

Hostitelské faktory ovlivňující přirozený průběh HBV infekce

MUDr. Václav Hejda

Odd. Gastroenterologie a Hepatologie

1. Interní klinika FN Plzeň

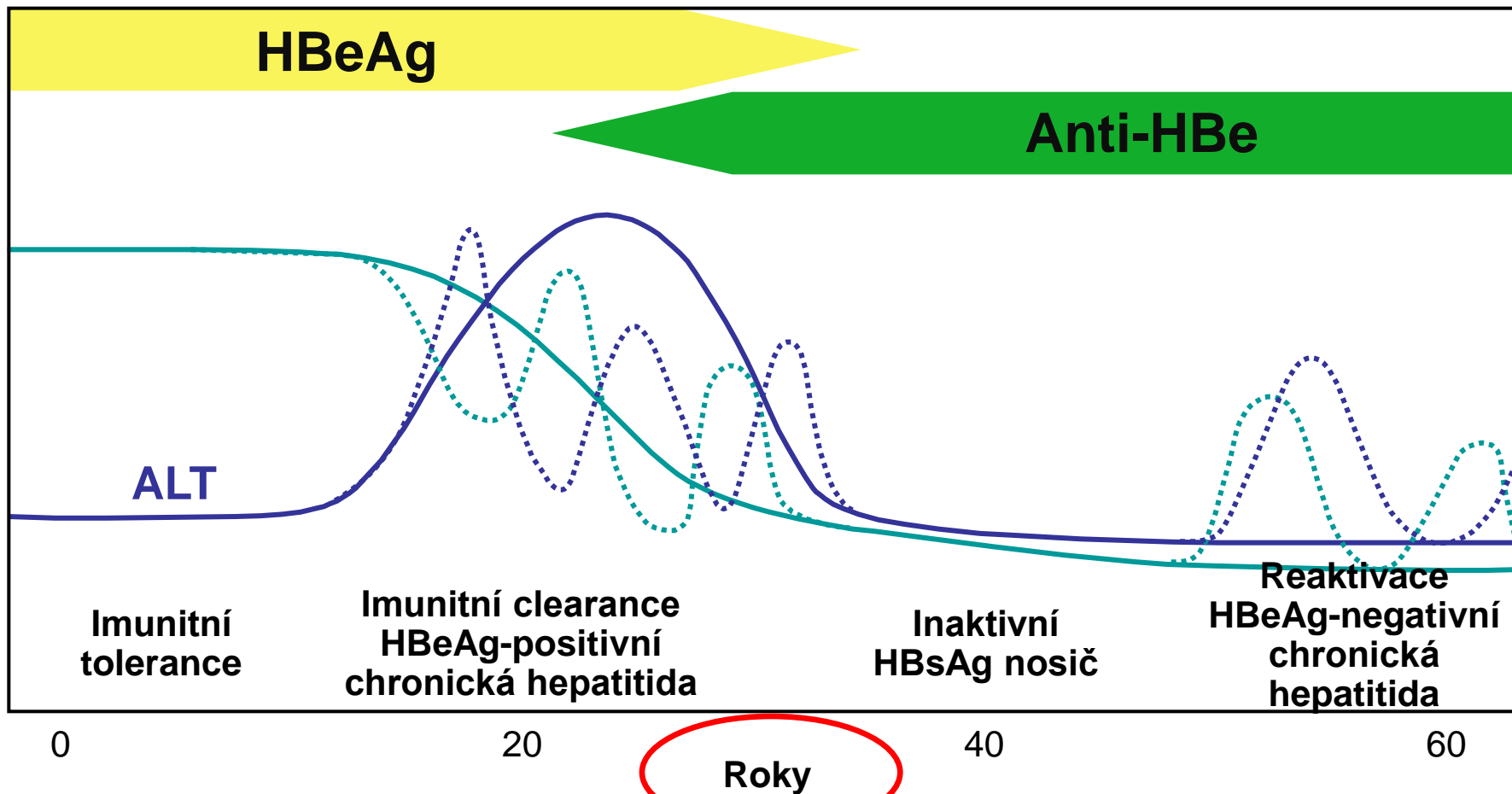
Nejstarší HBV infekce



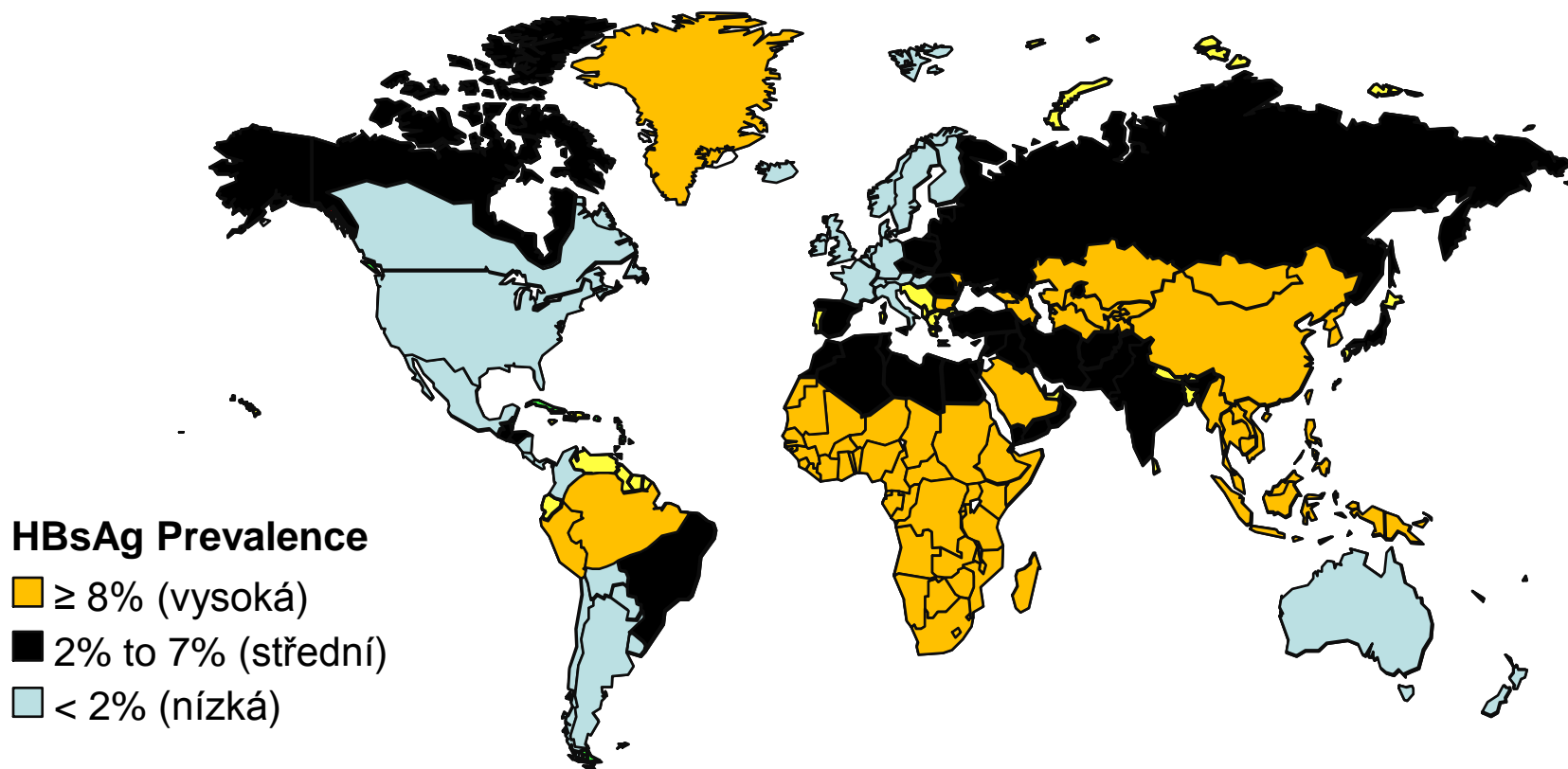
- Virus hepatitidy B objeven v játrech mumie z Jižní Koreje (Handong)
- Stáří mumie 500 let
- Nejstarší verifikovaný nález HBV jako infekční partikule

