

## Hepatitis B

Virová hepatitis B je typ infekční hepatitidy, která je přenosná zejména parenterálně. Celosvětově je velmi rozšířená, nejvyšší prevalence je v Egyptě. Infekce se objevila až u 2 miliard obyvatel světa, asi u 300-400 milionů je přítomná chronická forma.

### Příčina

Onemocnění je způsobeno virem hepatitidy B, což je obalený DNA virus. Přenos viru je typicky tělesnými tekutinami, velmi často při pohlavním styku. K nákaze může dojít i u intravenózních narkomanů, v tatérských salónech, při dialýze, transfúzích a transplantacích při nedodržování hygienických a epidemiologických opatření. Možný je i vertikální přenos z matky na plod.

V jádře se nachází antigen HBcAg, HBeAg, DNA polymerázu a vlastní DNA viru. Povrch viru obsahuje antigen HBsAg.

### Patofyziologie nákazy

Virus hepatitidy B není vyloženě cytotoxický a většina poškození jaterního parenchymu je dána imunitní odpovědí na virovou infekci. V ideálním případě je akutní infekce následována plným uzdravením, u dětí a oslabených jedinců (imunosuprese apod.) však může nemoc přejít do chronicity. Celkově nemoc přechází do chronického stádia asi u 1-5% nakažených, u novorozenců však až u 95%!

### Projevy

Inkubační doba je relativně dlouhá a může trvat 2-3 měsíce. Většinou se poté objevuje **akutní hepatitis B**, která většinou končí uzdravením, jen velmi vzácně může mít fulminantní průběh s **akutním jaterním selháním**. Trvá-li infekce déle než 6 měsíců, mluvíme o **chronické hepatidě B**. Chronická hepatitis B může progredovat do **jaterní cirhózy** s rizikem vzniku **hepatocelulárního karcinomu**.

Chronická hepatitis B může probíhat čtyřmi základními formami:

1. **Replikační fáze s pozitivním HBeAg** - U pacientů je vysoká virémie (HBV DNA nad 20,000 IU/ml), histologie jaterní ukazuje středně těžké až těžké nekrotické změny, nalezneme HBsAg i HBeAg pozitivitu.

2. **Replikační fáze s negativním HBeAg** - Pacienti jsou HBsAg pozitivní, ale HBeAg negativní, HBV DNA se pohybuje mezi 2,000-20,000 IU/ml, jaterní histologie opět ukazuje středně těžké až těžké nekrotické změny.

3. **Fáze nízké replikace = inaktivní nosičství** - Pacienti jsou HBsAg pozitivní, ale ALT je v normě, HBV DNA je pod 2,000 IU/ml. Jaterní biopsie je bez významných zánětlivých změn.

4. **Fáze HBsAg negativity** - HBsAg je negativní, nalezneme pouze anti-HBc protilátky. HBV DNA je buď extrémně nízká, nebo zcela nedetekovatelná. Tato okultní infekce HBV se může reaktivovat při imunosupresi.

Pozn: Je možná infekce HBeAg negativním mutantním virem. Ačkoliv se virus může aktivně replikovat, HBeAg je negativní, což je dáno mutací pre-core nebo basal core promotoru virového genomu.

## Diagnóza

Antigen HBsAg se objevuje v krvi cca 2-3 měsíce po infekci a po skončení akutního onemocnění vymizí. Přetrvává-li nález HBsAg déle než 6 měsíců, mluvíme o chronické infekci. Anti-HBs protilátky jsou známkou úzdravy a mohou být pozitivní po úzdavě, nebo po prodělaném očkování. Antigen HBeAg koreluje s infekčností pacienta a s virovou syntézou. U akutní virové hepatitidy B najdeme vysoké hodnoty protilátky anti-HBc IgM. U akutní infekce lze přímo prokázat HBV DNA pomocí PCR.

