Reaktivace virových hepatitid

Jan Šperl

Institut klinické a experimentální medicíny

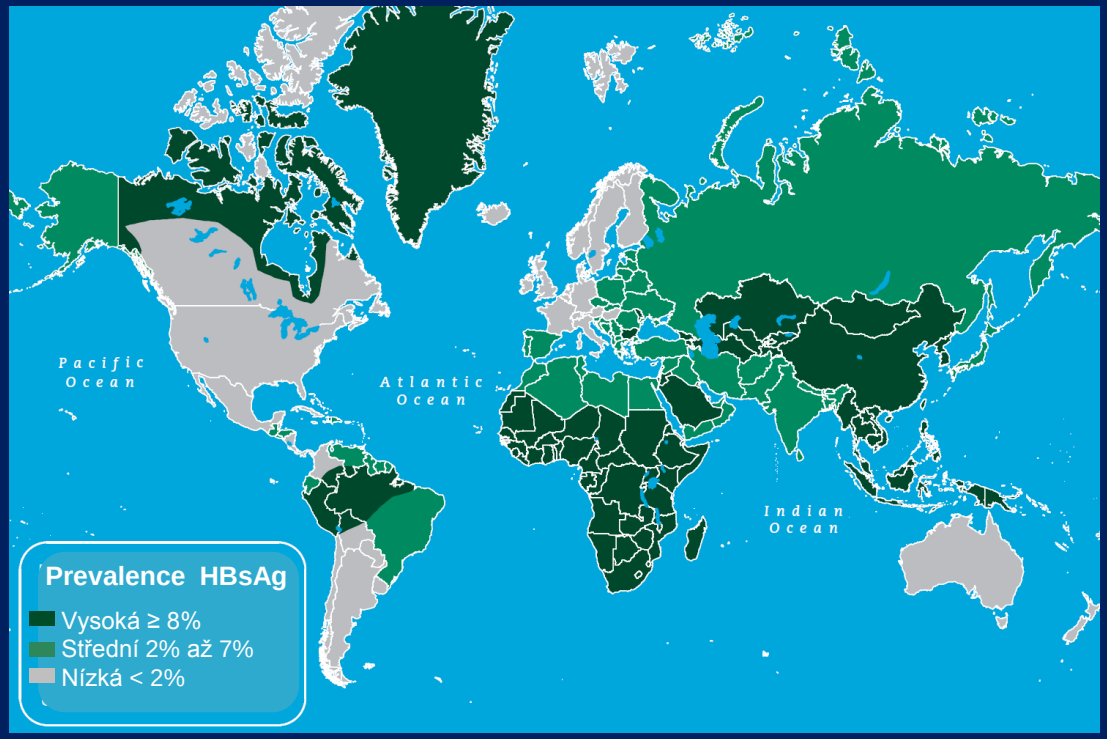
Klinika hepatogastroenterologie

Praha

2013

Reaktivace HBV

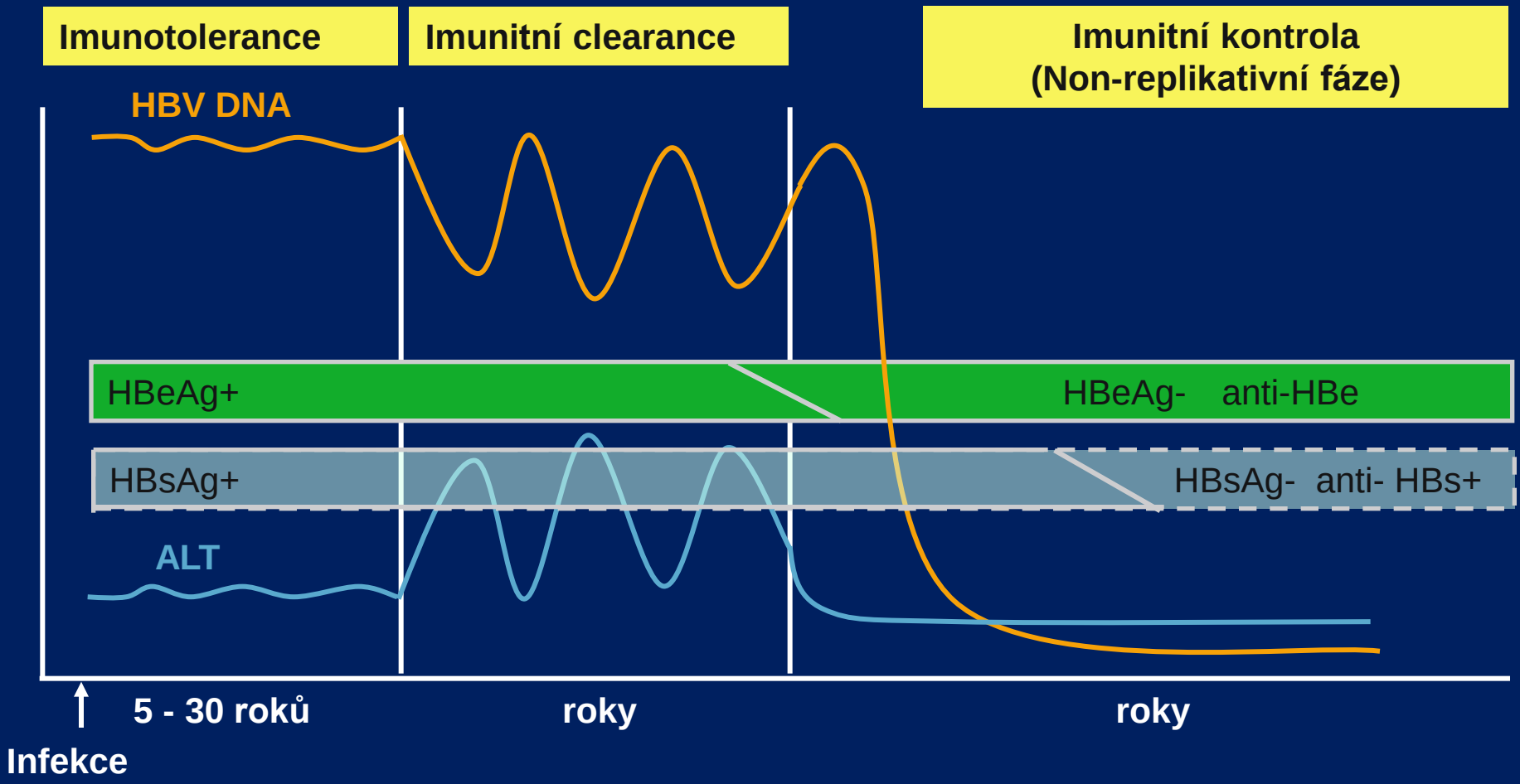
Hepatitis B: Epidemiologická data



- 350 millionů osob s chronickou infekcí (HBsAg+)
- 2 miliardy osob s prodělanou infekcí
- Země původu je největším rizikovým faktorem

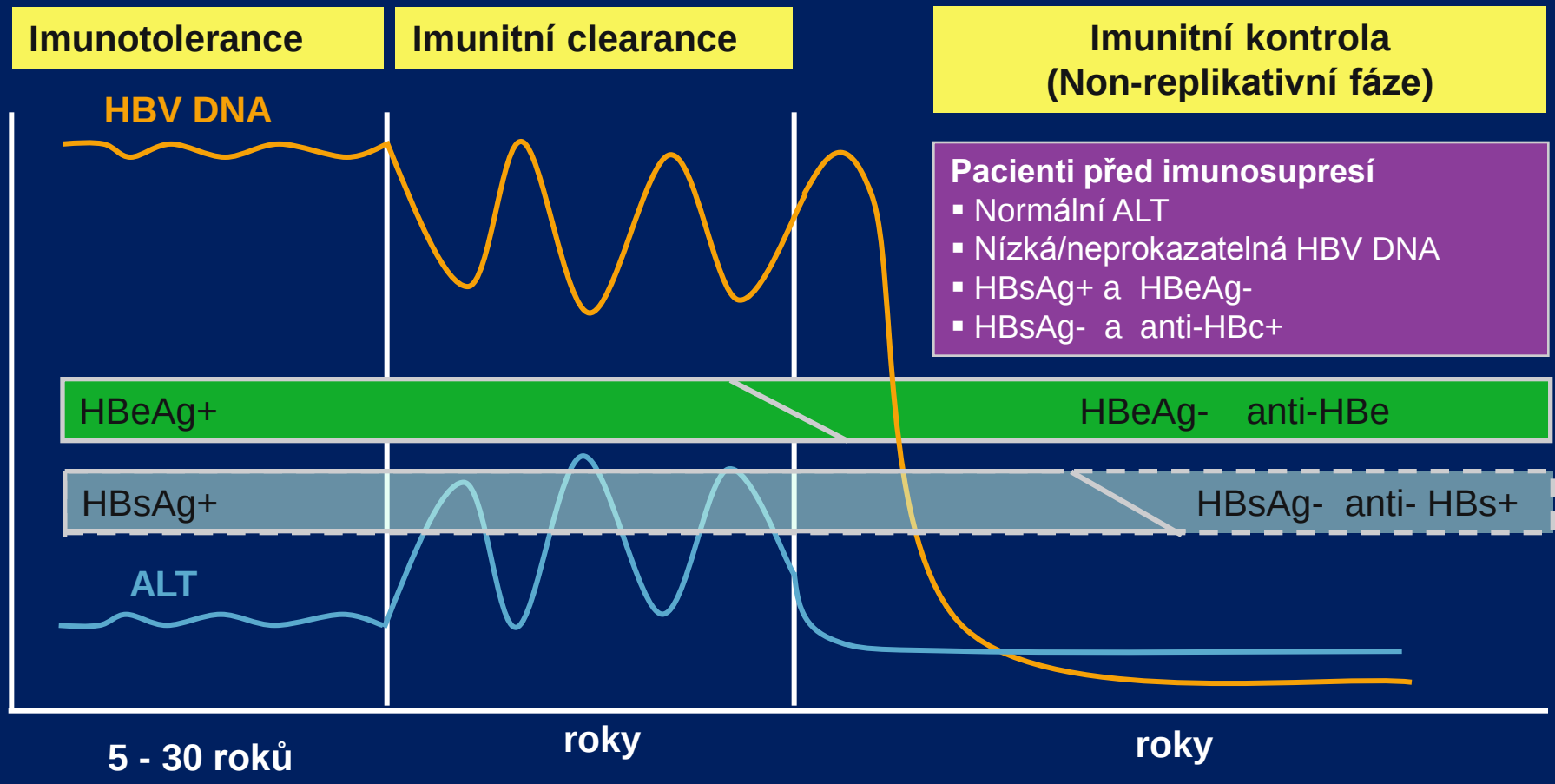
World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2012. New York: Oxford University Press; 2012.

