Virové hepatitidy a jaterní cirhóza
„ Cesta do čekací listiny k transplantaci“

Libuše Husová
CKTCH

Plzeň 7. - 8. 10. 2019

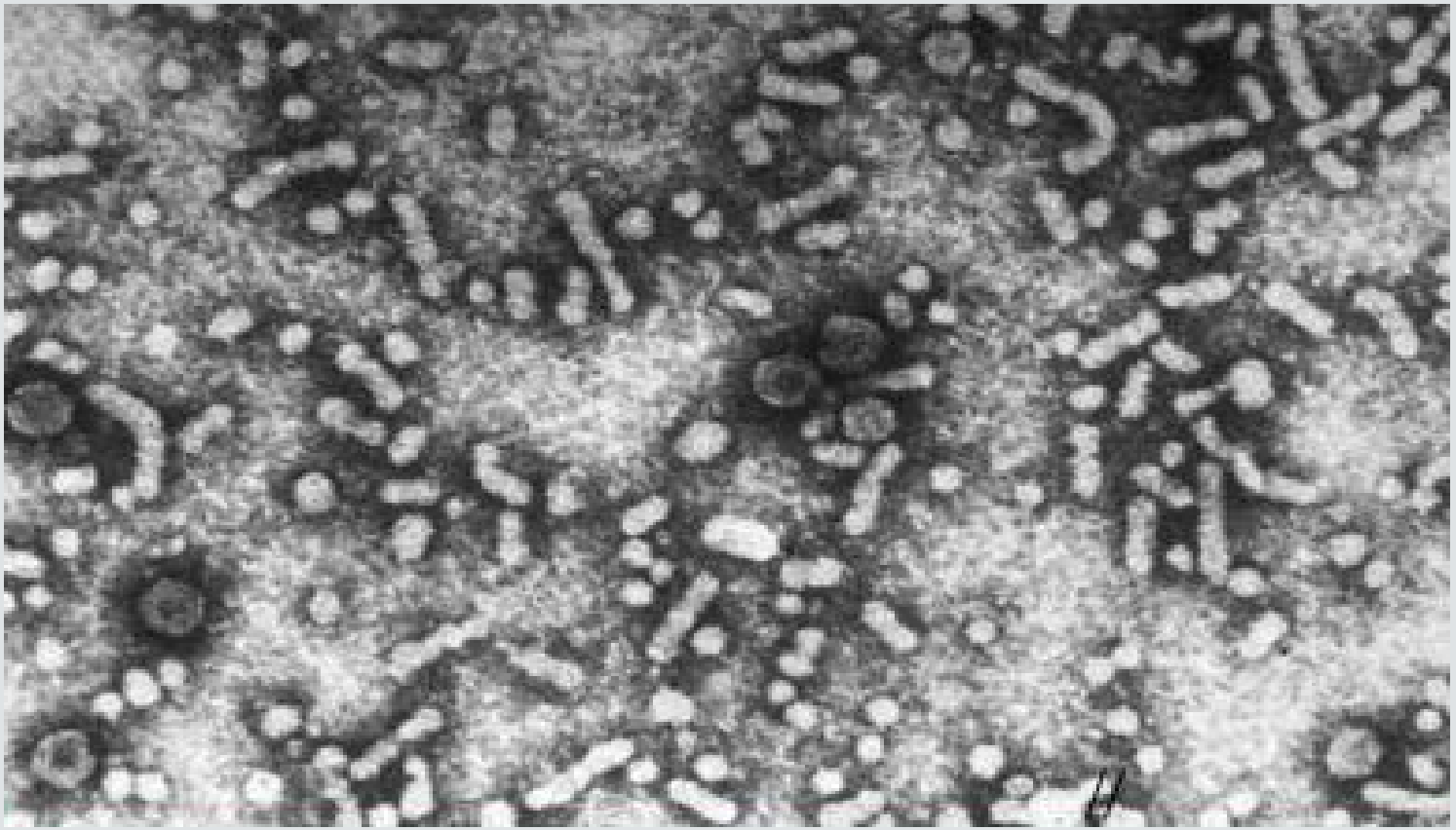
CKTCH | Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

Virové hepatitidy v ČR 2009-2018

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
VH A	1104	862	264	284	348	673	723	930	772	211
akutní VH B	247	244	192	154	133	105	90	73	85	54
chronická VH B	201	136	162	147	147	193	193	208	248	269
VH C	836	709	812	794	873	867	945	1103	992	1050
VH E	99	72	163	258	218	299	409	339	344	272

Zdroj: EPIDAT

Virus hepatitidy B



čeleď Hepadnaviridae, rod *Orthohepadnavirus*, obalený DNA, 42 nm,
9 genotypů (A-I), Evropa A,D, Asie B,C, několik subtypů

