Kdy ukončit léčbu hepatitidy B?

Petr Husa

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Infekce virem hepatitidy B (HBV) je stále celosvětově zdravotním problémem s měnící se epidemiologií v závislosti na řadě faktorů, především na vakcinační politice a migraci. Chronická infekce HBV je dynamický proces, který odráží interakce mezi virovou replikací a hostitelskou imunitní odpovědí. Ne všichni pacienti chronicky infikovaní HBV mají chronickou hepatitidu B. Ukončení léčby nukleotidovými nebo nukleosidovými analogy (NA) je závažným rozhodnutím, protože je spojeno s nebezpečím reaktivace množení viru, které se projeví vzestupem hladiny HBV DNA, aktivity ALT a zánětlivé aktivity v jaterní histologii. Nejbezpečnější je ukončit léčbu až po vymizení HBsAg, což je parametr dosažení imunitní kontroly nad infekcí HBV.

Klíčová slova: chronická hepatitida B, tenofovir, entekavir, ukončení léčby.

Current view on hepatitis B diagnosis and therapy

Hepatitis B virus (HBV) infection remains a global public health problem with changing epidemiology due to several factors predominantly vaccination policy and migration. Chronic hepatitis B is a dynamic process reflecting the interaction between HBV replication and the host immune response and not all patients with chronic HBV infection have chronic hepatitis B. Stopping of nucleotide or nucleoside analogues (NA) therapy is a serious resolution due the danger of reactivation of viral replication associated with increasing HBV DNA level, ALT activity and inflammatory activity in the liver histology. The safest stopping rule for NA therapy is HBsAg loss what is the sign of immune control of HBV infection.

Keywords: chronic hepatitis B, tenofovir, entecavir, stopping therapy.

Přirozený průběh a klinický obraz HBV infekce

Chronická infekce HBV je označení pro infekci virem hepatitidy B (HBV) trvající déle než 6 měsíců. Jde o dynamický proces, který odráží interakce mezi virovou replikací a hostitelskou imunitní odpovědí. Současná nomenklatura je založena na popisu dvou základních charakteristik chronicity – infekce versus hepatitida. Ne u všech pacientů chronicky infikovaných HBV lze prokázat chronickou hepatitidu B (1).

Strategie léčby chronické hepatitidy B

Obecně jsou možné 2 přístupy k terapii chronické hepatitidy B – léčba nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy (NA) nebo pegylovaným interferonem (PEG-IFN) alfa. K léčbě chronické infekce HBV se v současnosti v České republice a celé Evropě používají především nukleotidová analoga (tenofovir disoproxil fumarát – TDF, tenofovir alafenamid – TAF) či nukleosidový inhibitor (entekavir – ETC), a to dlouhodobě (roky) nebo i doživotně. Uvedená NA jsou velmi účinná a mají vysokou genetickou bariéru proti vzniku rezistentních mutantů viru během dlouhodobé léčby. Pacientů vhodných pro časově

limitovanou léčbu (48 týdnů) PEG-IFN alfa-2a je v současnosti mimo Asii velmi málo (1).

Pozitivní cílové body léčby nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy

Mezi obecně uznávané pozitivní cílové body léčby NA patří

- suprese hladiny HBV DNA v plazmě pod hranici detekovatelnosti (20 IU/ml) vysoce senzitivní polymerázovou řetězovou reakcí v reálném čase (RT-PCR),
- ztráta HBeAg a objevení protilátek anti-HBe (sérokverze HBeAg), nebo negativita HBeAg bez positivity anti-HBe – u původně HBeAg pozitivních pacientů,
- ztráta HBsAg a objevení protilátek anti-HBs (sérokverze HBsAg), nebo negativita HBsAg bez positivity anti-HBs.

Většina pacientů musí být léčena NA dlouhodobě, protože tato léčba nevede k eradikaci HBV, ale jen udržuje infekci pod kontrolou, a jen zřídka dojde během léčby ke ztrátě HBsAg (1).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Petr Husa, CSc., Husa.petr@fnbrno.cz

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, Jihlavská 440/22, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(1): 48–50

Článek přijat redakcí: 14. 10. 2020

Článek přijat po recenzích: 29. 10. 2020

Kdy ukončit léčbu nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy u HBeAg pozitivních osob?