Přirozený vývoj chronické HBV infekce



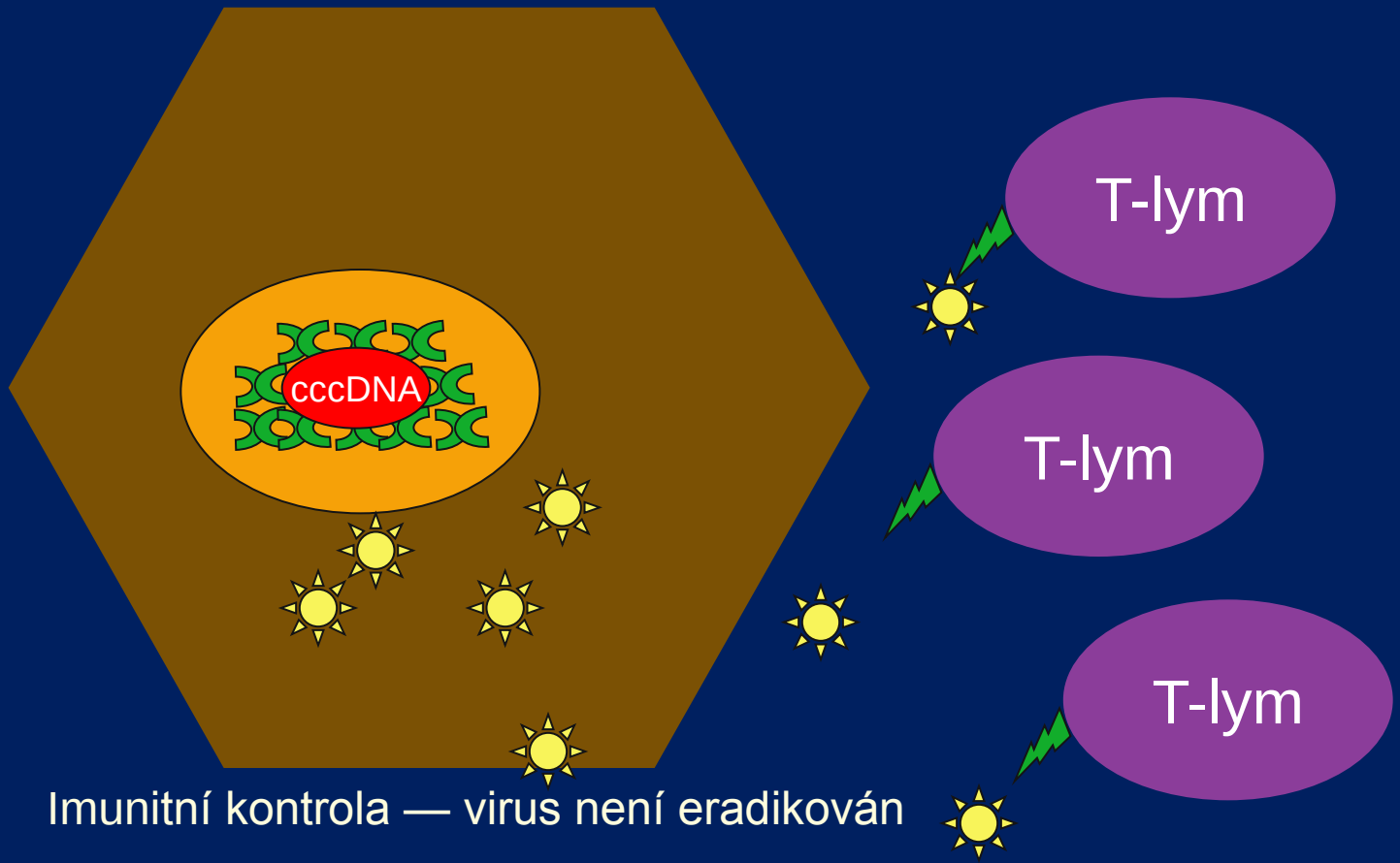
Yim HJ, et al. Hepatology. 2006;43:S173-S181.

Přirozený vývoj chronické HBV infekce



Yim HJ, et al. Hepatology. 2006;43:S173-S181.

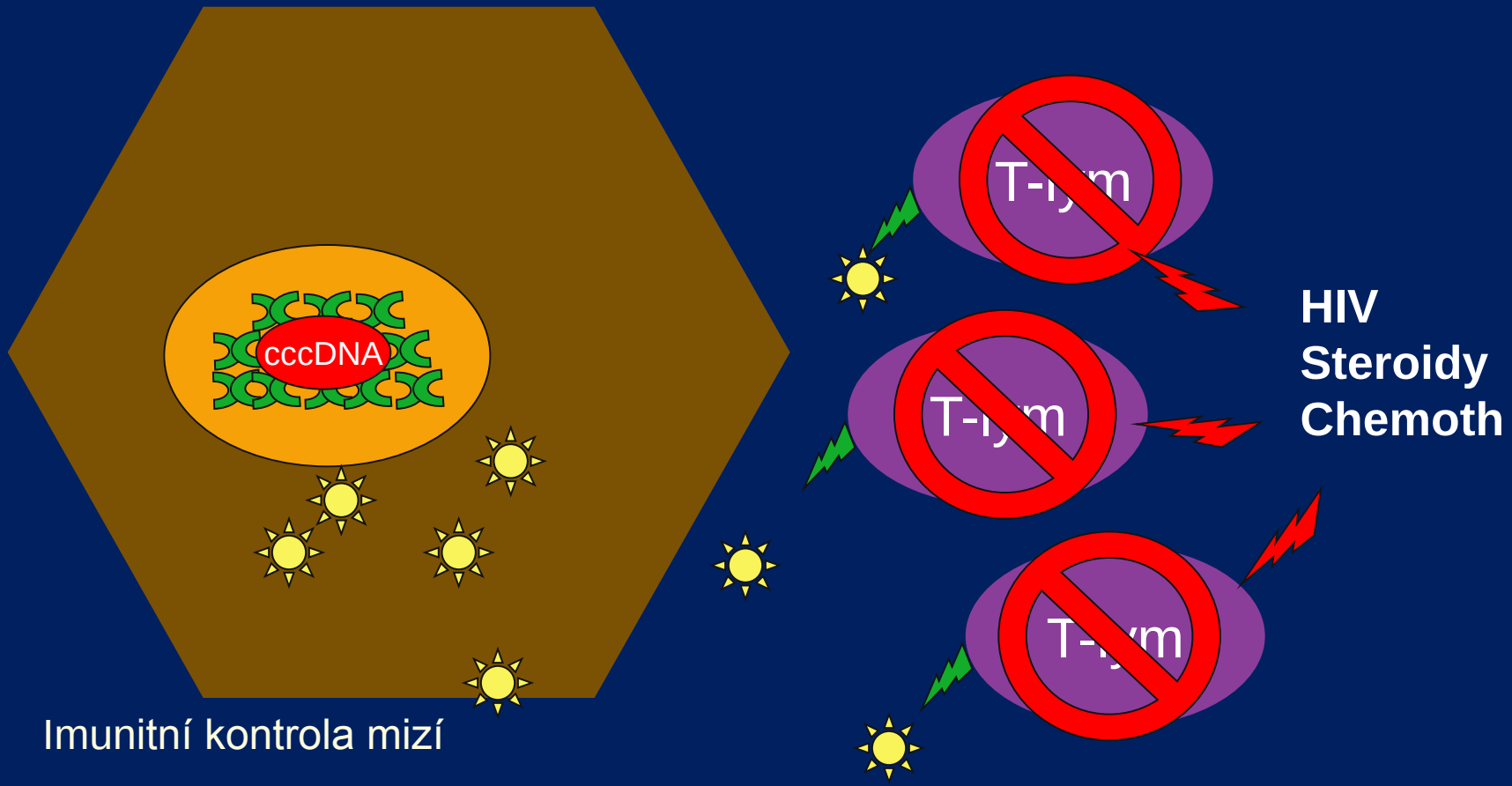
HBV infekci nelze eradikovat, jen kontrolovat



- Imunitní kontrola — virus není eradikován
- “Vyléčená HBV” — HBV DNA stále v játrech

Werle-Lapostolle B, et al. Gastroenterology. 2004;126:1750-1758.

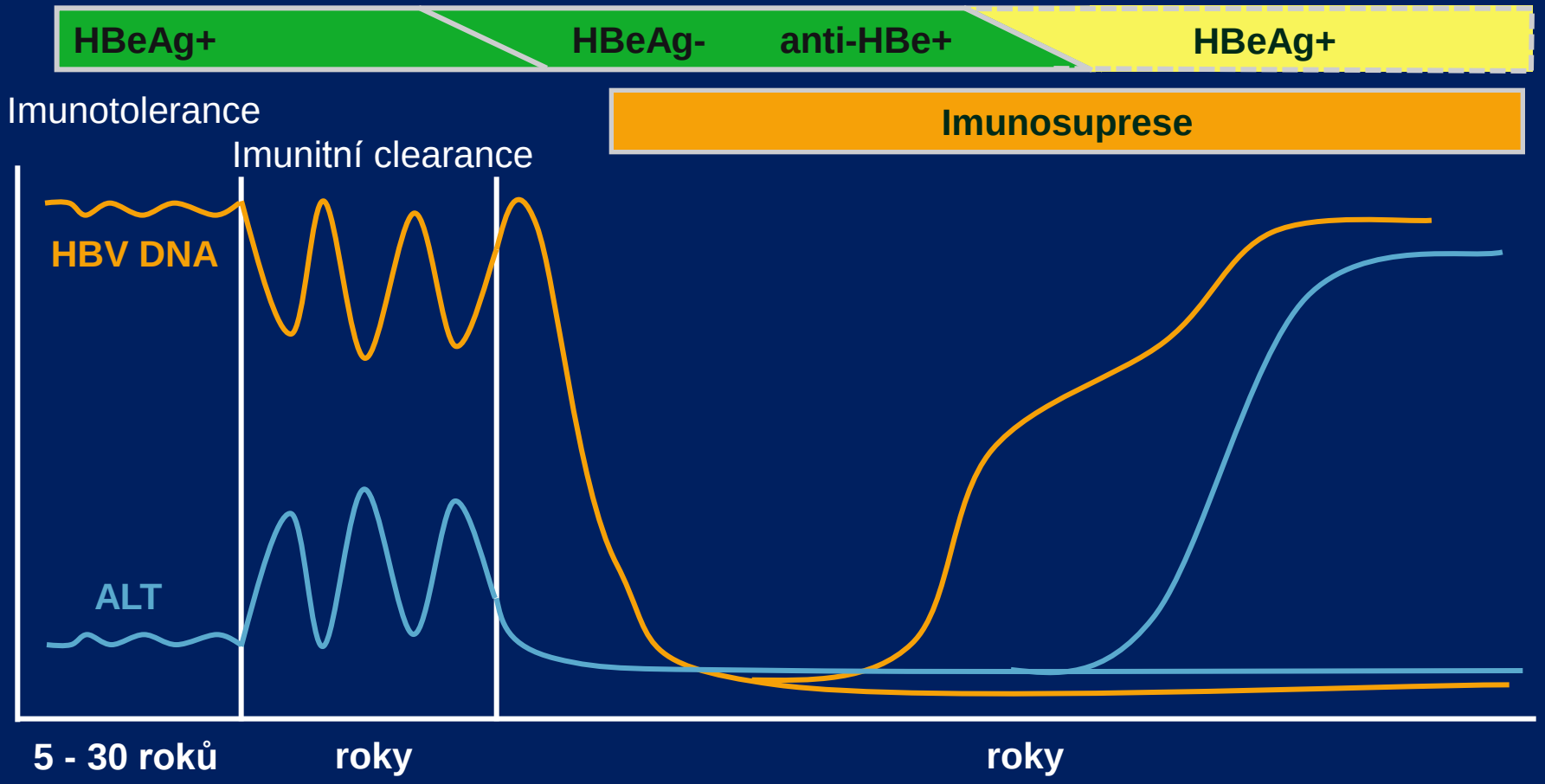
Stav HBV infekce při imunosupresi



- Imunitní kontrola mizí
- Imunitně zprostředkované poškození jater s obnovením imunitní odpovědi

Werle-Lapostolle B, et al. Gastroenterology. 2004;126:1750-1758.