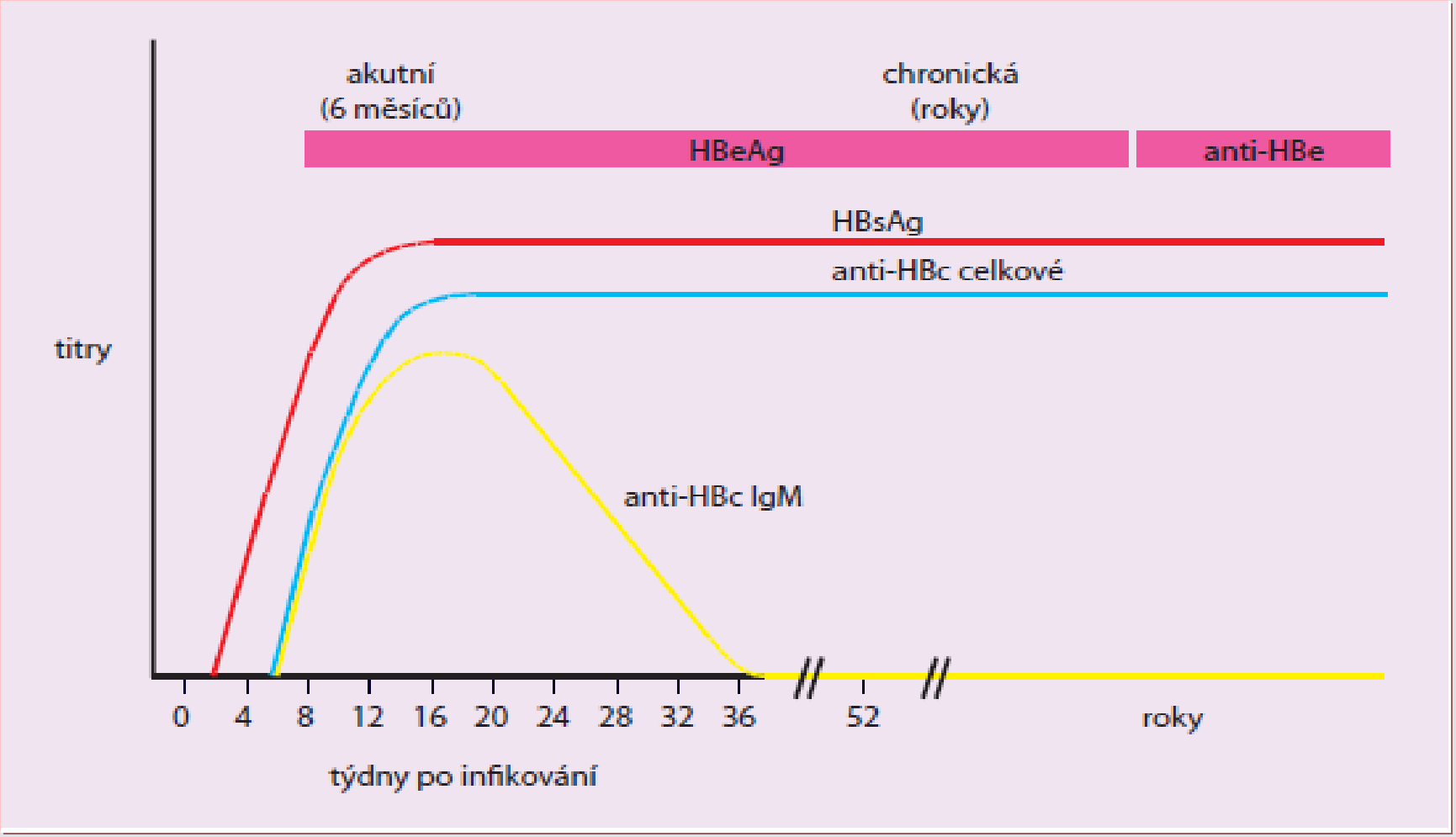
Cíl léčby VHB

- Hlavní cíl - prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu zabráněním progrese chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vzniku HCC

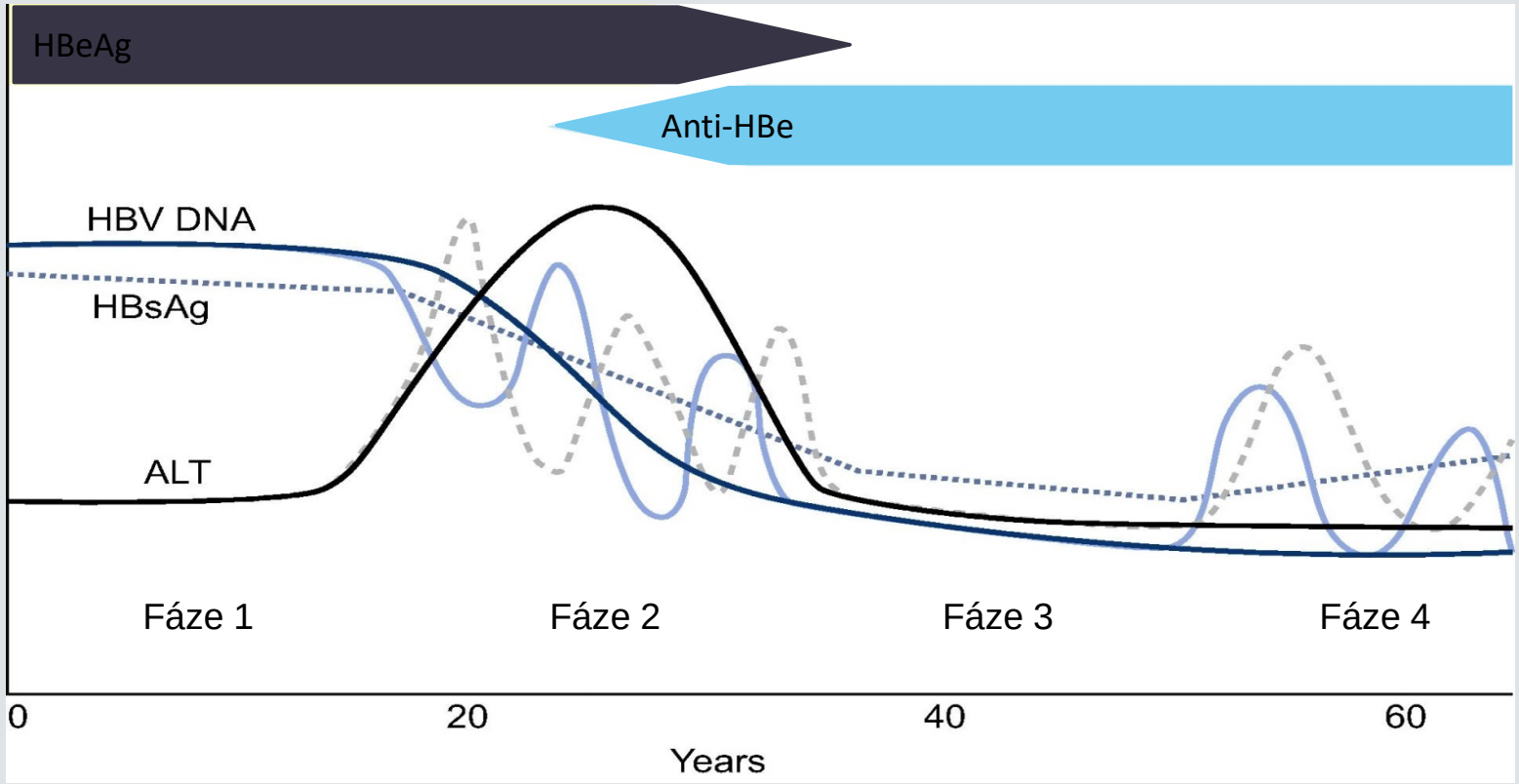
- Vedlejší cíl - prevence vertikálního přenosu infekce z matky na novorozence, zábrana reaktivace infekce HBV a léčba EHM