**Akutní HBV infekce:** HBsAg +, HBeAg +, anti-HBc IgM +, anti-HBc IgG +, HBV DNA +

**Chronická HBV HBeAg pozit. v replikační fázi:** HBsAg +, HBeAg +, HBV DNA +, anti-HBc IgG +, anti-HBc IgM +/-

**Chronická HBV HBeAg negat. v replikační fázi:** HBsAg +, anti-HBeAg +/-, HBV DNA +, anti-HBc IgG +, anti-HBc IgM +/-

**Chronická HBV inaktivní:** HBsAg +, anti-HBe +, IgG-antiHBc +

**Postinfekční stav:** anti-HBc IgG +, anti-HBe IgG +, anti-HBc IgG +

**Postvaccinační stav:** anti-HBs IgG +

## Terapie

Existují dvě základní antivirotika pro léčbu chronické hepatitidy B - interferon alfa a lamivudin. Terapie by měla být zahájena u chronické formy, kdy hladina HBV DNA v séru je nad 2000 IU/ml. Vyšší naděje na úspěch terapie je u pacientů s iniciálně vyšší hladinou ALT.

**Interferon alfa** je lékem první volby, většinou se podává v účinnější pegylované formě. Podává se v dávce 5 milionů mezinárodních jednotek denně po dobu 4-6 měsíců u HBeAg pozitivních nemocných a až 12 měsíců u nemocných v replikační fázi s HBeAg negativním.

Interferon alfa by neměl být podáván pacientům s **jaterní cirhózou** Child Pugh C, s těžkou leukopenií a trombocytopenií, s dekompenzovaným diabetem, s těžkým kardiovaskulárním onemocněním a gravidním ženám.

Lamivudin je účinný inhibitor reverzní transkriptázy. Terapie **lamivudinem** by měla u HBeAg pozitivních nemocných trvat minimálně rok a efekt léčby je dán sérokonverzí HBeAg na anti-HBe. U HBeAg negativní formy viru se doporučuje léčba dlouhodobá až trvalá. Po vysazení léčby tato forma prakticky vždy relabuje. Lamivudin nemá prakticky žádné kontraindikace, musí se však redukovat u osob s nižší renální clearance.

**Adenofir dipivoxil** je lék, který je účinný proti HBV formám rezistentním k lamivudinu. opět nemá zásadní kontraindikace.

## Cíle terapie

1. Suprimovat replikaci viru jako prevence jaterní léze
2. Dosáhnout sérokonverze HBeAg na anti-HBe u viru tvořícího HBeAg a indukce remise jaterního postižení
3. Dosáhnout naprosté eliminace viru a vymizení sérové HBV DNA při použití PCR

INF alfa je účinnější než lamivudin v dosažení trvalé remise, šance na sérokonverzi je 50-60% u pacientů s iniciálně vyššími hodnotami ALT. Terapie lamivudinem způsobuje vznik řady mutantů rezistentních na

lamivudin.

## **Speciální problematika terapie**

a) **Pacienti bez reakce na INF alfa** - Doporučuje se nasadit terapii lamivudinem, či kombinaci INF alfa + lamivudin

b) **Pacienti s pokročilou jaterní cirhózou Child-pugh B a C** - Pacienti s pokročilou formou jaterní cirhózy by neměli být léčeni INF-alfa pro riziko **akutního jaterního selhání** s progresí trombocytopenie a leukopenie. Doporučuje se spíše terapie lamivudinem.

c) **Imunosuprimovaní pacienti s hepatitidou B v anamnéze** - Jde o pacienty s pozitivním HBsAg. Navíc bylo zjištěno, že sérologický nález HBsAg negativní a anti-HBs pozitivní po prodělané hepatitidě B nemusí znamenat naprosté vyléčení, a že minimální replikace viru může perzistovat. U pacientů imunosuprimovaných pak může dojít k relapsu onemocnění. Z toho důvodu se pacientům s HBsAg v anamnéze podává lamivudin, jsou-li indikováni k plánované imunosupresi, či při cytostatické terapii.

d) **Dialyzovaní a pacienti s těžkou CHRI** - Je nutno redukovat dávku lamivudinu, nebo adenofiru dle aktuální clearance. U dialyzovaných pacientů nejsou zcela jasná obecná doporučení.

e) **Pacienti s koinfekcí HBV a HCV** - Dlouhodobý útlum nelze očekávat při užití žádného z dostupných léků.

f) **Pacienti s koinfekcí HBV a HDV** - V ČR je infekce HDV relativně vzácná. INF-alfa není příliš účinný, terapie by měla trvat alespoň 12 měsíců a dochází k častým relapsům. Na druhou stranu dochází ke zpomalení histologické progresse onemocnění.

g) **Pacienti s koinfekcí HBV a HIV** - Terapie HBV je plně indikována, používá se zejména lamivudin ve vyšší dávce až 300mg/den ("běžná" dávka je 100mg/den).