky indukované mutace



Přirozený průběh HBV infekce



Přirozený průběh HBV infekce



HBV Genotypy

Genotyp	Geografická distribuce
A	Severní Amerika Evropa, Indie, Afrika
B a C	Asie
D	Jižní Evropa, Střední Východ, Indie
E	Západní Afrika a Jižní Afrika
F	Střední a Jižní Amerika
G	USA a Evropa
H	Střední Amerika a Kalifornie
I	Vietnam
J	Japonsko

Fung SK, et al. 2004;40:790-792. Norder H, et al. Intervirology. 2004;47:289-309. Tuan Huy TT, et al. J Virol. 2008;82:5657-5663. Tatematsu K, et al. J Virol. 2009;83:10538-10547.

Proč testovat HBV genotypy

- Existují rozdíly v přirozeném průběhu i odpovědi na protivirovou léčbu
 - B je asociován s méně aktivní chorobou, pomalejší progresí a nižší incidencí HCC než C
 - C má vyšší riziko HCC a cirhózy
 - A a B mají lepší odpověď na PEG-IFN než C a D
 - F je asociován s fulminantní hepatitidou
- Testování není jednoznačně doporučeno
 - Přesnější data nejsou dosud dostupná

**Testy se vztahem
k vymezení kandidátů
protivirové léčby**

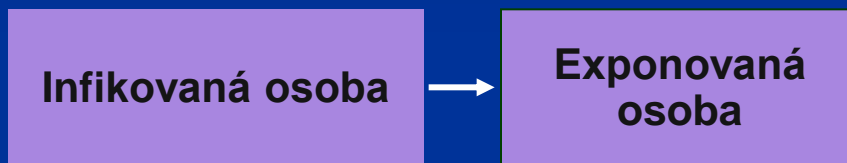
Významné parametry

- ALT
 - Nová definice normální hladiny ALT
 - Muži < 30 U/L
 - Ženy < 19 U/L ^[1]
 - Normální hladina jednoho parametru nevylučuje závažnou jaterní nemoc
- HBV DNA
 - Predikuje vývoj cirhózy a HCC ^[2,3]
- Jaterní biopsie
 - Poskytuje vodítka v případě selhání ALT nebo HBV DNA stran indikace k protivirové léčbě ^[1]

Riziko přenosu HBV je dáno hladinou HBV DNA

Horizontální přenos

čím vyšší DNA, tím vyšší riziko přenosu

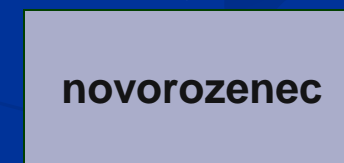


- Dítě – dítě
- Kontaminované instrumentarium
- Sexuální přenos
- Zdravotnický pracovník
- Transfuze ?
- Hemodialýza