Doporučený postup ČHS a SIL 2017

Progrese hepatitidy B do chronicity



Fáze chronické infekce HBV



Nomenklatura	HBeAg+ chronická infekce HBV	HBeAg+ chronická hepatitida B	HBeAg- chronická infekce HBV	HBeAg- chronická hepatitida B

Doporučený postup - EASL 2017

léčit

léčit

Vyšetření a léčba VHB

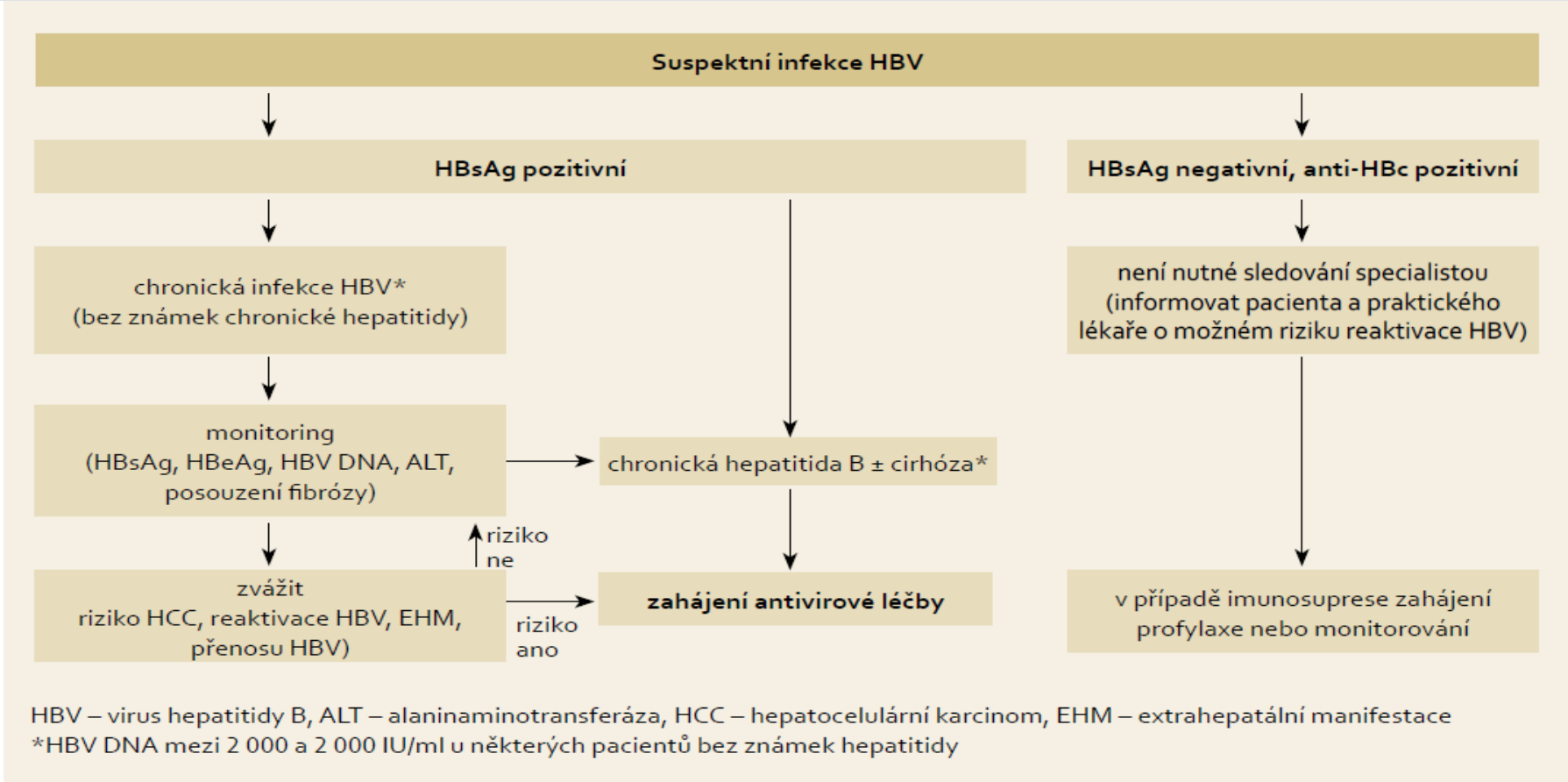


Schéma 1. Algoritmus vyšetřování a léčby chronické infekce HBV [3].

