

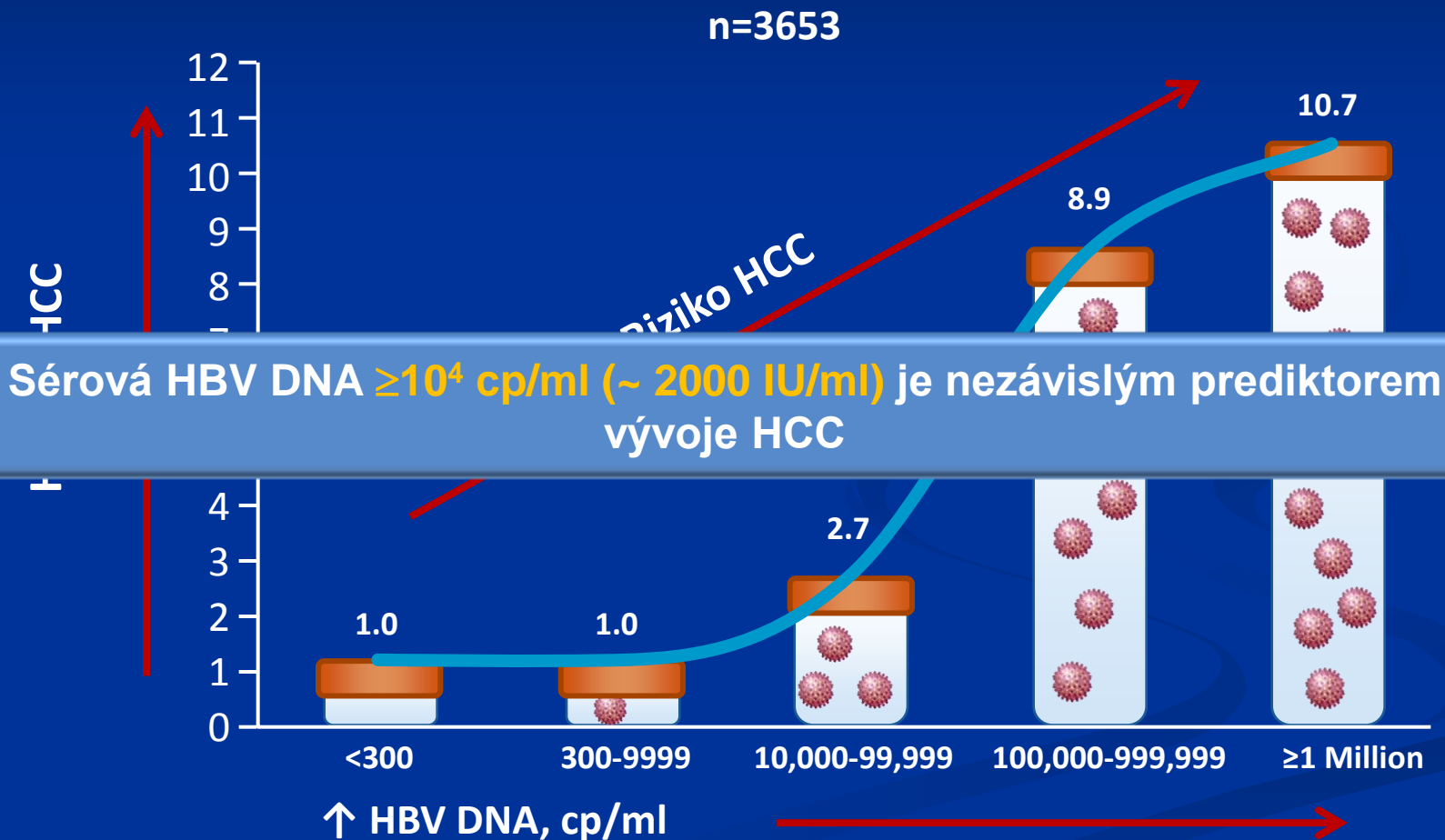
Léčba chronické hepatitidy B a její dlouhodobý účinek

Petr Urbánek

Interní klinika 1.LF UK a ÚVN Praha

petr.urbanek@uvn.cz

REVEAL: riziko rozvoje HCC je asociováno s vyšší sérovou HBV DNA



HR, hazard ratio.

Chen CJ, et al. *JAMA*. 2006; 295:65-73.