- Signifikantní skupina pacientů s HBV dospěje do cirhózy.
 - výrazně zvýšené riziko rozvoje HCC
- Přirozený průběh z individuálního hlediska je výrazně proměnlivý a liší se dle věku infekce a délky průběhu a dle celé řady proměnných
 - komplex faktorů hostitelských, virových a environmentálních
- Jedním z hlavních faktorů dlouhodobé prognózy je **trvání a intenzita** poškození jaterního parenchymu a následné období regenerace s odpovídajícími změnami nekroinflamatorními a s rezultující fibrózou.
- Obtížné přesně historii identifikovat, neboť chybí informace o nákaze a délce infekce

Fáze chronické hepatitidy B

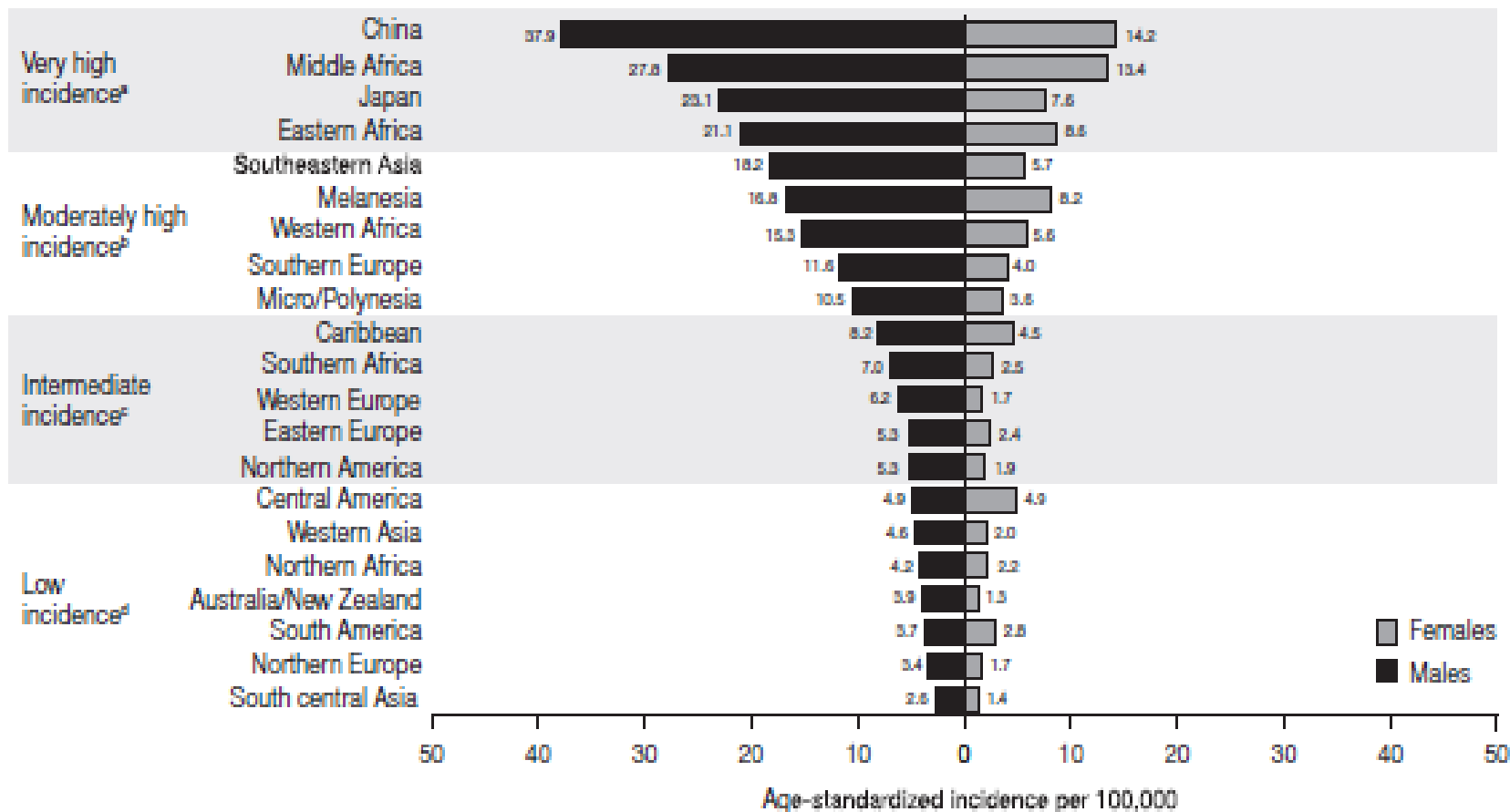


HBsAg prevalence v různých částech světa



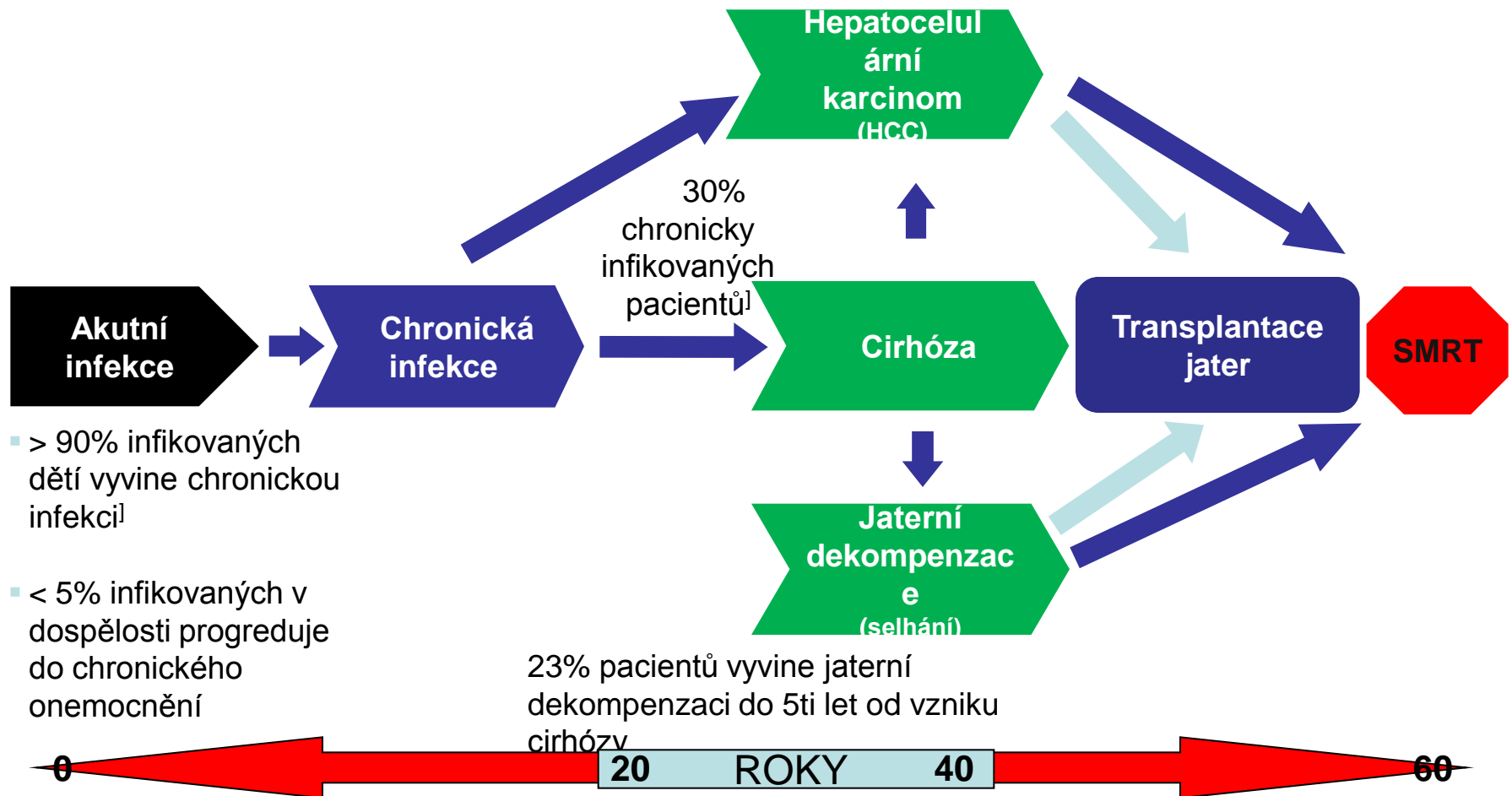
Incidence HCC celosvětově

Incidence and Epidemiology of HCC



Onemocnění akvírované v dětství může progredovat i přes sérokonverzi a nízkou HBV DNA (< 2000 IU/ml)

Progrese HBV infekce v čase



