

Léčba chronické hepatitidy B podle doporučení EASL z roku 2012



Petr Husa

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

Chronické hepatitidy v roce 2013, Praha,

13.4.2013



EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

EASL. J Hepatol 2012;57:167-185

Význam HBV

- asi 1/3 světové populace má sérologické známky minulé či současné infekce HBV
- 350-400 milionů HBsAg pozitivních na světě
- 0,5-1,0 milion úmrtí ročně
- 5-10 % indikací k TJ

Neléčení pacienti s chronickou hepatitidou B

- u 8-20 % pacientů se během 5 let po diagnostikování vyvine CIH
- asi u 20 % cirhotiků dojde během 5 let k dekompenzaci
- pravděpodobnost 5letého přežití je u dekompenzovaných cirhotiků pouze 14-35 %
- u 2-5 % cirhotiků vzniká ročně HCC

Přirozený vývoj infekce HBV

1. imunotolerantní fáze – hlavně u vertikálního přenosu
2. imunoreaktivní HBeAg pozitivní fáze – léčit!
3. inaktivní nosičství HBV
 - ✓ nejméně 1 rok sledování před stanovením této dg (opakované vyšetření v intervalu 3-4 měsíce)
 - ✓ perzistentně normální ALT, HBV DNA zpravidla pod 2 000 IU/ml, někdy může být mezi 2 000-20 000 IU/ml **Nové !**
 - ✓ spontánní sérokonverze HBsAg/anti-HBs – 1-3 % ročně (zpravidla po několika letech trvání tohoto stavu)
 - ✓ možnost progresu do chronické hepatitidy B, zpravidla HBeAg-negativní

Přirozený vývoj infekce HBV

4. Chronická hepatitida B, HBeAg negativní – léčit!

- ✓ reprezentuje pozdní imunoreaktivní fázi infekce HBV
- ✓ periodické reaktivace hepatitidy s fluktuací ALT a HBV DNA

5. HBsAg negativní fáze

- ✓ klinický význam není jasný
- ✓ HBV DNA detekovatelná v játrech, v séru může být detekovatelná (< 200 IU/ml) nebo není detekovatelná
- ✓ pozitivní anti-HBc s/bez anti-HBs
- ✓ ztráta HBsAg před vznikem CIH je spojena s redukcí nebezpečí vzniku CIH, dekompenzace CIH a vzniku HCC
- ✓ u cirhotiků existuje i po ztrátě HBsAg nebezpečí HCC – pokračovat v surveillanci HCC

Hlavní cíl léčby chronické hepatitidy B

- **prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu** prostřednictvím prevence progresu do jaterní cirhózy, vzniku dekompenzace cirhózy a HCC
- předpokladem pro dosažení tohoto cíle je trvalá suprese virové replikace spojená s redukcí histologické aktivity, což zmenšuje riziko vzniku cirhózy a HCC (zejména u osob dosud bez CIH)
- infekce HBV nemůže být trvale eradikována vzhledem k persistenci cccDNA v jádrech infikovaných hepatocytů

Cílové body léčby chronické hepatitidy B

- **Ideální konec léčby:** vymizení HBsAg s/bez sérokonverze do anti-HBs trvající i po skončení léčby – současnou léčbou vzácně dosažené
- **Uspokojivý konec léčby:** indukce setrvalé virologické a biochemické odpovědi, která trvá i po skončení léčby (u původně HBeAg pozitivních spojená se sérokonverzí HBeAg/anti-HBe) – je spojeno se zlepšením prognózy
- **Další žádoucí konec léčby:** virologická remise (nedetekovatelná HBV DNA v séru senzitivní PCR) během antivirové léčby u HBeAg pozitivních i negativních pacientů

Definice odpovědi na léčbu IFN/PEG-IFN alfa

- Primární rezistence (non-response)
 - ✓ nebyla dosud jasně stanovena **Nové !**
- Virologická odpověď
 - ✓ HBV DNA v séru $< 2\ 000$ IU/ml. Obvykle se hodnotí po 6 měsících léčby, v době ukončení léčby a 6 a 12 měsíců po skončení léčby.
- Setrvalá virologická odpověď po skončení léčby
 - ✓ HBV DNA v séru $< 2\ 000$ IU/ml nejméně 12 měsíců po skončení léčby

Definice odpovědi na léčbu NA

Primární rezistence (non-response)

- ✓ pokles HBV DNA < 1 dekadický logaritmus během prvních 3 měsíců léčby (hlavně u ADV)