Varianty protivirové léčby

IFN/Peg IFN

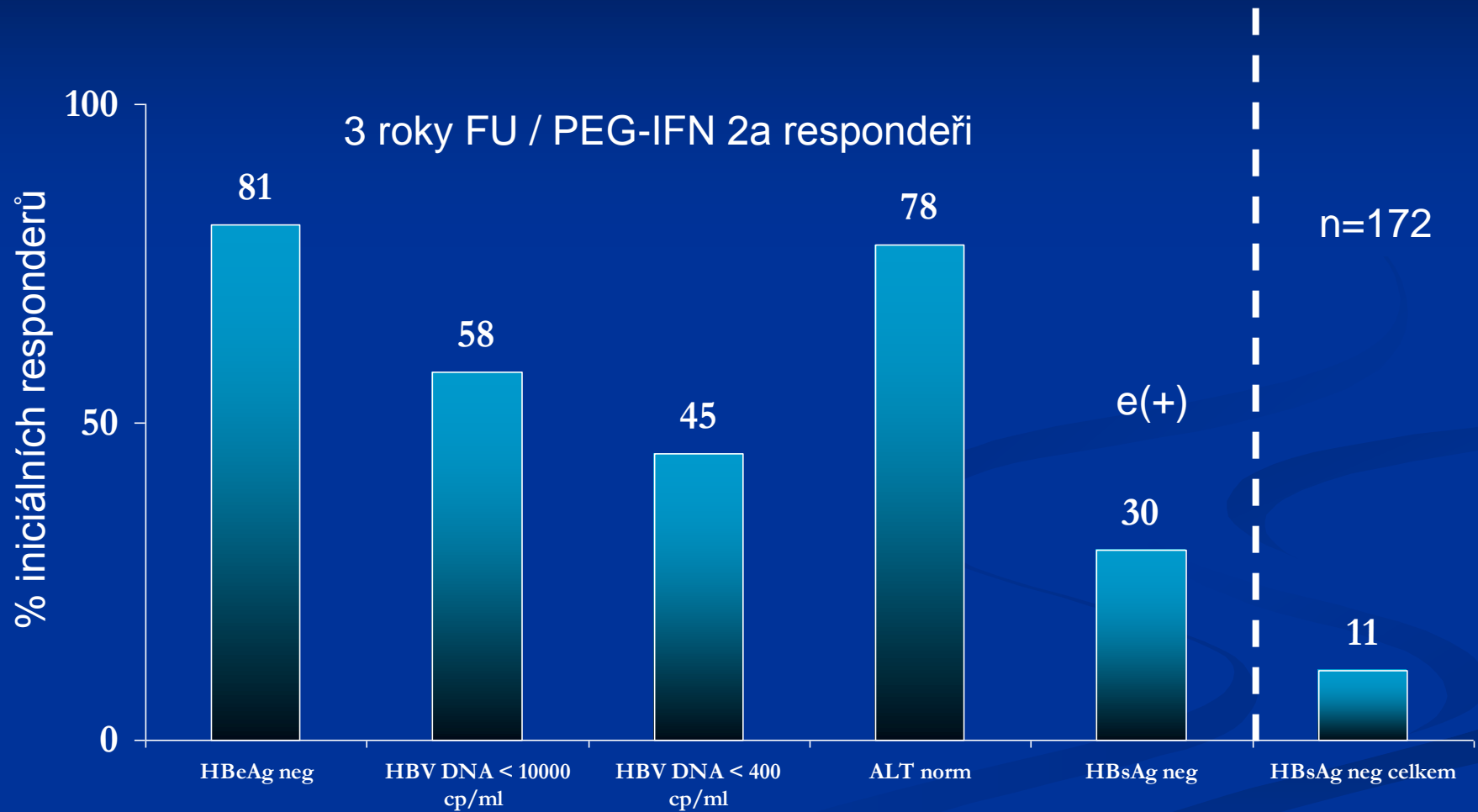
NUC monoterapie

**Lamivudin
Entecavir
Tenofovir**

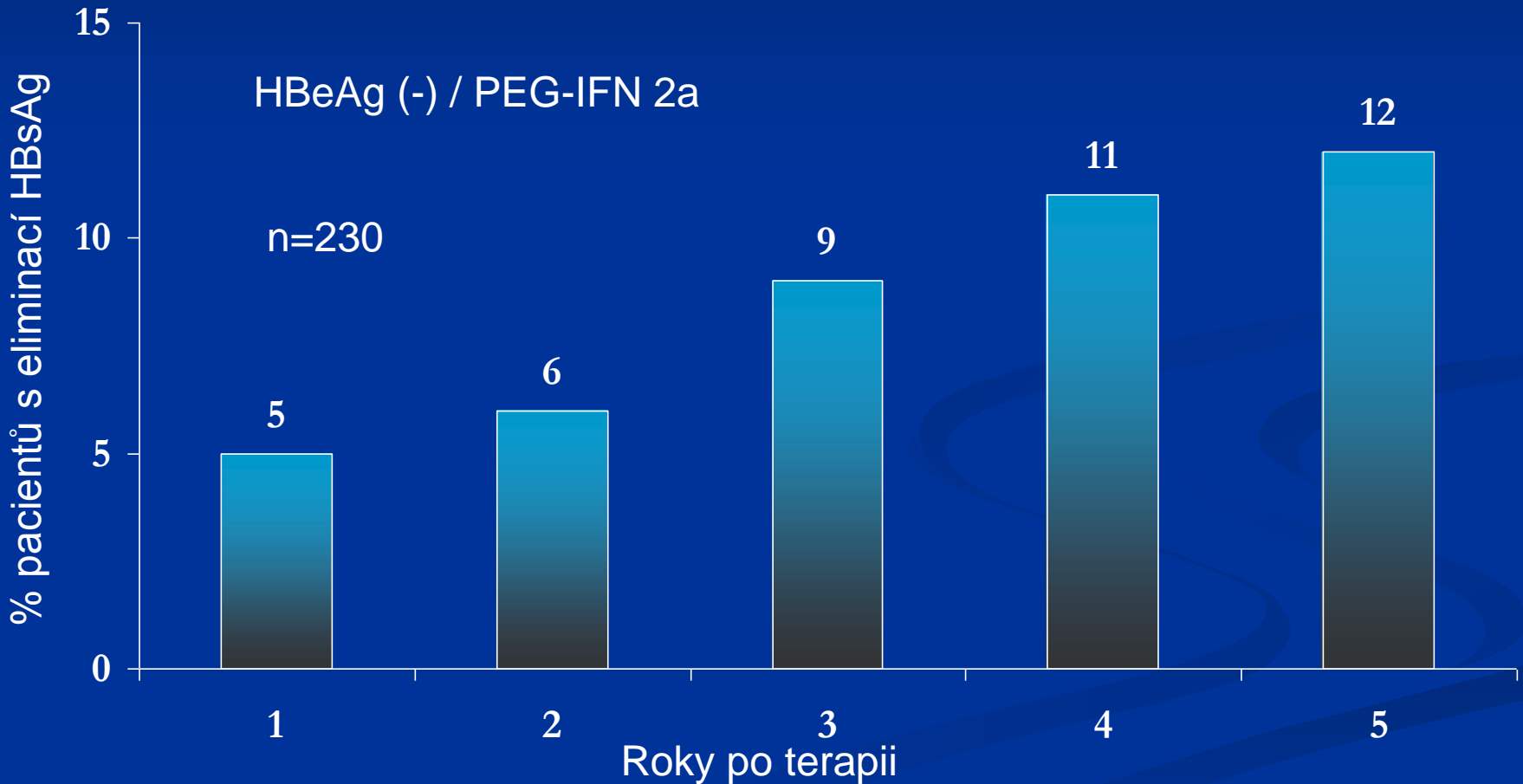
Kombinační terapie

**Peg IFN + NA
NA + NA**

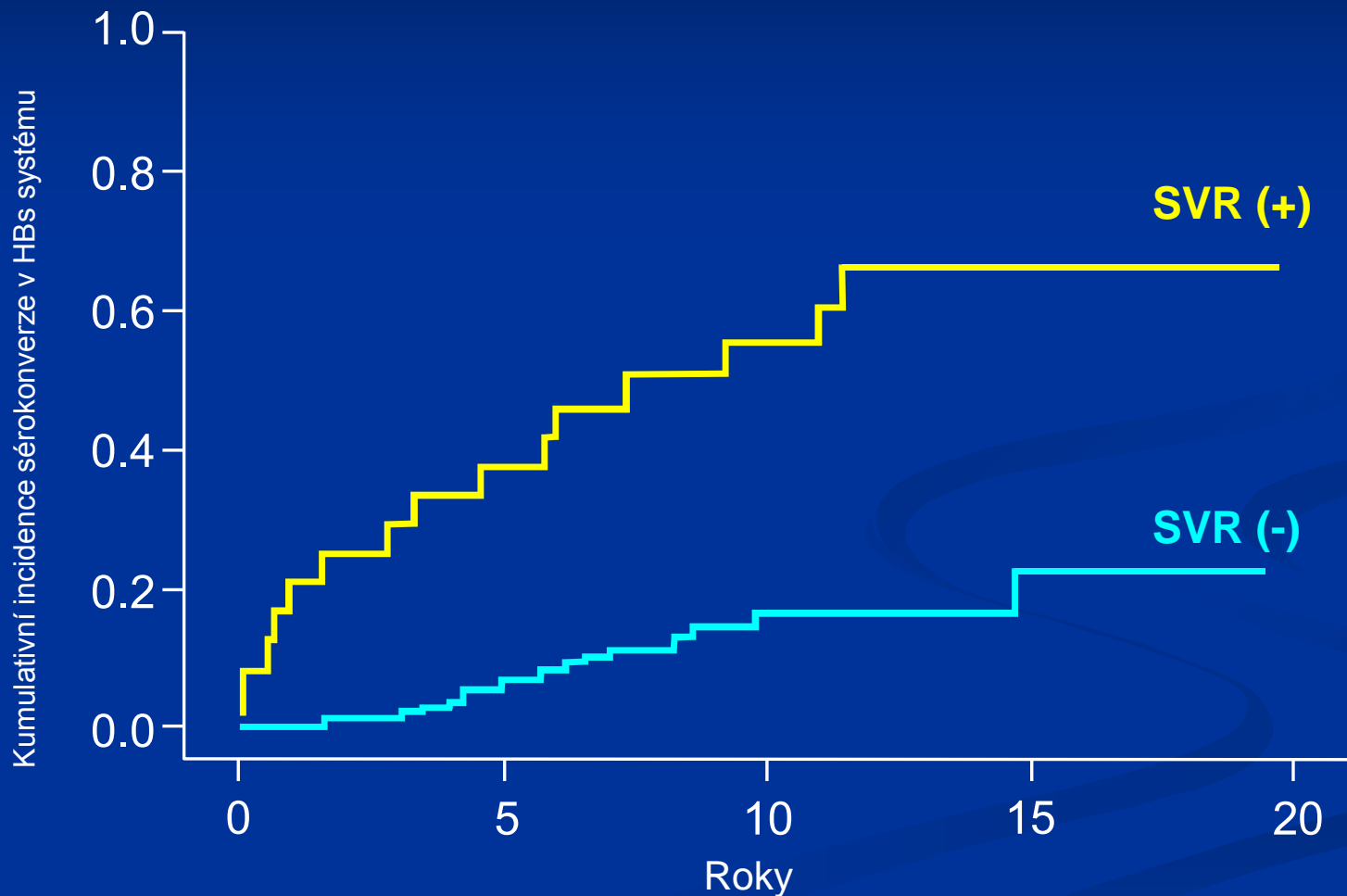
Efekt 1 roční terapie PEG-IFN



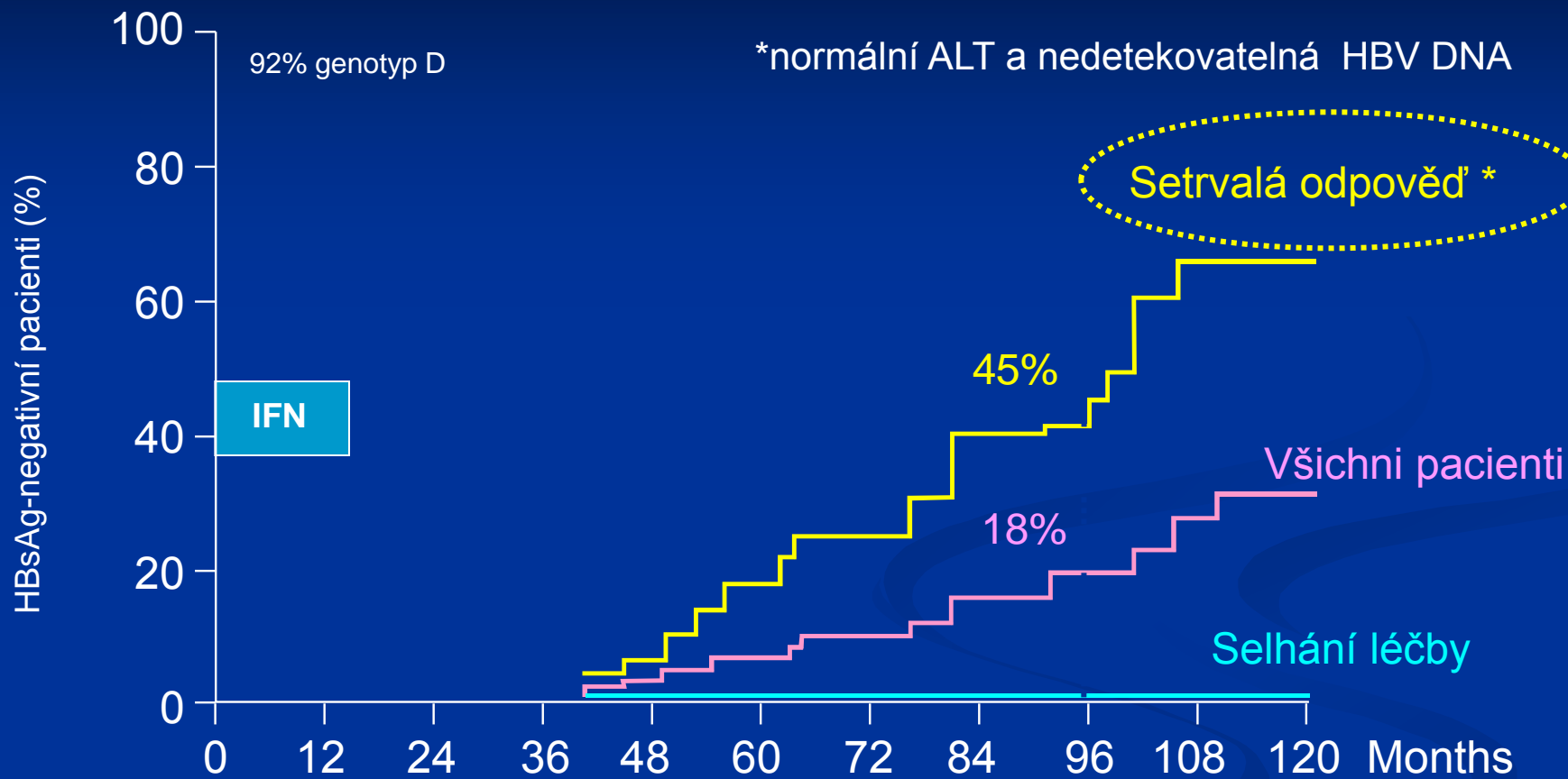
Pozdní efekt PEG-IFN



Sérokonverze v HBs narůstá s časem u pacientů se setrvalou odpovědí po terapii PEG-IFN



Eliminace HBsAg narůstá v čase u pacientů se setrvalou odpovědí po terapii PEG-IFN