- > 90% infikovaných dětí vyvine chronickou infekci¹

- < 5% infikovaných v dospělosti progreduje do chronického onemocnění

1. CDC. HBV FAQs for health professionals. 2. Torresi J, et al. Gastroenterology. 2000;118(2 suppl 1):S83-S103. 3. Fattovich G, et al. Hepatology. 1995;21:77-82. 4. Seaberg EC, et al. Clin Transpl. 1998:17-37.

Rizikové faktory progresu HBV (do CI/HCC)

Hostitelské faktory

- vyšší věk (> 40R)
- mužské pohlaví
- stupeň fibrózy v době diagnózy (F3)
- opakované vzplanutí hepatitidy (ALT)
- genetická diverzita (IL28B)
- stav imunity (HIV, TX)
- vysoká geografická endemická

Virové faktory

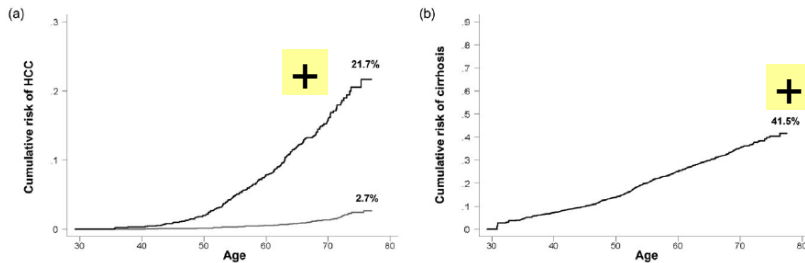
- vysoká virémie
- HBV genotyp (C, D)
- HBV mutace (mut vs. wt)
- HDV/HCV/HIV/HHC koinfekce

Ostatní faktory

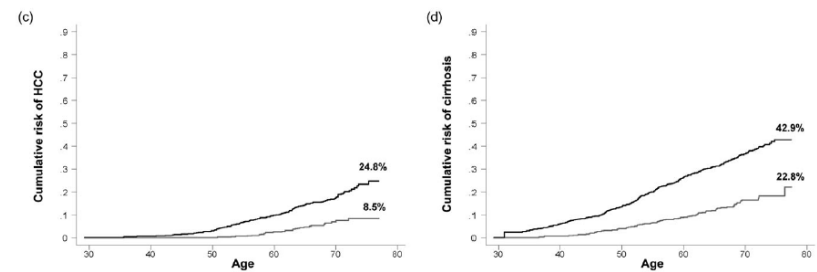
- konzumace alkoholu
- steatóza
- diabetes mellitus
- obezita
- aflatoxin

Přirozené rizikové faktory HBV cirhózy REVEALed (CI a HCC)