Parciální virologická odpověď **Nové !**

- ✓ pokles HBV DNA > 1 dekadický logaritmus, ale HBV DNA detekovatelná v séru pomocí senzitivní PCR \geq po 6 měsících léčby

Virologická odpověď **Nové !**

- ✓ HBV DNA nedetekovatelná v séru pomocí senzitivní PCR
- ✓ hodnocená během léčby každých 3-6 měsíců

Virologický breakthrough

- ✓ vzestup HBV DNA > 1 dekadický logaritmus ve srovnání s nejnižší hodnotou během léčby (nadir)
- ✓ příčinou je buď špatná adherence a/nebo vznik rezistence

Definice odpovědi na léčbu NA

Rezistence k NA

- ✓ selekce variant HBV se substitucí aminokyselin, která vede k snížení citlivosti k podávanému NA
- ✓ důsledkem je primární non-response nebo breakthrough

Setrvalá virologická odpověď po skončení léčby **Nové !**

- ✓ vysazování NA není v současnosti běžnou praxí
- ✓ HBV DNA v séru $< 2\ 000$ IU/ml nejméně 12 měsíců po skončení léčby

Histologická odpověď **Nové !**

- ✓ pokles zánětlivě-nekrotické aktivity ≥ 2 body v HAI nebo Ishak bez zhoršení fibrózy (ve srovnání před léčbou)

Kompletní odpověď **Nové !**

- ✓ setrvalá virologická odpověď po skončení léčby + ztráta HBsAg

Indikace k léčbě chronické hepatitidy B

Stejně pro HBeAg pozitivní i HBeAg negativní formu

O léčbě by mělo být uvažováno, pokud

- ✓ HBV DNA > 2 000 IU/ml
- ✓ ALT > ULN
- ✓ jaterní biopsie (nebo neinvazivní markery) ukazují na střední až těžký zánětlivě-nekrotický proces a/nebo minimálně středně závažnou fibrózu při požití standardního skórovacího systému

V případě splnění virologických a histologických podmínek (viz výše) má být léčba zahájena i při normální aktivitě ALT

Nové !

HBeAg pozitivní pacienti v imunotolerantní fázi HBV infekce

- většinou < 30 let věku, perzistentně normální ALT, vysoká HBV DNA, bez projevů jaterního onemocnění, bez rodinné anamnézy HCC nebo CIH
- ✓ nepotřebují okamžitě jaterní biopsii ani léčbu
- ✓ sledování každých 3-6 měsíců je nutné
- ✓ v případě věku > 30 let a/nebo rodinné anamnézy CIH nebo HCC zvážit biopsii a léčbu

Nové !

HBeAg negativní pacienti s normálním ALT a nízkou HBV DNA (2 000-20 000 IU/ml)

Nové !

- ✓ trvale normální ALT (stanovení po 3 měsících nejméně po dobu 1 roku)
- ✓ HBV DNA 2 000-20 000 IU/ml
- ✓ bez známek jaterního onemocnění
- ✓ nepotřebují okamžitě jaterní biopsii ani léčbu
- ✓ nejméně 3 roky sledování ALT každé 3 měsíce a HBV DNA každých 3-6 měsíců je nutné
- ✓ po 3 letech celoživotní sledování jako u všech inaktivních nosičů HBV

Pacienti se zjevně aktivní chronickou hepatitidou B

Nové !

Stejně pro HBeAg pozitivní i HBeAg negativní formu

Léčba indikována i bez jaterní biopsie, pokud

- ✓ HBV DNA > 20 000 IU/ml
- ✓ ALT > 2 × ULN
- ✓ jaterní biopsie může přinést nové důležité informace, ale neovlivňuje rozhodnutí léčit
- ✓ neinvazivní vyšetřovací metody jsou velmi vhodné u pacientů léčených bez JB

Nové !

Srovnání úspěšnosti léčby HBeAg+ PEG-IFN po 48-52 týdnech léčby a 6 měsících F-U NA v 12. měsíci (48-52 týdnů) léčby*

	Pegasys	Pegintron	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF
HBeAg-/a- HBe+	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA (<60-80 IU/ml)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT normální	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg-	3	7	0-1	0,5	2	0	3

* V době maximálního efektu léčbu

Nejde o výsledky head-to-head studií, použity různé HBV DNA eseje

Nové !