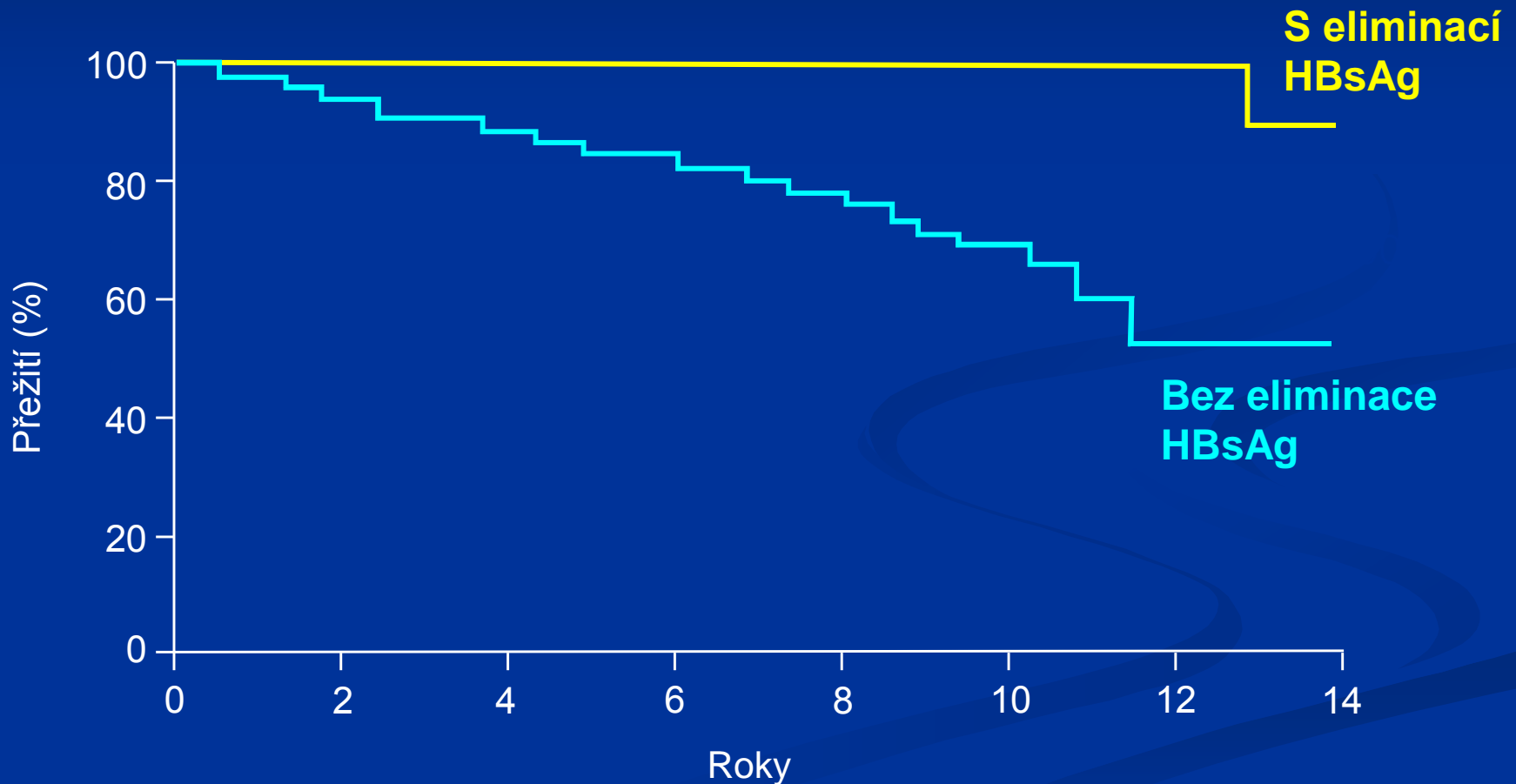


Patients	101	100	97	94	88	73	59	45	29	17	4
At risk	30	30	30	30	29	23	19	14	11	7	2
	71	70	57	64	59	50	40	31	18	10	2

HBsAg Clearance – Zvyšuje přežití

Přežití pacientů S a Bez eliminace HBsAg

Retrospektivní studie 309 cirhotiků, průměrná doba sledování 5.7 let

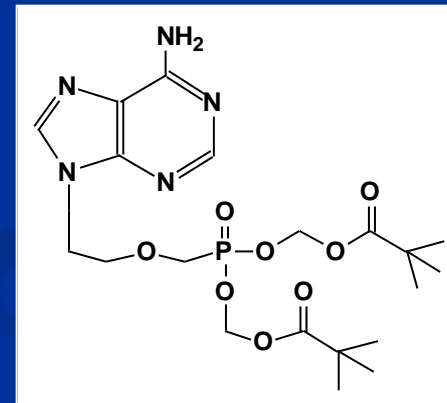


Dlouhodobý efekt terapie založené na PEG-IFN

- HBeAg a HBsAg ztráta/sérokonverze narůstá s časem po skončení léčby
- 5-letá incidence HCC klesá o 49% mezi pacienty s jaterní cirhózou a SVR
- Jaterní mortalita klesá o 37% (o 80% mezi iniciálními respondéry)

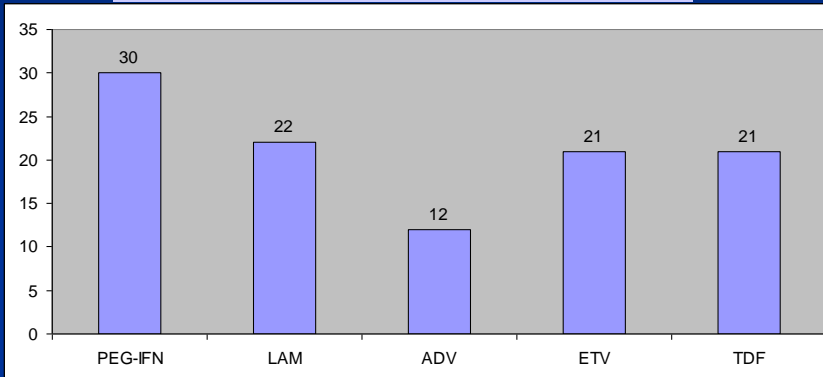
Virostatika užívaná v léčbě HBV infekce

- lamivudin
- adefovir
- Tenofovir (Viread)
- Entecavir (Baraclude)