Vertikální přenos

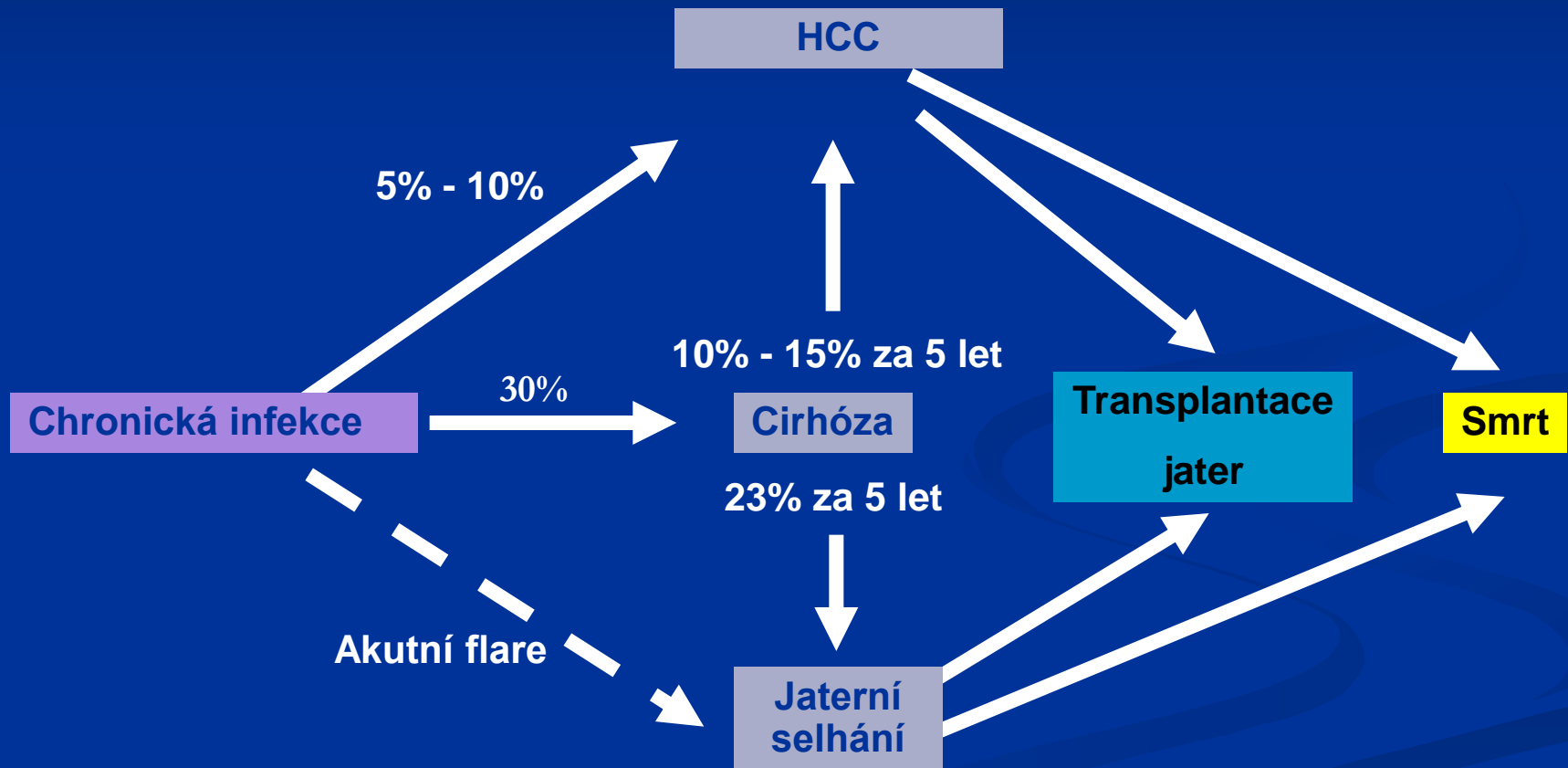


*Perinatální
přenos*



Neprokazatelný RF u 20% až 30% osob

Přirozený průběh HBV: přímo závislý na úrovni replikace



HBV Status	Sérologický profil							Léčba?	
	<i>HBsAg</i>	<i>Anti-HBs</i>	<i>Anti-HBc</i>	<i>IgM anti-HBc</i>	<i>HBeAg</i>	<i>Anti-HBe</i>	<i>HBV DNA, IU/ml</i>		<i>ALT</i>
eAg-pozit CHB	+	-	+	-	+	-	> 20,000	Elevace	Ano
eAg-negat CHB	+	-	+	-	-	+	> 2000	Elevace	Ano
Immuno tolerance	+	-	+	-	+	-	> 20,000	Norma	Ne
Inaktivní nosič	+	-	+	-	-	+	< 2000	Norma	Ne
Akutní Hepatitida B	+	-	+	+	-	-	Variabilní	Elevace	Ne
„uzdravení“	-	+	+	-	-	-	Nedetekovatelná	Norma	Ne
Vakcinace	-	+	-	-	-	-	Nedetekovatelná	Norma	Ne
Low-level carrier	-	-	+	-	-	+	Detekovatelná nebo Nedetekovatelná	Norma	Jen při IS či CHT

Souhrn

- Určit kandidáty protivirové léčby umožňují dva základní testy
 - HBV DNA
 - ALT
- Další parametry, které je nutno často vzít v úvahu
 - Rodinný výskyt HCC
 - Precore, core, genotyp
 - Histologická aktivita
 - Koinfekce
 - Příjem alkoholu
 - Metabolický sy
 - AFP