Doporučený postup ČHS a SIL 2017

Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B

- **Časově neomezená, většinou celoživotní, perorální léčba** - užívat jen virostatika s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence
  - ✓ tenofovir disoproxil
  - ✓ entecavir
  - ✓ tenofovir alafenamid
- Pegylovaný interferon jen výjimečně – nedostatek vhodných pacientů, kontraindikace, nežádoucí účinky – tam, kde není jiná možnost
- **infekce HBV nemůže být trvale eradikována vzhledem k persistenci cccDNA v jádrech infikovaných hepatocytů**

Doporučený postup ČHS a SIL 2017

Monitorování pacientů léčených ETV, TDF nebo TAF

- Kontrolovat ALT, HBV DNA
- U pacientů s **renální chorobou** léčených NA a u všech pacientů léčených **TDF** kontrolovat renální funkce pro riziko renálního postižení
- U všech pacientů léčených TDF, kteří jsou v riziku nebo mají renální postižení či kostní onemocnění zvážit přechod na **ETV či TAF**, v závislosti na předchozí léčbě lamivudinem

Doporučený postup ČHS a SIL 2017

Reaktivace a rekurence infekce HBV

- **Reaktivace** - stav, kdy imunosupresivní léčba vede k výraznému nárůstu replikace HBV a vzplanutí hepatitidy u dosud inaktivního nosiče HBsAg

  (HBeAg - chronická infekce HBV)

- **Rekurence** - stav, kdy se pacient, který prodělal hepatitidu B a vymizel u něj HBsAg ze séra (má pozitivní celkové anti-HBc), stane znovu HBsAg pozitivním, a replikace HBV rychle vzrůstá

Riziko reaktivace a rekurence HBV při imunosupresi

Onemocnění	HBsAg pozitivní	HBsAg negativní, anti-HBc pozitivní
Transplantace kostní dřeně nebo kmenových buněk	32–50 %	až 50 %
Monoklonální protilátky anti-CD20 (rituximab)	50 %	18 %
Orgánová transplantace	50–90 %	0,9–5 %
Systémová protinádorová chemoterapie	39-41 %	3 %
Antagonisté TNF-alfa	39 %	5 %

Hwang end Lok et al., Nat Rev Gastroenterol 2013

Riziko reaktivace je závislé na: komorbiditách, imunosupresivním režimu a profilu HBV

Virová hepatitida B u pacienta v PDL a po TL

- Pacienti v PDL a po a před TL – vyšetření markerů VHB (HBsAg, anti HBc, anti HBs)
- Seronegativní osoby vakcinovat
- HBsAg pozitivní odeslat ke specialistovi k dourčení zda jde o chronickou infekci či hepatitidu (ALT, HBV DNA PCR, HBeAg)
- HBsAg pozitivní pacienty s chronickou hepatitidou vyžadující léčbu by měli být léčeni (ETV, TAF)
- **Všichni HBsAg pozitivní příjemci ledviny by měli dostat ETV nebo TAF jako profylaxi nebo léčbu, pacienti s dobrou funkcí ledvin k jiným orgánovým transplantacím (TDF,ETV)**
- monitorovat i pacienty HBsAg negativní a anti HBc pozitivní pacienty pro možnou rekurenci, ve vysokém riziku profylaxe NA