HBV reaktivace



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

HBV reaktivace

Definice

- Ztráta imunitní kontroly HBV u pacienta s prodělanou HBV infekcí
- Náhlé znovu se objevení nebo zvýšení virové replikace spolu s jaterním poškozením v průběhu nebo po znovuzískání imunitní kontroly /restituci imunitního systému

Klinicky

- Od subklinické až po těžkou či fatální hepatitidu
- Vzestup v HBV DNA ± znovu se objevení HBeAg
- Vzestup ALT (mírný či naopak velmi dramatický)
- Může progresovat až k jaternímu selhání a úmrtí navzdory protivirové léčbě

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

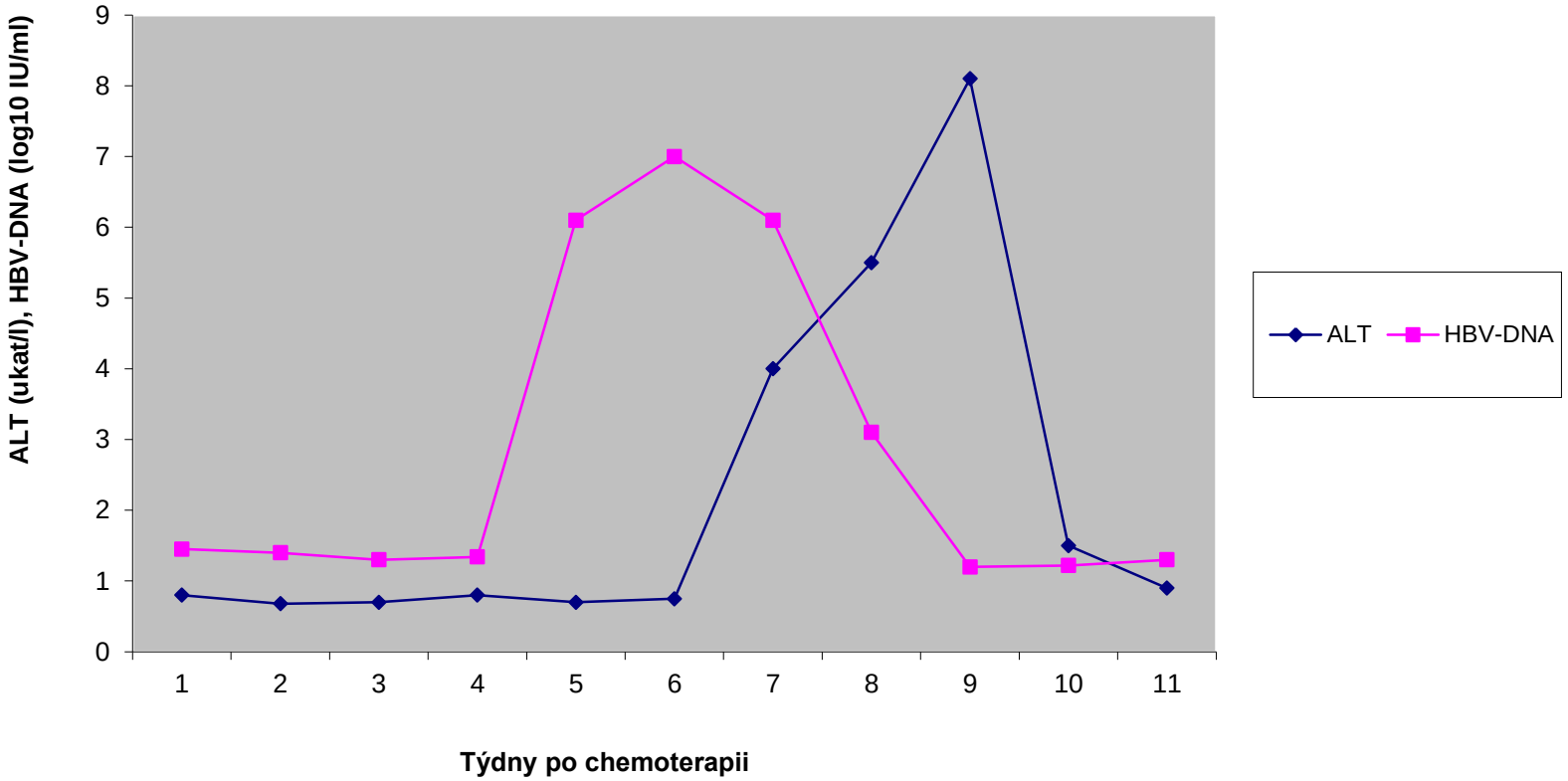
Reaktivace HBV: Solidní tumory

- HBsAg-pozitivní pacienti s tumorem plic léčení chemoterapií
  - HBV-asociované akutní hepatitidy: 21%[1]
  - 41% pacientů s HBV reaktivací[2]
  - HBV DNA může být neprokazatelná v čase peaku ALT
  - Limitovaná data u dalších solidních tumorů

Pacienti s flare- up[2]:
35% prerušení chemotherapie
35% předčasné ukončení chemotherapie

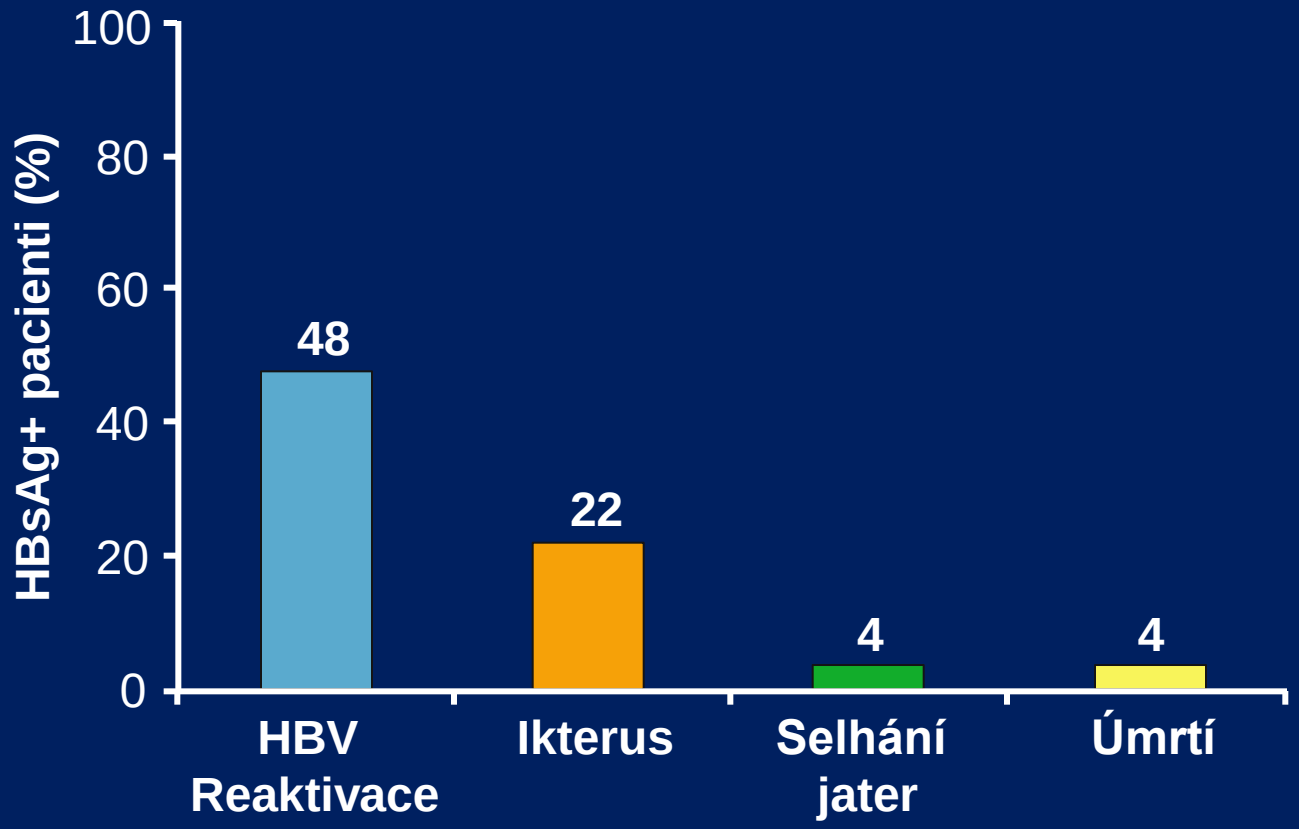
1. Kim MK, et al. Korean J Intern Med. 2007;22:237-243.
2. Yeo W, et al. J Med Virol. 2003;70:553-561.

Reaktivace HBV po cyklické chemoterapii



Hematologické malignity: největší riziko

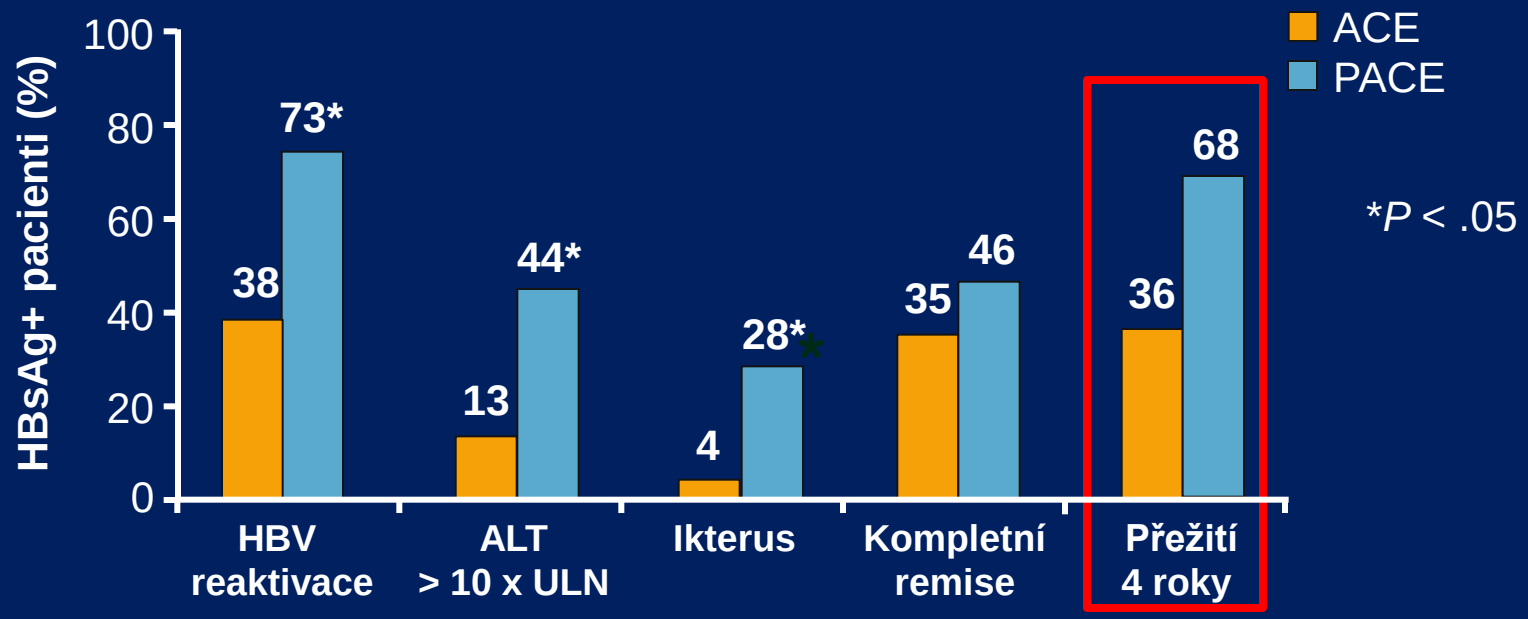
100 pacientů s NHL léčených CHOP; 27 HBsAg pozitivních



Lok AS, et al. Gastroenterology. 1991;100:182-188.