Srovnání úspěšnosti léčby HBeAg- PEG-IFN po 48 týdnech léčby a 6 měsících F-U NA v 12. měsíci (48-52 týdnů) léčby*

	Pegasys	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF
HBV DNA (<60-80 IU/ml)	19	72-73	88	90	51-63	93
ALT normální	59	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg-	4	0	0	0	0	0

* V době maximálního efektu léčbu

Nejde o výsledky head-to-head studií, použity různé HBV DNA eseje

Nové !

Léky pro léčbu chronické infekce HBV

Preferované léky

- Pegylovaný IFN (bez rozlišení)
- Entecavir
- Tenofovir

Pokud výše uvedené léky nejsou dostupné nebo vhodné

- Lamivudin
- Adefovir
- Telbivudin - relativně nízká pravděpodobnost rezistence u HBV DNA < 200 000 000 IU/ml (HBeAg+) nebo DNA < 2 000 000 IU/ml (HBeAg-), u kterých je za 6 měsíců HBV DNA nedetekovatelná

Časově omezená léčba chronické infekce HBV

PEG-IFN (48 týdnů) – zejména u HBeAg+ s nejlepšími předpoklady dosažení sérokonverze HBeAg/a-HBe

- pacient by měl být informován o nežádoucích účincích léčby PEG-IFN alfa a měl by se podílet na rozhodnutí, zda chce být léčen PEG-IFN nebo NA

NA (nejsou specifikována) – pokud dojde HBeAg+ během léčby k sérokonverzi HBeAg/a-HBe

- nelze předpovědět před léčbou potřebnou délku léčby
- po sérokonverzi HBeAg/a-HBe pokračovat dalších 12 měsíců v léčbě
- trvalá odpověď (perzistence sérokonverze HBeAg/a-HBe po skončení léčby) je u 40-80 % takových pacientů

Časově neomezená léčba chronické infekce HBV

NA— tato strategie je nezbytná pro pacienty, u kterých nelze očekávat setrvalou virologickou odpověď po skončení léčby např.

- ✓ u HBeAg pozitivních pacientů, pokud se nepodaří během léčby NA dosáhnout sérokonverze HBeAg/anti-HBe
- ✓ u cirhotiků bez ohledu na stav HBeAg

Pro tuto léčbu jsou nejlepšími léky ETV a TDF

- ✓ není zatím dostatek dat pro doporučení iniciační kombinované léčby s ETV nebo TDF

Předpovědní faktory úspěšné léčby IFN/PEG-IFN – před léčbou

Nové !

HBeAg+ (prediktory dosažení sérokonverze HBeAg/a-HBe)

- ✓ HBV DNA $< 2 \times 10^8$ IU/ml
- ✓ ALT $> 2-5 \times$ ULN
- ✓ \geq A2
- ✓ G-A a G-B lépe odpovídají na léčbu IFN alfa než G-C a G-D

HBeAg- (prediktory dosažení setrvalé virologické odpovědi)

- ✓ neexistují silné prediktory dosažení virologické odpovědi

Předpovědní faktory úspěšné léčby IFN/PEG-IFN – během léčby

Nové !

HBsAg+ (prediktory dosažení sérokonverze HBeAg/a-HBe)

- ✓ HBV DNA < 20 000 IU/ml ve 12. týdnu léčby
- 50% pravděpodobnost sérokonverze HBeAg/anti-HBe
- ✓ ALT flare následovaný poklesem HBV DNA
- ✓ pokles HBsAg pod 15 000 IU/ml ve 12. týdnu (naopak HBsAg > 20 000 IU/ml nebo absence poklesu ve 12. týdnu je spojena s velmi nízkou pravděpodobností sérokonverze HBeAg/anti-HBe)

HBsAg- (prediktory dosažení setrvalé virologické odpovědi)

- ✓ HBV DNA < 20 000 IU/ml ve 12. týdnu léčby
- 50% pravděpodobnost setrvalé virologické odpovědi
- ✓ kombinace absence poklesu HBsAg + poklesu HBV DNA < 2 dekadické logaritmy – prediktor non-response u evropských pacientů s G-D
- ✓ další studie jsou nutné k posouzení vlivu poklesu HBsAg pro dosažení setrvalé virologické odpovědi

Předpovědní faktory úspěšné léčby NA

Nové !

