

Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B

Doporučený postup České hepatologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně a Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J.E. Purkyně

P. Husa¹, S. Plíšek², J. Šperl³, P. Urbánek⁴ (koordinátoři), J. Galský⁵, P. Hůlek⁶, P. Kümpel⁷, V. Němeček⁸, M. Volfová⁹ (abecedně)

¹ Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

² Infekční klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Václav Dostál

³ Klinika hepatogastroenterologie IKEM Praha, přednosta doc. MUDr. Julius Špičák, CSc.

⁴ Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚVN Praha, přednosta doc. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

⁵ Infekční oddělení nemocnice Mělník, přednosta prim. MUDr. Jan Galský, Ph.D.

⁶ II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

⁷ Infekční oddělení Slezské nemocnice Opava, přednosta prim. MUDr. Petr Kümpel

⁸ Národní referenční laboratoř pro virové hepatitidy Státního zdravotního ústavu v Praze, ředitel MUDr. Jaroslav Volf, Ph.D.

⁹ Hepato-gastroenterologie HK s r.o., Hradec Králové

Tento doporučený postup byl schválen výbory Česká hepatologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně a Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J.E. Purkyně a byl současně zaslán k publikaci i v časopise Klinická mikrobiologie a infekční lékařství v září roku 2007.

Souhrn: Chronická hepatitida B je v celosvětovém měřítku jedním z nejčastějších infekčních onemocnění. V České republice je prevalence 0,56 %. Antivirová léčba chronické hepatitidy B prokazatelně zvyšuje kvalitu života a při splnění indikačních kritérií a standardních terapeutických postupů je jednoznačně levnější než léčba komplikací pokročilé jaterní cirhózy či hepatocelulárního karcinomu. Pro léčbu chronické hepatitidy B byly v České republice v době vydání tohoto doporučení kategorizovány 4 léky – pegylovaný interferon (IFN) α -2a, konvenční IFN α , lamivudin (LAM) a adefovir dipivoxil (ADV). V řadě jiných vyspělých států světa byly pro léčbu schváleny i entecavir (ETV) a telbivudin (LdT). Nejúčinnější dostupnou léčbu představuje v současnosti pegylovaný IFN α -2a, proto by měl být lékem první volby pro iniciační terapii chronické hepatitidy B, HBeAg pozitivní i negativní formy, pokud nejsou přítomny kontraindikace léčby IFN α . Použít lze i konvenční (standardní, klasický) IFN α , který je ale podle výsledků klinických studií méně účinný než pegylovaný IFN α -2a. Hlavní předností interferonů oproti ostatním komerčně dostupným lékům je relativně kratší a jasně definovaná doba léčby, velká pravděpodobnost setrvalosti dosaženého útlumu virové replikace a sérokonverze HBeAg/anti-HBe (u HBeAg pozitivní formy onemocnění) a absence vzniku mutant HBV rezistentních na IFN během léčby. Pokud je IFN α (pegylovaný i konvenční) kontraindikovaný, neúčinný nebo špatně tolerovaný, je na místě podání ADV, ETV, LAM nebo LdT. Léčba LAM a LdT je často provázena vznikem mutant HBV, které jsou na lamivudin nebo LdT rezistentní, proto není preferována.

Klíčová slova: chronická hepatitida B – pegylovaný interferon (IFN) α -2a – interferon (IFN) α – lamivudin – adefovir dipivoxil – entecavir – telbivudin

1. Proč léčit chronickou infekci virem hepatitidy B?

Podle kvalifikovaných odhadů je celosvětově chronicky infikováno virem hepatitidy B (HBV) asi 350 milionů lidí. Česká republika patří mezi státy s nízkou prevalencí infekce HBV. Podle posledních sérologických přehledů z roku 2001 je 0,56 % našich občanů

chronicky infikováno HBV. Ročně je hlášeno 300–500 případů akutních virových hepatitid B. Do chronického stadia přejde méně než 5 % akutních hepatitid B u dospělých imunokompetentních pacientů. Imunokompromitovaní nemocní (pacienti v chronickém hemodialyzačním programu, pacienti podstupující protinádorovou

či imunosupresivní léčbu, koinfikovaní virem lidského imunodeficitu – HIV) mají sníženou schopnost rozeznat a/nebo eliminovat infekci HBV, a proto u nich přechází infekce HBV do chronicity ve více než 50 %. Pravděpodobnost chronicity u novorozenců infikovaných HBV vertikálně od matky je vyšší než 90 %, při infikování dětí

Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B

Chronic hepatitis B is one of the world's most common infectious diseases. In the Czech Republic it has a prevalence of 0.56%. Antiviral therapy for chronic hepatitis B demonstrably increases quality of life and where indication criteria are met and standard therapeutic procedures are followed, it is clearly cheaper than treatment for the complications of advanced cirrhosis of the liver or hepatocellular carcinoma. At the time of issuing of this recommendation, 4 medicines were classified for the treatment of chronic hepatitis B in the Czech Republic – pegylated interferon (IFN) α -2a, conventional IFN α , lamivudine (LAM) and adefovir dipivoxil (ADV). In a number of other developed states, entecavir (ETV) and telbivudine (LdT) have also been approved for treatment. The most effective treatment available at present is pegylated IFN α -2a, which should be the medication of first choice for initial treatment of hepatitis B, HBeAg positive and negative forms, provided that there are no contraindications for IFN α treatment. Conventional (standard, classical) IFN α can also be used, though clinical studies have shown it to be less effective than pegylated IFN α -2a. The main advantage of interferon compared to other commercially available medications is its relatively shorter and more clearly defined treatment period, the high probability of permanent suppression of virus replication and sero-conversion of HBeAg/anti-HBe (in HBeAg positive forms of the illness) and the non-creation of mutant strains of HBV resistant to IFN in the course of treatment. If there are contraindications for IFN α (pegylated or conventional) or it is ineffective or poorly tolerated, ADV, ETV, LAM or LdT can be used. LAM and LdT treatments are often accompanied by the appearance of mutant strains of HBV, that are resistant to lamivudine or LdT and therefore they are not preferred.

Key words: chronic hepatitis B – pegylated interferon (IFN) α -2a – interferon (IFN) α – lamivudine – adefovir dipivoxil – entecavir – telbivudine

mladších 5 let je pravděpodobnost vzniku chronické infekce HBV 25–50 %. Infekce novorozenců a malých dětí jsou v současné době v České republice naprosto výjimečné díky screeningu všech těhotných žen na přítomnost HBsAg a následné pasivní a aktivní imunizaci novorozenců HBsAg pozitivních matek. Navíc od roku 2001 je v naší republice prováděna plošná vakcinace dětí od 13. týdne věku a 12letých proti HBV.