**Monitoring osob HBsAg
pozitivních bez indikace
k protivirové léčbě**

Normální ALT nevylučuje významnou jaterní lézi

- 305 HBsAg-pozitivních osob s normální ALT ≥ 1 rok, fibróza \geq stage 2 ^[1]
 - 40% HBeAg-pozit (n = 189)
 - 14% HBeAg-negat (n = 116)
- 37% pacientů s chronickou HBV infekcí a trvale normální aktivitou ALT mělo stage 2-4 ^[2]

Doporučený FU pacientů bez protivirové léčby

Follow-up

- HBeAg pozitivní
 - ALT á 3-6 měs, častěji (?) pokud nastane vzestup ALT
- HBV DNA > 20,000 IU/ml
 - ALT = 1-2 x ULN, ALT opakovat za 1-3 měs; JB ve věku přes 40 let
- Normální ALT
 - ALT téměř norm nebo lehce elevovaná ; zvážit terapii pokud JB ukáže střední nebo těžký zánět nebo významnou fibrózu
 - ALT > 2 x ULN po dobu 3-6 měs a HBeAg pozit a HBV DNA > 20,000 IU/ml, zvážit JB a terapii
 - Surveillance HCC

Doporučený FU pacientů bez protivirové léčby

Follow-up

Inaktivní nosič
HBsAg

- ALT á 3 měs po dobu 1 r ; pokud je ALT trvale normální, pak ALT á 6-12 měs
- ALT > 1-2 x ULN, zkontrolovat HBV DNA a vyloučit jinou jaterní chorobu; zvážit JB pokud je ALT opakovaně norm. nebo lehce zvýšené nebo je-li HBV DNA trvale ≥ 2000 IU/ml; zvážit terapii pokud JB ukáže střední nebo těžký zánět nebo významnou fibrózu
- Surveillance HCC

Shrnutí

- Pacienti, kteří nejsou kandidáti protivirové léčby
 - Pravidelné sledování HBV DNA a ALT
 - Surveillance HCC
 - Intervence k nápravě komorbidit a životního stylu
- HBV DNA je nejdůležitější parametr při zvažování terapie
 - Je třeba zvážit individuální charakteristiky a při rozhodování o protivirové léčbě.

**Monitoring osob
indikovaných k protivirové
léčbě**

Kdy je třeba zvážit užití PEG-IFN k terapii ?

- Pozitivní prediktory úspěšné odpovědi [1,2]
 - nízká HBV DNA*
 - Vysoká aktivita ALT*
 - Genotypy A + B > C + D [3-5]
- Specifická demografie pacienta [1,2]
 - Mladé osoby
 - Mladé ženy plánující graviditu
 - Absence komorbidit
- Preference pacienta [1,2]
- Koinfekce HCV