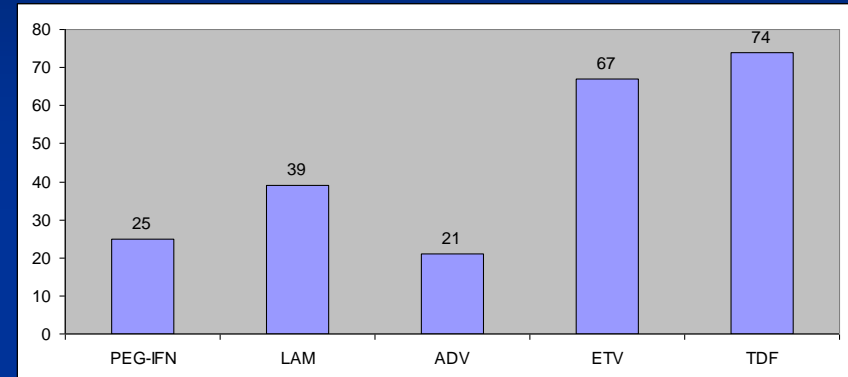


Krátkodobý efekt NUC u CHB

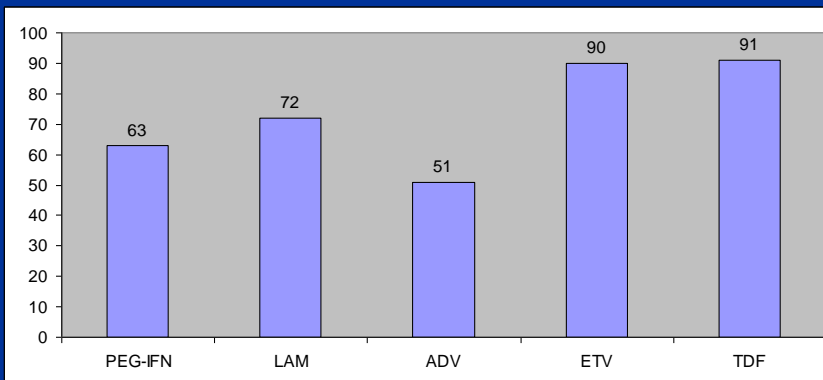
HBe sérokonverze / 1 rok



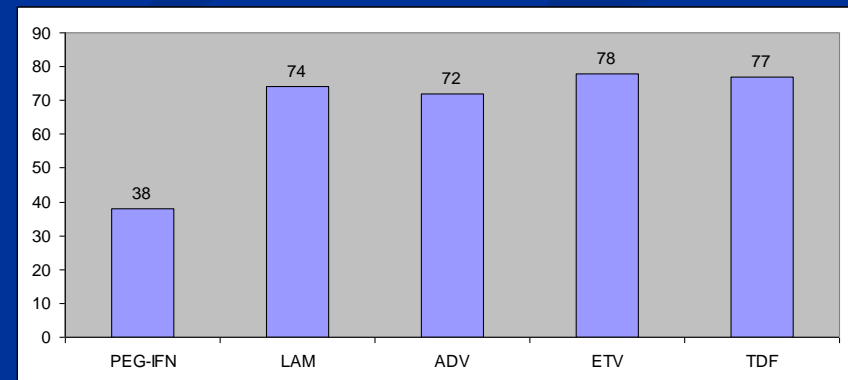
HBV DNA negativní / 1rok



HBV DNA negativní / 2 roky

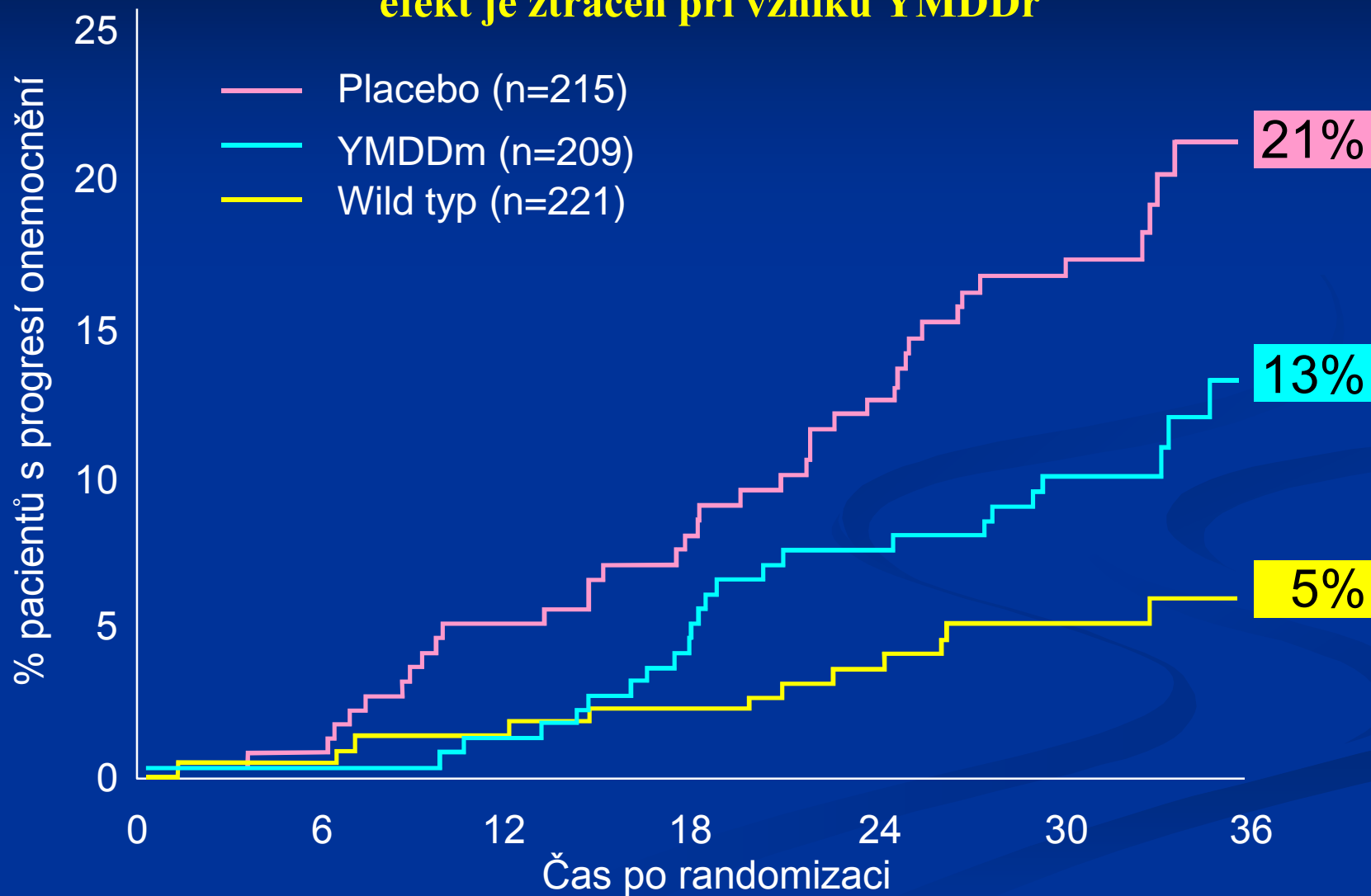


Normální ALT / 2 roky

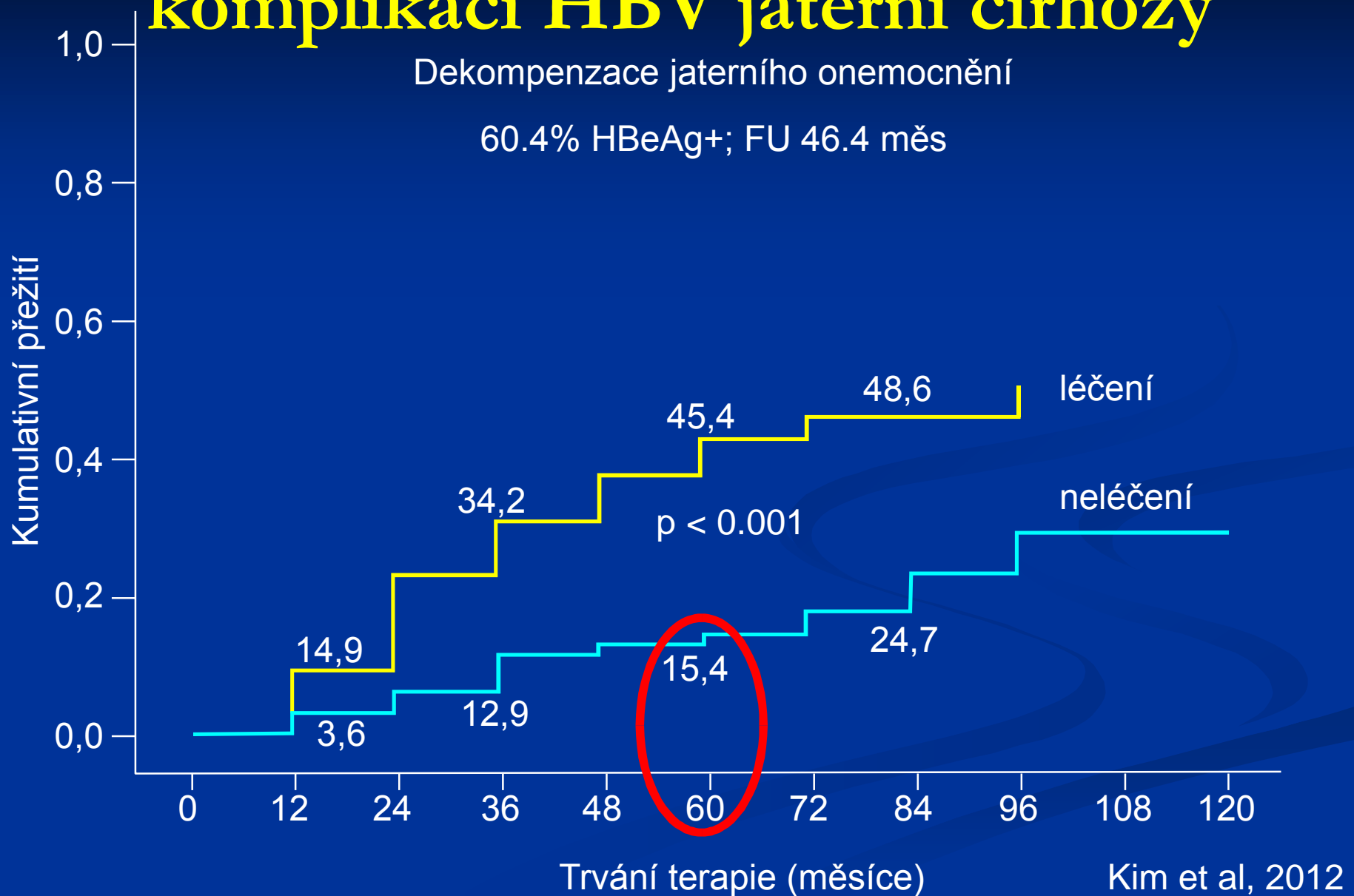


3 roky LAM vedou ke snížení progresse jaterního onemocnění

efekt je ztracen při vzniku YMDDr



NUC terapie snižuje výskyt komplikací HBV jaterní cirhózy

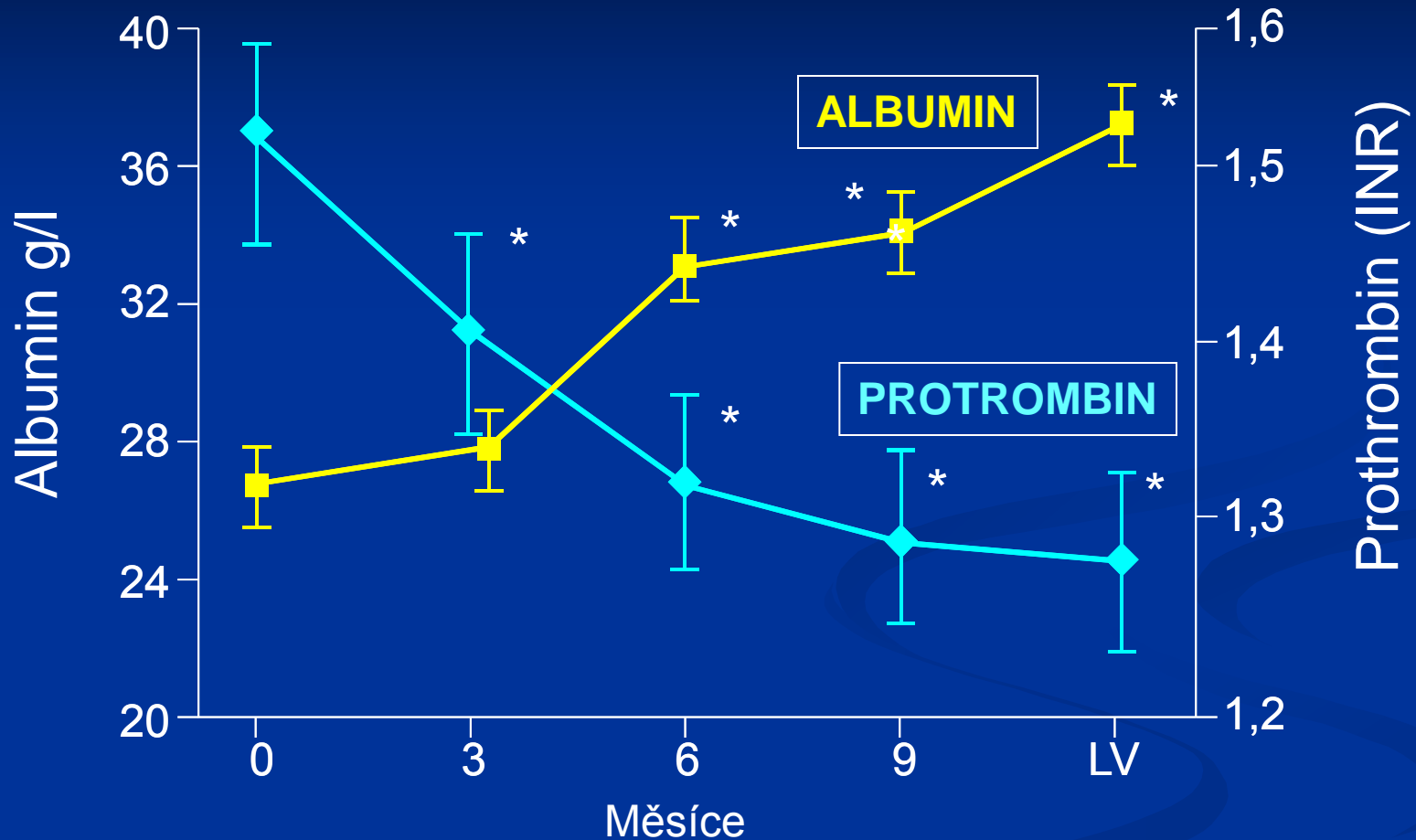


Účinek NUC u dekompenzované jaterní cirhózy

	Shim JH 2010	LiawYF 2011	Liaw YF 2011	Chan HLY 2012	Hyun JJ 2012	Hsu YC 2012
NUC	ETV	ETV/ADV	TDF/TDF + FTC/ETV	LdT/LAM	ETV/LAM	ETV/LAM
n	70,00	100/91	45/45/22	114/114	45/41	53/73
CTP klasifikace	8,40	8,8/8,4	7/7/7	8,1/8,5	9,6/9,1	NR
MELD	11,50	17,1/15,3	11/13/10,5	14,7/15,5	16,7/16,1	18,6/20,4
1roční přežití (%)	87	77/67	96/96/91	94/88	91/92	64/55
↓CTP ≥2 body (%)	49	35/27	26/48/42	32/39	NR	NR
MELD ↓	- 2,20	-2,6 / -1,7	-2/-2/-2	-1,0/-2,0	NR	NR