Infekce HBV může vyvolat závažná, život ohrožující poškození jater – fulminantní hepatitidu, jaterní cirhózu a prokázáný je i příčinný vztah mezi HBV infekcí a hepatocelulárním karcinomem (HCC) – primární rakovinou jater. Jaterní cirhóza vyvolaná infekcí HBV patří mezi obecně uznávané indikace transplantace jater. Dostupné terapeutické možnosti mají jak krátkodobý, tak dlouhodobý přínos. Léčba jednoznačně zvyšuje kvalitu života a je „cost effective“, tj. při splnění indikačních kritérií a při použití standardních postupů je terapie levnější, než léčba komplikací pokročilé jaterní cirhózy.

2. Přirozený průběh a klinický obraz HBV infekce

Infekce HBV je spojena s velmi heterogenním spektrem jaterních onemocnění:

1. **Akutní hepatitida B** – většinou benigní onemocnění končící ve většině případů spontánním uzdravením, v 0,1–1 % případů probíhá onemocnění fulminantně s vysokou mortalitou.

2. **Chronická hepatitida B** – infekce trvající déle než 6 měsíců. Jde o nesourodou skupinu nemocných, kterou lze rozdělit z hlediska přirozeného vývoje chronické HBV (resp. přítomnosti ko-infekce jiným hepatotropním virem) infekce na následující podskupiny:

A. Fáze přirozeného vývoje chronické HBV infekce:

a) Chronická hepatitida B ve fázi replikační, HBeAg pozitivní forma.

Jedná se o HBsAg i HBeAg pozitivní pacienty s vysokou viremíí (HBV DNA v séru > 20 000 IU/ml, což odpovídá přibližně 10^5 kopií/ml dle staršího způsobu vyjadřování viremíe), aktivita ALT je obvykle zvýšena, může být i normální. V jaterní biopsii jsou prokazatelné středně nebo vysoce závažné zánětlivě-nekrotické změny. Jedná se o infekci tzv. „wild“ typem HBV, tj. nemutovaným virem.

b) Chronická hepatitida B ve fázi replikační, HBeAg negativní forma.

HBsAg pozitivní, ale HBeAg negativní pacienti s relativně vysokou viremíí (HBV DNA v séru je většinou mezi 2 000–20 000 IU/ml, což odpovídá 10^4 – 10^5 kopií/ml), menší část nemoc-

ných má HBV DNA v séru vyšší než 20 000 IU/ml (10^5 kopií/ml). Aktivita ALT je obvykle alespoň intermitentně zvýšena, může však být i trvale normální. V jaterní biopsii jsou prokazatelné středně nebo vysoce závažné zánětlivě-nekrotické změny. Negativita HBeAg je podmíněna mutací v tzv. pre-core nebo v basal core promotor (BCP) oblasti genomu viru.

c) **Chronická hepatitida B ve fázi nízké replikace, tzv. inaktivní nosiči HBsAg.** HBsAg pozitivní a HBeAg negativní, pacienti s normálním ALT a nízkou viremíí. HBV DNA bývá < 2 000 IU/ml (10^4 kopií/ml). V jaterní biopsii nelze prokázat významné zánětlivé změny.

d) **Stav po hepatitidě B, tzv. fáze HBsAg negativity.** HBsAg je negativní, prodělanou HBV infekci lze identifikovat jen na podkladě anamnestických protilátek (pozitivita celkových anti-HBc protilátek). Peristence HBV v organismu i po dosažení HBsAg negativity je trvalá, u některých HBsAg negativních jedinců s izolovanou pozitivitou anti-HBc lze prokázat nízkou úroveň viremíe (HBV DNA v rozmezí 2–20 IU/ml, tedy 10^1 – 10^2 kopií/ml), u jiných nelze HBV DNA v séru prokázat ani nejcitlivější polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) v reálném čase. I u nich však lze většinou prokázat

Tab. 1. Typické sérologické a molekulárně genetické nálezy jednotlivých stadií přirozeného vývoje infekce HBV.

	HBsAg	anti-HBs	HBeAg	anti-HBe	IgG anti-HBc	IgM anti-HBc	HBV DNA
akutní VH B	+	–	+	–	+	+	+
chronická VH B ve fázi replikační – HBeAg pozitivní	+	–	+	–	+	+/-	+
chronická VH B ve fázi replikační – HBeAg negativní	+	–	–	+/-	+	+/-	+
chronická VH B – inaktivní nosičství	+	–	–	+	+	–	–
postinfekční protilátky	–	+	–	+	+	–	–
postvaccinační protilátky	–	+	–	–	–	–	–

VH B – virová hepatitida B

nízkou koncentraci HBV DNA v jaterní tkáni.

B. Koinfekce HBV s dalšími viry:

a) **koinfekce s virem hepatitidy D (HDV):** hladina HBV DNA v séru je u těchto nemocných většinou < 2 000 IU/ml (10³ kopií/ml). Výskyt infekce HDV je v podmínkách České republiky raritní.

b) **koinfekce s virem hepatitidy C (HCV):** replikace HCV v naprosté většině případů utlumí replikaci HBV, proto je většinou vysoká hladina HCV RNA a nízká (až neprokazatelná) HBV DNA v séru.

c) **koinfekce s virem lidského imuno-deficitu (HIV):** Tito nemocní mají většinou vysokou hladinu HBV DNA v séru, nižší pravděpodobnost dosažení spontánní sérokonverze HBeAg/anti-HBe, závažnější histologický jaterní nálezy a zvýšenou mortalitu na jaterní choroby. U koinfekce HIV/HBV se častěji vyskytují případy s negativitou HBsAg v séru, ale pozitivitou celkových protilátek anti-HBc, vysokou hladinou HBV DNA v séru a významnými histologickými změnami v játrech. Proto je velmi důležité u všech HIV-pozitivních osob testovat nejen přítomnost HBsAg v séru, ale i celkových protilátek anti-HBc, a v případě průkazu těchto protilátek stanovit HBV DNA v séru. V literatuře jsou popsána závažná vzplanutí chronické infekce HBV u HIV pozitivních pacientů s původně nízkou hladinou CD4 lymfocytů po zlepšení stavu imunitního systému

v důsledku vysoce účinné antiretrovirové terapie (HAART).

