

MUDr. Jan Šperl, CSc., Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha a Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha

Název přednášky: Léčba virových hepatitid u imunosuprimovaných pacientů

Infekce virem hepatitidy B nebo C představuje závažnou komplikaci pro pacienty léčené imunosupresivou díky oslabení imunitní kontroly viru a reaktivaci infekce vedoucí k selhání jater.

Virus hepatitidy B (HBV) je DNA virus patřící do čeledi *Hepadnaviridae*. Virová DNA perzistuje doživotně v hepatocytech infikovaných jedinců i v případě, že klinický i sérologický průběh infekce je příznivý. Reaktivace HBV může nastat u inaktivních nosičů viru i u jedinců, kteří úspěšně překonali akutní HBV infekci a již nemají v krvi prokazatelný HBs antigen. Reaktivace HBV byla popsána po všech imunosupresivech, s největším rizikem po kortikosteroidech a rituximabu. Publikace P. Mathurina z roku 1999, dokládající významně horší 10leté přežití pacientů s HBV infekcí po transplantaci ledviny (TL) ve srovnání s pacienty bez HBV infekce (55 % vs. 80 %), učinila z HBV infekce kontraindikaci TL. Naději na obnovení TL u pacientů s HBV infekcí přinesla syntetická antivirotika, blokátory virové DNA polymerázy, nejprve lamivudin a adefovir, později tenofovir a entekavir. Účinnost nových antivirotik i u imunosuprimovaných pacientů bylo ale nutno doložit dlouhodobým sledováním. V roce 2013 jsme publikovali výsledky léčby HBV infekce u souboru 30 pacientů po TL s HBV infekcí. Naši pacienti zahajovali léčbu lamivudinem a po vzniku rezistence byli převáděni na léky s vyšší rezistenční bariérou, adefovir, tenofovir nebo entekavir. Protivirová léčba zcela potlačila negativní vliv HBV infekce na mortalitu pacientů, jejich 10leté přežití (91,9 %) bylo srovnatelné s historickými kontrolami bez infekce. Spolu s prací S. Cosconey z roku 2012 se naše práce stala dokladem o přínosu trvalé léčby HBV infekce u pacientů po TL (tabulka). Dále jsme popsali úspěšnou léčbu těžké pozdní reaktivace HBV transplantací jater u 3 pacientů po dosažení remise maligního lymfomu léčbou rituximabem. Naše práce je citována v doporučeném postupu léčby reaktivace HBV vydaném Institutem Americké gastroenterologické asociace jako záchranná léčba při selhání profylaxe reaktivace HBV.

Virus hepatitidy C (HCV) je malý, obalený, jednořetězcový, pozitivní RNA virus z čeledi *Flaviviridae*. P. Mathurin též prokázal významně horší 10leté přežití pacientů s HCV infekcí po TL (65 % vs. 80 %). HCV lze protivirovou léčbou eliminovat, u vyléčených pacientů již nedochází k reaktivaci vlivem imunosupresiv. Podmínkou přístupu k léčbě TL proto bylo vyléčení HCV infekce u kandidátů TL v době HD léčby. Léčba peginterferonem α a ribavirinem (P/R) byla málo účinná a provázená závažnými nežádoucími účinky. V roce 2008 jsme popsali první soubor HD pacientů léčených P/R (účinnost 68,8 %), kdy u 2 pacientů méně než 1 rok po selhání štěpu ledviny došlo k jeho akutní rejekci vyžadující graftektomii. Respektováním pravidla: léčba P/R více než rok po selhání štěpu ledviny a pokud dříve, pak po graftektomii, jsme zabránili dalším rejekcím nefunkčních štěpů. U druhého souboru 39 HD pacientů léčených kombinací P/R (účinnost 64,1 %) jsme hledali spolehlivý prediktor úspěšné léčby, aby k léčbě mohli být indikováni jen pacienti s vysokou šancí na vyléčení. Prokázali jsme, že u HD pacientů je nejsilnějším prediktorem nízká virémie (HCV RNA) před léčbou (obrázek). Od roku 2015 byla léčba P/R u HD pacientů nahrazena léčbou přímo působícími antivirotiky. První registrovanou kombinací k léčbě HD pacientů byl paritaprevir potencovaný ritonavirem s ombitasvirem a dasabuvirem (PrOD). Kombinace PrOD sice má vysokou účinnost (100 %), ale řadu lékových interakcí. Na souboru 23 HD pacientů jsme popsali algoritmus přípravy k léčbě PrOD vyhledáváním rizikových léčiv, postup úpravy jejich dávek před léčbou i sledování při léčbě. Léčba byla úspěšná u všech 23 pacientů a žádný z nich nezaznamenal závažný nežádoucí účinek vyplývající z lékové interakce, přestože medián současně podávaných léků byl 9 (5–18). Zvládnutí lékových interakcí je v současnosti hlavní podmínkou úspěšné a bezpečné léčby HCV infekce u HD pacientů přímo působícími antivirotiky.

Tři nejvýznamnější publikace se vztahem k tématu přednášky:

1. **ŠPERL, J.**, KREIDLOVÁ, M., MERTA, D., CHMELOVÁ, K., ŠENKEŘÍKOVÁ, R., FRAŇKOVÁ S.: Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir Plus Dasabuvir Regimen in the Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection in Patients with Severe Renal Impairment and End-Stage Renal Disease: a Real-Life Cohort. *Kidney Blood Press Res.* 2018, 43, 594–605. IF 3,104.
2. **ŠPERL, J.**, FRAŇKOVÁ, S., ŠENKEŘÍKOVÁ, R., NEŘOLDOVÁ, M., HEJDA, V., VOLFOVÁ, M., MERTA, D., VIKLICKÝ, O., ŠPIČÁK, J., JIRSA, M.: Relevance of low viral load in haemodialysed patients with chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2015, 21, 5496–5504. IF 3,365.
3. **ŠPERL, J.**, FRAŇKOVÁ, S., ŠPIČÁK, J., VIKLICKÝ, O.: Further evidence of the benefits associated with antiviral treatment in kidney allograft recipients with chronic hepatitis B virus infection. Letter to the editor. *J Hepatol.* 2013, 58, 833–835. IF 10,41.

Tabulka: Vliv dlouhodobé protivirové léčby na přežití pacientů s HBV infekcí po TL (*upraveno dle Šperl et al., Journal of Hepatology, 2013*).

	Mathurin et al., 1999	Ahn et al., 2007	Coscone et al., 2012	Šperl et al., 2013
Počet pacientů	128	66	40	30
Protivirová léčba	žádná	Lamivudin Adefovir	Lamivudin Adefovir Tenofovir Entekavir	Lamivudin Adefovir Tenofovir Entekavir
5leté přežití (%)	79	75	100	100
10leté přežití (%)	55	64,4	97,6	91,9

Obrazek: Iničiální virémie (HCV RNA) je nejlepším prediktorem vyléčení HCV infekce u HD pacientů kombinací P/R

(*upraveno podle Šperl J. et al., World Journal of Gastroenterology, 2015, SVR – setrvalá virologická odpověď, tj. vyléčení HCV infekce, Kontroly – pacienti s HCV infekcí a normální funkcí ledvin*).

