

Léčba infekce virem hepatitidy B (HBV) před plánovaným otěhotněním, v těhotenství a při kojení

Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno

Vzhledem k nízké incidenci a prevalenci infekce HBV v České republice není infekce HBV žen v produktivním věku častým problémem. Množství mladých infikovaných žen však může rychle narůst v souvislosti s nárůstem imigrace ze zemí s vyšší prevalencí infekce HBV, a to zejména z Vietnamu, Číny, Ukrajiny a Ruska. Nejdůležitějším úkolem je prevence vertikálního přenosu infekce HBV od matek s vysokou HBV virémií na jejich děti během porodu. Kombinace aktivní a pasivní imunizace je někdy v těchto případech nedostatečně účinná. Podání tenofoviru, lamivudinu nebo telbivudinu během třetího trimestru gravidity může snížit nebezpečí tohoto přenosu. Během těhotenství je preferován tenofovir vzhledem k jeho vysoké genetické bariéře pro vznik rezistence a množství dat o bezpečnosti jeho podávání.

Klíčová slova: těhotenství, kojení, hepatitida B, tenofovir

Therapy of hepatitis B virus (HBV) infection before planned pregnancy, during pregnancy and breastfeeding

The HBV infection of women in productive period of their lives is not frequent problem in the Czech Republic on account of low incidence and prevalence of HBV infection. This number of young infected women can rapidly increase with growth of immigration from countries with higher prevalence of HBV infection, especially from Vietnam, China, Ukraine and Russia. The most important issue is prevention of vertical transmission of HBV from mothers with high HBV viraemia to their children during delivery. Combination of active and passive immunization is sometimes not enough effective in these situations. Tenofovir, lamivudine, or telbivudine administration during the third trimester of pregnancy can decrease the danger of this transmission. Tenofovir is preferred during pregnancy due its high genetic barrier against HBV resistance and large amount of safety data.

Key words: pregnancy, breastfeeding, hepatitis B, tenofovir

Úvod

Podle kvalifikovaných odhadů je celosvětově chronicky infikováno virem hepatitidy B (HBV) 350–400 milionů lidí. Česká republika patří mezi státy s nízkou prevalencí infekce HBV. Podle posledních sérologických přehledů z roku 2001 bylo 0,56 % našich občanů chronicky infikováno HBV (1, 2). V současnosti je prevalence infekce HBV v České republice velmi pravděpodobně mnohem nižší, protože nově vzniklé případy chronické infekce HBV jsou v současnosti zejména díky vakcinaci vzácné a významná část chronicky infikovaných osob od roku 2001 zemřela.

Infekce HBV může vyvolat závažná, život ohrožující poškození jater – fulminantní hepatitidu, jaterní cirhózu a prokázaný je i příčinný vztah mezi HBV infekcí a hepatocelulárním karcinomem (HCC) – primárním karcinomem jater. Akutní jaterní selhání, jaterní cirhóza nebo HCC vyvolané infekcí HBV patří mezi obecně uznávané indikace pro provedení transplantace jater. V celosvětovém měřítku ročně umírá 0,5–1 milion osob na dekompenzovanou jaterní cirhózu a/nebo HCC a tato konečná stadia infekce HBV představují indikaci pro 5–10 % transplantací jater (2).

Cíle léčby chronické infekce HBV

Cílem léčby je prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu zabráněním progresi chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vzniku HCC. Předpokladem pro dosažení tohoto cíle je trvalý útlum virové replikace spojený s redukcí histologické aktivity, což snižuje riziko vzniku cirhózy a HCC. Infekce HBV nemůže být trvale eradikována vzhledem k perzistenci kovalentně vázané cirkulární deoxyribonukleové kyseliny (cccDNA) viru v jádrech infikovaných hepatocytů. Trvalá přítomnost cccDNA je příčinou rekurence infekce HBV u imunosuprimovaných pacientů. Navíc genom HBV integruje do hostitelského genomu a může vést ke vzniku HCC.