Poznámky k přirozenému vývoji chronické infekce HBV

Fáze imunitolerance HBV: pacienti s chronickou hepatitidou B ve fázi replikační – skupiny (a) a (b) ve výše uvedeném dělení – mohou mít i při vysoké viremii normální aktivitu ALT v séru díky imunitoleranci viru. Přechodná fáze imunitolerance, trvající i roky, bývá v počáteční fázi vývoje chronické hepatitidy B. Trvalá imunitolerance je typická pro nemocné, infikované vertikálně od matky. Mechanismus poškození jater virem hepatitidy B je imunitně zprostředkovaný, replikace HBV sama nevede k destrukci hepatocytu. HBsAg pozitivní pacienti s imunitolerancí HBV a inaktivní nosiče lze odlišit pouze kvantitativním vyšetřením viremie. Fáze imunitolerance trvá nejčastěji 15–25 let

HBeAg negativní forma chronické hepatitidy B: tato forma chronické hepatitidy B je častá ve Středomoří a v Asii. V České republice není její výskyt přesně zmapován, ale vzhledem k relativnímu stárnutí populace osob chronicky infikovaných HBV její výskyt stále narůstá. V důsledku mutace v precore nebo BCP oblasti genomu HBV se netvoří HBeAg, přestože virus se aktivně replikuje. Většina nemocných s HBeAg negativní formou chronické hepatitidy má nižší viremii, než je tomu u HBeAg pozitivních nemocných, což ale neznamená, že jde o méně

závažnou infekci. Naopak jde většinou o nemocné infikované HBV významně delší dobu než v případě HBeAg positivity, proto více ohrožené jaterní cirhózou a HCC. Pro HBeAg negativní chronickou hepatitidu B je typické kolísání aktivity ALT.

„Okultní“ HBV infekce: pacienti jsou HBsAg negativní s prokazatelnou přítomností HBV DNA v játrech nebo i v séru. Obvykle jsou identifikováni díky jinak nevysvětlitelnému zvýšení aktivity ALT nebo nálezu HBV DNA u osob s pozitivitou celkových protilátek anti-HBc jako jediným markérem infekce HBV nebo u osob s kombinací pozitivních celkových protilátek anti-HBc a nízké pozitivních protilátek anti-HBs. Příčiny vzniku okultní HBV infekce nejsou známy, ale uvažuje o vlivu imunitní odpovědi hostitele nebo interferenci s jiným agens (např. HCV, HIV) a příčinou může být i několik současných mutací v genomu HBV, které činí HBsAg sérologicky neprokazatelným.

3. Diagnostika infekce HBV

Přehled sérologických a molekulárně genetických nálezů u infekce HBV a jejich význam je uveden v tab. 1. Uvedené nálezy představují nejčastější a nejjednodušší možné varianty. V případech různých mutací virového genomu se mohou sérologické nálezy významně lišit. Při nejasnostech je proto vhodné konzultovat specializované pracoviště. Jako klinicky významná úroveň replikace HBV se uvádí hladina > 20 000 IU/ml (10⁵ kopií/ml) u HBeAg pozitivní

chronické hepatitidy B. U HBeAg negativní chronické hepatitidy B se jako významná bere většinou hladina HBV DNA v séru vyšší než 2 000 IU/ml (10^4 kopií/ml), s přihlédnutím k aktivitě ALT, histologickému nálezu, věku a přítomnosti rizikových faktorů HCC.

K průkazu HBV DNA v séru se používá především PCR. V současnosti se většinou používá vysoce senzitivní PCR v reálném čase. Výsledky získané touto metodou jsou udávány v mezinárodních jednotkách (International Units) na mililitr (IU/ml). Je nezbytně nutné kvantifikovat množství viru v séru validovanými testy s citlivostí alespoň v řádu stovek IU/ml. Hladinu HBV DNA vyjádřenou v IU/ml lze orientačně přepočítat na kopie na mililitr pomocí vzorce: $\text{HBV DNA (IU/ml)} \times 5 = \text{HBV DNA (kopie/ml)}$.

Kvantitativní stanovení HBV DNA v séru je nutné provést:

a) vždy před zahájením antivirové terapie – léčíme jen osoby s významnou viremii (HBV DNA v séru > 20 000 IU/ml (10^5 kopií/ml), u HBeAg negativní chronické hepatitidy B se jako významná bere hladina HBV DNA v séru > 2 000 IU (10^4 kopií/ml), s přihlédnutím k aktivitě ALT, histologickému nálezu, věku a přítomnosti rizikových faktorů HCC;

b) v průběhu protiviroidní léčby v 3–6měsíčních intervalech k monitorování účinku léčby a k podchycení vzniku rezistentních mutant viru;

c) v době skončení protiviroidní léčby a po 3, 6 a 12 měsících po skončení této léčby k posouzení úspěšnosti protiviroidní léčby a odhalení možného návratu aktivní virové replikace.

4. Antivirová terapie chronické infekce virem hepatitidy B

Před zahájením antivirové léčby infekce HBV musí být splněna následující kritéria:

- přítomnost chronické infekce HBV, tedy doba trvání infekce > 6 měsíců;
- přítomnost významné virové replikace (u HBeAg pozitivní formy

HBV DNA v séru > 20 000 IU/ml, u HBeAg negativní formy hladina HBV DNA v séru > 2 000 IU);

c) biochemická či morfologická aktivita nebo progredující fibróza jater.

Pro všechny dostupné léčebné možnosti platí, že vyšší naději na terapeutický úspěch mají osoby s vyšší počáteční aktivitou sérových aminotransferáz. Pacienti s vysokou viremii a normální či minimálně zvýšenou aktivitou ALT mají malou naději na úspěch v časově omezené léčbě. Tito pacienti by měli být léčeni jen při histologicky prokazatelné progredující fibróze jater nebo při výskytu extrahepatální komplikace HBV infekce (polyarteriitida nodosa či glomerulonefritida spojená s infekcí HBV).

Pro léčbu chronické infekce HBV lze použít následující léky:

- pegylovaný interferon (PEG-IFN) α -2a,
- interferon (IFN) α , tzv. konvenční, klasický nebo standardní,
- lamivudin (LAM),
- adefovir dipivoxil (ADV),
- entecavir (ETV),
- telbivudin (LdT).

Pegylovaný IFN α -2a se podává v dávce 180 μ g 1krát týdně podkožně. Doba léčby je 48 týdnů u pacientů HBeAg pozitivních i negativních. Je nejúčinnějším lékem ve smyslu dosahování sérokonverzí HBeAg/anti-HBe či setrvalých virologických odpovědí (u HBeAg negativní formy).

Doporučená dávka **konvenčního IFN α** je 5–10 milionů mezinárodních jednotek (IU) 3krát týdně subkutánně po dobu 4–6 měsíců, nebo denně po dobu 4 měsíců u HBeAg pozitivních nemocných. U infekce HBeAg-minus mutantním virem je doporučována delší doba léčby, zpravidla 12 měsíců.