Steroidy zvyšují riziko HBV reaktivace

- 50 pacientů s NHL HBsAg pozitivních randomizováno mezi epirubicin, cyklofosfamid a etoposid (ACE) ± prednisolon (P)

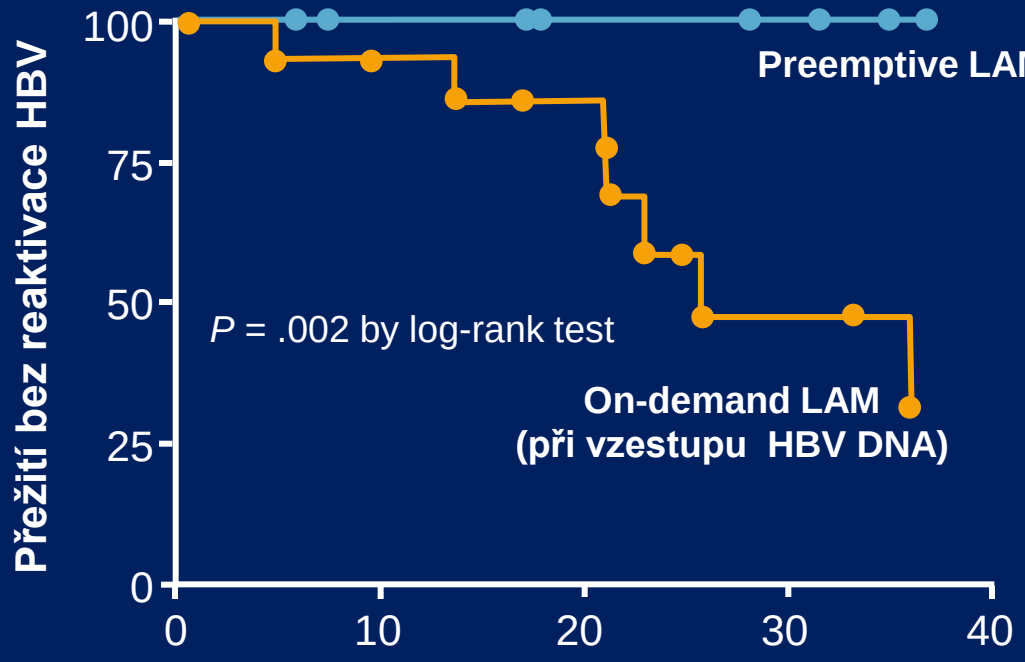


Prednisolon zvyšuje riziko a tíži HBV reaktivace, ale zlepšuje přežití NHL

Cheng AL, et al. Hepatology. 2003;37:1320-1328.

Preemptivní podávání lamivudinu snižuje riziko HBV reaktivace

- HBsAg-pozitivní pacienti s lymfomem léčení vysokou dávkou chemoterapie randomizovaní mezi “preemptivní” vs “on-demand” lamivudin

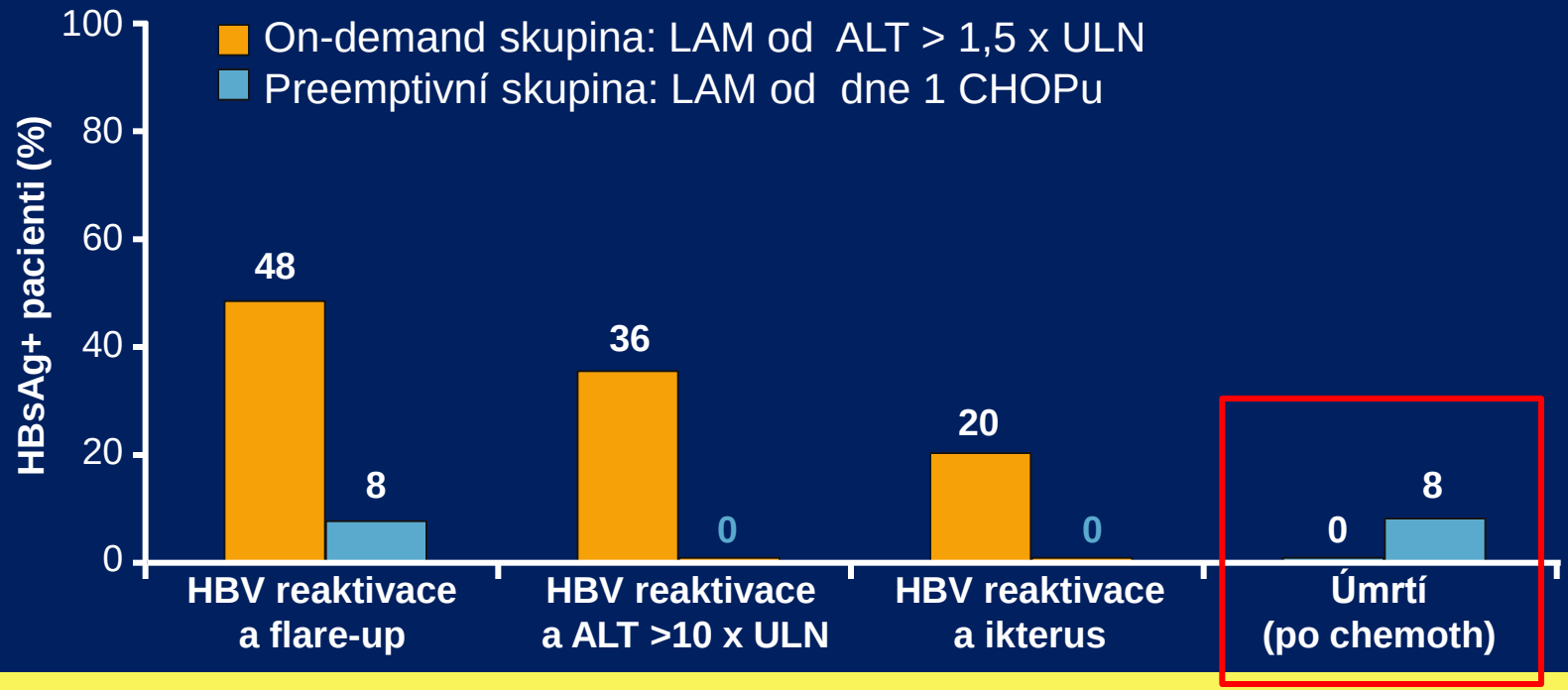


Pacienti, n					
Preemptivní LAM	15	12	10	9	6
On-demand LAM	15	13	10	4	2

Lau GK, et al. Gastroenterology. 2003;125:1742-1749.

Význam preemptivní léčby antivirotiky

- HBsAg-pozitivní pacienti s NHL léčení CHOP randomizovaní mezi “preemptivní” vs “on-demand” lamivudine



Preemptivně podaná antivirotika snižují HBV reaktivace

Hsu C, et al. Hepatology. 2008;47:844-853.

Načasování zahájení léčby antivirotiky

- Kdy zahájit
  - Ideálně současně s chemoterapií
  - Neodkládat zahájení antivirotik až po zahájení chemoterapie
- Kdy ukončit antivirotika
  - Výchozí HBV DNA > 2000 IU/ml: vysoké riziko vzplanutí
    - Antivirotika pokračují jako při léčbě chronické hepatitidy B
  - Výchozí HBV DNA < 2000 IU/ml
    - 6-12 měsíců po ukončeníc chemotherapie
- Monitorovat po vysazení HBV DNA a ALT každý měsíc

EASL. J Hepatol. 2009;50:227-242. Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662.

Souhrn

- HBV reaktivace častá u HBsAg pozitivních
- HBsAg-pozitivní pacienti jsou obvykle asymptomatičtí
- HBsAg testování je levné a dostupné
- Léčba je vysoce účinná jen je-li zahájena ČASNĚ

HBV Screening

Kdo má být podroben screeningu HBV

- AASLD doporučuje screenovat osoby ve vysokém riziku[1]
  - Imigranti z
    - Asie, Afriky, Pacifických ostrovů, Středního Východu, Východní Evropy, Jižní a střední Ameriky, Karibské oblasti, Aboriginal
  - Děti imigrantů
  - Homosexuální muži
  - HIV/HCV pozitivní
  - Anamnéza IDU, po výkonu trestu
  - Hemodialyzovaní pacienti

Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662.

CDC[2,3] & EASL[4] doporučují screening VŠECH pacientů před zahájením chemoterapie

1. Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662. 2. Weinbaum CM, et al. MMWR Recomm Rep. 2008:57 (RR-8):1-20. 3. Weinbaum CM, et al. Hepatology. 2009:49(suppl 5):S35-S44. 4. EASL. J Hepatol. 2009; 50:227-242.

Pozice ASCO

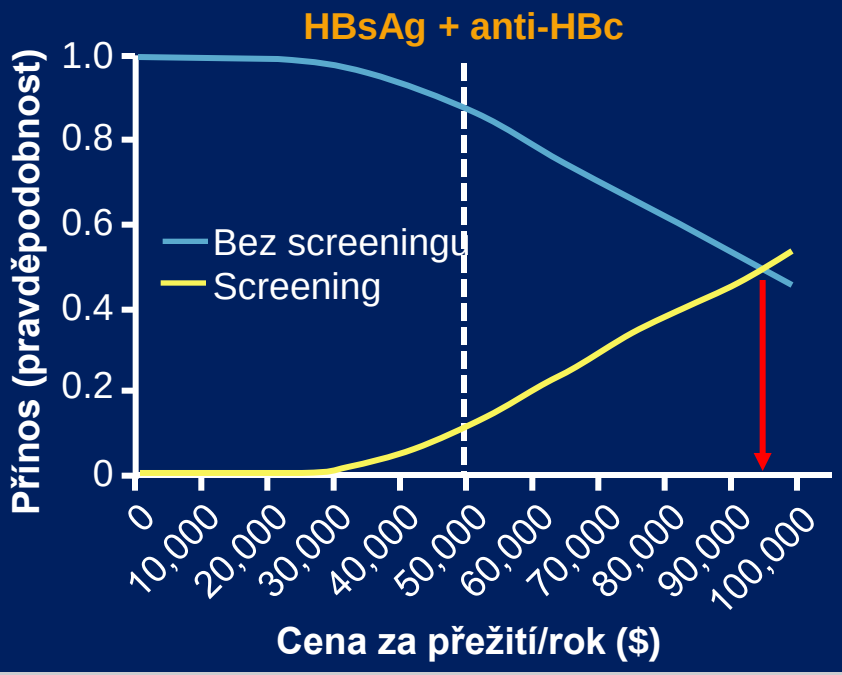
- “Evidence není dostatečná pro zhodnocení přínosu rutinního screeningu HBV infekce . . . ”
- “Lékaři musí zhodnotit individuálně indikaci screeningu HBV infekce dle přítomných rizik a agresivity plánované chemoterapie”
- “ . . . Antivirotika před nebo během chemoterapie mají být zvážena . . . ”
- „doporučeno jen vyšetření HBsAg“

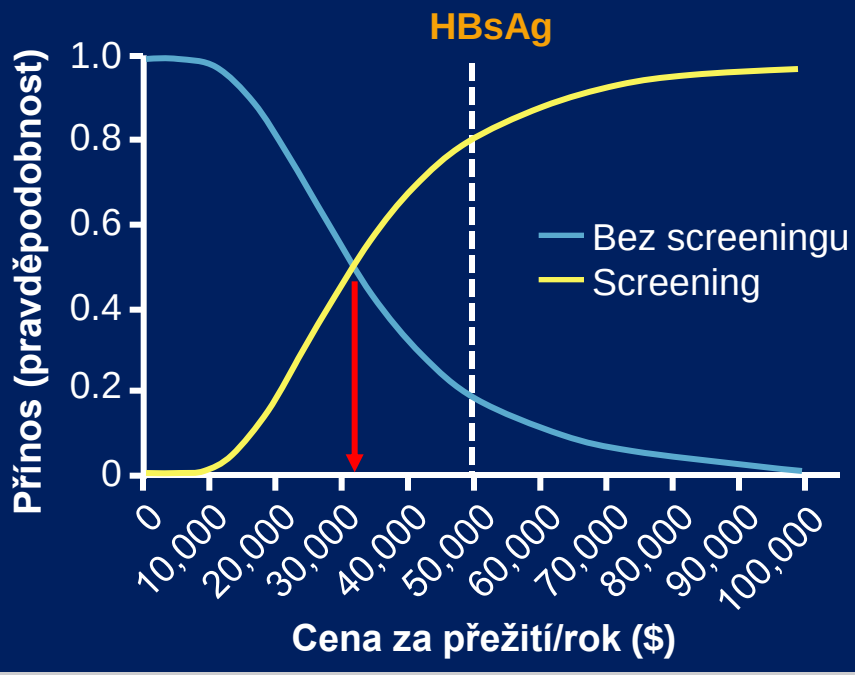
Artz AS, et al. J Clin Oncol. 2010;28:3199-3202.