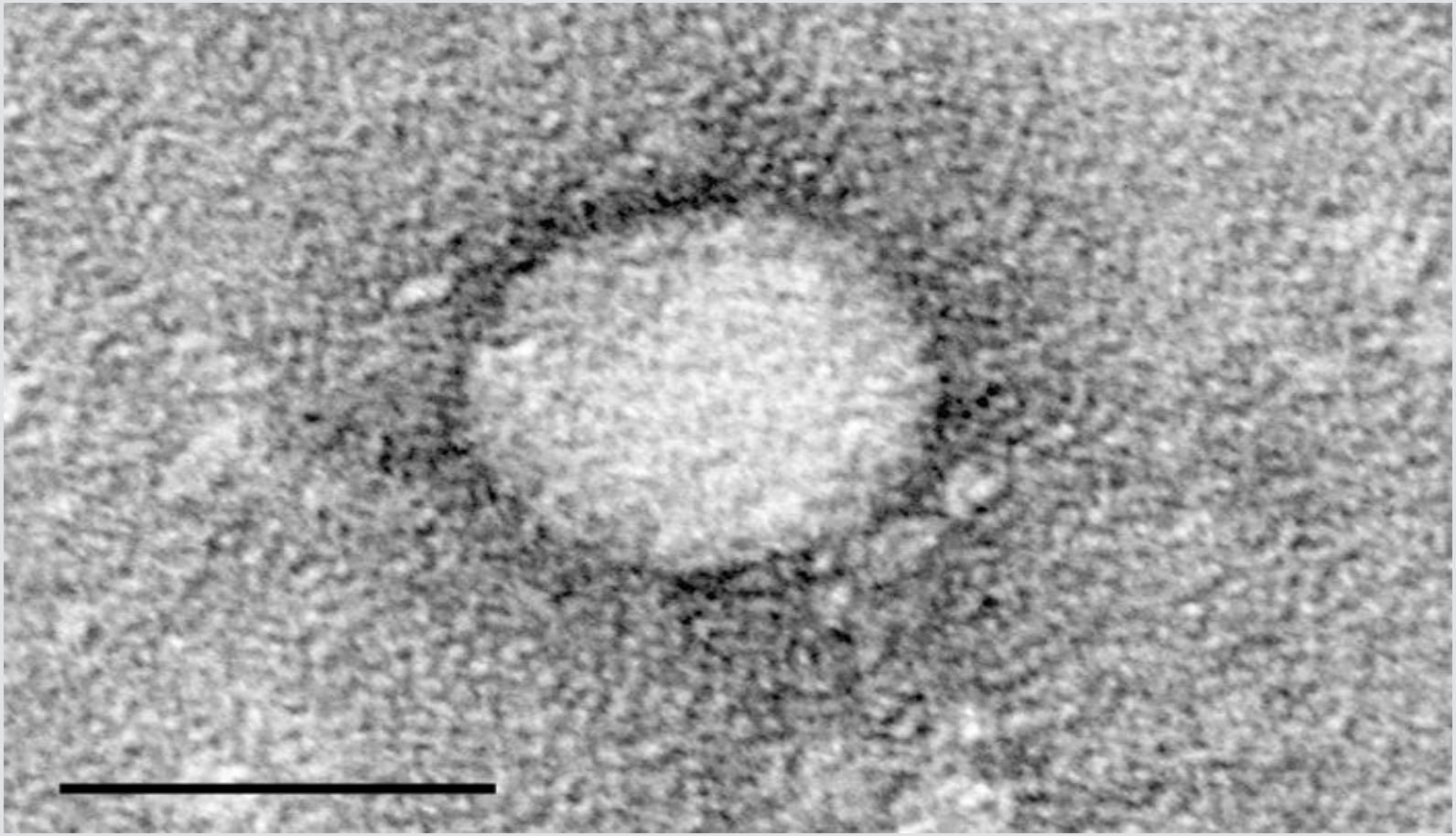
Doporučený postup ČHS a SIL 2017

Po transplantaci orgánů (mimo jater)

- HBsAg pozitivní příjemce – **po transplantaci** musí užívat účinné antivirotikum (entecavir nebo tenofovir) buď **profylaxe nebo terapie dle virémie**
- pacient s **chronickou hepatitidou** HBeAg pozitivní i negativní musí **být léčen před transplantací** (ETV,TDF), určit tíží jaterního postižení a zvážit kombinovanou transplantaci
- HBsAg negativní a anti HBc pozitivní příjemce,– monitorováni (**HBsAg,** ALT, virémie), profylaxe (entecavir, tenofovir)- ve vysokém riziku rekurence ??, NA při pozitivitě HBsAg bez ohledu na ALT a virémii
- Po transplantaci ledviny nelze užívat pegylovaný interferon α

Doporučený postup ČHS a SIL 2017

Virus hepatitidy C



Čeleď Flaviviridae, rod *Hepacivirus*, obalený RNA virus 60 nm,
6-7 genotypů (1-7), minimálně 67 subtypů (a…)

Distribuce genotypů HCV

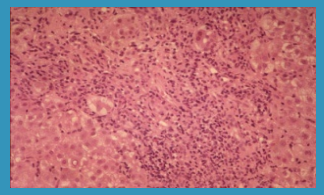
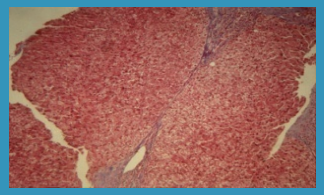
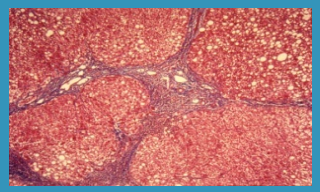
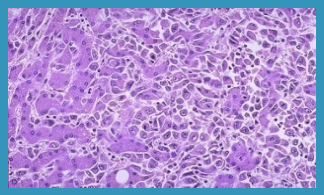
Průběh jaterní choroby při HCV infekci