Při léčbě **lamivudinem** u dospělých, s kreatininovou clearance > 50 ml/min, se denně podává 100 mg přípravku v 1 dávce. Doba podávání LAM nebyla zatím jednoznačně stanovena. Většinou se udává, že by měla u infekce vi-

rem, který tvoří HBeAg, trvat do sérokonverze HBeAg/anti-HBe, ale nejméně 1 rok. Pro snížení nebezpečí obnovení virové replikace po skončení léčby je vhodné podávat LAM ještě minimálně 6 měsíců po dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe. U infekce HBeAg-minus mutantním virem se obecně doporučuje léčba dlouhodobá, ve většině případů trvalá. Cílový bod léčby, kterým je u HBeAg pozitivních pacientů sérokonverze HBeAg/anti-HBe, není při léčbě HBeAg negativních nemocných jasně stanoven. Může jím být až sérokonverze HBsAg/anti-HBs, ke které však dochází během léčby zřídka. Po vysazení antivirové léčby dochází často k relapsu onemocnění, i když v době léčby není HBV DNA v séru opakovaně prokázána ani vysoce senzitivní metodou PCR v reálném čase. Léčba LAM je často provázána vznikem mutant HBV, které jsou na lamivudin částečně nebo úplně rezistentní. Frekvence výskytu těchto rezistentních mutant HBV s délkou léčby narůstá (23 % po 1 roce léčby, 46 % po 2 letech, 55 % po 3 letech, 71 % po 4 letech a 65 % po 5 letech léčby).

Doporučená dávka **adefoviru dipivoxilu** je 10 mg denně. Tento lék je v České republice kategorizován pouze pro léčbu nemocných, u kterých se vyvinula v průběhu léčby mutanta viru rezistentní na LAM. Obecně je však doporučován i pro léčbu dosud neléčených (naivních) pacientů HBeAg pozitivních i negativních. Pro délku léčby ADV platí stejná doporučení jako pro léčbu LAM. Předností ADV je účinnost i u LAM rezistentních mutací a pozdější vznik a nižší frekvence výskytu ADV rezistentních mutací při dlouhodobé léčbě, než je tomu u lamivudinu.

Entecavir je dle výsledků klinických studií in vitro účinnější než LAM nebo ADV a je účinný i na mutanty viru rezistentní na lamivudin, i když méně než na divoký (wild) typ viru. Podává se 1krát denně perorálně v dávce 0,5 mg pacientům dosud neléčeným lamivu-

dinem a v dávce 1 mg denně při infekci mutantou HBV rezistentní na LAM.

Telbivudin je podle výsledků klinických studií účinnější než LAM v potlačení virové replikace. Denní dávka LdT je 600 mg per os. Do 2 let léčby vznikají mutanty rezistentní na LdT zhruba u 25 % léčených. Mutanty HBV rezistentní na LdT jsou zkříženě rezistentní i na LAM.

Entecavir ani telbivudin nebyly v době vydání tohoto Doporučeného postupu v České republice kategorizovány pro léčbu chronické infekce HBV.

Další účinné léky na léčbu chronické infekce HBV (dosud neschválené pro léčbu chronické infekce HBV v České republice):

1. emtricitabin (FTC),
2. tenofovir (TDF),
3. clevudin (LFMAU).

Emtricitabin je strukturálně podobný LAM, proto je léčba prováděna vznikem stejných rezistentních mutant HBV, jako je tomu u LAM. V klinické studii byl podáván v denní dávce 200 mg.

Tenofovir je nukleotidový analog strukturálně podobný ADV. Protože je méně nefrotoxický než ADV, je možné jej bezpečně podávat v mnohem vyšší dávce než ADV (300 mg vs 10 mg denně). V této dávce vede k významně vyšší redukci sérové HBV DNA než ADV. Kombinovaný preparát **Truvada**, který obsahuje FTC a TDF, se používá pro léčbu infekce HIV a je účinný i při chronické infekci HBV. **Clevudin** je pro léčbu chronické infekce HBV schválen zatím jen v Jižní Koreji. Denní dávka je 30 mg.

5. Kontraindikace léčby chronické infekce virem hepatitidy B

- *nepřítomnost významné virové replikace* (absolutní kontraindikace)
- *nepřítomnost biochemické či morfologické aktivity či progredující fibrózy* (relativní kontraindikace)
- *kontraindikace léčby interferonem α* (konvenčním i pegylovaným):
 - dekompenzovaná jaterní cirhóza Child-Pugh B nebo C – nekontro-

Tab. 2. Redukce dávky lamivudinu při renální nedostatečnosti.

clearance kreatininu ml/min	první dávka perorálního roztoku lamivudinu 1 ml roztoku = 5 mg lamivudinu	udržovací dávka 1krát denně
30–49	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15–29	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5–14	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Tab. 3. Prodlužování intervalu mezi jednotlivými dávkami adefoviru dipivoxilu při renální nedostatečnosti.

clearance kreatininu ml/min	10 mg adefoviru dipivoxilu se podává
20–49	1krát za 48 hodin
10–19	1krát za 72 hodin
u hemodialyzovaných	1krát za 7 dní, po hemodialýze

lované neurologické a psychiatrické onemocnění

- klinicky významná periferní neutropenie ($< 1,2 \times 10^9/l$)
- trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/l$)
- autoimunitní onemocnění (relativní kontraindikace)
- aktivní toxikomanie, alkoholismus
- gravidita a laktace
- dekompenzovaný nebo nestabilní diabetes mellitus
- závažná kardiovaskulární onemocnění (infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, klinicky závažné arytmie, těžká hypertenze, chlopenní vady)
- orgánové transplantace s výjimkou jater
- věk nad 70 let (relativní kontraindikace – závisí na celkovém stavu a motivaci pacienta)

- *kontraindikace léčby lamivudinem*: léčba LAM prakticky nemá kontraindikace. Při jeho podání pacientům s renální insuficiencí (kreatininová clearance < 50 ml/min) je třeba redukovat dávky podle tab. 2. Objevují se i práce vyhodnocující jeho podávání v graviditě, které nezaznamenaly žádný teratogenní efekt, naopak došlo k poklesu vertikálního přenosu HBV na plod. Tento postup však nelze zatím jednoznačně považovat za standardní.

- *kontraindikace léčby adefovirem dipivoxilem*: rovněž léčba ADV nemá známé kontraindikace. Při jeho podání pacientům s renální insuficiencí (kreatininová clearance < 50 ml/min) je třeba prodlužovat intervaly mezi jednotlivými dávkami podle tab. 3.
- *kontraindikace entecaviru*: léčba ETV prakticky nemá kontraindikace. Při jeho podání pacientům s renální insuficiencí (kreatininová clearance < 50 ml/min) je třeba redukovat dávky podle tab. 4.
- *kontraindikace telbivudinu*: rovněž léčba LdT nemá známé kontraindikace. Při jeho podání pacientům s renální insuficiencí (kreatininová clearance < 50 ml/min) je třeba prodlužovat intervaly mezi jednotlivými dávkami podle tab. 5.

6. Cíle a strategie léčby chronické infekce virem hepatitidy B

Primárním cílem léčby je redukce hladiny HBV DNA, tj. vymizení či výrazné potlačení virové replikace a její udržení na minimální možné úrovni co nejdelší dobu, nejlépe trvale. Dosažení tohoto cíle je spojeno s histologickým zlepšením, poklesem až normalizací aktivity ALT, snížením rizika rozvoje hepatocelulárního karcinomu.