Náklady spojené se screeningem HBV

- Přínos závisí na strategii screeningu a na populaci

Adjuvantní chemoterapie plicních nádorů





- HBsAg testování u všech pacientů výhodné u pacientů se solidními tumory
- Anti-HBc testování zvyšuje náklady bez jasného přínosu

Day FL, et al. J Clin Oncol. 2011:29;3270-3277.

Význam anti-HBc pozitivity

- Dokládá expozici HBV
- Perzistuje celoživotně, ojediněle může vymizet
- Možná falešná pozitivita
- Není doporučení pro léčbu
- Riziko reaktivace
  - Nízké při standardní chemoterapii solidních tumorů
  - Zvážit preemptivní léčbu u cirhotiků
  - Zvážit preemptivní léčbu v následujících případech
    - Rituximab
    - Transplantace kostní dřeně/kmenových buněk

Manzano-Alonso ML, et al. World J Gastroenterol. 2011;17:1531-1537.

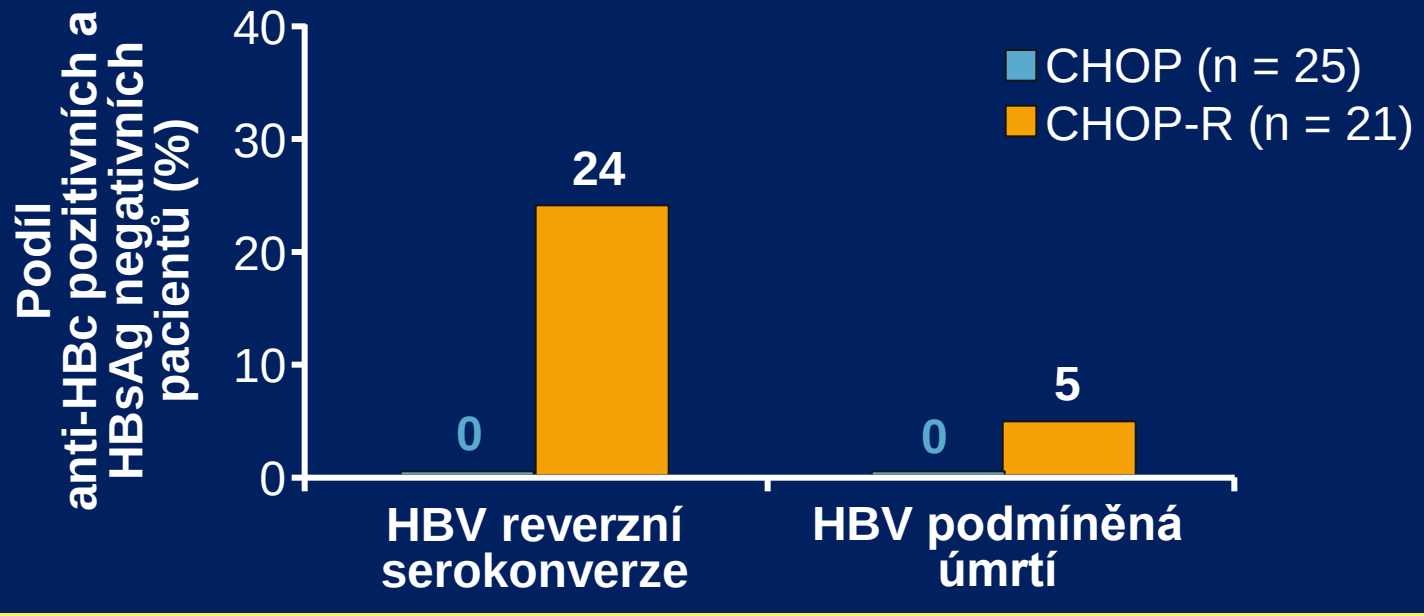
Rituximab: Specifický problém

- Monoklonální protilátka anti-CD20 (B-lymfocyty)
- Snižuje počet B-lymfocytů
- Narůstající užití jako součást R-CHOP, R-EPOCH
- Zvýšení riziko HBV reaktivace i u HBsAg negativních pacientů
- Reverzní sérokonverze: Opětná pozitivita HBsAg u dříve HBsAg negativních pacientů díky ztrátě imunitní kontroly HBV infekce

Yeo W, et al. Hepatology. 2006;43:209-220.
Papamichalis P, et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36:84-93.

HBV reaktivace po rituximabu u HBsAg negativních osob

- Pacienti s difúzním velkobuněčným B-lymfomem
  - HBsAg negativní, anti-HBc pozitivní osoby léčené CHOP nebo R-CHOP



Riziko reaktivace po rituximabu je významné u anti-HBc pozitivních pacientů

Yeo W, et al. J Clin Oncol. 2009;27:605-611.

HBV reaktivace po rituximabu: Obvykle pozdní a těžká

- Reverzní sérokonverze HBsAg [1]
  - 5 pacientů s reaktivací, 1 během 5. cyklu chemoterapie, další 3 medián 98 dnů PO UKONČENÍ rituximabu;
  - Střední hodnota ALT: 14 µkat/l (6 - 60)
  - Střední hodnota bilirubinu: 65 µmol/L (19 - 249)

Rizikové factory reaktivace

1. Muži >> ženy (většina případů)
2. anti-HBs negativní (nebo nízká hladina)
3. ? Vyšší věk (> 50 let)

- Další případy popsány v literatuře
  - Zahrnují i fatální selhání jater

Yeo W, et al. J Clin Oncol. 2009;27:605-611.

Doporučení pro anti-HBc pozitivní pacienty indikované k léčbě rituximabem

- AASLD: Chybí konsensus, limitovaná data
- Možnosti
  - Zahájit antivirotika před chemoterapií
  - Monitorovat HBV DNA během léčby → léčit při pozitivitě
  - Monitorovat HBsAg během léčby → léčit při pozitivitě
  - Kombinovaný přístup: monitorovat HBsAg i HBV DNA
- EASL:
  - Screening HBsAg i anti-HBc
  - Preemtivní léčba při HBsAg i při anti-HBc pozitivitě

Urgent liver transplantation for chemotherapy-induced HBV reactivation: a suitable option in patients recently treated for malignant lymphoma (Case report)
Šperl et al., Transpl Proc 2013, in press

- 3 pacienti léčení rituximabem pro NHL
- 2 neznámý status HBsAg, 1 HBsAg pozitivní
- Neprováděn screening ani monitorace
- Reaktivace HBV
- Remise lymfomu v době reaktivace
- Urgentní transplantace jater
- Žijí po transplantaci 37 – 54 měsíců

Patient No.	1	2	3
Sex/age (years)	M/42	M/47	F/49
Lymphoma type	Follicular	Diffuse large B-cell	Lymphoplasmacytic
Lymphoma stage	IVE	IA	IVA
Chemotherapy	R-CHOP 8x	R-CHOP 8x	Rituximab 13x
HBV status before chemotherapy	Unknown	Unknown	HBsAg positive
Antiviral prophylaxis	None	None	LAM
HBV DNA at the admission [IU/ml]	$4,8x10^5$	$7,5x10^7$	$1,5x10^8$
Antiviral prophylaxis after OLT	HBIG+LAM+ADV	HBIG+LAM+ADV	HBIG+TDF
ABO status recipient	A positive	A positive	A positive
ABO status donor	A positive	AB positive	B positive A positive (re-OLT)
Immunosuppressive regimen	TAC+MMF+MP	Daclizumab TAC+MMF+ high-dose MP	Thymoglobuline TAC+MMF+ high-dose MP
Rejection after OLT	No	No	Yes (acute humoral)
Alive after OLT (months)	54	46	37

Transplantace kostní dřeně s vysokým rizikem reaktivace HBV

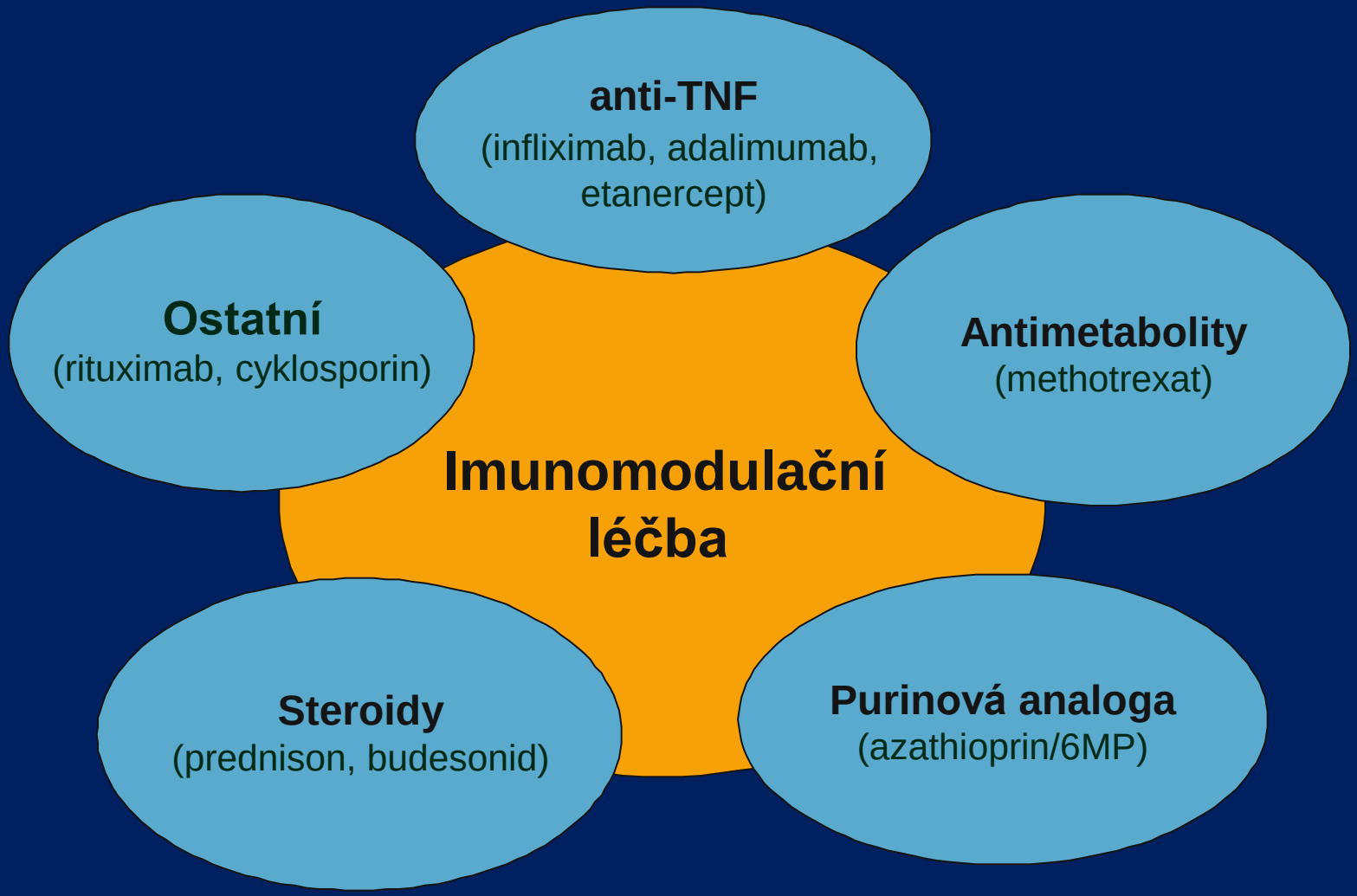
- Významně vyšší riziko reaktivace u HBsAg pozitivních
  - Až 54%[1] → potřeba preemptivní léčby antivirotiky!
  - Dlouhodobé komplikace: cirhóza v 10%[2]
- Reverzní sérokonverze častá u anti-HBc pozitivity[3]
  - Až 50% se stane HBsAg pozitivní → preemptivně antivirotika
  - Může nastat velmi pozdně
- HBV status dárce je důležitý [1,4]
  - Imunitní paměť u anti-HBs, anti-HBc pozitivních: vymizení HBsAg
  - Postvakcinační imunita (anti-HBs): možná parciální protekce