Pomalý

> 30 let

80% 80% 20% 1-5%/rok

Akutní infekce → Chronická infekce → Chronická hepatitida → Cirhóza → Karcinom

0.....1.....2.....3.....4

Fibróza

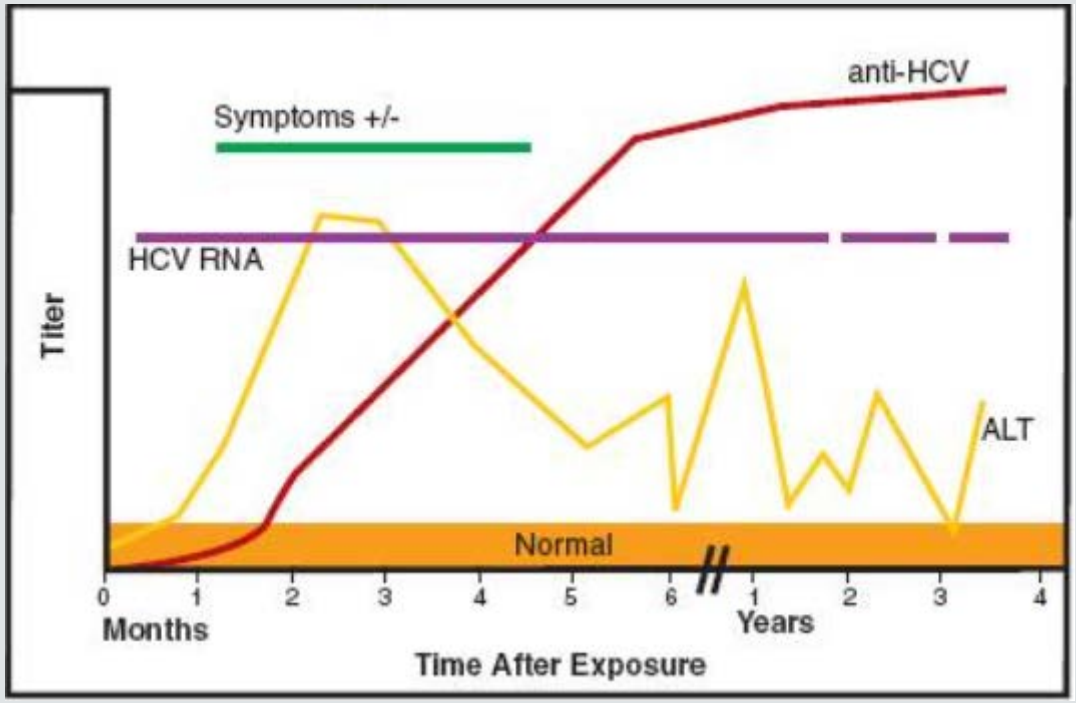
Rychlý

< 20 let

Alkohol, další infekce (HBV,HIV),

Sérologické nálezy u hepatitidy C

Anti-HCV = celkové protilátky proti HCV, nedělí se na IgM a IgG !



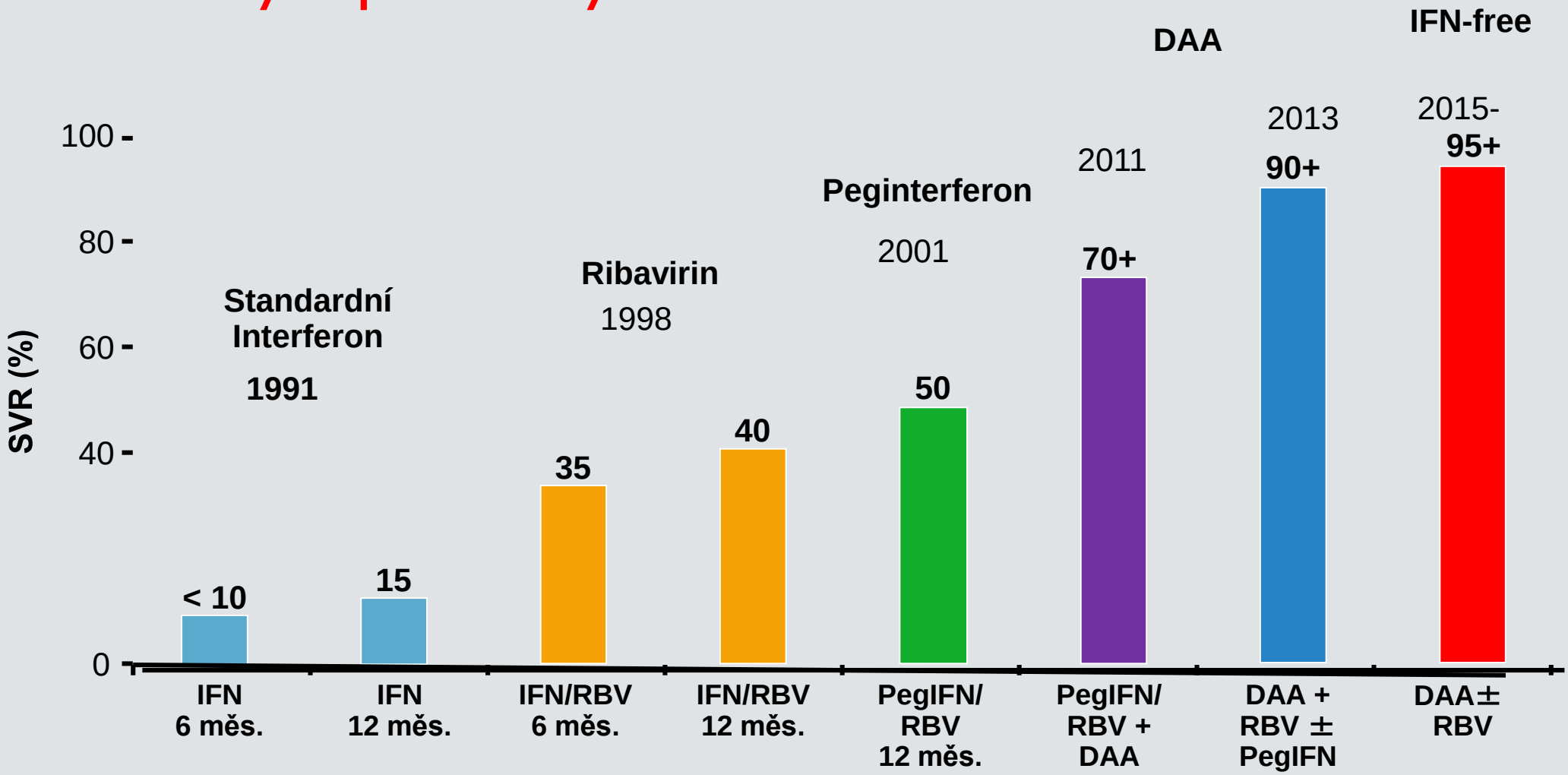
Léčba hepatitidy C

- Na rozdíl od infekce HIV a hepatitidy B je infekce HCV zcela vyléčitelná, a to i v chronickém stadiu – je to první chronické virové onemocnění, které lze zcela vyléčit
- Důkazem vyléčení je nepřítomnost viru (HCV RNA) v krvi 12 týdnů po skončení antivirové léčby
- Dosažení tohoto cíle svědčí pro eliminaci HCV z jater i celého organismu
- Současná léčba hepatitidy C je pouze tabletami (bezinterferonová léčba), které obsahují kombinaci přímo působících virostatik (DAA)