Léčba musí redukovat hladinu HBV DNA v séru na co nejnižší úroveň, ideálně pod dolní limit citlivosti polymerázové řetězové reakce (PCR) v reálném čase (10–15 IU/ml). Tato virologická suprese vede k biochemické remisi (normalizaci aktivity alaninaminotransferázy – ALT), zlepšení histologického nálezu a prevenci vzniku komplikací.

O léčbě by mělo být uvažováno, pokud je hladina HBV DNA v séru > 2 000 IU/ml, aktivita ALT vyšší než je horní hranice normy a výsledek jaterní biopsie (nebo neinvazivního vyšetření)

ukazuje na střední až těžký zánětlivě-nekrotický proces a/nebo přinejmenším střední fibrózu při použití standardního skórovacího systému. V případě splnění výše uvedených virologických a histologických kritérií má být léčba zahájena i při normální aktivitě ALT. Při rozhodování o léčbě je nutné vzít také do úvahy věk, zdravotní stav, rodinný výskyt jaterní cirhózy, HCC a extrahepatálních komplikací.

Obecně jsou možné 2 strategie léčby chronické hepatitidy B – časově omezená a časově neomezená (dlouhodobá) léčba. Pro časově omezenou léčbu lze obecně použít pegylovaný interferon (PEG-IFN) alfa. V současnosti je však v České republice jen minimum pacientů vhodných pro léčbu PEG-IFN. Cílem dlouhodobé léčby je suprimovat replikaci HBV, tedy udržet HBV DNA v séru pod hranici detekovatelnosti metodou PCR v reálném čase, a tím zastavit či zpomalit progresi jaterního onemocnění. Pro dlouhodobou léčbu jsou nejlepšími léky tenofovir (TDV) a entecavir (ETV), a to vzhledem k jejich vysoké účinnosti a současně vysoké genetické bariéře pro vznik rezistence, což má při dlouhodobé léčbě mimořádný význam. Léčba lamivudinem (LAM) je zatížena nejvyšší pravděpodobností vzniku rezistentních mu-

tant viru. Proto lze monoterapii LAM doporučit pouze k léčbě těžkého průběhu akutní hepatitidy B nebo k pokračování dlouhodobé léčby pacientů s chronickou hepatitidou B s dobrou virologickou odpovědí na LAM (tj. s negativní virémií). Zahajovat léčbu chronické infekce HBV lamivudinem se v současnosti nedoporučuje z důvodu nebezpečí vzniku rezistence (1, 2).

Vzhledem k nízké incidenci a prevalenci infekce HBV v České republice se lékaři nesetkávají s problematikou léčby žen v produktivním věku příliš často. Narůstá však procento cizinek, které jsou standardně zdravotně pojištěny, a proto častěji navštěvují lékaře různých odborností, což u nich vede k diagnostikování chronické infekce HBV. To platí zejména pro imigrantky ze zemí s vysokou prevalencí infekce HBV, pro Českou republiku jsou z tohoto hlediska významné především ženy z Vietnamu, Číny, Ruska a Ukrajiny.

Ženy plánující těhotenství

Pokud se jedná o ženu bez pokročilé fibrózy počítající s těhotenstvím v blízké době, je možné počkat se zahájením léčby až po porodu, event. až po ukončení kojení. V případě pokročilé fibrózy nebo cirhózy je na místě okamžité zahájení léčby, pokud lze těhotenství plánovat do budoucna. Přednost by měla mít časově omezená léčba PEG-IFN, pokud nejsou přítomny její kontraindikace. Nutností je adekvátní antikoncepce během této léčby. Pokud není možné léčit PEG-IFN nebo tato léčba selhala, je nutná léčba TDV nebo ETV. Vzhledem k předpokládané nutnosti léčby i během event. těhotenství v budoucnosti má přednost v této indikaci TDV (1, 2).