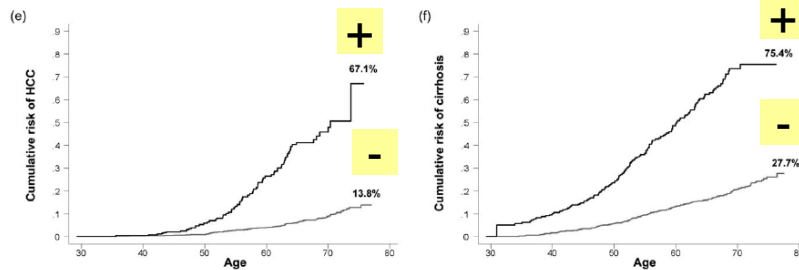
HBsAg status



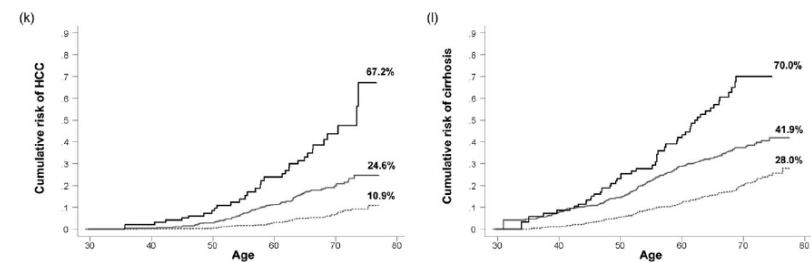
Pohlaví



HBeAg status



ALT

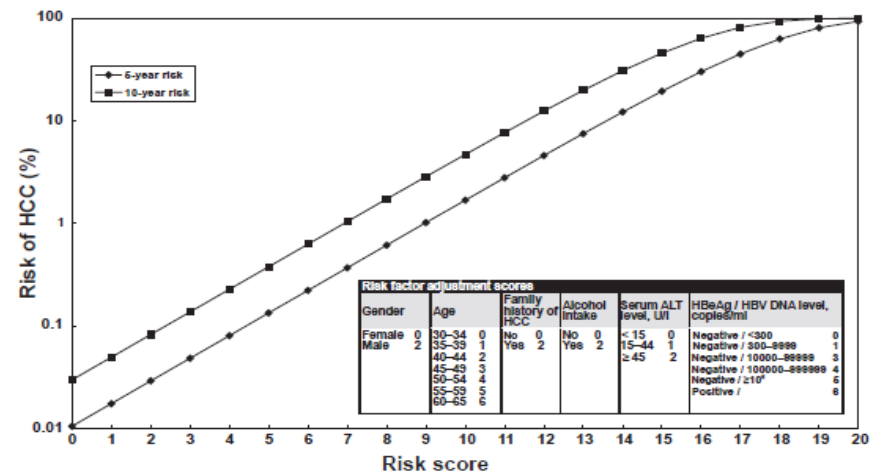


< 15, 15-44, > 45 IU/ml

Chen J-C, JGH 2011

Studie REVEALed nomogram rizika progresu do cirhózy a fibrózy

Risk predictor	Risk score for liver cirrhosis	Risk score for HCC
Gender		
Female	0	0
Male	3	2
Age (years)		
30-34	0	0
35-39	1	1
40-44	2	2
45-49	3	3
50-54	4	4
55-59	5	5
60-64	6	6
Family history of HCC		
No	-	0
Yes	-	2
Alcohol consumption habit		
No	-	0
Yes	-	2
Serum ALT level (U/L)		
< 15	0	0
15-44	0	1
≥ 45	2	1
HBsAg/ HBV DNA (copies/mL)/genotype		
Negative/< 300 (Undetectable)/-	0	0
Negative/300-999/-	2	1
Negative/10 000-99 999/B or B + C	4	3
Negative/10 000-99 999/C	3	4
Negative/100 000-999 999/B or B + C	6	3
Negative/100 000-999 999/C	10	7
Negative/≥ 10 ⁶ /B or B + C	6	4
Negative/≥ 10 ⁶ /C	12	7
Positive/B or B + C	6	6
Positive/C	9	6



- vytvořeno na základě neinvazivních dat
- mohou relativně přesně predikovat riziko CI/HCC u pacientů s HBV
- Stanovení 5 a 10ti letého rizika CI
 - 10 bodů (2,75 a 7,47)
 - 15 bodů (11,25 a 28,3)
 - 20 bodů (40,02 a 75,92)
 - 23 bodů (70,6 a 97)

Rizikové faktory pro progresi HBV do CI a HCC (Univariate and Multivariate Analýza)

Rizikový faktor	Univariate HR (95% CI)	Univariate P Value	Multivariate HR (95% CI)	Multivariate P Value
Mužské pohlaví	3.0 (2.0-4.5)	< .001	2.1 (1.3-3.3)	.001
Věk (roky)				
• 40-49	3.6 (2.0-6.4)	< .001	1.09 (1.07- 1.11) for each year	< .001
• 50-59	5.1 (3.0-8.9)	< .001		
• ≥ 60	8.3 (4.6-15.0)	< .001		
Kouření cigaret	1.7 (1.2-2.3)	< .001	1.0 (0.7-1.4)	.84
Konzumace alkoholu	2.6 (1.8-3.7)	< .001	1.6 (1.1-2.4)	.009
HBeAg pozitivita	4.3 (3.2-5.9)	< .001	2.6 (1.6-4.2)	< .001
ALT ≥ 45 U/L	4.1 (2.8-6.0)	< .001	1.1 (0.7-1.7)	.64

ALT jako rizikový faktor progresu HBV

- ALT > ULN spojena s vyšším rizikem úmrtí z jaterních důvodů
- Pacienti s mírnou elevací ALT (> 1-2 x ULN) mají zvýšené riziko rozvoje komplikací a progresu fibrózy
 - Až 24% pacientů s normální hodnotou ALT mají jaterní fibrózu F2-4
- Mírná elevace ALT v době suprese HBV DNA spojena s vyšší šancí na HBsAg eliminaci
- Pacienti s vysokou virémií mají vyšší riziko progresu fibrózy i při normální hodnotě ALT
- AASLD stanovisko ke kontrolám ALT:
 - užitečné ve vyhledávání signifikantního jaterního onemocnění s event. potřebou léčby
 - užitečné v odhadnutí dalšího průběhu HBV infekce
 - ALT hodnoty > 1 – 2 x ULN mají významné riziko komplikací

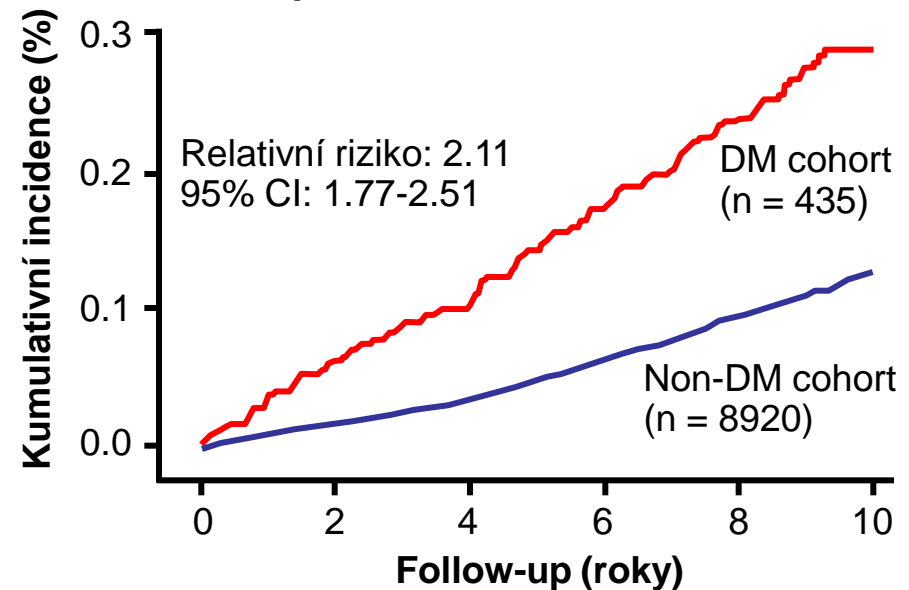
Steatóza u chronické hepatitidy B

	Steatosis (n=42)*	No steatosis (n=191)	p
Male gender	28 (66.7%)	136 (71.2%)	NS
Age	46.2 ± 14.5	44.4 ± 16.7	NS
HBV DNA (cp x 10 ⁶)	55.5 ± 132.6	58.6 ± 127	NS
Activity ≥ 7	17 (40.5%)	66 (34.6%)	NS
Fibrosis ≥ 3	17 (40.5%)	77 (40.3%)	NS
BMI ≥ 25	30 (71.4%)	83 (43.5%)	0.001
Fasting glucose**	112.4 ± 30.1	101.6 ± 26.5	0.041
Cholesterol**	210.7 ± 51.9	204.5 ± 47.2	NS
Triglycerides**	123.1 ± 70	129.6 ± 73.1	NS

Riziko cirhózy u pacientů s HBV a rozvojem DM

- Populační studie Taiwan (1996-2009)
 - DM u HBV pacientů diagnostikovaný v letech 1996 – 1999
 - Přítomnost cirhózy srovnávaná mezi 435 pacienty s DM (nově vzniklý a 8920 pacienty s HBV bez diabetu (2000-2009)

Kumulativní incidence cirhózy u pacientů s rozvojem diabetu a u pacientů bez diabetu



- DM je nezávislý prediktivní faktor rozvoje cirhózy
 - HR: 1.493 (95% CI: 1.187-1.878; $P = .001$)

Vliv steatózy na virologickou odpověď při terapii ETV

Variables	With steatosis (n = 65, 30.5%)	Without steatosis (n = 148, 69.5%)	p
24 week			
HBV-DNA clearance (n, %)	31(47.7%)	87 (58.8%)	0.01
HBeAg seroconversion (n, %)	10 (15.4%)	23(15.5%)	0.28
ALT normalization (n, %)	26 (40.0%)	65 (43.9%)	0.11
48 week			
HBV-DNA clearance (n, %)	35(53.8%)	100 (67.6%)	0.04
HBeAg seroconversion (n, %)	12 (18.5%)	33(22.3%)	0.11
ALT normalization (n, %)	38 (58.5%)	105 (70.9%)	0.04
96 week			
HBV-DNA clearance (n, %)	42 (64.6%)	115 (77.7%)	0.04
HBeAg seroconversion (n, %)	16 (24.6%)	42 (28.4%)	0.13
ALT normalization (n, %)	49 (75.4%)	129 (87.2%)	0.03