✓ léčba je vždy ambulantní a trvá 8-12 týdnů
✓ léčba je úspěšná minimálně v 95 % případů
✓ prakticky nejsou kontraindikace a nežádoucí účinky jsou minimální

- Již nepoužívaná léčba založená na interferonu byla 24-48týdenní, úspěšnost 40-45 %, řada kontraindikaci a závažných nežádoucích účinků
- Neexistuje vakcína

Vývoj léčebných možností infekce HCV



IFN-free, RBV-free combination regimens recommended for each genotype

Genotype	Pangenotypic regimens			Genotype-specific regimens		
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/ VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
1a	Yes	Yes	No*	Yes†	Yes‡	No
1b	Yes	Yes	No*	Yes	Yes	Yes
2	Yes	Yes	No*	No	No	No
3	Yes§	Yes	Yes‖	No	No	No
4	Yes	Yes	No*	Yes†	Yes¶	No
5	Yes	Yes	No*	Yes†	No	No
6	Yes	Yes	No*	Yes†	No	No

*Triple combination therapy efficacious but not useful due to the efficacy of double combination regimens;
†TN patients without cirrhosis or with compensated (Child–Pugh A) cirrhosis;
‡TN and TE patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis with HCV RNA ≤800,000 IU/mL (5.9 Log_{10} IU/mL);
§TN and TE patients without cirrhosis;
‖TN and TE patients with compensated (Child–Pugh A) cirrhosis;
¶TN patients without cirrhosis or with compensated (Child–Pugh A) cirrhosis with HCV RNA ≤800,000 IU/mL (5.9 Log_{10} IU/mL)
EASL CPG HCV. J Hepatol 2018;69:461–511.

Společné doporučení České hepatologické společnosti a České nefrologické společnosti ČLS JEP

Fraňková S, Urbánek P, Šperl J, Husa P, Rychlík I, Dusilová Sulková S, Tesař V, Viklický O. Diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Aktuality v nefrologii 2016;22:63-65.

Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV)

- Doporučený postup ČHS a SIL 2019

Autoři:
Prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.
MUDr. Soňa Fraňková. Ph.D.
Prof. MUDr. Petr Husa. CSc.
Doc. MUDr. Jan Šperl, CSc.
Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
MUDr. Petr Kümpel

Anti-HCV pozitivní, HCV RNA pozitivní pacient s CKD

- Po zjištění anti HCV pozitivity kontaktovat hepatologa/infektologa, další postup po dohodě
  - Stanovení virémie (HCV RNA)
  - Vyšetření genotypu HCV
  - Posouzení jaterních funkcí
    - Jaterní enzymy
    - Bilirubin, albumin, protrombinový čas
    - Zobrazovací metody: sonografie břicha
  - Posouzení fibrózy jater: shear-wave elastografie, Fibroscan
  - Jaterní biopsie pouze u vybraných případů k vyloučení jiné jaterní choroby (např. amyloidóza)
  - Gastroskopie u pacientů s cirhózou k posouzení známek portální hypertenze

Vyšetření anti-HCV je indikováno

- Při zahájení dispenzarizace v nefrologické ambulanci – stadium CKD 3b a vyšší
- Při zahájení programu RRT
- Pravidelně nejméně jedenkrát ročně u pacientů v programu RRT
- Při nově vzniklé elevaci ALT nad dvojnásobek normy ihned, pak s odstupem 4 týdnů