1. Lau GK, et al. Bone Marrow Transplant. 1997;19:795-799. 2. Hui CK, et al. Blood. 2005;106:464-469.
3. Onozawa M, et al. Transplantation. 2005;79:616-619. 4. Lau GK, et al. J Infect Dis. 1998;178:1585-1591.

HBV reaktivace v dalších oborech

- Narůstající užívání biologické a imunomodulační léčby
  - Revmatologie (systémový lupus erythematodes, revmatoidní arthritida, vaskulitidy, atd.)
  - Dermatologie (psoriasa, pemfigus)
  - Gastroenterologie (IBD)
- Data o výskytu a léčbě omezená
- Zejména „case reports“

Léky s popsanou HBV reaktivací



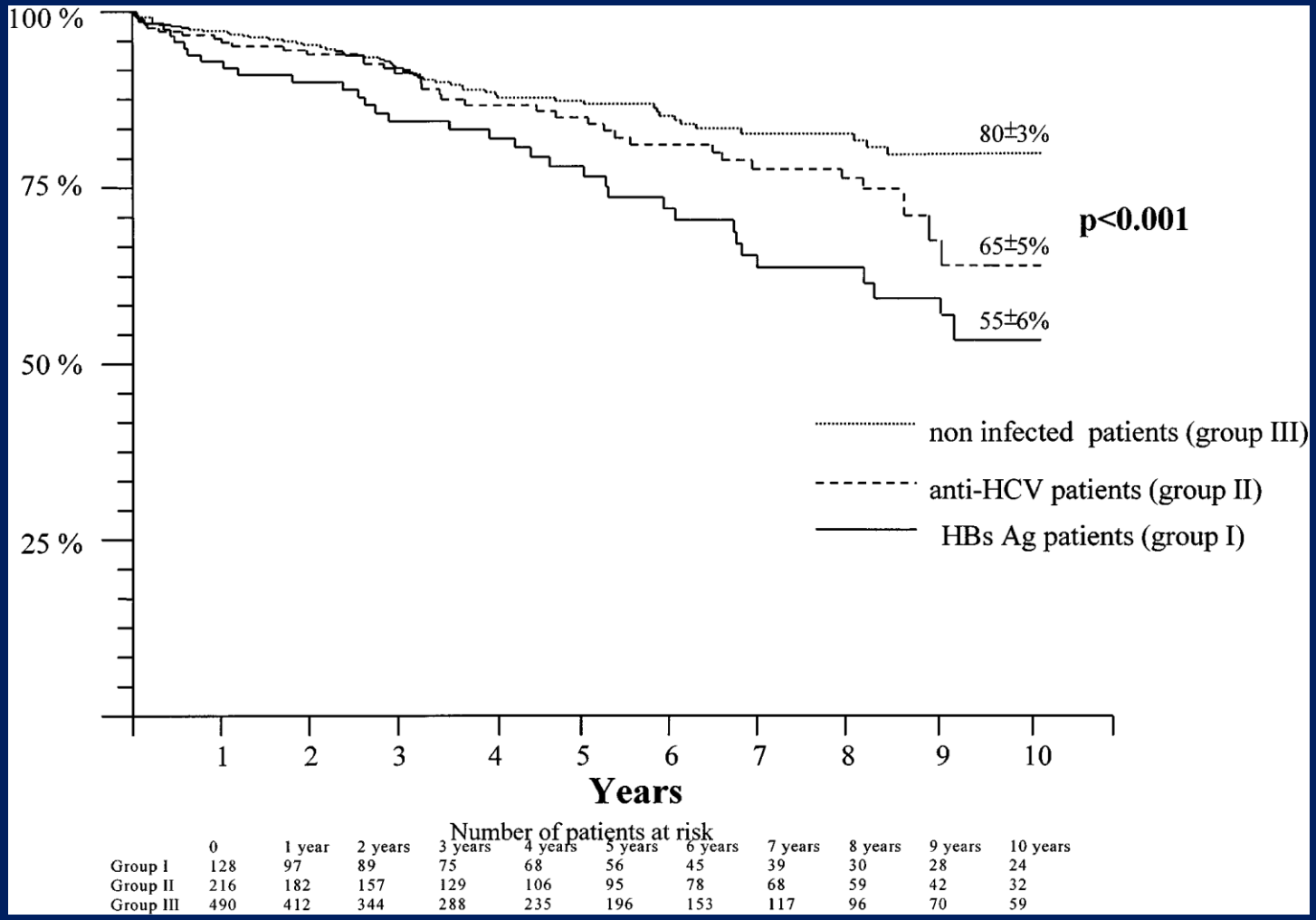
Roche B, et al. Liver Int. 2011;31(suppl 1):104-110.

Rizikové faktory HBV reaktivace

- Léky
  - Neexistuje přímé srovnání jednotlivých léků
  - anti-TNF: více zpráv o infliximabu a adalimumabu než o etanerceptu
  - Obecně: více imunosupresiv = vyšší riziko
- Trvání léčby
  - Riziko stoupá s dobou léčby
  - Popsané případy i po jednotlivé dávce
- HBV profil
  - HBsAg pozitivní >> anti-HBc pozitivní
  - HBV DNA pozitivní před imunosupresí

Impact of Hepatitis B and C Virus on Kidney Transplantation Outcome

MATHURIN ET AL., HEPATOLOGY January, 1999



Number of patients at risk

	0	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	6 years	7 years	8 years	9 years	10 years
Group I	128	97	89	75	68	56	45	39	30	28	24
Group II	216	182	157	129	106	95	78	68	59	42	32
Group III	490	412	344	288	235	196	153	117	96	70	59

Historie v IKEM

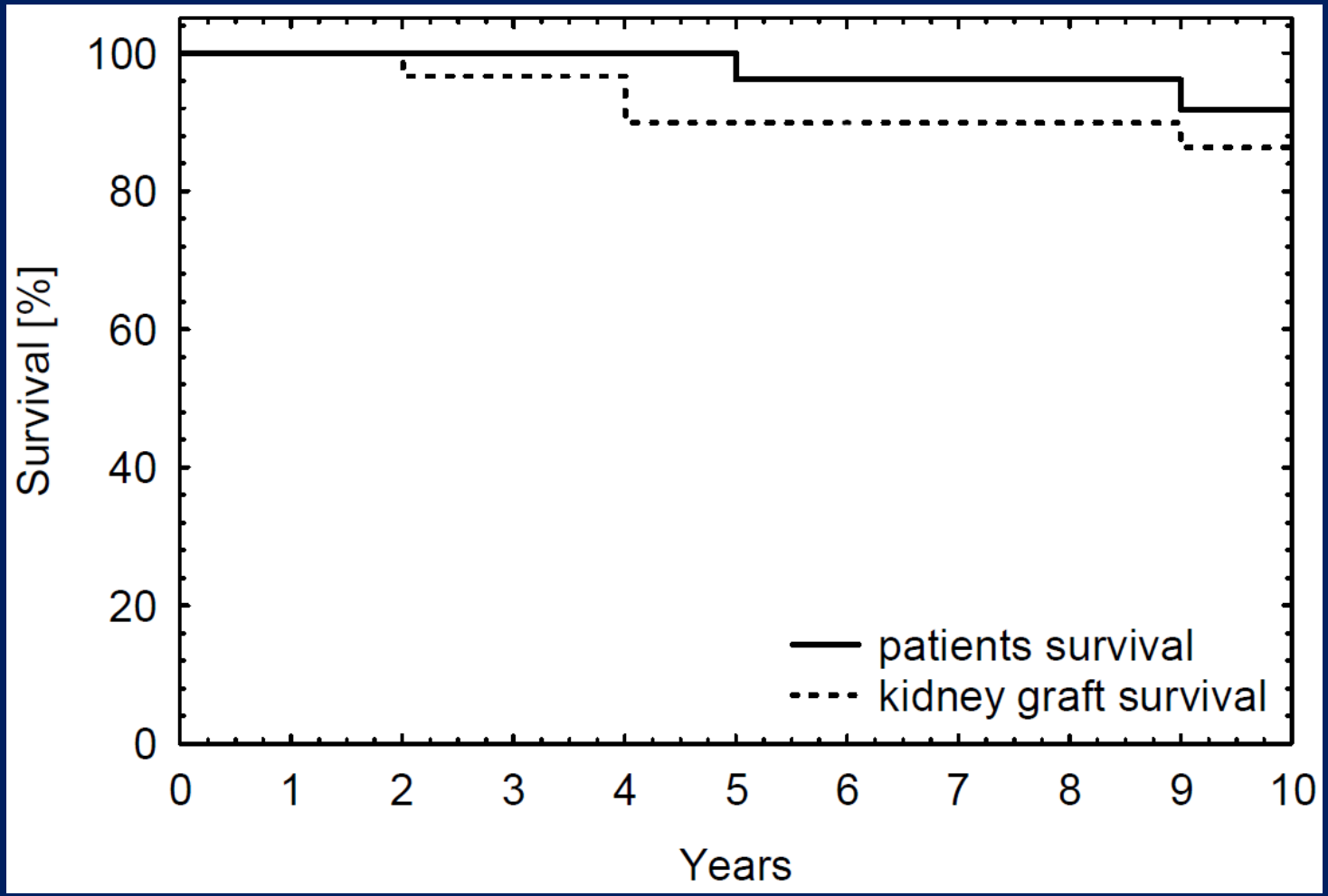
- 1995 zastavení RTx pro HBsAg pozivitivní pacienty, mortalita v předchozích 2 letech až 80% v prvním roce po RTx
- 1997 úspěšná léčba FHF při reaktivaci HBV u pacientky po RTx lamivudinem
- 1997 zahájení léčby postupně u dalších HBsAg+ pacientů po RTx

Soubor pacientů

- Celkem 30 pacientů, 22 mužů, 8 žen
- Věk průměr 47 let (31 – 75)
- 16 HBeAg pozitivní, 14 HBeAg negativní
- Vysoká virémie stanovená dobovou metodou
- Funkční štěp ledviny

Výsledky IKEM

(Šperl J, et al., J. Hepatol., 2013)



Výsledky dosud provedených studií

Table 3. Patient and graft survival of HBV-infected kidney recipients in our study compared with previous data according to Ahn *et al.* [10] or without antiviral treatment [6]. Death censored graft survival rates are given here.