NR = nevedeno

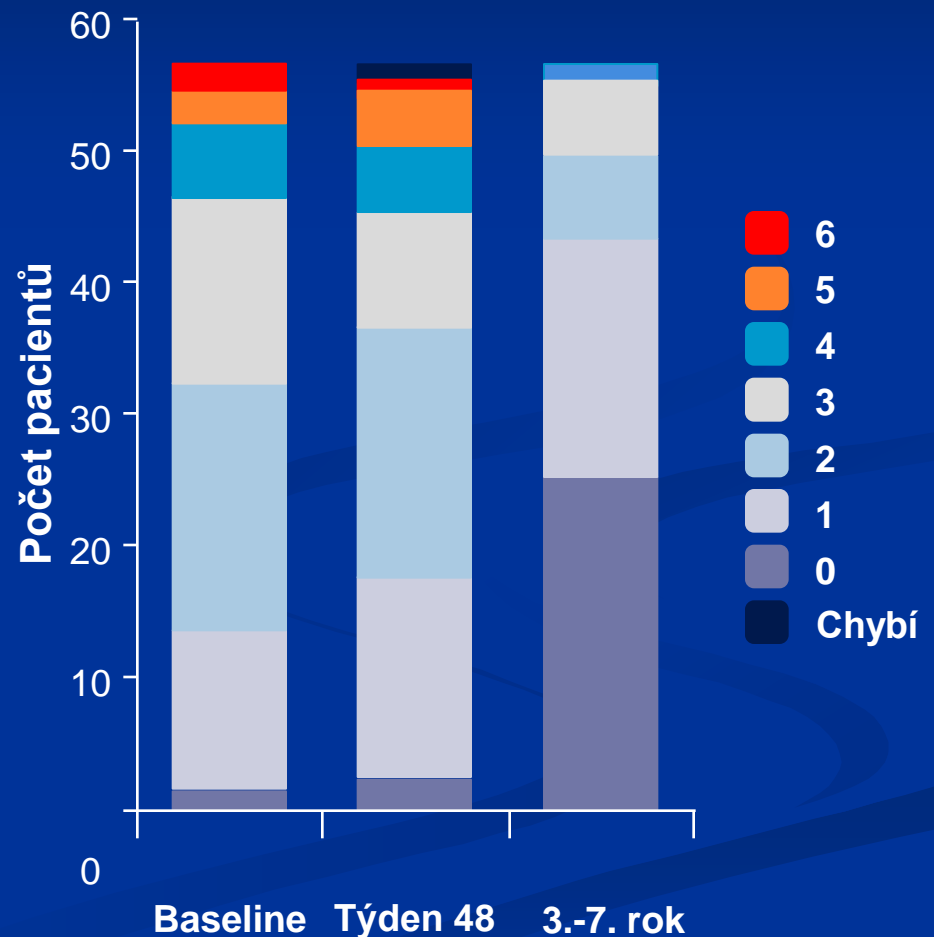
LAM zlepšuje klinické i biochemické markery



* $p < 0,05$ proti výchozím hodnotám

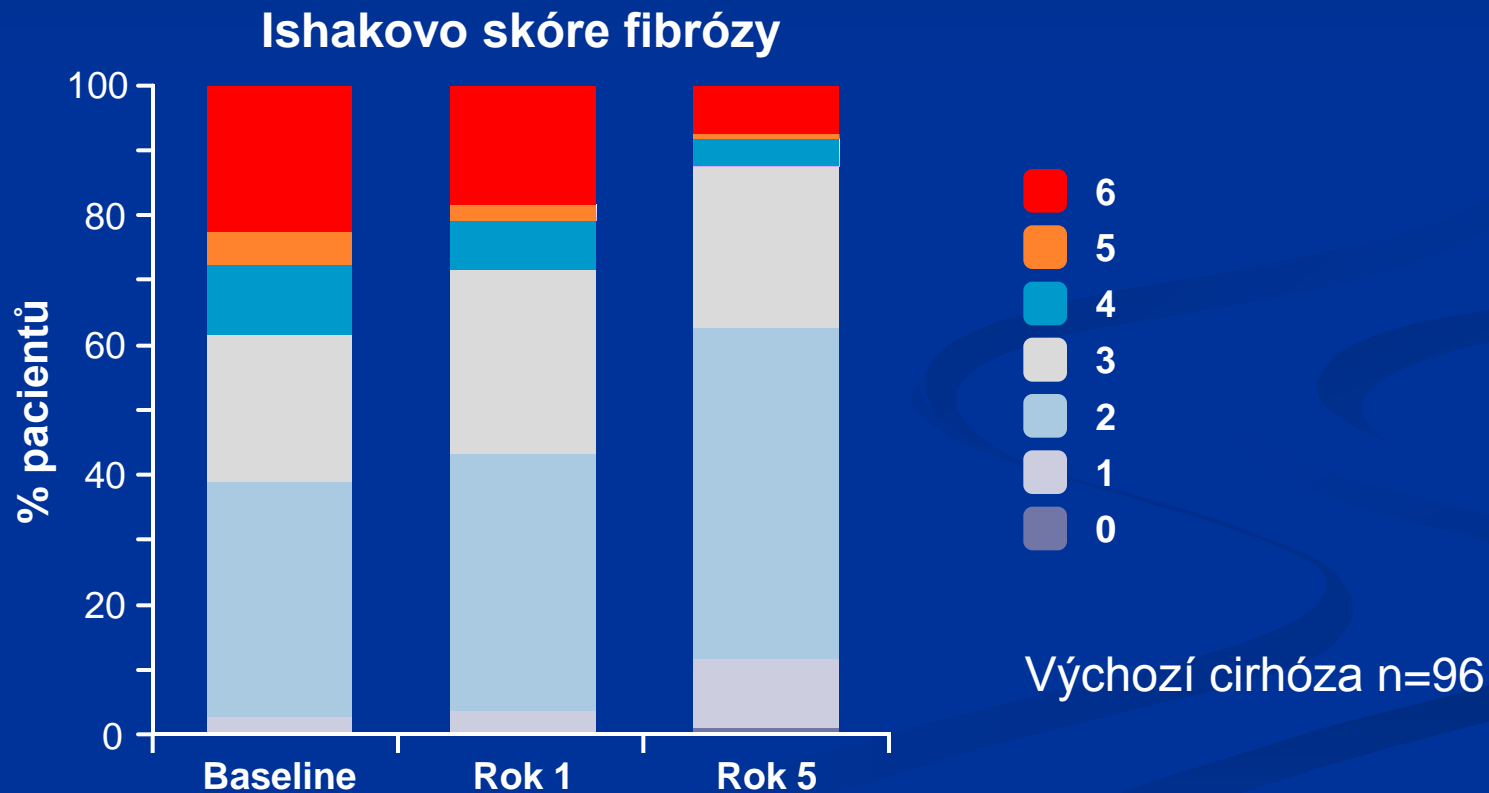
Entecavir

- 88% (n=57) mělo zlepšení fibrózy ≥ 1 bod při hodnocení dle Ishaka, včetně 10 pacientů majících pokročilou fibrózu či jaterní cirhózu ve výchozí biopsii.



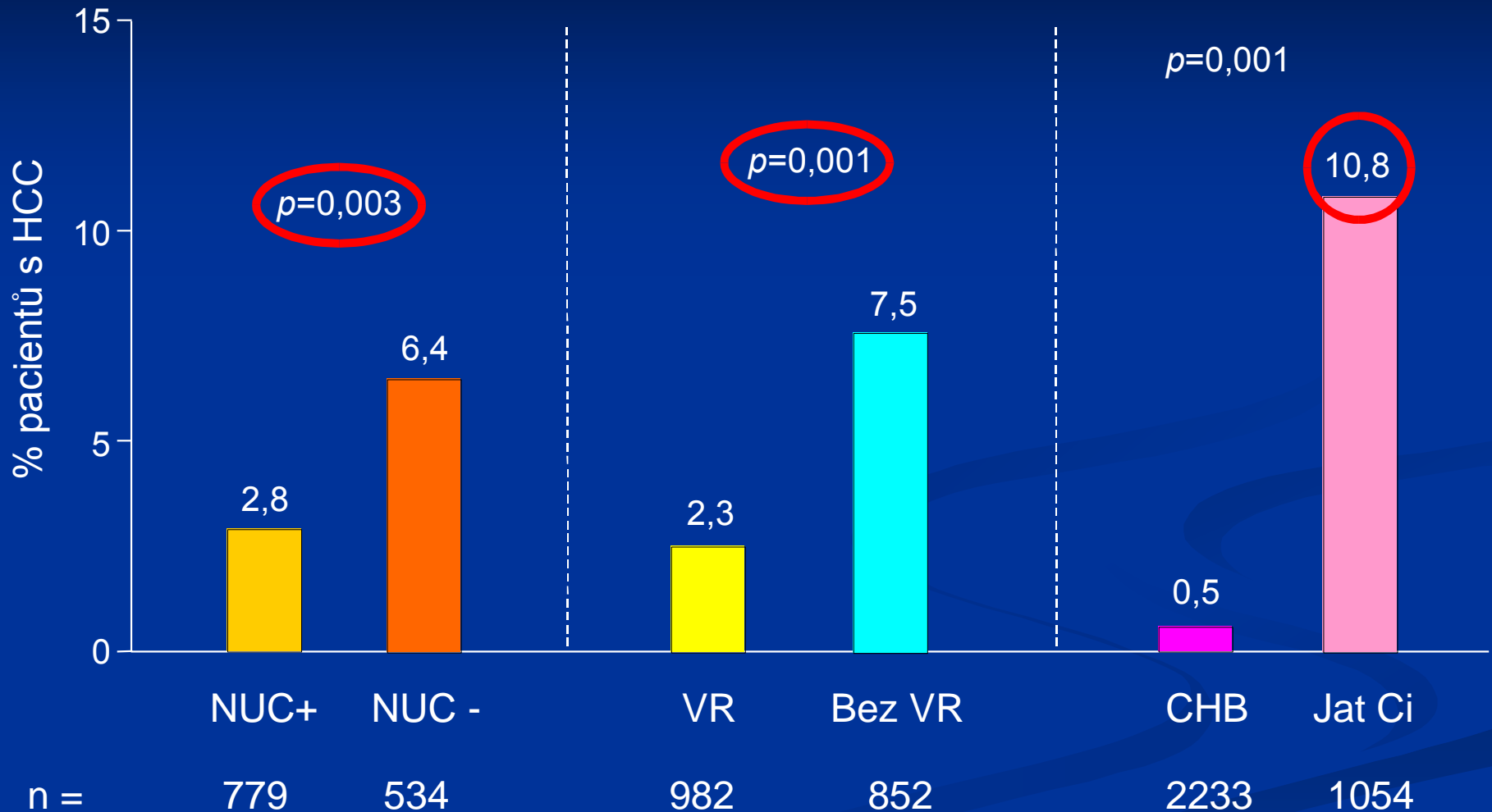
Tenofovir

- Počet pacientů s jaterní cirhózou (Ishak $S \geq 5$) se snížilo z výchozích 28% na 8% v 5. roce léčby.