Před léčbou

HBeAg+ (prediktory dosažení sérokonverze HBeAg/a-HBe)

- ✓ HBV DNA $< 2 \times 10^8$ IU/ml
- ✓ ALT vysoká aktivita (nespecifikováno)
- ✓ vysoká histologická aktivita (nespecifikováno)
- ✓ genotypy nemají vliv

Během léčby

HBeAg/HBeAg-

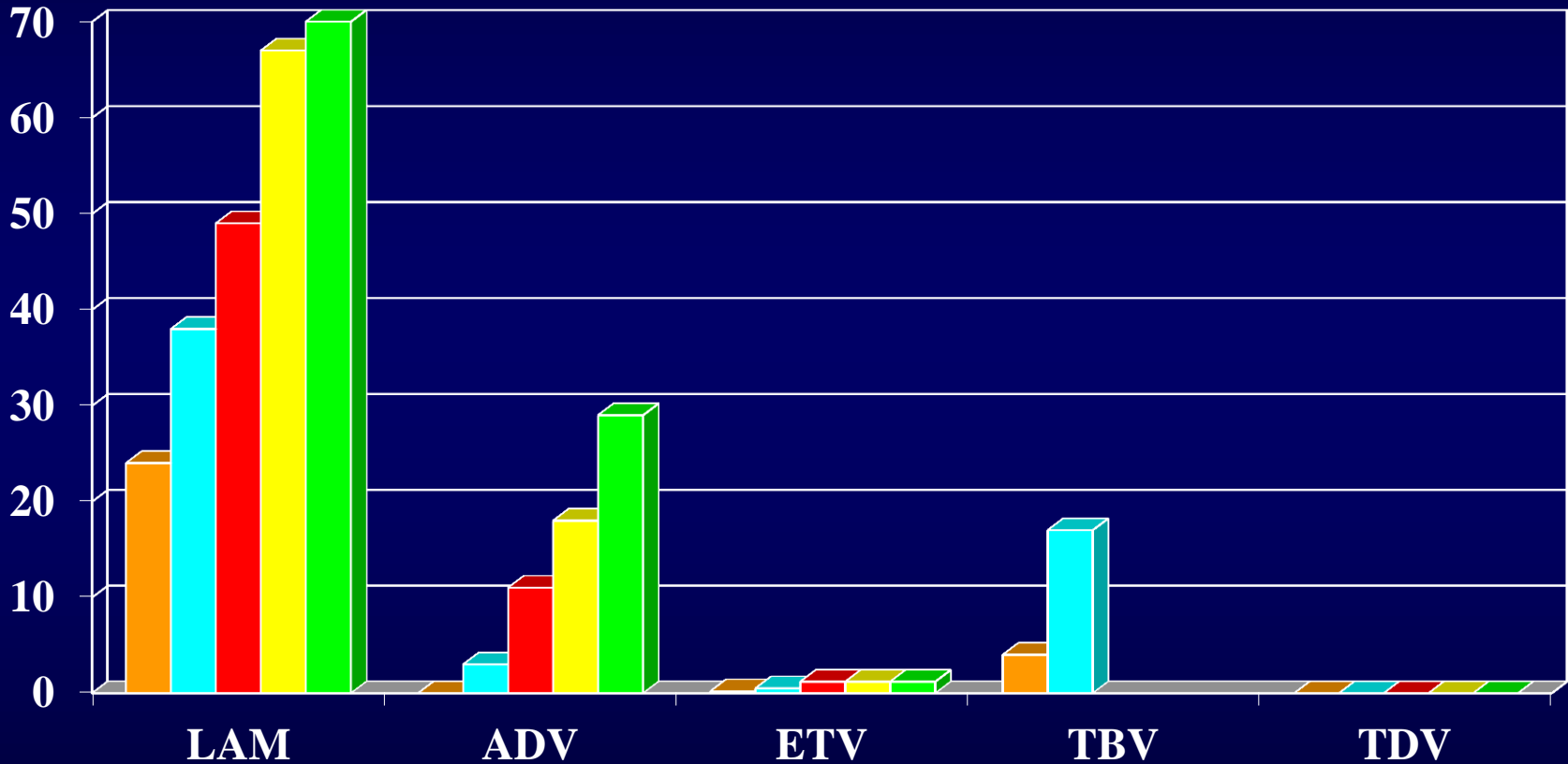
- ✓ nedetekovatelná HBV DNA za 24 týdnů (LAM, TBV) nebo 48 týdnů (ADV) léčby je spojena s nižší pravděpodobností vzniku rezistence a tím vyšší pravděpodobností dosažení setrvalé virologické odpovědi a sérokonverze HBeAg/a-HBe (u HBeAg+)
- ✓ **HBeAg+** - pokles HBsAg může předpovídat sérokonverzi HBeAg/a-HBe nebo HBsAg/a-HBs

Nové !