	Mathurin *et al.*, 1999 [6]	Ahn *et al.*, 2007 [10]	Cosconea *et al.*, 2012 the current study
Patient survival			
5 yr	79	75	100
10 yr	55	64.4	97.6
Graft survival			
5 yr	62	61	100
10 yr	36	36.6	97.6

Mathurin *et al.* (1999) [6]: patients were not treated with analogues.
Ahn *et al.* (2009) [10]: patients were treated with lamivudine or adefovir (for lamivudine resistant patients) and, at 5 years, only 58.3% of the patients had a controlled viral replication.

Sperl el. al, 2013 J Hepatol

100

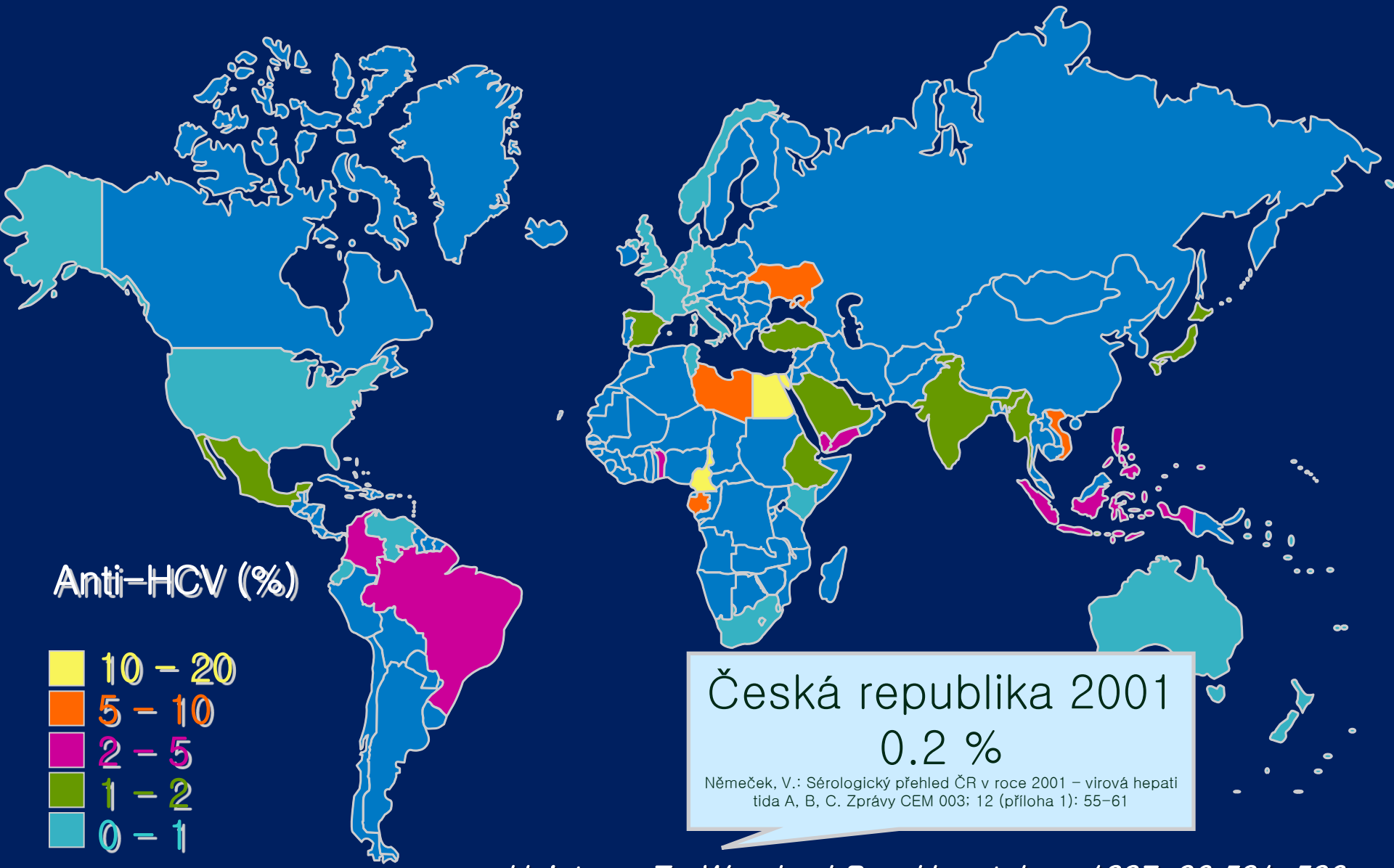
91.9

96.7

86.3

Reaktivace HCV

Celosvětová prevalence anti-HCV



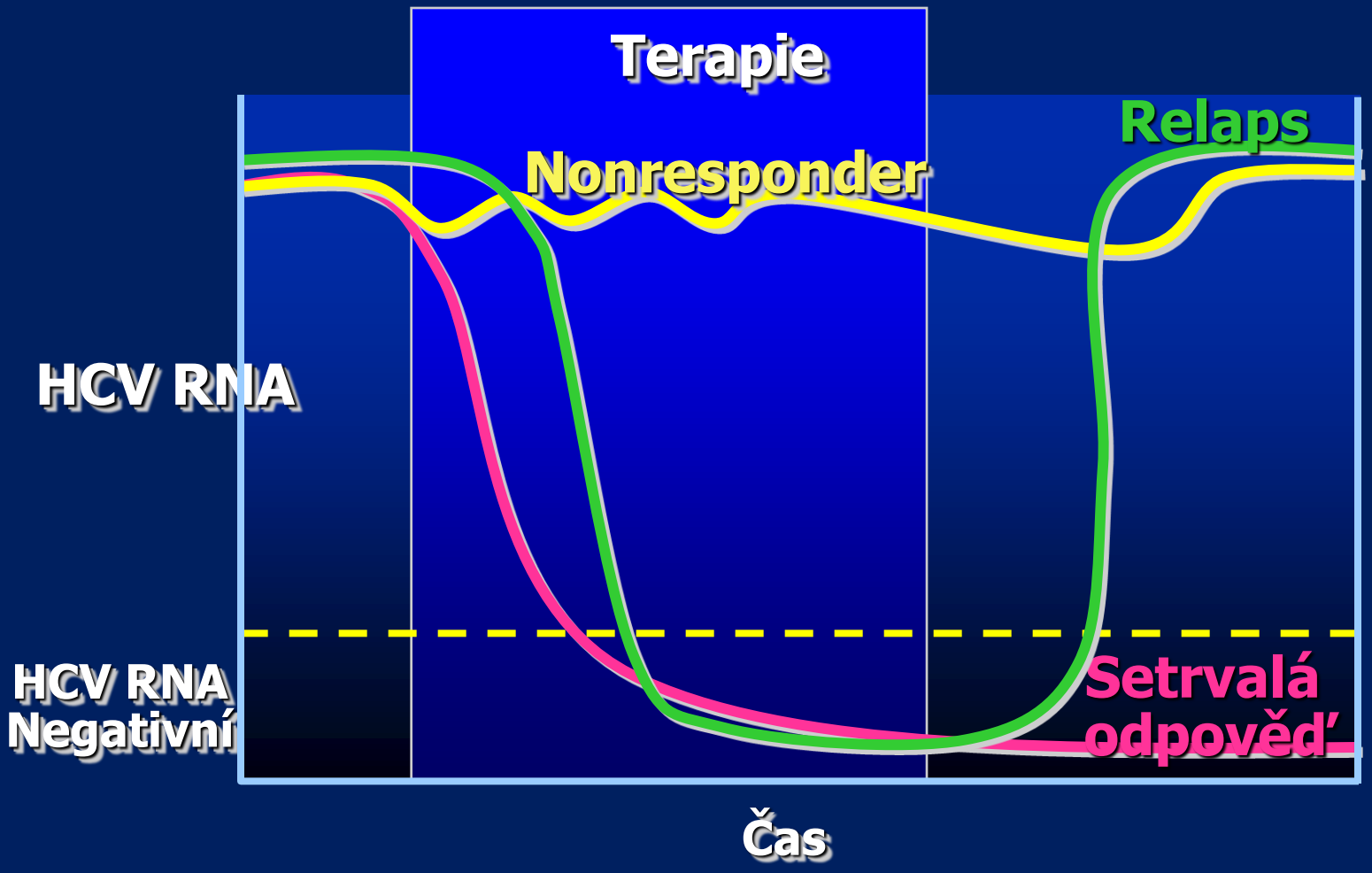
Česká republika 2001

0.2 %

Němeček, V.: Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. Zprávy CEM 003; 12 (příloha 1): 55–61

Heintges, T., Wands, J.R.: Hepatology 1997; 26:521–526

Typy odpovědi na protivirovou terapii HCV



Reaktivace HCV u pacientů podstupujících protinádorovou chemoterapii

- Prevalence HCV infekce u pacientů podstupujících CHT vyšší než v běžné populaci, na rozdíl od HBV infekce pouze kazuistická sdělení
- 1998: Zuckerman:
  - 27 HCV + pacientů: 55% pacientů s HCV mělo přechodnou elevaci ALT po ukončení CHT, nikdo nevyvinul jaterní dysfunkci

Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients

Parag Mahale[1], Dimitrios P. Kontoyiannis[1], Roy F. Chemaly[1], Ying Jiang[1], Jessica P. Hwang[2], Marta Davila[3], Harrys A. Torres[1,*]

- Retrospektivní studie (2008-2009)
- 308 pacientů HCV RNA pozitivních, 33 z nich mělo akutní exacerbaci infekce (11 %)
- Nikdo z pacientů neměl známky akutního jaterního sehání
- Akutní exacerbace definována jako
  - 3-násobný vzestup ALT oproti hodnotám před CHT
  - Vzestup HCV RNA alespoň > 1 log oproti hodnotám HCV RNA před CHT