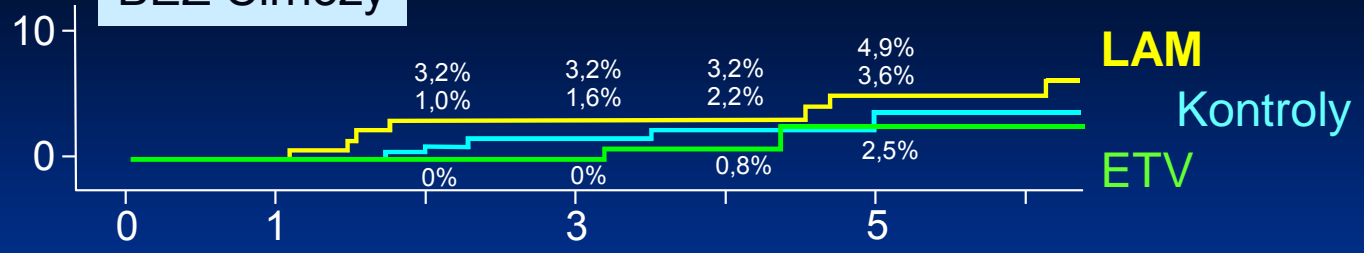
Vztah protivirové léčby a HCC

LAM snižuje výskyt HCC u HBV



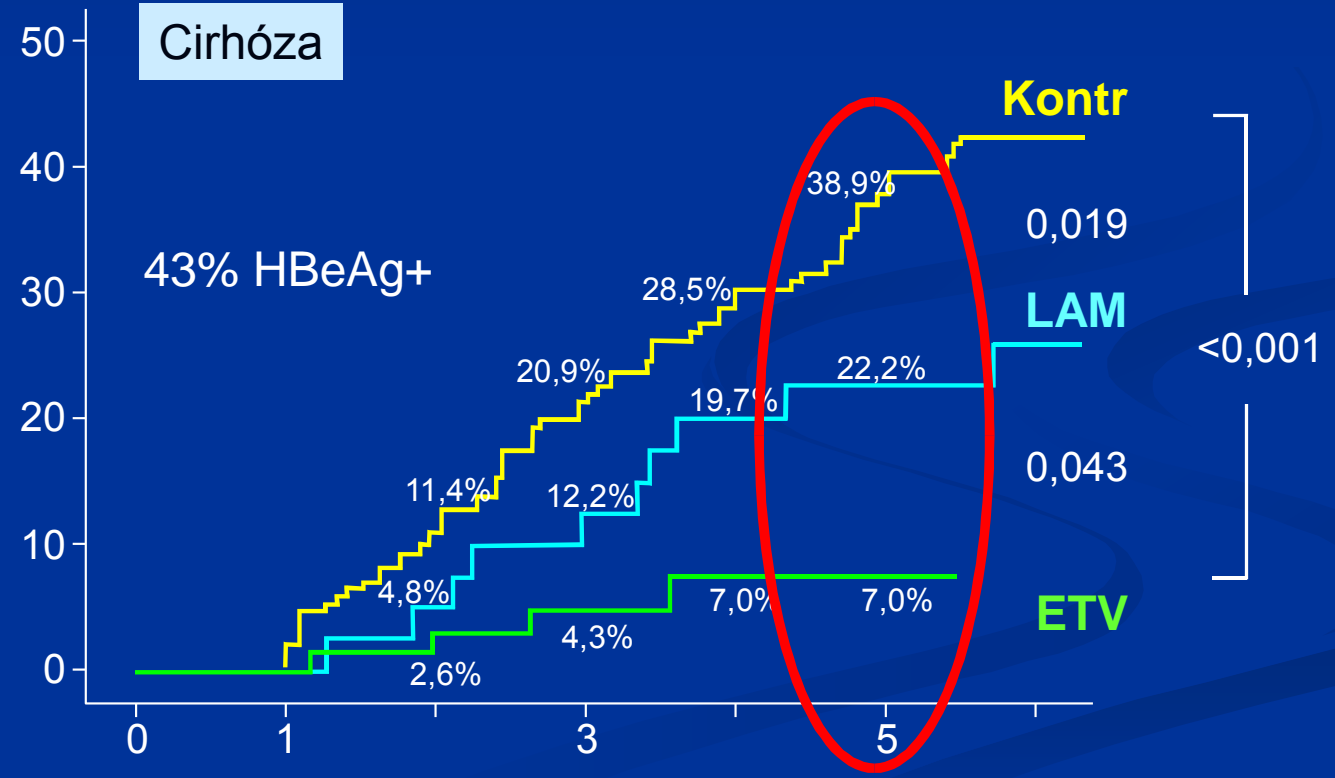
3381/21 studií

BEZ Cirhózy



% pacientů s HCC

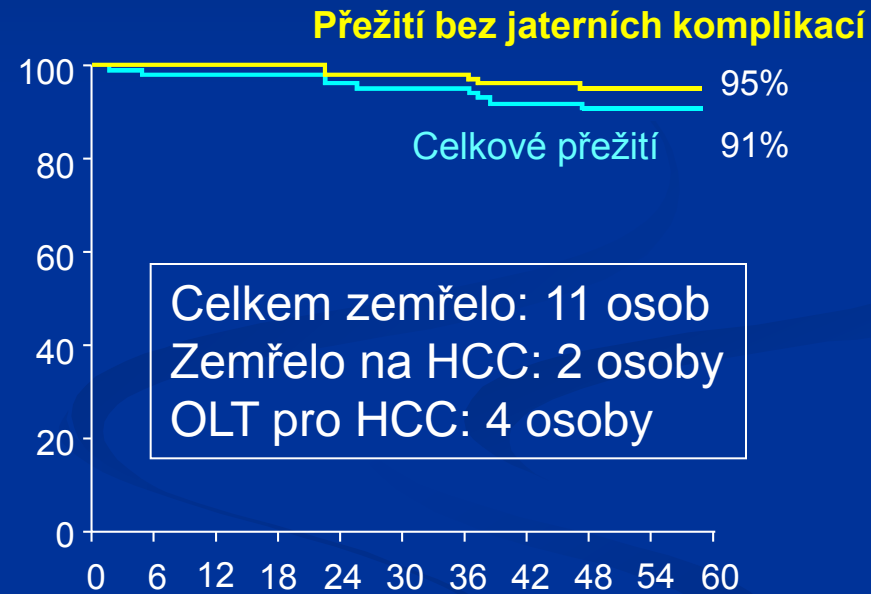
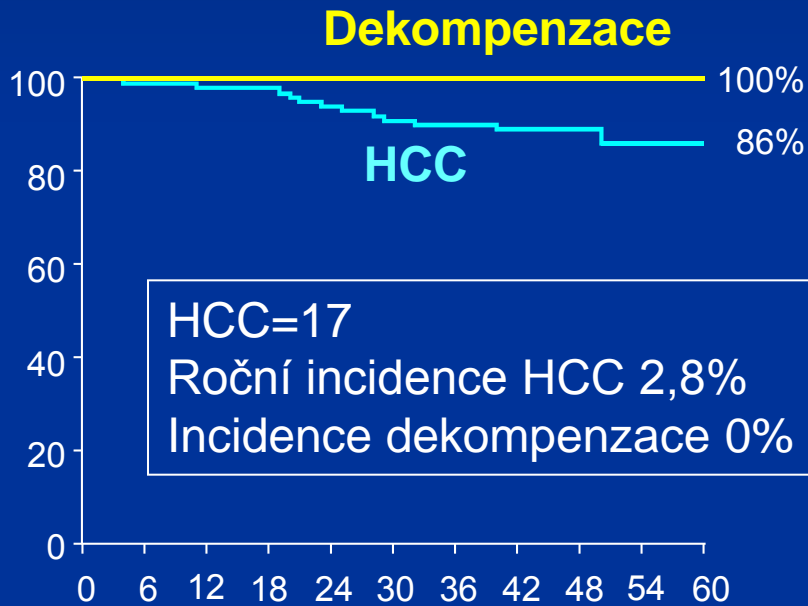
Cirhóza



43% HBeAg+

Přežití osob léčených ETV ve stádiu kompenzované cirhózy

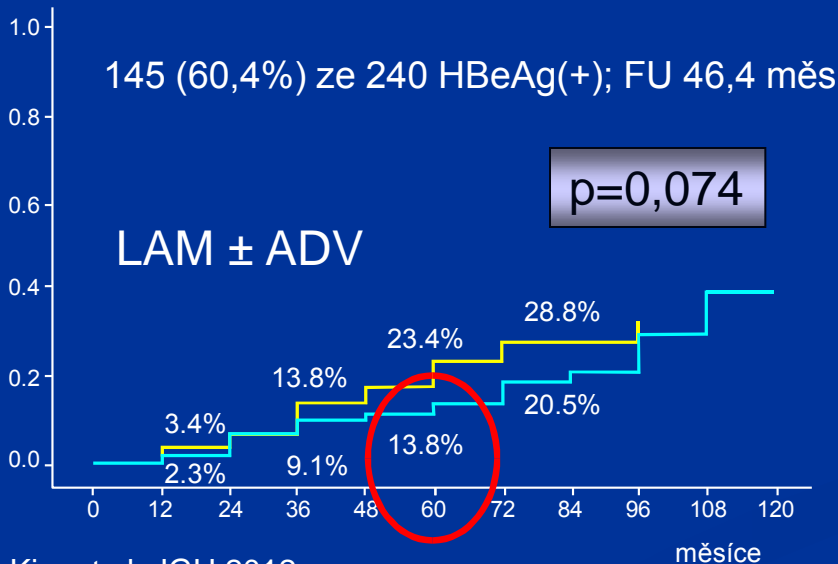
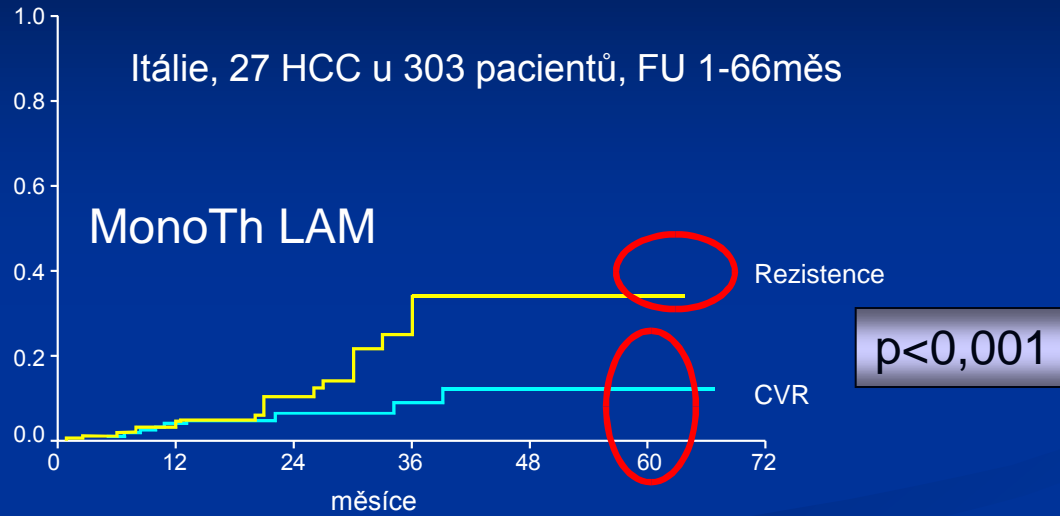
% osob přežívajících bez komplikací (Kaplan-Meier)