Anti-HCV pozitivní, HCV RNA negativní pacient s CKD

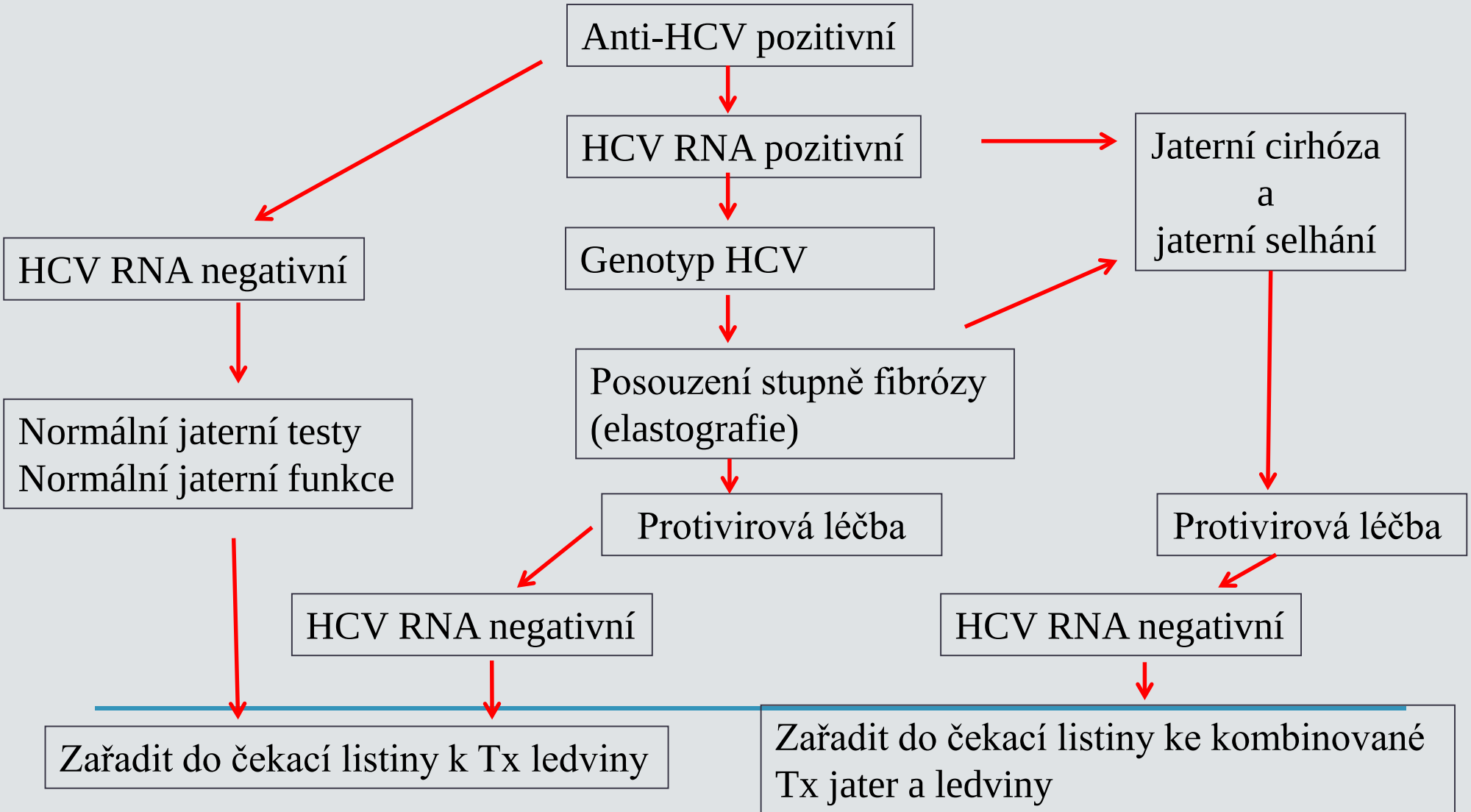
- HCV RNA testovat 1x ročně

Kritéria pro výběr léčebného režimu (dospělý pacient)

- Protivirová léčba má být zvážena u všech pacientů s prokázanou HCV infekcí (akutní i chronickou)
  - Interferonové režimy nejsou u RRT pacientů doporučeny ani v případě, že ještě nemají pokročilou fibrózu jater

- Léčebný režim určuje hepatolog/infektolog na základě níže uvedených parametrů
  - Genotyp HCV
  - Stupeň fibrózy
  - Přidružená medikace
  - Perspektiva transplantace ledviny

Praktický postup před zařazením do čekací listiny k Tx u anti-HCV pozitivních pacientů v roce 2018



Čekatel na transplantaci ledviny s jaterní cirhózou

- U čekatele na TL s jaterní cirhózou vždy zvažovat kombinovanou transplantaci játra + ledvina
- pacient s kompenzovanou cirhózou (CHP A 5-6 bb) - samostatná transplantace ledviny možná
- pacient s dekompenzovanou jaterní cirhózou (CHP B-C), vždy kombinovaná transplantace jater a ledviny

Doporučená postup ČHS a SIL 2017

Koinfekce HBV a HCV

- Léčba HCV pomocí přímo působících virostatik může způsobit reaktivaci, rekurenci HBV
- HBsAg pozitivní pacienti by měli během léčby DAA dostávat profylaxi HBV
- HBsAg negativní pacienti a anti HBc pozitivní pacienti by během léčby měli být pečlivě monitorováni stran rekurence HBV

Doporučená postup ČHS + SIL 2017

Léčba HCV pacientů s poruchou funkce ledvin

- Mírná až středně těžká porucha funkce ledvin (eGFR >30ml/mim/1,73 m^2) preferován režim bez ribavirinu, jinak stejné režimy dle genotypu a tíže jaterního onemocnění
- eGFR< 30ml/mim/1,73 m^2 a PDL kombinaci **GLE/PIB** 8-12 týdnů (všechny genotypy), sofosbuvir s velkou opatrností není-li jiná možnost
- Genotyp 1a 4 - eGFR< 30ml/mim/1,73 m^2 či PDL HCV RNA ≤ 800000 **GRZ/EBR** 12 týdnů
- Genotyp 1b eGFR< 30ml/mim/1,73 m^2 či PDL HCV RNA ≤ 800000 **GRZ/EBR** 12 týdnů, nebo **3D** 12 týdnů

Doporučený postup ČHS a SIL 2019

Léčba HCV infekce po transplantacích

- Pacienti mohou být léčeni před i po transplantaci orgánů
- Před transplantací dle doporučení a s ohledem na lékové interakce
- Po transplantaci **SOV/LED** (genotypy 1,4,5 a 6), **SOV/VEL** – všechny genotypy 12 týdnů
- eGFR< 30ml/mim/1,73 m^2 po orgánových transplantacích **GLE/PIB** 12 týdnů

Doporučená postup ČHS a SIL 2017

Děkuji za pozornost

CKTCH | Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie

WEB
www.cktch.cz

facebook
/CKTCHBrno

YouTube
CKTCH Brno