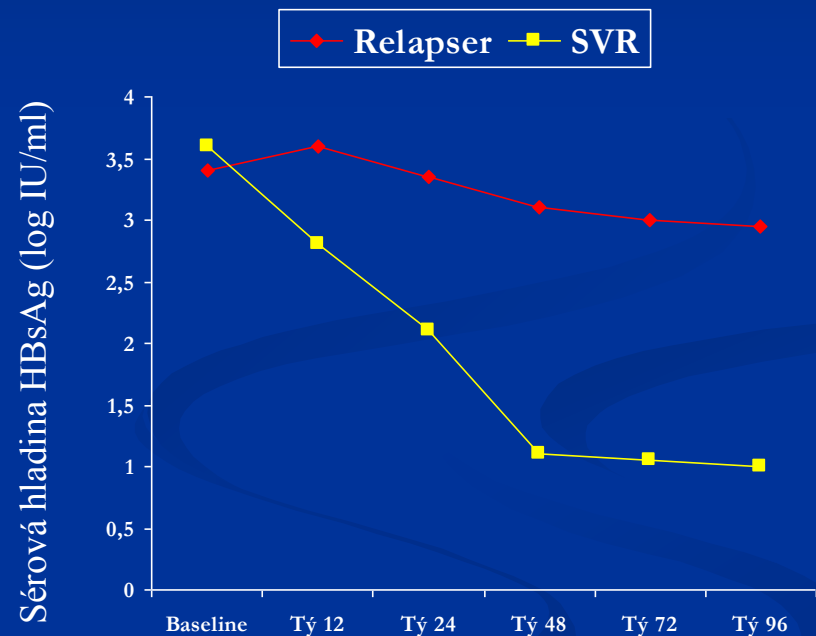
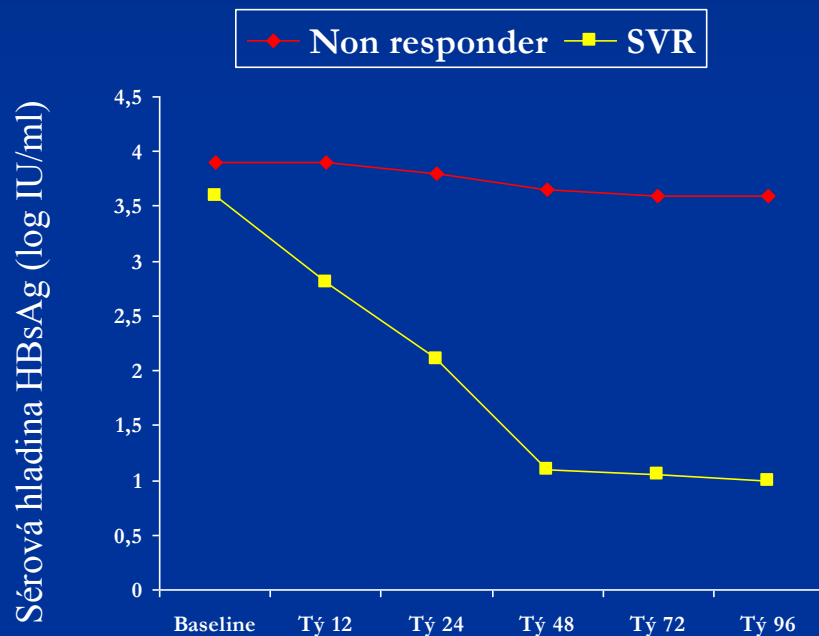
* Pozitivní prediktivní faktor i pro NUC

1. Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662.
2. Lok AS. Hepatology. 2010;52:743-747.
3. Janssen HL, et al, Lancet. 2005;365;123-129.
4. Lau GK, et al. N Engl J Med. 2005;352:2682-2695.
5. Flink HJ, et al. Am J Gastroenterol. 2006;101:297-303.