V současné době lze v léčbě chronické hepatitidy B rozlišit 2 základní

Tab. 4. Redukce dávky entecaviru při renální nedostatečnosti.

clearance kreatininu ml/min	dosud neléčený lamivudinem	rezistentní na LAM
30–49	0,25 mg denně nebo 0,5 mg 1krát za 48 hod	0,5 mg denně nebo 1 mg 1krát za 48 hod
10–29	0,15 denně nebo 0,5 mg 1krát za 72 hod	0,30 mg denně nebo 1 mg 1krát za 72 hod
< 10 nebo u hemodialyzovaných nebo při peritoneální dialýze	0,05 mg denně nebo 0,5 mg 1krát za 7 dní po hemodialýze	0,1 mg denně nebo 1 mg 1krát za 7 dní po hemodialýze

Tab. 5. Prodlužování intervalu mezi jednotlivými dávkami telbivudinu při renální nedostatečnosti.

clearance kreatininu ml/min	600 mg telbivudinu dipivoxilu se podává
30–49	1krát za 48 hod
< 30	1krát za 72 hod
u hemodialyzovaných	1krát za 96 hod, po hemodialýze

postupy léčby. V první řadě se jedná o **časově omezenou léčbu**. U HBeAg pozitivní formy chronické hepatitidy je cílem dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe a snížení viremie pod hranici detekovatelnosti metodou PCR, které trvají i po ukončení léčby. U HBeAg negativní formy chronické hepatitidy B je cílem časově omezené léčby snížení viremie pod hranici detekovatelnosti metodou PCR, které trvá i po skončení léčby tzv. setrvalá virologická odezva. Lékem volby pro časově omezenou léčbu je PEG-IFN α -2a. Použít lze i konvenční (standardní, klasický) IFN α , který je ale podle výsledků klinických studií méně účinný než PEG-IFN α -2a.

Nepodaří-li se časově omezenou léčbou dosáhnout sérokonverze HBeAg/anti-HBe nebo setrvalé virologické odezvy u HBeAg negativní formy, nebo jsou-li kontraindikace léčby interferonem α , jsou pacienti s aktivní chronickou hepatitidou či progredující jaterní fibrózou indikováni k **dlouhodobé časově neomezené léčbě**, jejímž cílem je dlouhodobě suprimovat replikaci HBV a zastavit, či zpomalit progresi jaterního onemocnění. Lékem volby pro dlouhodobou léčbu jsou ADV nebo ETV, naproti tomu LAM či LdT jsou pro dlouhodobou léčbu méně vhodné vzhledem k velké pravděpodobnosti vzniku mutant HBV rezistentních na tyto preparáty. Pro

trvání dlouhodobé léčby chronické hepatitidy B neplatí dosud žádná standardní doporučení, rozhodnutí o ukončení závisí na zhodnocení případu ošetřujícím lékařem. Nepochybně lze léčbu ukončit, dojde-li k vymizení HBsAg, u imunosuprimovaných pacientů je ale nutno počítat s možností závažné rekurence onemocnění i po vymizení HBsAg.

7. Optimální léčba chronické infekce virem hepatitidy B

Pro léčbu chronické hepatitidy B jsou v současnosti v České republice kategorizovány 4 léky – PEG-IFN α -2a, konvenční IFN α , LAM a ADV. V řadě jiných vyspělých států světa jsou pro léčbu schváleny i ETV a LdT. Nejúčinnější dostupnou léčbu představuje v současnosti PEG-IFN α -2a, proto by měl být lékem první volby pro iniciační terapii chronické hepatitidy B, HBeAg pozitivní i negativní formy, pokud nejsou přítomny kontraindikace léčby interferonem α . Použít lze i konvenční (standardní, klasický) IFN α , který je ale podle výsledků klinických studií méně účinný než PEG-IFN α -2a. Hlavní předností interferonů oproti ostatním komerčně dostupným lékům je relativně kratší a jasně definovaná doba léčby, velká pravděpodobnost setrvalosti dosaženého útlumu virové replikace a sérokonverze HBeAg/

anti-HBe (u původně HBeAg pozitivních pacientů) a absence vzniku mutant HBV rezistentních na interferon α během léčby. Pokud je interferon α (pegylovaný i konvenční) kontraindikovaný, neúčinný nebo špatně tolerovaný, je na místě podání ADV, ETV, LAM nebo LdT. Léčba LAM a LdT je často provázána vznikem mutant HBV, které jsou na lamivudin nebo LdT částečně nebo úplně rezistentní, proto není preferována. Vznik těchto mutací (genotypová rezistence) se in vitro projeví sníženou citlivostí HBV na podávaný lék (fenotypová rezistence) a klinicky opětovným vzestupem HBV DNA v séru v průběhu antivirové léčby (virologický breakthrough) a většinou i vzestupem aktivity ALT (biochemický breakthrough), tab. 6.

V České republice bylo možné v době vydání tohoto Doporučeného postupu po neúspěšné léčbě PEG-IFN α -2a nebo konvenčním IFN α , nebo při kontraindikacích léčby těmito léky, podat pouze LAM a teprve v případě vzniku rezistentní mutanty viru ADV.

Kombinovaná léčba LAM a IFN α , pegylovaným nebo konvenčním, není účinnější než monoterapie interferony. Kombinovaná terapie dvěma nukleosidovými analogy či kombinací nukleosidového a nukleotidového analogu není dle výsledků klinických studií u dosud neléčených (naivních) pacientů účinnější než monoterapie, co se týče dosažení setrvalé virologické odpovědi. U zvláště ohrožených osob – cirhotiků (zejména dekompenzovaných), pacientů před a po transplantaci jater, imunosuprimovaných pacientů – je kombinovaná léčba LAM a ADV spojena se menším nebezpečím vzniku rezistentních mutant HBV a fatálních

vzplanutí hepatitidy (flare-up) při nahrazování lamivudinu adefovirem. Kombinovaná léčba následující vznik rezistence na původní antivirovou terapii je uvedena v kapitole 8.

8. Terapie chronické infekce virem hepatitidy B u zvláštních skupin pacientů

A. Pacienti, kteří nereagovali na předchozí léčbu konvenčním IFN α

U pacientů, kteří již byli léčeni konvenčním IFN α a nedošlo u nich k dlouhodobému efektu, je vhodná léčba PEG-IFN α -2a (48 týdnů) nebo dlouhodobá léčba ADV či ETV. Dlouhodobá léčba LAM či LdT není obecně preferována vzhledem k vysoké pravděpodobnosti vzniku rezistence na tyto léky během dlouhodobého podávání. V době vydání tohoto Doporučeného postupu je však léčba LAM jedinou možností.