Hepatologové celého světa se ve své praxi řídí především doporučeními třech prestižních organizací – Evropské asociace pro studium jater (EASL) (1), Americké asociace pro studium jaterních nemocí (AASLD) (2) a Asijsko-pacifické asociace pro studium jaterních nemocí (APASL) (3), ze kterých vycházejí národní doporučení včetně českých (4–5). Podle v současnosti platných doporučení všech uvedených organizací je klíčovým bodem ztráta HBeAg s/bez objevení protilátek anti-HBe. Rozdílné názory jsou na délku konsolidační terapie NA po dosažení tohoto základního cíle, aby se minimalizovala možnost návratu replikace HBV spojené s nárůstem HBV DNA a opětovnou pozitivitou HBeAg. Podle doporučení EASL, AASLD i APASL má trvat konsolidační terapie nejméně 12 měsíců, ale podle APASL jsou preferovány 3 roky léčby. Podle AASLD je alternativou pokračovat v léčbě až do vymizení HBsAg. Délka konsolidační terapie významně ovlivňuje frekvenci relapsů po ukončení léčby NA. Podle výsledků klinické studie negativita HBeAg a nedetekovatelná HBV DNA v plazmě přetrvávaly jen u 26 % pacientů s délkou konsolidační terapie < 12 měsíců, v případě 12–18 měsíců stoupla úspěšnost na 39 % a při > 18 měsících na 71 % (Obr. 1). Kromě délky konsolidační terapie ovlivňuje výskyt virologické rekurence i věk pacienta v době dosažení HBeAg sérokonverze. U pacientů 40letých a mladších byla pravděpodobnost návratu signifikantní virové replikace významně nižší než u nemocných starších (Obr. 2) (6).

Doporučení pro ukončení léčby NA u osob původně HBeAg pozitivních jsou následující:

- pokud má léčený pacient pokročilou jaterní fibrózu nebo již jaterní cirhózu, léčba se nemá ukončovat a nemocný by měl být léčen NA trvale,
- u pacientů s méně pokročilým jaterním procesem, u kterých došlo ke ztrátě HBeAg a objevení protilátek anti-HBe (sérokonzverze HBeAg), nebo negativitě HBeAg bez pozitivitu anti-HBe závisí rozhodnutí o ukončení léčby NA na věku pacienta:
 - pokud je pacient ve věku ≤ 40 let, je možné léčbu ukončit po 12 měsících konsolidační terapie,
 - u pacientů starších 40 let je nutno postupovat přísně individuálně, v každém případě je nutná delší doba konsolidační terapie než 12 měsíců a možnou alternativou je léčit NA až do vymizení HBsAg.

Vždy je nutné po ukončení terapie pečlivě monitorovat hladinu HBV DNA v plazmě, aktivitu alaninotransferázy (ALT), trvání negativitu HBeAg a klinický stav pacienta, aby byla závčas diagnostikována rekurence virové replikace, dokumentován významný vzestup aktivity ALT (flare) a objevení klinických známek dekompenzace jaterního onemocnění. V případě vzniku těchto virologických, biochemických či klinických projevů obnovené aktivity infekce HBV je nutné ihned znovu zahájit terapii NA (1–5).

Kdy ukončit léčbu léčby nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy u HBeAg negativních osob?

Podle doporučení AASLD mají být HBeAg negativní osoby léčeny až do vymizení HBsAg, dokud nebudou k dispozici přesvědčivé důkazy o možnosti ukončit tuto léčbu i před vymizením HBsAg. Doporučený postup EASL obsahuje možnost ukončení léčby nejméně po 3 letech

Obr. 1. Vliv délky konsolidační terapie po sérokonzverzi HBeAg/anti-HBe na frekvenci relapsů (6)

*HBeAg sérokonzverze a nedetekovatelná HBV DNA

virologické suprese HBV, pokud nejde o cirhotika. Následně pečlivé moni-

Obr. 2. Vliv věku na nutnou délku konsolidační terapie po sérokonzverzi HBeAg/anti-HBe (6)