Virologický breakthrough (VB)

- vzestup HBV DNA > 1 dekadický logaritmus ve srovnání s nejnižší hodnotou během léčby (nadir)
- u pacienta s dobrou adherencí je VB způsoben vznikem HBV rezistence
- vznik VB u pacienta léčeného ETV či TDF ukazuje na velmi pravděpodobnou špatnou adherenci
- riziko vzniku rezistence je spojeno s:
 - ✓ vysokou vstupní virémií
 - ✓ pomalým poklesem virémie během léčby
 - ✓ suboptimální předchozí léčbou NA

Nárůst rezistence během léčby NA



rok 1 rok 2 rok 3 rok 4 rok 5

Studie měly různý design a různé cíle léčby

Nové !

Zkřížená rezistence HBV na NA

Varianta HBV	Úroveň citlivosti				
	LAM	TBV	ETV	ADV	TDV
Wild-type	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M+M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M+M204V/I±I169T ±V173L ±M250V	R	R	R	S	S
L180M+M204V/I ±T184G ±S202I/G	R	R	R	S	S

S – senzitivita, R – rezistence, I – snížená citlivost

Nové !

Opatření při vzniku rezistence

- **Rezistence na LAM**
 - ✓ nahradit TDF
- **Rezistence na TBV**
 - ✓ nahradit TDF nebo kombinace TDF+TBV
- **Rezistence na ADV**
 - ✓ nahradit ETV nebo TDF nebo Truvadou
 - ✓ monoterapie TDF je dle některých autorů při ADV rezistenci suboptimální

Nové !

Opatření při vzniku rezistence

- **Rezistence na ETV**
 - ✓ zřídka – málo dat
 - ✓ nahradit TDF nebo kombinace TDF + ETV
- **Rezistence na TDF**
 - ✓ nebyla dosud popsána
 - ✓ pokud by k ní došlo, je na místě testování rezistence
 - ✓ pokud je rezistence na TDF potvrzena, přidat ETV (při rezistenci na LAM) nebo TBV nebo LAM nebo náhrada TDF Truvadou nebo ETV (pokud nebyl léčen v minulosti LAM)

Léčba speciálních skupin pacientů s chronickou infekcí HBV

Těžká protrahovaná nebo fulminantní akutní VH B

- nejvíce zkušenosti je zatím s LAM
- lze předpokládat, že podání léků s vyšší genetickou bariérou k rezistenci (ETV, TDV) by bylo vhodnější
- délka podávání nebyla stanovena, ale doporučuje se nejméně 3 měsíce po sérokonverzi HBsAg/anti-HBs nebo 12 měsíců po sérokonverzi HBeAg/anti-HBe **Nové !**
- pokud nelze odlišit akutní VH B a akutní exacerbaci chronické VH B, léčit NA

Pacienti s kompenzovanou CIH a detekovatelnou HBV DNA (bez ohledu na výši virémie)

- mají být léčeni, i když je ALT normální
- ✓ PEG-IFN jen u dobře kompenzovaných cirhotiků
- ✓ **ETV, TDF**
- ✓ nepoužívat LAM
- monitorovat HBV DNA každé 3 měsíce (alespoň první rok)
- terapie většinou celoživotní
- ✓ může stabilizovat stav a zabránit dekompenzaci
- ✓ při dlouhodobé supresi HBV DNA může dojít k regresi fibrózy a dokonce reverzi cirhózy
- ✓ nebezpečí HCC trvá

Pacienti s dekompenzovanou CIH a detekovatelnou HBV DNA (bez ohledu na výši virémie)

- vyžadují okamžitou antivirovou léčbu NA (celoživotní)
- ✓ ETV (1 mg denně), TDV **Nové !**
- suprese virové replikace může vést ke klinickému zlepšení
- riziko vzniku HCC trvá
- u velmi pokročilých CIH nemusí být léčba úspěšná a je nutná TJ (pokračující léčba NA snižuje riziko rekurence HBV ve štěpu)
- ✓ laktátová acidóza byla popsána při léčbě pokročilých dekompenzovaných cirhotiků (MELD > 20) při léčbě některými NA, zejména ETV **Nové !**

HIV koinfekce

- větší riziko CIH a HCC
- ✓ ale riziko CIH je zanedbatelné při dlouhodobé terapii Truvadou nebo TDF+LAM **Nové !**
- léčba infekce HIV může vést k exacerbaci hepatitidy B v důsledku restituce imunitního systému
- indikace pro léčbu stejné jako u HIV-