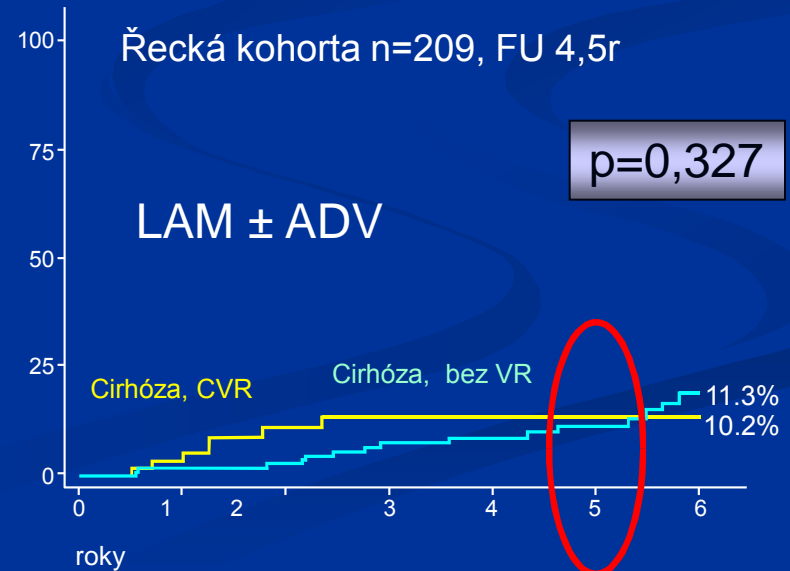
83% HBeAg (-); FU 53 měs

Suprese replikace HBV snižuje incidenci HCC u HBeAg (-) cirhózy

Di Marco V, Hepatology 2004



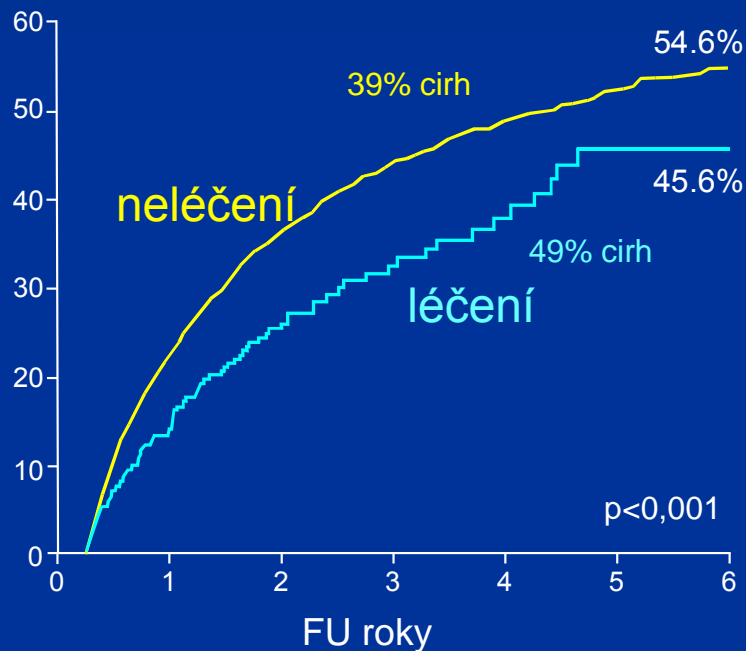
Kim et al, JGH 2012;



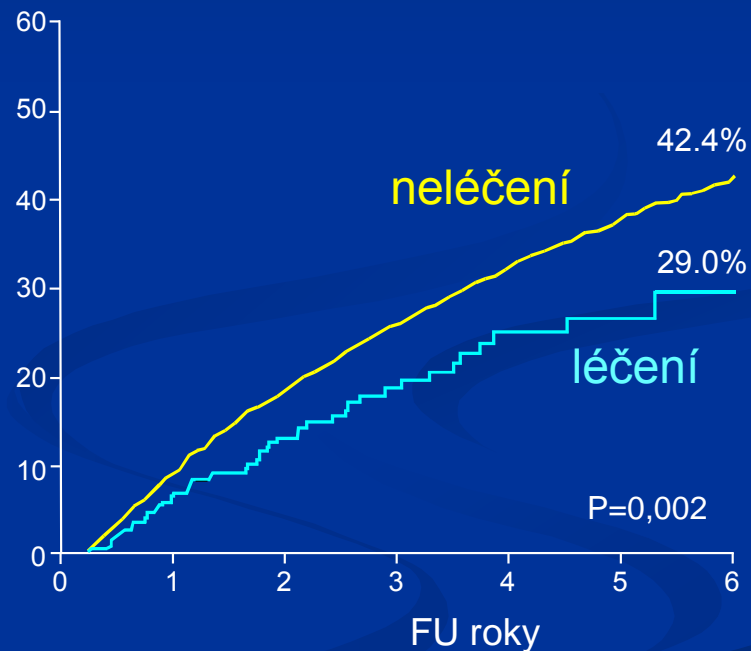
Papatheodoridis et al, Gut, 2011

NUCs snižují rekurenci HCC a mortalitu po resekcii

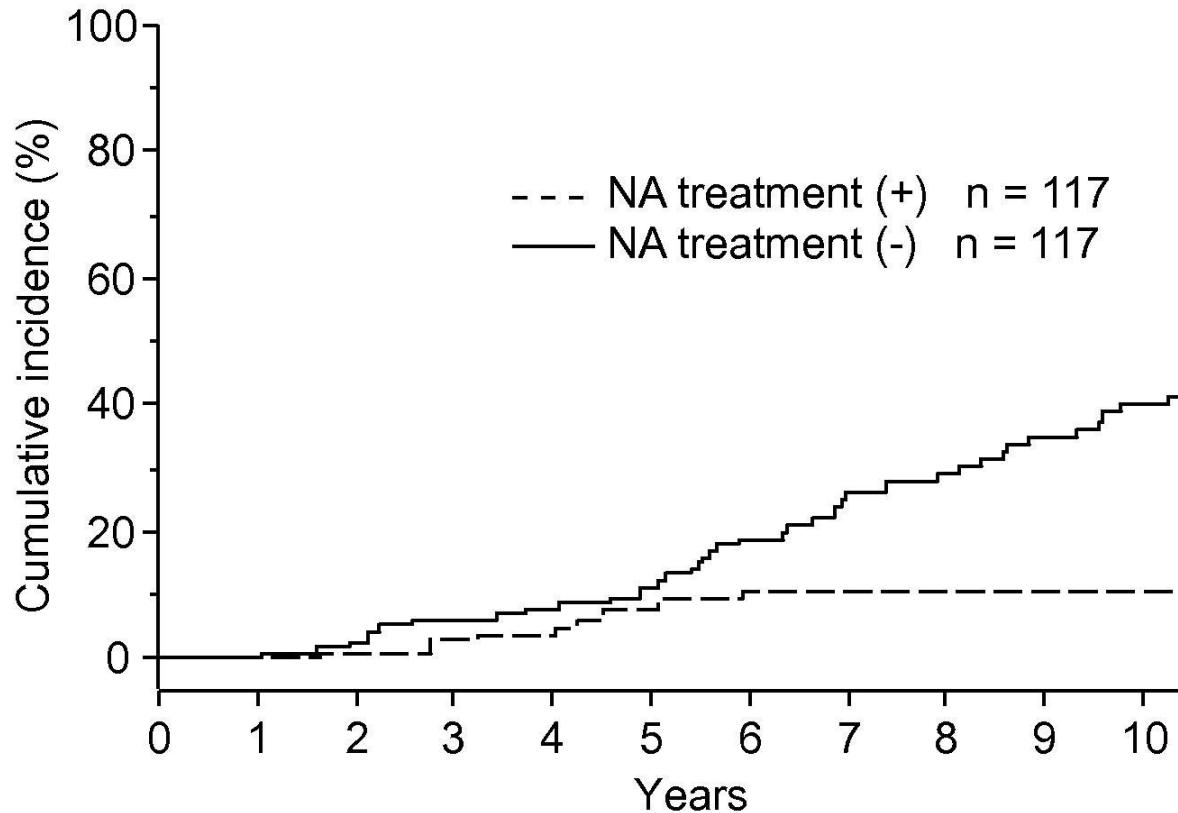
Kumulativní rekurence HCC po resekcii



Celková mortalita



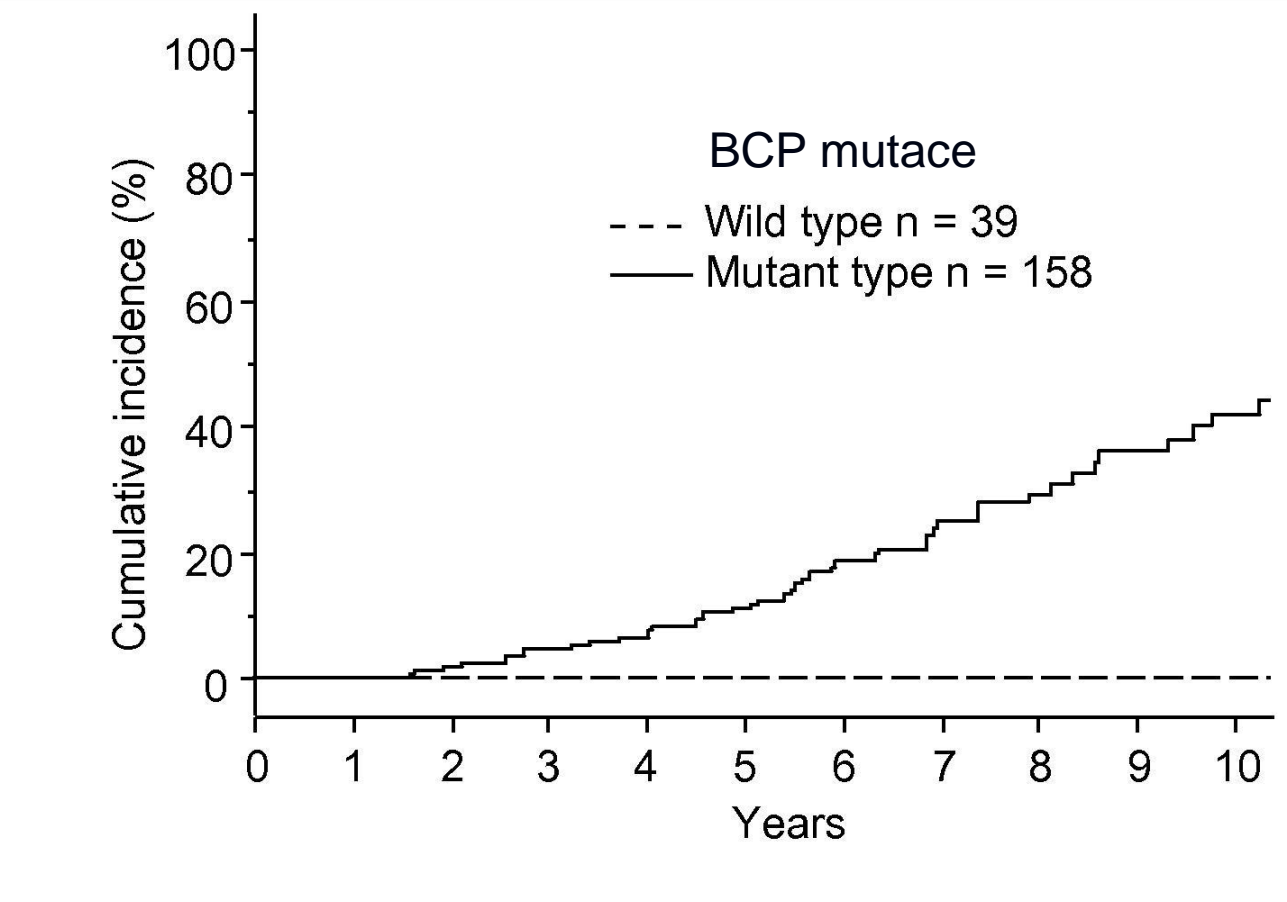
Kumulativní incidence HCC u chronické HBV