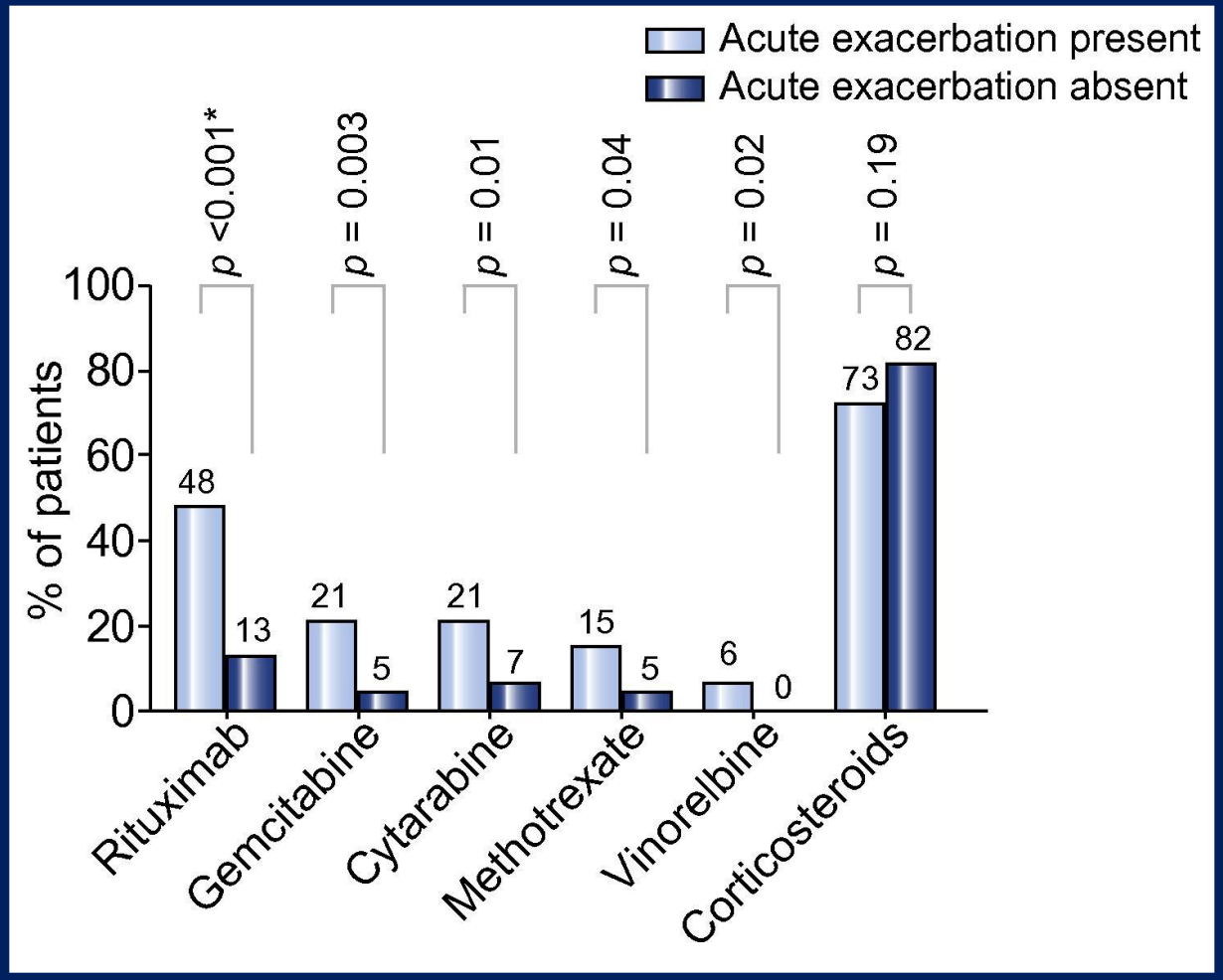
P. Magale, J Hepatol., 2012

Rizikové faktory reaktivace HCV během CHT

- Hematologická malignita
- Lymfopenie během léčby
- Užití rituximabu
- Vysoká kumulativní dávka rituximabu
- Přerušení chemoterapie z důvodu jaterní dysfunkce bylo častější u HCV + pozitivních pacientů

P. Magale, J Hepatol., 2012

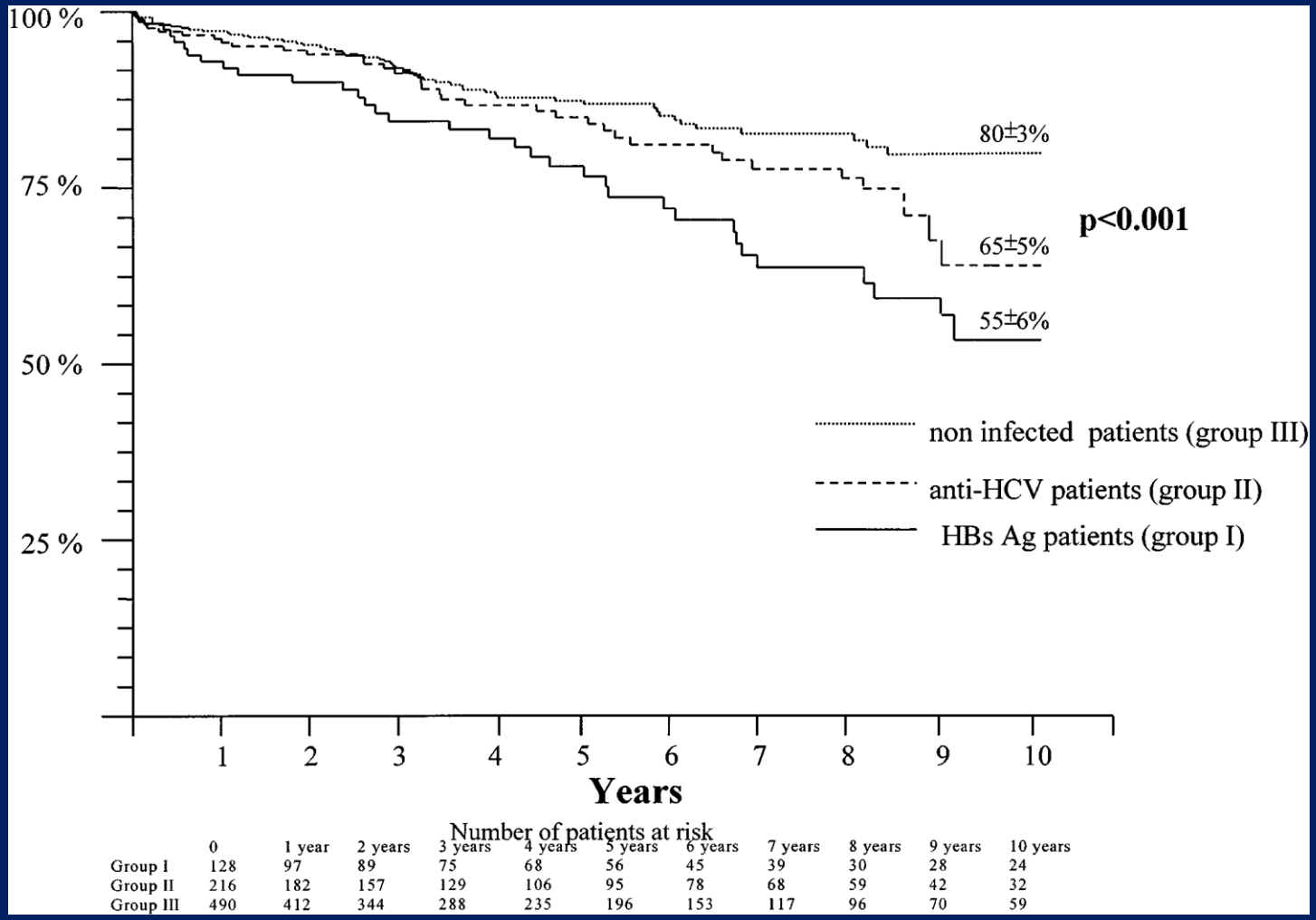
Vliv podávané chemoterapie na riziko reaktivace HCV



P. Magale, J Hepatol., 2012

Impact of Hepatitis B and C Virus on Kidney Transplantation Outcome

MATHURIN ET AL., HEPATOLOGY January, 1999



Number of patients at risk

	0	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	6 years	7 years	8 years	9 years	10 years
Group I	128	97	89	75	68	56	45	39	30	28	24
Group II	216	182	157	129	106	95	78	68	59	42	32
Group III	490	412	344	288	235	196	153	117	96	70	59

Chronická hepatitida C po transplantaci ledviny

- Zhoršuje přežití v horizontu 10 let proti pacientům bez HCV
- PegInterferon alfa nelze podávat po transplantaci ledviny pro riziko ztráty štěpu
- Léčba HCV se musí provádět v době hemodialýzy
- Léčba znamená odklad transplantace nejméně o jeden rok
- Úspěšná léčba (dosažení SVR) znamená eliminaci viru, není žádná perzistence, není riziko reaktivace

Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients

Fabrizi F, et. al.: Aliment Pharmacol Ther 2006;24 (10): 1413-1422.

Causes of IFN withdrawal in clinical trials

Authors	Pts discontinuing treatment (%)	Side-effects
Thervet E. et al.	53% (7/13)	Graft dysf. (2), thrombopenia (1), encephalopathy(1), flu-like (3)
Harihara Y. et al.	100% (3/3)	Graft dysfunction (3)
Rostaing L. et al.	50% (7/14)	Graft dysfunction (5), Flu-like symptoms (3)
Magnone M. et al.	64% (7/11)	Graft dysfunction (7)
Ozgur O. et al.	40% (2/5)	Graft dysfunction (2)
Yasumura T. et al.	0	Graft dysfunction (1)*
Hanafusa T. et al.	50% (5/10)	Graft dysfunction (4), depression (2), diabetes (1)
Durlik M. et al.	0	Graft dysfunction (2) §
Tokumoto T. et al.	33% (2/6)	Graft dysfunction (2)
Baid S. et al.	16.6% (2/12)	Graft dysfunction (2)
Tang S. et al.	0	0
Shu K.H. et al.	27% (3/11)	Graft dysfunction (1), urosepsis (2)

* The patient completed IFN therapy despite occurrence of graft dysfunction.
Four patients had graft dysfunction, it is not clear whether this required withdrawal from treatment.
It is not clear which of the patients with graft dysfunction had to withdraw from treatment.
§ One patient experienced graft dysfunction early after IFN; the second patient had rejection but completed antiviral treatment.

The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant

Rendina M, et al.: Journal of Hepatology 46 (2007) 768–774

Virological response according to HCV genotype in patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin

	Genotype 1 (n = 16)[a]	Genotype non-1 (n = 19)[b]
Pre-treatment HCV RNA, IU/mL	392,892 ± 174,963	280,188 ± 249,798
Duration of therapy, weeks	48	24
Undetectable HCV RNA,		
Week 4	15/16	19/19
Week 12	15/16	19/19
Week 24	15/16	15/15
Week 48	15/16	Not applicable
SVR	15/16	19/19

[a] 15 of the 16 HCV genotype 1 patients completed treatment; one non-responder stopped treatment at week 24.

[b] 15 of the 19 HCV genotype non-1 patients completed treatment (2 patients stopped treatment at week 20 due to transplant, 1 patient stopped at week 12 due to anaemia and 1 patient stopped at week 16 due to dermatitis). All 19 HCV genotype non-1 patients (including the 4 patients who prematurely stopped therapy being RNA negative) had undetectable HCV RNA after a 24-week untreated follow-up period.

Acute rejection of non-functional allograft in kidney transplant recipients with hepatitis C treated with peginterferon-alpha2a

Sperl J, et al.: Journal of Hepatology 49 (2008) 461–465

Patients/HCV genotype 1b (%)	16/16 (100%)
Male (%)	12 (75%)
Age (median years, range)	47 (25–64)
Duration of haemodialysis (median years, range)	14.5 (1–28)
HCV RNA (median IU/mL, IQRa)	18350 (910–469,000)
Outcome of antiviral therapy (SVR/NR/Ra)	11 (68.8%)/3 (18.8%)/2 (12.5%)
Previous renal transplant (N, %)	13 (81.3%)
Retained graft in situ (N, %; median months, range)	6 (37.5%); 14 (4–240)

Abbreviations: IQR, interquartile range; SVR, sustained virologic response; NR, non-responder; R, relapse.

Závěr

- Reaktivace HBV je a ještě desítky let bude největším problémem spojeným s HBV v západních zemích, kde je již zavedeno plošné očkování
- Reaktivace HBV postihuje malou část pacientů léčených imunosupresivy nebo cystostatiky, může mít fatální průběh
- Reaktivaci HBV lze eliminovat při správném screeningu a preemptivní léčbě
- Význam reaktivace HCV musí být dále objasněn
- Léčebné ovlivnění je obtížné díky neexistenci režimů bez interferonu α