De novo léčba HIV i HBV (většinou)

- ✓ Truvada + další lék na HIV

Léčba pouze HBV (výjimečně)

- ✓ nevolit léky účinné i na HIV (LAM, ETV, TDV) – nebezpečí rezistence HIV při monoterapii
- ✓ PEG-IFN, ADV, TBV
- ✓ pokud nedojde po 12 měsících léčby ADV nebo TBV k negativitě HBV DNA v séru nebo při vzniku rezistence je na místě začít léčit i HIV

HDV koinfekce

- potvrzení aktivní koinfekce průkazem HDV RNA, anti-HDV IgM nebo HDV Ag imunohistochemicky
- **PEG-IFN jako jediný účinný lék proti HDV**, ale o léčbě NA uvažovat, pokud je HBV DNA trvale a nebo opakovaně $> 2\,000$ IU/ml **Nové !**
- délka léčby pravděpodobně déle než 1 rok – zatím není přesně stanovena
- kontrola účinnosti po 3-6 měsících léčby kvantifikací HDV RNA
- úspěšnost léčby není přesně známa
- u části pacientů HDV RNA po léčbě přetrvává a zlepšují se jejich histologie (25-40%), někteří i HBsAg negativní

HCV koinfekce

- HBV DNA většinou nízká nebo nedetekovatelná
- PEG-IFN+RBV
- SVR (pro HCV) zhruba stejně často jako pro pacienty s hepatitidou C bez koinfekce HBV
- potenciální riziko reaktivace HBV po útlumu replikace HCV → NA

Děti

- chronická hepatitida B je u nich většinou benigní
- **konveční IFN alfa, LAM, ADV** – účinnost a bezpečnost srovnatelná s dospělými
- probíhají studie s jinými NA u dětí

Zdravotníci dělající invazivní zákroky

- **HBV DNA $\geq 2\ 000$ IU/ml**
- ✓ léčit nejlépe ETV nebo TDF
- ✓ zákaz provádění invazivních zákroků, dokud nepoklesne virémie pod tuto hranici (nejlépe pod hranici detekovatelnosti)

Těhotné ženy

US FDA Pharmaceutical Pregnancy Categories

- ✓ kategorie B – TBV, TDF
- ✓ kategorie C – LAM, ADV, ETV
- nejvíce dat je z léčby HIV pozitivních žen
- **preferovaný je v těhotenství TDF**
- bezpečnost ETV v těhotenství není známa
- PEG-IFN, IFN kontraindikovány

Nové !

Ženy plánující těhotenství

- **Bez pokročilé fibrózy**
 - ✓ léčit až po porodu
- **S pokročilou fibrózou nebo s CIH**
 - ✓ PEG-IFN, IFN – pokud je to možné (limitovaná doba léčby, nutnost antikoncepce)
 - ✓ TDF (i během těhotenství)

Nové !

Ženy, které neplánovaně otěhotněly během antivirové léčby

- S pokročilou fibrózou nebo s CIH – pokračovat v léčbě
- ✓ PEG-IFN, IFN vysadit, nahradit NA
- ✓ NA kategorie rizika C (ETV, ADV) nahradit léky kategorie B
- ✓ preferovaný je TDF

Prevence perinatálního přenosu u hyperviremických matek

Nové !

- Standardní kombinace pasivní a aktivní imunizace nemusí být dostatečná
 - ✓ HBV DNA $> 10^{6-7}$ IU/ml
 - ✓ většinou HBeAg+
 - ✓ riziko přenosu $> 10\%$
- LAM, TBV (podle studií), TDF (předpoklad) v posledním trimestru mohou snížit riziko přenosu infekce HBV u hyperviremických matek

Nové !

Kojení při antivirové léčbě

- Bezpečnost léčby NA během kojení není známa
- TDF přechází do mléka, ale orální biologická dostupnost je limitována, a děti jsou proto exponovány jen malé koncentraci léku

Dialýzovaní a po transplantaci ledvin

- PEG-IFN, IFN nebo NA lze použít u nemocných s porušenou funkcí ledvin
- nutnost monitorace ledvinných funkcí a event. redukce dávky či prodloužení intervalu mezi dávkami
- TDF není určen pro nedialyzované pacienty s kreatininovou clearance < 10 ml/min **Nové !**
- **Po transplantaci ledviny**
 - ✓ PEG-IFN, IFN kontraindikován
 - ✓ každý HBsAg+ pacient by měl dostat NA (není specifikováno)



Děkuji za pozornost!

phusa@fnbrno.cz