- 267 pacientů
- terapie ETV jako primární léčba naivních pacientů
- 64% HBeAg pozitivních pacientů
- prevalence steatózy 30,5%
- primární nonresponse: 7,1%
 - nonadherence k léčbě
- steatóza koreluje s metab.faktory
- první studie zjišťující efekt ETV u pacientů se steatózou

Metaanalýza významu jaterní steatózy při HBV infekci

- celkem 21 studií bylo analyzováno
- prevalence steatózy v HBV populaci 14 % - 70%
 - vyšší prevalence ve studiích, kde pacienti požívali alkohol
 - ve studiích, kde pacienti bez alkoholu: 25%
- alkohol má zřejmě zásadní roli v rozvoji steatózy
- metabolické faktory rovněž zásadními markery rozvoje steatózy
 - obezita, DM, MS, BMI, TG,
- významně signifikantní negativní korelace s virémií !
 - virus má antisteatotický efekt?
 - steatóza usnadňuje virovou clearance?
- není asociace mezi tíží steatózy a stupněm nekroinflamace a fibrózy

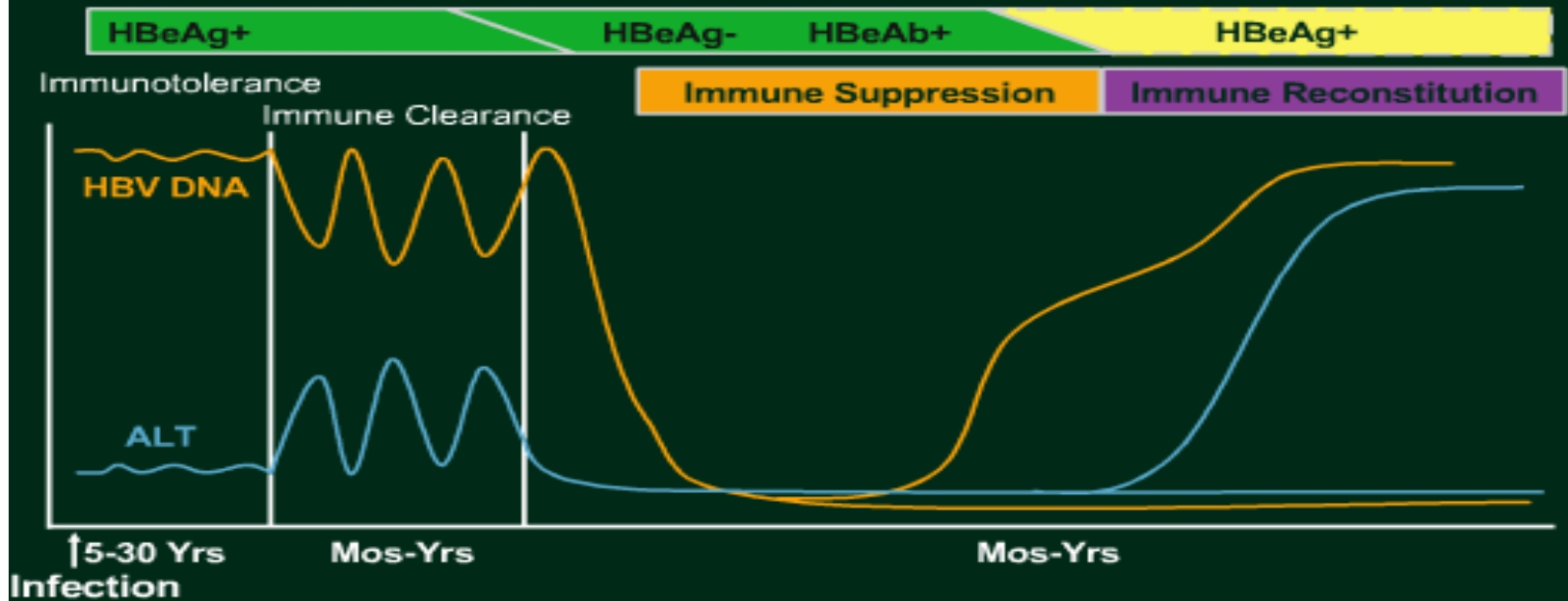
Genetické vlivy polymorfismus genu pro IL28B

- **De Niet A, 2012, Sonneveld 2012. Lampertico P 2012, Peng, Martin, Li (2010 – 2012)**
 - bez průkazu asociace IL28B a přirozeného vývoje HBV
- **Bozdai, EASL 2012:** Zkoumán vliv celkem 5 SNP v genu pro IL28B na přirozený průběh HBV onemocnění (600 pacientů):
 - HBV recovery vs. HBV perzistence,
 - inactive HBsAg nosič vs. HBeAg negativní chronická hepatitida)
- Asociace mezi rs12980275 a rs8105790 a spontánní virovou clearance

Vliv imunitní kontroly a jejího oslabení - REAKTIVACE

- Definice:
 - ztráta imunitní kontroly u pacientů s neaktivní či „vyléčenou“ HBV infekcí
 - prudký vzestup virové replikace s elevací JT (selháním jater) během či následně po imunosupresivní léčbě
- Klinicky:
 - kolísá od subklinické po fatální průběh
 - vzestup HBV DNA a +/- návrat HBeAg
 - ALT vzestup (mírný až velmi dramatický)
 - může progredovat do jaterního selhání i přes antivirotickou léčbu

HBV Reactivation



Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49(5 suppl):S156-S165.

ALT

HBV-DNA

I	N	N
II	N	↑
III	↑	↑
IV	↑	N
V	N	N

Rizikové diagnózy reaktivace HBV

LYMFOMY

Transplantace kostní dřeně

Leukémie

Myelom

Karcinomy

(prsu, žaludku, renální, HCC – zvláště HCC+TACE)

Systemové infekce

(HIV, HCV)

Orgánové transplantace

(játra, ledviny, srdce)

Autoimunitní choroby

(Revm. arthritis, SLE, ankylozující spondilitis, Behcets disease, Polymyalgia rheumatica, Psoriasis, ITP)

Nespecifické střevní záněty

Klesající riziko

Kortikosteroidy

anti-TNF

anti-CD20 (Rituximab)

anti-CD52 (Alemtuzumab)

Cheng, Hepatology 2003

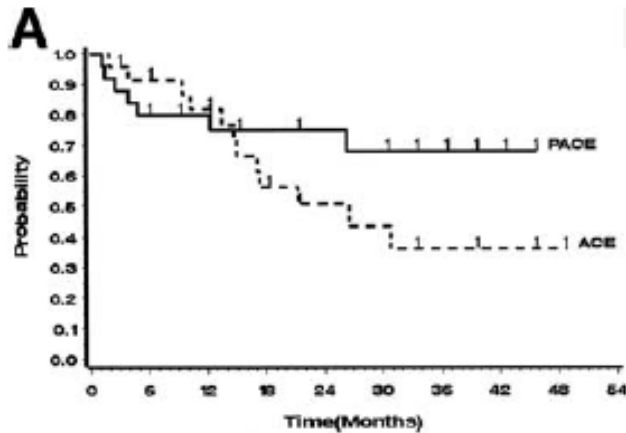
Pac. s lymfomem, HBsAg + (50 pac, randomizace PACE vs. ACE)