Kvantitativní stanovení HBsAg predikuje efekt léčby

terapie 48 týdnů, FU 24 týdnů, SVR = HBV DNA <LLQD na konci FU

Moucari et al., Hepatology 2009



12. týden

$\Delta\text{HBsAg} \geq 0,5 \log \text{ IU/ml}$

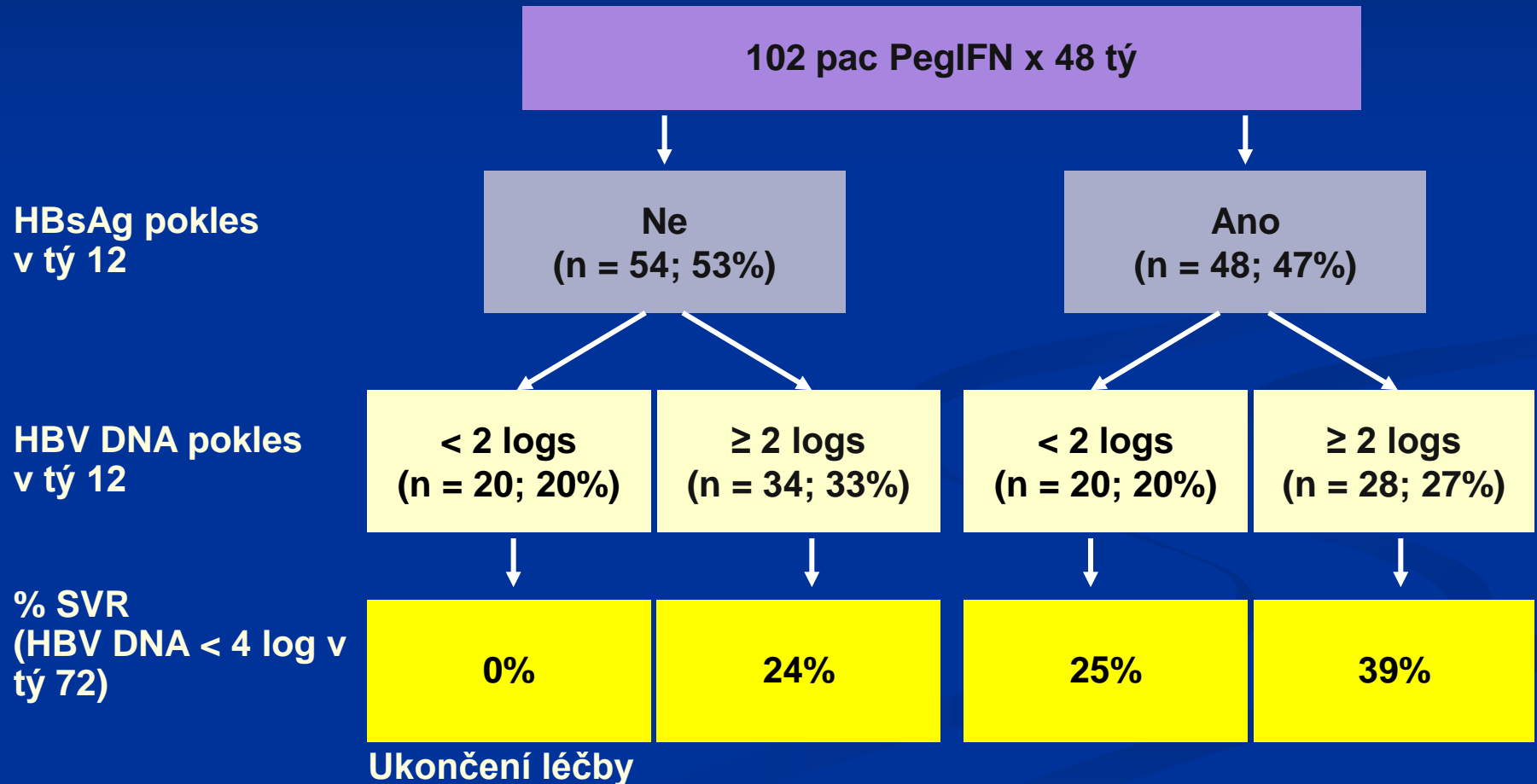
PPV=89%

24. týden

$\Delta\text{HBsAg} \geq 1 \log \text{ IU/ml}$

PPV=92%

Kvantitativní stanovení HBsAg a HBV DNA predikuje SVR u HBeAg-negativních osob na PEG-IFN



Monitoring během terapie PEG-IFN

■ AASLD, EASL [1,2]

	Biochemie KO	HBV DNA, TSH	HBeAg/Anti-HBe	HBsAg
Během terapie	á 4 tý	á 12 tý	á 24 tý*	á 6 m†
Po skončení léčby	12 a 24 tý			

* HBeAg+. †HBeAg- s trvale negativní sérovou HBV DNA

- Role kvantifikace HBsAg není definitivně objasněna, při opakování prezentovaných výsledků, je možné uvažovat o zavedení „stopping rule“ pro PEG-IFN (= převedení na NUC) [2]

Monitoring během terapie NUC

	Biochemie	HBV DNA	HBeAg/Anti-HBe	Kreatinin	HBsAg
Během léčby	á 12 tý	á 12-24 tý	á 24 tý*	á 12 tý†	á 6-12 m‡

*HBeAg pozit. † adefovir nebo tenofovir. ‡ HBeAg negat s negativní sérovou HBV DNA.

- Breakthrough: vzestup HBV DNA $> 1 \log_{10}$ proti „nadir“
 - Kontrola compliance, lékové rezistence, zvážit změnu terapie
- Primární nonresponse: pokles $< 1 \log_{10}$ po 12 tý léčby (EASL)^[1] nebo pokles $< 2 \log_{10}$ po 24 tý léčby (AASLD)^[2]
 - Nutno zvážit alternativní postupy – změna NUC
- Parciální odpověď: pokles HBV DNA $> 1 \log_{10}$ IU/ml ale stále detekovatelná ^[1]
 - Zvážit změnu terapie

Souhrn

- U akutní a chronické infekce se nelze obejít bez rozsáhlého souboru vyšetření, která jsou nutná k volbě optimálního postupu v daném konkrétním případě.
- Klíčem k úspěchu je správná indikace a interpretace všech dostupných vyšetření.