B. Pacienti primárně rezistentní na nukleosidová či nukleotidová analoga

Jako primární rezistence na léčbu LAM, ADV, ETV či LdT je definován stav, při němž dojde během prvních 24 týdnů léčby k poklesu hladiny HBV DNA v séru o méně než 2 dekadické logaritmy IU/ml. V těchto případech je nutné přejít na léčbu jiným vhodným lékem schváleným pro léčbu chronické infekce HBV.

C. Pacienti s rezistencí na nukleosidová či nukleotidová analoga vzniklou během léčby

Pokud dojde během antivirové léčby k vzestupu hladiny HBV DNA v séru minimálně o 1 dekadický logaritmus oproti nejnižší hladině dosažené během léčby (nadir), vzniká podezření na vznik mutanty HBV rezistentní na podávaný lék. Je třeba zopakovat stanovení HBV DNA v séru a v případě potvrzení vzestupu hladiny HBV DNA provést následující opatření:

- zkontrolovat kompliance pacienta (až 30 % virologických breakthrough je způsobeno nedostatečnou kompliancí)

Tab. 6. Definice termínů týkajících se rezistence na nukleosidová či nukleotidová analoga používaná k léčbě chronické infekce HBV.

primární rezistence	během prvních 24 týdnů léčby dojde k poklesu hladiny HBV DNA v séru < 2 log ₁₀ IU/ml
genotypová rezistence	detekce mutací, o kterých je dle výsledků in vitro studií známo, že způsobují rezistenci na léky, kterými je pacient léčen
fenotypová rezistence	in vitro potvrzení, že detekovaná mutace snižuje citlivost viru vůči podávanému léku (projevuje se vzestupem inhibičních koncentrací)
virologický breakthrough	vzestup sérové HBV DNA > 1 log ₁₀ IU/ml nad nejnižší hodnotu zaznamenanou během léčby (nadir), během pokračující léčby po dosažení virologické odpovědi
biochemický breakthrough	vzestup ALT nad horní hranici normy během pokračující léčby po dosažení normalizace ALT
virový rebound	vzestup sérové HBV DNA > 20 000 IU/ml nebo nad hodnotu před léčbou během pokračující léčby po dosažení virologické odpovědi

- pokud je to možné, potvrdit vznik rezistentní mutanty HBV in vitro

- li> přejít na alternativní léčbu (viz níže)

- li> li> výjimečně lze antivirovou léčbu bez náhrady ukončit (pouze u pacientů s kompenzovanou jaterní chorobou, zejména mladých). Potom je však nutné monitorovat hladinu HBV DNA v séru a aktivitu ALT minimálně každé 3 měsíce a v případě výrazného vzestupu viremie a zejména aktivity ALT je nutné zahájit antivirovou léčbu podle principů uvedených níže.

- *rezistence na lamivudin*: v případě vzniku rezistentní mutanty na LAM jsou obecně možné následující možnosti následné léčby:
 - přidání ADV k LAM
 - přidání TDF k LAM
 - ukončení léčby LAM, zahájení léčby lékem Truvada (kombinace TDF a FTC)
 - ukončení léčby LAM, zahájení léčby ETV

V době vydání tohoto Doporučeného postupu bylo v České republice možné jen přidání ADV k LAM. V této indikaci lze uvažovat i o podání PEG-IFN α -2a. Výsledky klinické studie s omezeným počtem pacientů ukazují dobrou účinnost a vysokou bezpečnost léčby PEG-IFN α -2a u těchto pacientů.

- *rezistence na adefovir dipivoxil*: v případě vzniku rezistentní mutanty na ADV jsou obecně možné následující možnosti následné léčby:
 - přidání LAM k ADV,
 - ukončení léčby ADV, zahájení léčby lékem Truvada (= kombinace TDF a FTC),
 - zahájit léčbu ETV, ev. tento lék přidat k ADV.

V době vydání tohoto Doporučeného postupu bylo v České republice možné jen přidání LAM k ADV. V této indikaci lze uvažovat i o podání PEG-IFN α -2a. Výsledky klinické studie s omezeným počtem pacientů ukazují dobrou účinnost a vysokou bezpečnost léčby PEG-IFN α -2a u těchto pacientů.

- *rezistence na entecavir*: v případě vzniku rezistentní mutanty na ETV je možné zahájit léčbu ADV nebo TDF nebo tyto léky přidat k ETV.

V době vydání tohoto Doporučeného postupu nebyl entecavir v České republice kategorizován.

- *rezistence na telbivudin*: platí stejná doporučení jako při vzniku rezistence na LAM

V době vydání tohoto Doporučeného postupu nebyl telbivudin v České republice kategorizován.

D. Pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child A)

Pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou jsou indikováni k léčbě, pokud sérová hladina HBV DNA > 2 000 IU/ml (10^4 kopií/ml). Pokud je u těchto pacientů zvýšená sérová aktivita ALT, mají být léčeni bez ohledu na výši viremie. Do úvahy přichází především léčba ADV či ETV, zatímco léčba LAM či LdT není preferována vzhledem k nebezpečí vzniku rezistentních mutant HBV.

V době vydání tohoto Doporučeného postupu byl z výše uvedených léků v České republice kategorizován pouze LAM. Pokud se lékař rozhodne pro léčbu pegylovaným či konvenčním IFN α , je na místě velká opatrnost vzhledem k nebezpečí dekompenzace jaterní cirhózy.

E. Pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou (Child B a C)

U pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou může IFN α (konvenční i pegylovaný) vyvolat akutní exacerbaci aktivity jaterní choroby, která může skončit nevládnutelným jaterním selháním. Tento stav je navíc komplikován prohloubením leukopenie, neutropenie a trombocytopenie účinkem IFN α . Následuje riziko vzniku závažných bakteriálních komplikací či krvácivých projevů. Z uvedených důvodů je léčba IFN α , pegylovaným i konvenčním, u cirhotiků ve stadiu Child-Pugh C kontraindikována vždy a ve stadiu Child-Pugh B v naprosté většině případů.

Léčba těchto závažně nemocných pacientů by měla být prováděna buď přímo lékaři transplantačního centra, nebo v úzké součinnosti s nimi, vzhledem k nezbytnosti provedení transplantace jater v horizontu maximálně několika měsíců. Jako nejúčinnější se jeví u dekompenzovaných cirhotiků kombinace LAM a ADV. Oproti monoterapii jednotlivými preparáty je kombinovaná léčba spojena s nižší frekvencí vzniku rezistentních mutant HBV a rychleji je dosaženo signifikantní

suprese virové replikace. Lamivudin může být velmi pravděpodobně nahrazen telbivudinem, ale zatím není dostatek dat o účinnosti a bezpečnosti tohoto léku u pacientů s dekompenzovanou cirhózou. Totéž platí pro monoterapii entecavirem.