ACE: epirubicin, cyclophosphamid, etoposide +/- prednison

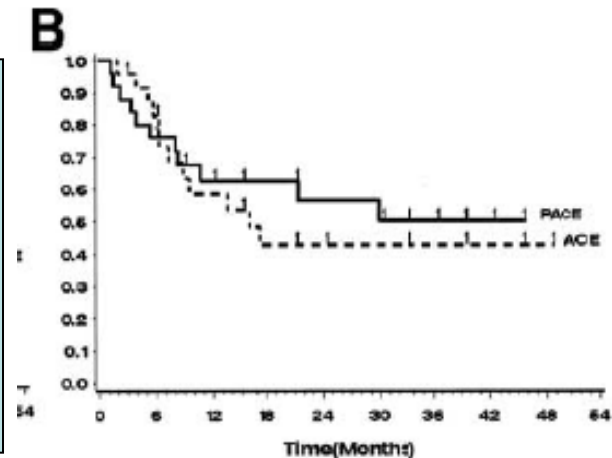
Table 2. Incidence of HBV Reactivation and Severe Clinical Hepatitis

	PACE	ACE	P Value	RR (95% CI)	P Value	RR (95% CI)
			(Unadjusted*)		(Adjusted†)	
No. of eligible patients	25	24				
HBV reactivation	18 (72%)	9 (37.5%)	.022	1.9 (1.08, 3.40)	.021	1.9 (1.06, 3.42)
HBV reactivation and hepatitis flare-up	15 (60%)	8 (33%)	.088	1.8 (0.94, 3.45)	.069	1.8 (0.93, 3.51)
HBV reactivation and ALT >10 × N	11 (44%)	3 (13%)	.025	3.5 (1.12, 11.08)	.020	3.5 (1.07, 11.44)
HBV reactivation and bilirubin >1.5 × N	7 (28%)	1 (4%)	.049	6.7 (0.89, 50.61)	.025	6.4 (0.84, 49.25)

Celkové přežití



progression free přežití



Význam reaktivace

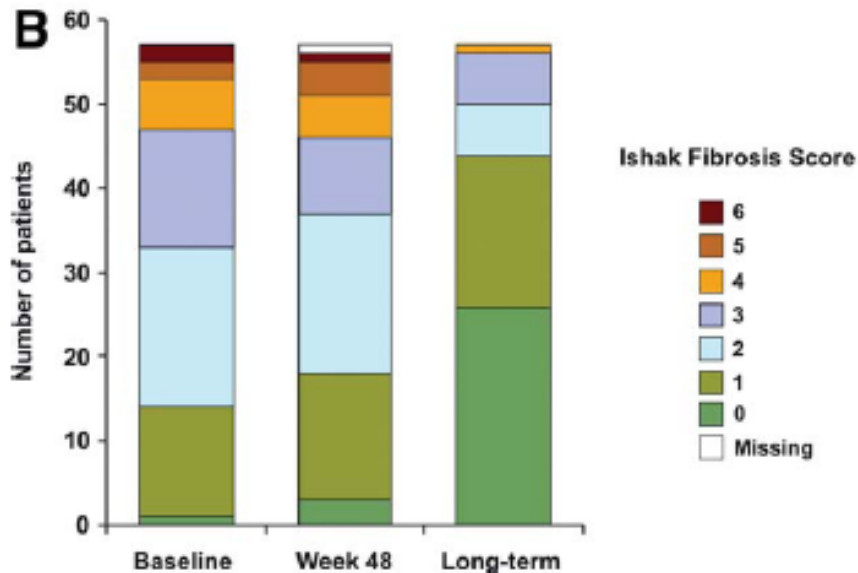
- frekventní komplikace
- závažná komplikace, často fatální
- možnost prevence preemptivní léčbou
- nutnost modifikovat/ukončit IS terapii

Hlavními riziky HBV z dlouhodobého hlediska (= hlavními cíli léčby !)

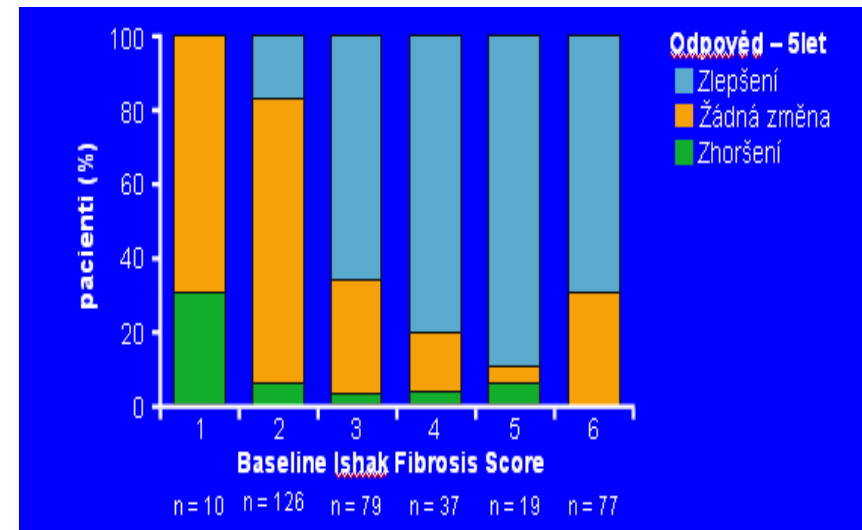
- prevence cirhózy
- prevence jaterní dekompenzace
- prevence vzniku HCC

Změna histologického nálezu při dlouhodobé terapii antivirotiky

Entecavir
(3 – 7 let), prům. 6 let



Tenofovir
5let sledování

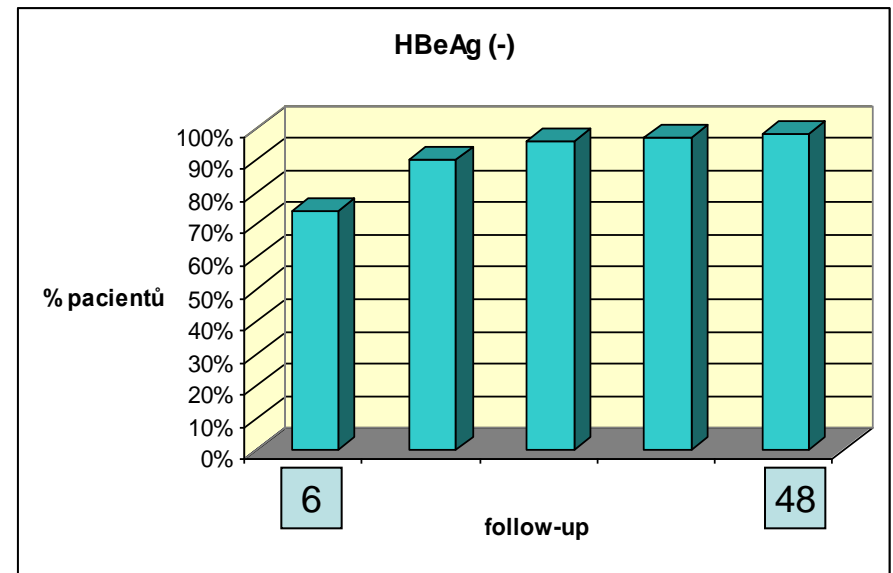
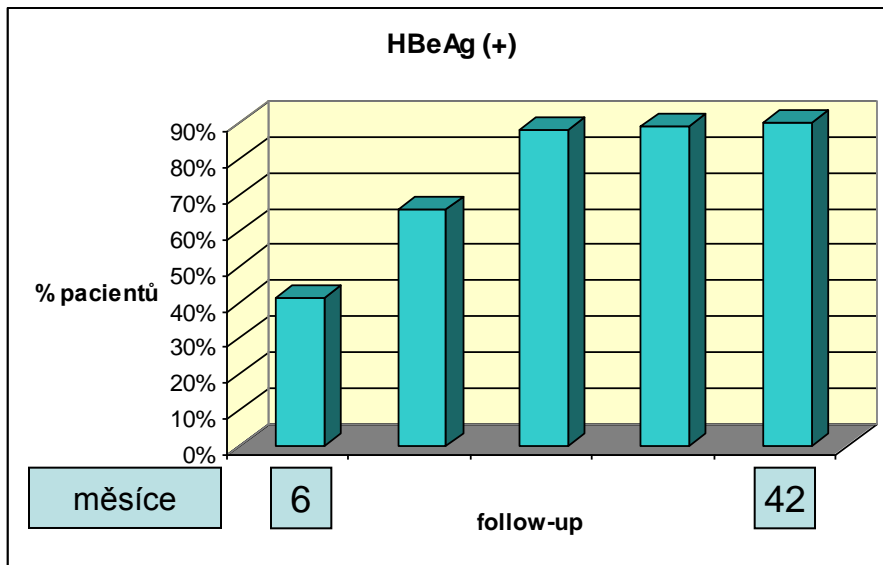