Treatment:

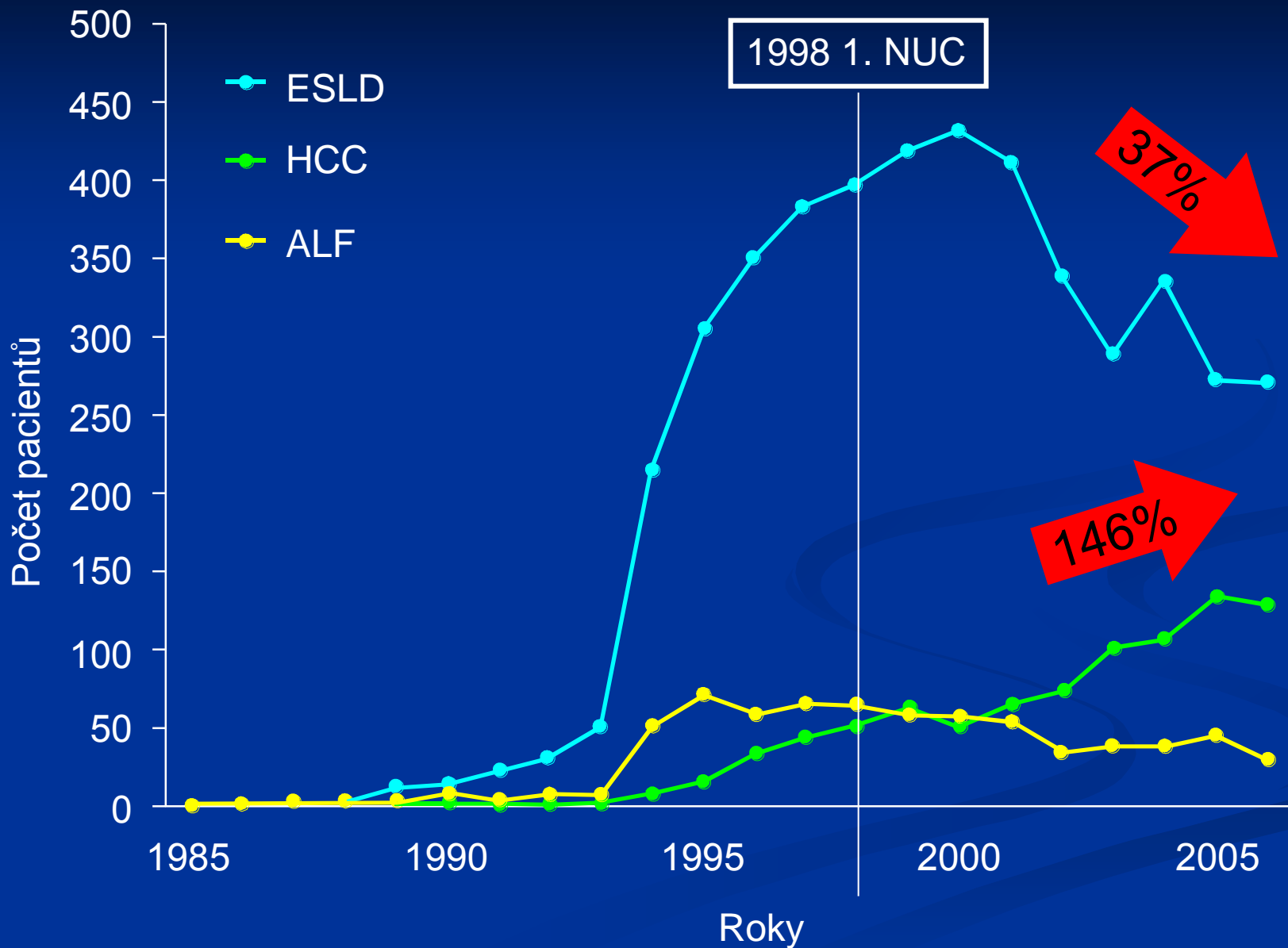
NA(+)	117	117	115	108	96	77	56	32	16	10	7
NA(-)	117	117	115	111	106	100	85	73	67	54	47

Kumulativní incidence HCC ve vztahu k BCP mutaci



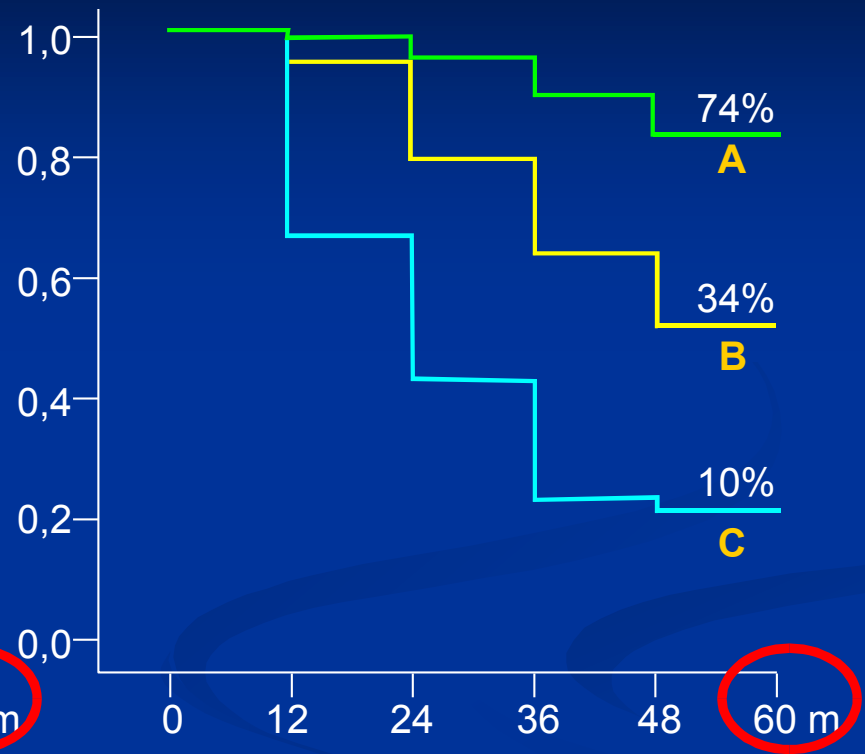
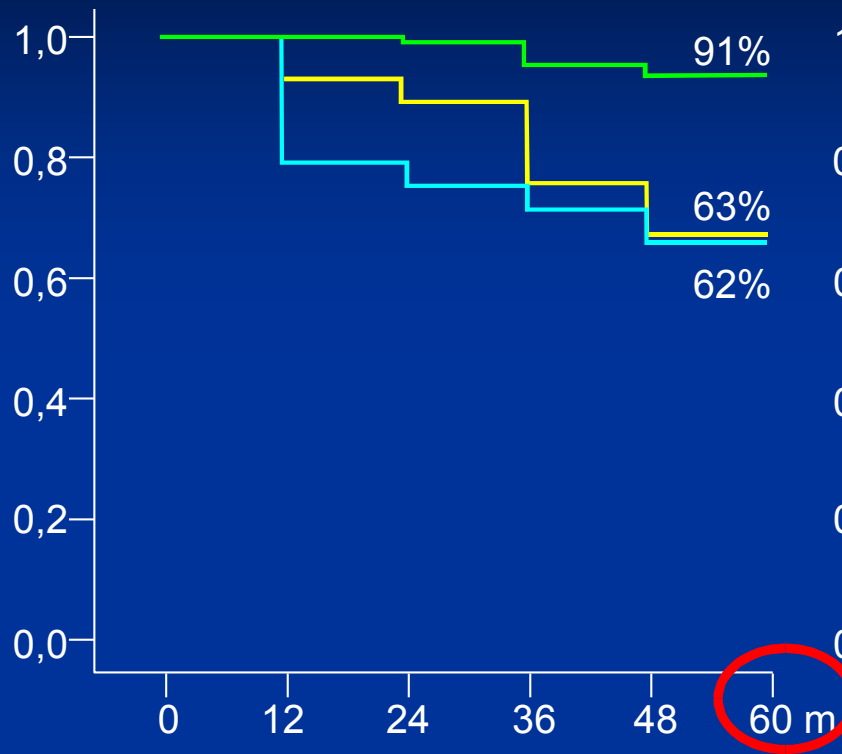
Wild type	39	39	39	39	39	33	27	20	14	14	12
Mutant	158	158	154	146	133	118	92	65	51	35	29

Pokles Tx v USA pro HBV



Shrnutí

- Ideálním cílem protivirové léčby z dlouhodobého pohledu je eliminace viru – eliminace/sérokonverze v HBs systému.
- Trvalá zástava replikace (PEG-IFN) či její dlouhodobá suprese (NUC) vede k významnému zlepšení dlouhodobé prognózy všech podskupin pacientů.



A	143	128	116	98	75	64
B	65	53	42	28	19	13
C	32	21	18	16	7	6

295	291	277	242	199	142
136	128	105	78	52	30
50	33	20	11	8	4

Průběh chronické HBV infekce