Ženy, které neplánovaně otěhotněly během antivirové léčby

Pokud se jedná o ženu s pokročilou fibrózou nebo cirhózou, je nutné pokračovat v léčbě za těchto podmínek:

- PEG-IFN musí být vysazen a nahrazen TDV
- ETV by měl být nahrazen TDV, protože má vysokou účinnost a genetickou bariéru proti

vzniku rezistence a k dispozici je nejvíce informací o bezpečném podávání během těhotenství (1, 2).

Těhotné ženy

Podle americké klasifikace US FDA Pharmaceutical Pregnancy Categories, která rozlišuje 5 kategorií léků (A, B, C, D, X) podle možného ovlivnění těhotenství, patří TDV do kategorie B (tedy s druhým nejnižším rizikem) a LAM a ETV do kategorie C. Protivirová léčba u gravidních žen by neměla být zahajována, pokud to není vzhledem k aktivitě a pokročilosti jaterního procesu nezbytné. Preferovaným je v těhotenství TDV, protože má vysokou genetickou bariéru proti vzniku rezistence a k dispozici je nejvíce informací o bezpečném podávání během těhotenství. Bezpečnost léčby ETV v těhotenství není známa. Interferon alfa (pegylovaný i konvenční) je v graviditě kontraindikován (1–5).

Prevence perinatálního přenosu HBV u hyperviremických matek

Prevence perinatálního přenosu HBV standardní kombinací pasivní a aktivní imunizace nemusí být u matek s velmi vysokou virémií dostatečně účinná. U žen s hladinou HBV DNA v séru $> 10^{6-7}$ IU/ml, které jsou většinou HBeAg pozitivní, je riziko vertikálního přenosu HBV $> 10\%$ i přes podání hyperimunního imunoglobulinu (HBIG) a vakcinaci. Podle výsledků klinických studií (LAM, telbivudin) nebo názoru expertů (TDV) může u pacientek s vysokou HBV DNA v séru podávání výše uvedených perorálních virostatik v posledním trimestru zvýšit účinnost pasivní a aktivní imunizace proti HBV. Pokud byla léčba těmito léky indikována pouze z důvodu prevence perinatálního přenosu, může být ukončena během prvních 3 měsíců po narození dítěte (1, 2, 6).

Kojící matky

HBeAg lze v mateřském mléce prokázat, ale kojení není kontraindikováno u HBeAg pozitivních matek, zejména při standardní pasivní

a aktivní imunizaci novorozence. Bezpečnost léčby perorálními virostatiky při kojení není známa. TDV přechází do mateřského mléka, ale jeho orální biologická dostupnost je limitována, a děti jsou proto při kojení exponovány jen malými dávkami léku. Přesto nelze léčbu TDV při kojení doporučit, protože nejsou známy účinky léku na novorozence a kojence (7).

Literatura

1. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Plíšek S, Kumpel P, Rožnovský L. Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Doporučený postup ČHS a SIL ČLS JEP. Datum vydání doporučení: září 2014. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(6): 514–526.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012; 57: 167–185.
3. Bzovej NH. Hepatitis B. Therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep* 2010; 9: 197–204.
4. Ganne N, Causse X, Zarski J-P, et al. Efficacy and Safety Results of Tenofovir DF (TDF) Treatment From the First Trimester in HBV Pregnant Women in Real-Life Clinical Practice. The Liver Meeting 2013, Washington, 1.–5. 11. 2013. Abstrakt č. 952.
5. Pan CQ, Liu M, Cai H, et al. Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Treatment for the Entire Pregnancy in Mothers with Active Chronic Hepatitis B or Cirrhosis. The Liver Meeting 2013, Washington, 1.–5. 11. 2013. Abstrakt č. 877.
6. Celen MK, Mert D, Ay M, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. *World J Gastroenterol* 2013; 19(48): 9377–9382.
7. Ehrhardt S, Xie C, Guo N, et al. Breastfeeding while taking lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate: a review of evidence. *Clin Inf Dis Advance Access*: dostupné na: <http://cid.oxfordjournals.org>.

Článek je převzatý z
Interní Med. 2016; 18(1): 24–26

Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
phusa@fnbrno.cz