Výsledky dosud publikovaných studií ukazují, že léčba LAM může u významné části nemocných s jaterní cirhózou zlepšit jaterní funkce. Přitom se ale ukazuje, že větší naději na úspěch má tato terapie u méně pokročilých jaterních procesů. Přežívání pacientů je více závislé na stupni závažnosti cirhózy v době zahájení léčby, než na přítomnosti či absenci HBeAg nebo výši HBV DNA před léčbou. Mladší věk, vyšší ALT a vyšší počet trombocytů představují významné příznivé předpovědní faktory klinické odezvy na léčbu. I přes zlepšení jaterních funkcí se však u části nemocných může vyvinout hepatocelulární karcinom. Vzácné, ale dokumentované, jsou i případy vzniku rezistentních mutant viru v průběhu léčby, jejichž objevení je provázeno rychlou dekompenzací jaterní cirhózy. Ve většině případů se však vzniklé YMDD mutanty projeví jen vzestupem sérové hladiny HBV DNA bez klinické manifestace. V případě selekce mutantů rezistentní na LAM je jedinou možností léčba ADV.

V době vydání tohoto Doporučeného postupu byly z výše uvedených léků v České republice kategorizovány pouze LAM a ADV.

F. Nemocní před a po transplantaci jater pro konečná stadia chronické infekce virem hepatitidy B

Před transplantací jater se pacientům zařazeným na čekací listinu podává LAM, k němuž se v případě vzniku rezistence na LAM přidává ADV. Přidání ADV k LAM je rovněž vhodné v případě čekání na transplantaci jater delším než 6 měsíců. U pacientů s vysokou vstupní viremíí je kombinovaná terapie LAM a ADV vhodná hned od zařazení na čekací listinu, protože se

touto kombinací snižuje frekvence vzniku rezistentních mutant HBV a rychleji je dosaženo signifikantní suprese virové replikace. Po transplantaci jater je standardní profylaxí rekurence infekce HBV podávání kombinace LAM a hyperimunního imunoglobulinu proti HBV (HBIG). Při objevení rekurence infekce HBV, která představuje selhání profylaxe, se léčba HBIG ukončuje, protože hrozí vznik sérové nemoci při jejím pokračování, a přidává se ADV k LAM. Při selhání účinnosti léčby kombinací LAM a ADV je na místě léčba ETV.

V době vydání tohoto Doporučeného postupu nebyl ETV České republiky kategorizován.

G. Imunosuprimovaní pacienti s hepatitidou B v anamnéze

Replikace HBV sama o sobě nevede k destrukci infikovaných hepatocytů, virus není ve většině případů cytopatogenní. Imunosupresivní léčba sice snižuje imunitní reakci namířenou proti infikovaným hepatocytům, na druhou stranu oslabí imunitní kontrolu replikace viru. Zvyšuje se podíl infikovaných hepatocytů, replikace HBV výrazně stoupá a dosáhne úrovně, při které již vede k přímému poškození infikovaných hepatocytů, a HBV se tím stává cytopatogenní. Klinickým korelátem popsaných pochodů je rozvoj fibrotizující cholestatické hepatitidy, což je závažné život ohrožující onemocnění, během několika měsíců vede bez účinné léčby u většiny případů k selhání jater. Stav, při němž vede imunosupresivní léčba k výraznému nárůstu replikace HBV a vzplanutí hepatitidy u dosud inaktivního nosiče HBsAg, se označuje jako **reaktivace** chronické hepatitidy B. **Rekurencí** se rozumí stav, při němž se pacient, který prodělal hepatitidu B a vymizel u něj HBsAg ze séra, stane znovu HBsAg pozitivním a replikace HBV rychle roste. Virová nukleová kyselina totiž perzistuje trvale v hepatocytech ve formě tzv. cccDNA (covalently closed circular DNA), a to i u pacientů, kteří

se stali HBsAg negativními. K úplné eliminaci HBV nikdy nedojde. Stav dříve nazývaný eliminací viru je jen účinnou imunitní kontrolou replikace s poklesem viremie pod hranici detekovatelnosti. Ztráta imunitní kontroly replikace viru vlivem imunosupresivní léčby tak vede k rekurenci hepatitidy B.

K reaktivaci replikace HBV dochází u 20–50 % inaktivních nosičů HBsAg podstupujících imunosupresivní či protinádorovou terapii. Reaktivace replikace HBV je častější, pokud chemoterapeutické režimy obsahují kortikosteroidy. Reaktivaci hepatitidy B jsou ohroženi nejvíce pacienti s maligními lymfomy léčení rituximabem, ale i pacienti se solidními tumory, pacienti po transplantaci kostní dřeně, pacienti po orgánových transplantacích, dále pacienti s autoimunitními chorobami léčení klasickými imunosupresivy a nově i anti-TNF a anti-CD20 protilátky. Reaktivace byla popsána i po intraarteriální embolizaci HCC. Reaktivace hepatitidy B obvykle přichází po 2–4 cyklech chemoterapie a klinický obraz kolísá od asymptomatického zvýšení aktivity aminotransferáz (50 %) k obrazu těžké akutní hepatitidy s ikterem (10 %), nejzávažnější variantou je fulminantní selhání jater (5 %).

V současné době je u pacientů **HBsAg pozitivních** preferována **léčba preemptivní**, která se zahajuje nejméně 1 týden před chemoterapií nebo imunosupresí. U pacientů s nízkou vstupní viremíí (HBV DNA v séru < 2 000 IU/ml) se doporučuje podávat protivirové léky ještě 6 měsíců po skončení imunosupresivní či protinádorové terapie. Toto ukončení léčby je však možné jen u pacientů, u kterých se nepředpokládá opakování chemoterapie. V opačném případě je nutná léčba celoživotní. Léčba pacientů s vysokou vstupní viremíí (> 2 000 IU/ml) musí pokračovat až do dosažení stejných cílových kritérií jako u imunokompetentních pacientů.

U pacientů s **pozitivitou anti-HBc protilátek a negativitou HBsAg** v séru,

kterí jsou v riziku rekurence replikace HBV, není preemptivní protivirová léčba zatím jednoznačně doporučována. V každém případě jsou ale nutné pravidelné kontroly během imunosupresivní léčby či chemoterapie a zahájení protivirové léčby okamžitě při průkazu rekurence, resp. prvním vstupu ALT.

K zábraně reaktivace či rekurence hepatitidy B se používá LAM nebo LdT, pokud lze předpokládat trvání léčby ≥ 12 měsíců (vzhledem k nebezpečí vzniku rezistence). V případě předpokládaného delšího trvání protivirové profylaxe jsou preferovány ADV a zejména ETV, který má rychlejší nástup účinku.

V době vydání tohoto Doporučeného postupu bylo v České republice jedinou možností podání LAM a přidání ADV v případě vzniku rezistence HBV na LAM.

H. Děti s chronickou hepatitidou B

Obecně se doporučuje se léčit děti ve věku ≥ 2 roky (ostatní indikační kritéria jsou stejná jako u dospělých). Použít lze však jen konvenční IFN α -2a nebo 2b nebo lamivudin. Ostatní léky nejsou pro léčbu dětí schváleny.