Chan TT, Hepatology 2010

Marcellin et al, AASLD 2011, Abstr. 1375

Studie VIRGIL (ETV): naprostá většina pacientů dosáhla HBV DNA negativity do 48 měsíce

Pravděpodobnost dosažení odpovědi na léčbu (ETV) není ovlivněna tíží jaterního onemocnění

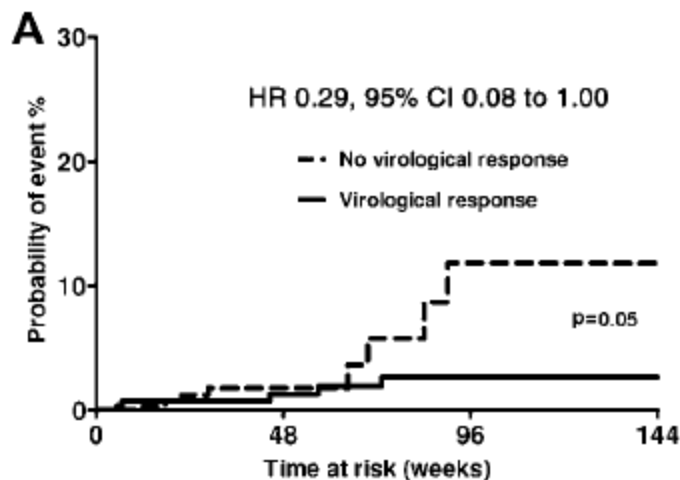
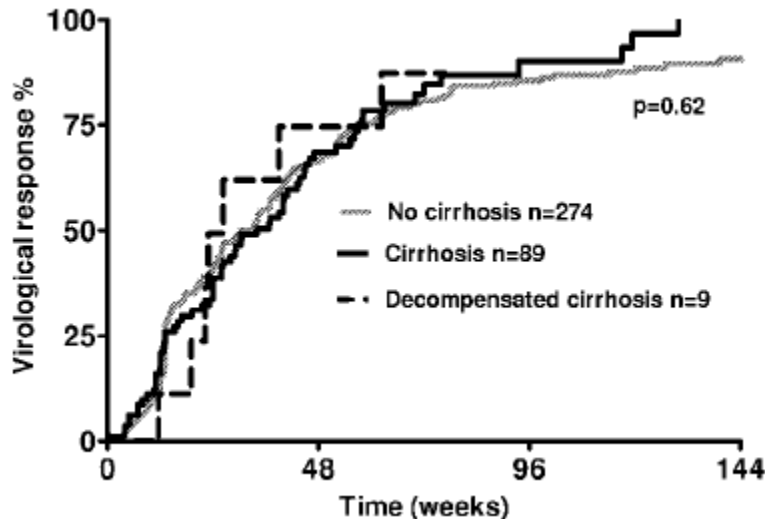


Základní charakteristiky souboru:

- průměrný věk: 58 let (18 – 82) ←
- cirhóza: 49 % ←
- konkomitantní onemocnění: 56% ←
- HBeAg(-)ve: 83%

U 43 % pacientů se suboptimální virologickou odpovědí přítomna **nonADHERENCE** k léčbě

Odpověď na léčbu ETV - VIRGIL

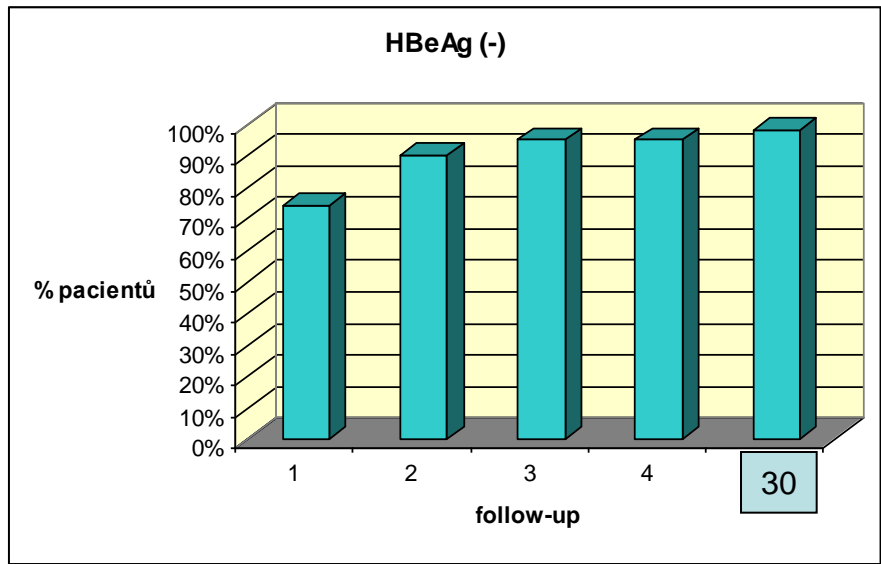
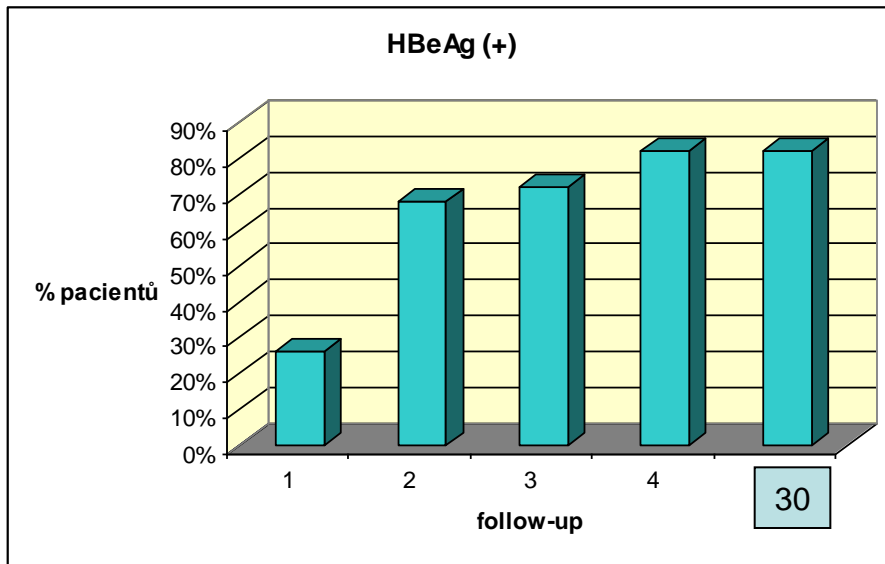


- pravděpodobnost virologické odpovědi při tp. ETV není ovlivněna tíží jaterního onemocnění
- virologická odpověď je sign. spojena s nižším rizikem dekompenzace/HCC
- HBV DNA cut-off hodnota 2000 IU/ml je příliš vysoká pro dosažení nižšího rizika dekompenzace
 - (rozdíl jen mezi VR a pVR s hranicí 80 IU/ml)

Změna paradigmatu?