Obr. 3. Typický průběh HBeAg-CHB po vysazení NA (6)

torování, zda nedošlo po vysazení NA k rekurenci infekce HBV, je nezbytné. Nejméně striktní je doporučení APASL. Pokud není pacient cirhotik, lze u něj ukončit léčbu NA při negativitě HBV DNA v plazmě, trvající nejméně 2 roky a zaznamenané během 3 návštěv 6 měsíců od sebe. Za podobných podmínek je možné ukončit i léčbu kompenzovaného cirhotika, ale v tomto případě je nutné pečlivé monitorování po skončení léčby.

Po ukončení léčby NA nedochází k relapsu ihned. U většiny nemocných přetrvává efekt léčby 1 až 12 měsíců. Po skončení této „klidové“ fáze následuje u významné části pacientů reaktivace infekce, charakterizována vzestupem hladiny HBV DNA v plazmě, který je následován vzestupem aktivity ALT. V některých případech dochází k velmi významnému vzestupu aktivity ALT (> 10 násobek horní hranice normy), což se označuje jako flare-up. U významné části osob je vzestup hladiny HBV DNA a aktivity jen přechodný a postupně dochází k poklesu hodnot těchto parametrů. Obecně je opětovné zahájení léčby NA nutné asi u 40 % pacientů, zbývajících 60 % může zůstat bez léčby. Asi u 10–20 % pacientů vzniká neurčité (indeterminate) stadium, s hladinou HBV DNA > 2000 IU/ml, ale aktivitou ALT, která nesplňuje kritérium pro léčbu NA. Asi 20–30 % osob dosáhne setrvalou virologickou odpověď, definovanou hladinou HBV DNA < 2000 IU/ml a normální aktivitou ALT. U některých z nich během 2–3letého sledování vymizí HBsAg (Obr. 3) (6).

Doporučení pro ukončení léčby NA u osob původně HBeAg negativních jsou následující:

- pacienti s pokročilou fibrózou nebo jaterní cirhózou je třeba léčit trvale,

- osoby s méně pokročilým jaterním onemocněním je nutné léčit do vymizení HBsAg, i když k dosažení tohoto cíle dochází jen výjimečně (několik málo procent ročně),
- přibývá informací o možnosti ukončit léčbu NA před vymizením HBsAg, ale zatím je předčasné tento postup doporučovat pro rutinní praxi (1–5).

Závěr

Ukončení léčby NA u pacienta s chronickou hepatitidou B je vždy velmi závažným rozhodnutím. Pro správné načasování okamžiku ukončení léčby je nutné mít dostatek teoretických znalostí, ale i velké zkušenosti s léčbou chronické hepatitidy B. Po 30 letech práce s těmito pacienty se domnívám, že léčba by se měla ukončovat až po vymizení HBsAg, prokázaném opakovaně v rozmezí minimálně 6–12 měsíců. Po ukončení léčby jsou nutné kontroly HBV DNA a ALT nejprve po 3 měsících, potom za půl roku a za 1 rok. Pokud negativita HBsAg trvá, a je normální aktivita ALT, je možné sledování ukončit. Tento postup neplatí u pacientů s pokročilou jaterní fibrózou nebo cirhózou. Ty je třeba léčit trvale a léčbu neukončovat ani při vymizení HBsAg.

LITERATURA

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
2. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Datum vydání: listopad 2015. Dostupné na: https://www.aasld.org/sites/default/files/2019-06/Terrault_et_al-2016-Hepatology.pdf.
3. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016; 10: 1–98.
4. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Fraňková S, Plíšek S, Kümpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B. Gastroent Hepatol 2017; 71(5): 419–437.
5. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Fraňková S, Plíšek S, Kümpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B. Datum vydání doporučení: září 2017. Klin mikrobiol inf lek 2017; 23(4): 148–164.
6. Brown SR. Hepatitis now: defining optimal treatment duration in HBV. Clinical Care Options. Dostupné na: <https://www.clinicaloptions.com/hepatitis/programs/hepatitis-now2019/optimal-hbv-treatment-duration/slides-2>