Doporučená dávka IFN α je dávku 6 MU/m², maximálně 10 MU, 3krát týdně. Doba léčby je stejná jako u dospělých pacientů. Dávka LAM byla stanovena na 3 mg/kg/den, maximálně však 100 mg denně. Úspěšnost léčby dětí je srovnatelná s dospělými pacienty jak při použití IFN α , tak LAM. Při vyšší vstupní aktivitě ALT se úspěšnost léčby zvyšuje.

Lamivudin byl v České republice zatím registrován pouze pro léčbu chronické hepatitidy B u dospělých pacientů a u dětí nad 16 let. Léčba mladších dětí přichází do úvahy jen v rámci klinických studií.

I. Nemocní s renální nedostatečností a hemodialyzovaní nemocní

Léčba IFN α se u těchto nemocných neliší od doporučení platných pro ostatní pacienty s chronickou hepatitidou B.

U pacientů s renální insuficiencí (kreatininová clearance < 50 ml/min) je nutné upravit denní dávky LAM, ADV, ETV a LdT v závislosti na hodnotách kreatininové clearance (tab. 2–5). U hemodialyzovaných pacientů nejsou zatím doporučení optimálních dávek lamivudinu jednoznačná. Dávkování ADV, ETV a LdT u hemodialyzovaných pacientů se řídí doporučeními uvedenými v tab. 3–5. PEG-IFN α -2a se podává u hemodialyzovaných pacientů v dávce 135 μ g 1krát týdně podkožně.

J. Pacienti s koinfekcí HBV + HIV

Výrazným prodloužením délky života a zlepšením jeho kvality v důsledku vysoce aktivní antiretrovirové terapie (HAART) u HIV pozitivních osob se stává léčba chronické infekce HBV u těchto nemocných plně indikovanou. Kritéria pro léčbu chronické infekce HBV jsou u pacientů s koinfekcí HBV/HIV stejná, jsou při infekci pouze HBV.

Proti HBV i HIV jsou současně účinné LAM, FTC, TDF a ETV, ale při terapii LAM vzniká u pacientů s koinfekcí HBV/HIV po 4 letech podávání rezistence na LAM v 90 %, proto monoterapie LAM není u těchto pacientů vhodná.

Doporučení pro různé pacienty s koinfekcí HBV/HIV lze shrnout následovně:

1. pacient, který dosud nevyžaduje HAART, by měl mít chronickou infekci HBV léčenou PEG-IFN α -2a nebo ADV
2. pacient, u kterého je plánováno zahájení HAART i léčby HBV, by měl dostat LAM v kombinaci s TDF nebo kombinaci TDF a FTC (Truvada)
3. pacient úspěšně léčený HAART, která neobsahuje lék účinný i proti HBV, by měl být léčen PEG-IFN α -2a, ADV nebo ETV dohromady s pokračující HAART
4. pokud vznikne rezistence na LAM, je nutné přidat TDF nebo ADV
5. pokud selže HAART, je nutné do následné terapie HIV infekce zařadit lék účinný na infekci HIV i HBV

K. Pacienti s koinfekcí HBV a HDV

Infekce HDV je zatím v podmínkách České republiky naprosto ojedinělá. Musíme na ní myslet zejména u cizinců. Cílem léčby je u těchto nemocných útlum replikace HDV (HBV DNA bývá většinou negativní i metodou PCR díky supresivnímu vlivu HDV na replikaci HBV), který je většinou spojen s normalizací ALT a histologickým zlepšením. Výsledky terapie koinfekce HBV/HDV nejsou dobré. V klinických studiích byl prokázán příznivý vliv podávání konvenčního IFN α (9 MU 3krát týdně) nebo PEG-INF α -2a po dobu 1 roku. Obnovení replikace HDV je po ukončení léčby pravidlem, ale histologický efekt přetrvává nejméně 10 let po léčbě. Lamivudin není účinný a kombinace PEG-IFN a ribavirin (RBV) nezvyšuje účinnost léčby.

L. Pacienti s koinfekcí HCV a HBV

Neexistují zatím žádná obecně platná doporučení pro léčbu pacientů s koinfekcí HBV/HCV. Je nutný individuální přístup a postupné uplatňování nových zkušeností s léčbou těchto problémových pacientů. U naprosté většiny těchto pacientů replikace HCV tlumí replikaci HBV, proto lze zpravidla v séru prokázat HCV RNA, zatímco sérová hladina HBV DNA je pod hranici detekovatelnosti. Pro současnou in-

fekci potom svědčí pozitivita HBsAg, někdy jen průkaz celkových protilátek anti-HBc. Podle výsledků klinických studií je kombinovaná terapie PEG-IFN a RBV u koinfikovaných pacientů stejně účinná vzhledem k infekci HCV, jako při samostatné infekci HCV. K trvalému zvládnutí infekce HBV však nedochází, a naopak útlum replikace HCV může vést k výraznému nárůstu replikace HBV s následnou akutní exacerbací chronické hepatitidy B s možnými závažnými klinickými následky (rychlá progresse chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy).

9. Význam jaterní biopsie a způsob provedení histologického hodnocení

Provedení jaterní biopsie se doporučuje k verifikaci chronické jaterní léze, vyloučení spoluúčasti jiných příčin jaterního poškození a posouzení pokročilosti jaterního postižení. Histologické hodnocení se provádí stejně jako u jiných chronických hepatitid (Knodell, Ishak). Odmítnutí tohoto výkonu pacientem či jeho neprovedení z důvodů nebezpečnosti zákroku u komplikovaného pacienta (hemofilie, trombocytopenie, koagulační poruchy, jaterní hemangiomy apod) nesmí být důvodem k neposkytnutí léčby, pokud se jedná o klinicky a laboratorně jasně indikované případy. V některých pří-

padech však může být jaterní biopsie nezbytná pro správné indikování léčby. Jde zejména o pacienty s dlouhodobě normální aktivitou ALT, u kterých má význam kontinuální posuzování progresse fibrózy ve vzorcích, získaných s odstupem několika let.

10. Způsob dispenzarizace pacientů s infekcí virem hepatitidy B

V České republice je ze zákona nařízena povinná izolace nemocných s akutní hepatitidou na infekčních klinikách či odděleních. Dále jsou pacienti nejméně 12 měsíců kontrolováni v jaterních poradnách při těchto pracovištích. Pokud infekce přejde do chronicity, je nutná dlouhodobá, ev. celoživotní dispenzarizace v jaterních poradnách infekčních, gastroenterologických nebo interních pracovišť. V případě vzniku HCC na gastroenterologii a onkologii. Volba daného pracoviště se může v různých regionech České republiky lišit a závisí na pokročilosti jaterního procesu a na personálním a přístrojovém vybavení dostupných pracovišť.

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: phusa@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 9. 9. 2007

www.currentjournals.cz