Studie efektivity léčby TDF u naivních pacientů HBV, n=302

Lampertico, AASLD 2011, abst.No 1433



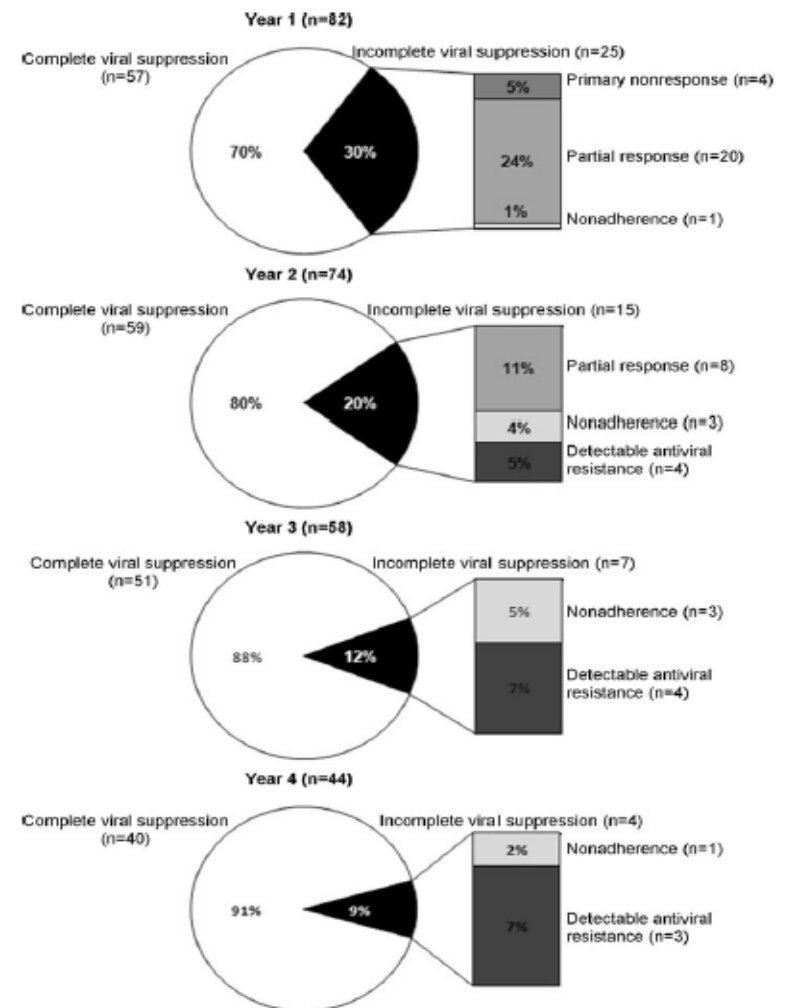
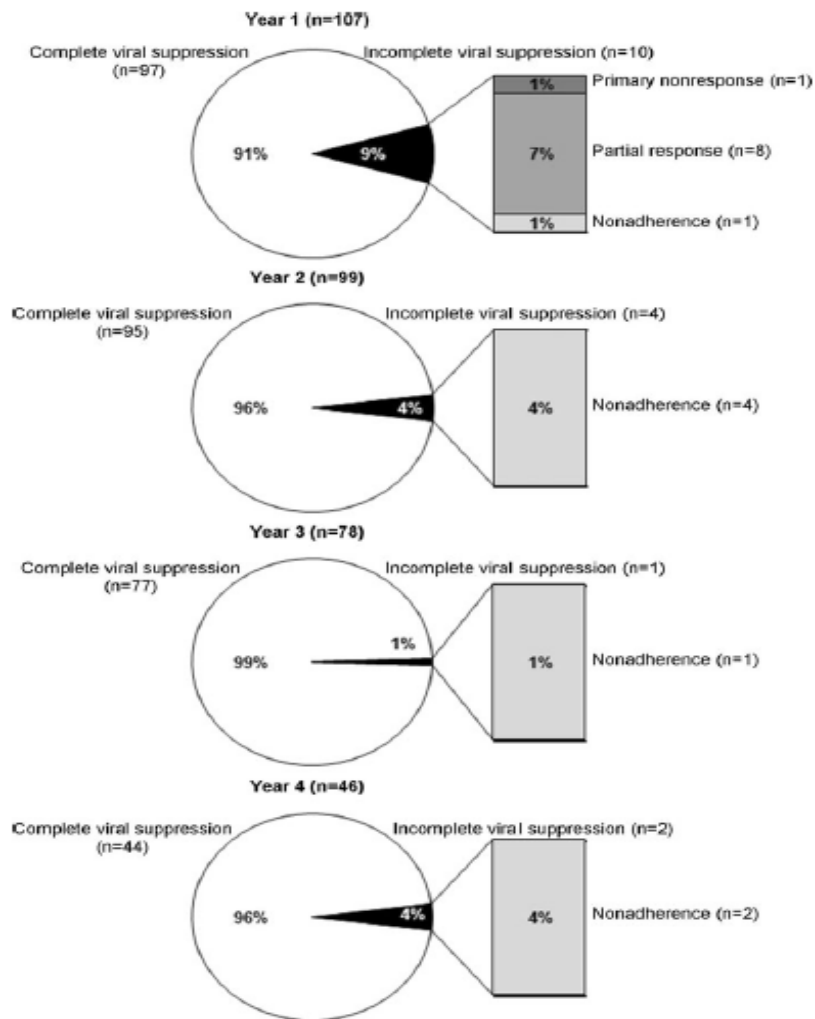
Základní charakteristika pacientů:

- průměrný věk 55 let (19-80)
- cirhóza: 35%
- konkomitantní onemocnění: 43%
- HBeAg (-): 80%

Vliv nonadherence k léčbě na její účinnost ETV vs. ADV

ETV

ADV



Chronická hepatitida B v USA.

Odhad alokace účinné léčby



Jaké „hostitelské“ faktory jsou klíčové pro progresi onemocnění?

- faktory se uplatňují v době, kdy infekce není známa
- k dispozici je vysoce účinná léčba (ETV, TDF) s minimem NÚ a minimálním rizikem rezistence
- léčba účinná v různých populacích nemocných, včetně „difficult to treat“ nemocných
- hlavní roli v omezené účinnosti léčby hraje nonadherence

Závěr

- Pozitivní ovlivnění průběhu HBV infekce v našich podmínkách spočívá:
 - v časně diagnostice onemocnění
 - v přesné diagnostice HBV infekce u IS pacientů
 - ve finanční dostupnosti adekvátní léčby

A PŘEDEVŠÍM

- v optimální adherenci pacienta k léčbě

vstupní serologie: HBsAg neg., anti-HBc + /anti-HBs +

