

Imunosupresivní léčba roztroušené sklerózy a riziko (reaktivace) virových hepatitid

MUDr. Václav Hejda¹, MUDr. Aleš Tvaroh, Ph.D.²

¹Oddělení gastroenterologie a hepatologie, Interní klinika FN Plzeň a LF UK v Plzni

²Neurologické oddělení, Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Teplice, o.z., Merck spol. s r.o.

Článek přináší aktuální pohled na riziko reaktivity virových hepatitid v souvislosti s podáváním léků na roztroušenou sklerózu s imunosupresivním efektem. Cílem článku je dát praktický postup týkající se vyšetření virových hepatitid před zahájením této imunosupresivní léčby s přihlédnutím k doporučením vyplývajícím ze souhrnů údajů jednotlivých přípravků.

Klíčová slova: virová hepatitida, roztroušená skleróza, imunosupresivní léčba.

Immunosuppressive treatment of multiple sclerosis and risk (of reactivation) of viral hepatitis

The article presents a current perspective on the risk of reactivation of viral hepatitis in association with the administration of drugs with an immunosuppressive effect to treat multiple sclerosis. The aim of the article is to provide a practical approach for testing viral hepatitis prior to initiation of immunosuppressive treatment, taking into account recommendations resulting from the summaries of individual products.

Key words: viral hepatitis, multiple sclerosis, immunosuppressive treatment.

V současné době existují tři typy virových hepatitid, které přecházejí do chronického stadia a mohou tedy vytvářet riziko jejich reaktivity či mohou být diferenciálně diagnostickým problémem. Jedná se o virovou hepatitidu B (DNA virus) a virovou hepatitidu C (RNA virus) a virovou hepatitidu D (vyskytuje se pouze současně s HBV infekcí). Za určitých okolností může do chronické fáze přejít i virová hepatitida E, a to právě v situaci dlouhodobé imunosupresivní léčby a v této situaci může progredovat do fibrózy či cirhózy jater. Virová hepatitida E není předmětem tohoto sdělení a problematika její diagnostiky, možné léčby i významu je komplexní a přesahuje možnosti tohoto článku. Při imunosupresivní terapii, ale především u pacientů po orgánových transplantacích či transplantaci kostní dřeně, dále existuje riziko reaktivity latentní cytomegalovirové infekce či EBV infekce s rizikem akutní až fulminantní hepatitidy.

Nové možnosti léčby autoimunitních onemocnění včetně roztroušené sklerózy výrazně změnily prognózu a kvalitu života těchto pacientů. Tato nová terapie včetně biologických či imunosupresivních preparátů však přináší do léčby nové aspekty, které je nutné brát v úvahu a při této (sice efektivní, ale rovněž rizikové) terapii pečlivě hodnotit. Jedním z těchto aspektů je riziko reaktivity oportunních či virových onemocnění (Vento, Cainelli et Longhi, 2002). Tyto komplikace mohou mít fatální průběh, proto je nutné jim věnovat náležitou pozornost a považovat jejich diagnostiku a prevenci za běžnou součást klinické praxe.

Virová hepatitida B, reaktivace a rekurence

Nákaza virem hepatitidy B (HBV) je celosvětově jednou z nejvýznamnějších infekcí. Odhadem asi 40 % světové populace (odhadem tři miliardy osob) přijde do kontaktu s tímto vi-

rem (a má známky prodělané infekce) a přibližně 350–400 milionů osob jsou chroničtí nosiči HBV. Ve většině vyspělých zemí dochází v současnosti k poklesu incidence nových nákaz HBV v důsledku širokého a dostupného vakcinačního programu (Husa et al., 2017). Mezi lety 1982 a 2008 došlo v USA k 80 % poklesu incidence akutní hepatitidy B. Tato příznivá situace se v důsledku zavedení plošného očkování novorozenců v roce 2001 a široce dostupného očkovacího programu týká i České republiky, kde od roku 2003 dochází k setrvalému poklesu incidence akutní hepatitidy B. HBV je však stále spojena s významnou morbiditou a mortalitou a diagnostika a léčba chronické hepatitidy B má stále velký význam (Epidat, 2019).

Chronická virová hepatitida B je definována jako přítomnost HBs antigenu (HBsAg) déle než šest měsíců od nákazy. Další vývoj onemocnění je různorodý, často velmi dynamický a závisí především na interakci mezi replikací viru HBV

Tab. 1. Stadia virové hepatitidy B a sérologické markery

Serologický test	Vakcinace	Akutní HBV	Úzdava z HBV	Chronická HBV	Inaktivní nosič	Okultní HBV infekce
HBsAg	-	+	-	+	+	-
Anti-HBc	-	+	+	+	+	+/-
Anti-HBs	+	-	+	-	-	+/-
HBV DNA	-	+	-	+	+/-	+ (nízká)

Tab. 2. Reaktivace a rekurence HBV infekce

Stav	Serologický nález	Charakteristika
Reaktivace	HBsAg pozitivní pacienti	ztráta imunitní kontroly replikace v důsledku IS léčby s excesivním nárůstem replikace, nárůst zánětlivé odpovědi
Rekurence	HBsAg negativní jedinci, kteří jsou ale anti-HBc pozitivní/ event. anti-HBs pozitivní	přítomnost cccDNA v játrech, event. reziduální viremie při okultní hepatitidě (HBV DNA lehce pozitivní), ztráta imunitní kontroly replikace viru, návrat HBsAg pozitivity, excesivní nárůst viremie

a reaktivitou imunitního systému a lze jej rozdělit do několika fází od fáze imunotolerance přes inaktivní nosiče HBsAg až po pacienty s aktivní virovou hepatitidou B s aktivní nekroinflatorní aktivitou v játrech a vysokými jaterními testy (EASL, 2017; Fattovich, 2003). Základní rozdělení jednotlivých stadií ukazuje tabulka 1.

Zásadním faktorem, který determinuje riziko progresu chronické hepatitidy do cirhózy, je aktivita onemocnění. Aktivita onemocnění je určena aktivitou ALT a úrovní virové replikace (viremie) (EASL, 2017). Riziko progresu onemocnění je významně sníženo dlouhodobou supresí virové replikace, optimálně do nedetekovatelných hodnot. HBV infekce je díky integraci cccDNA HBV do DNA v jádře hepatocytu (do hostitelského genomu jako minichromozom) nevyléčitelným onemocněním. cccDNA představuje trvalý intrahepatální rezervoár viru HBV a substrát pro opětovnou replikaci viru a základní předpoklad rizika reaktivace a rekurence (za předpokladu ztráty imunitní kontroly). Hlavním terapeutickým cílem je suprese viremie, pokud možno pod detekovatelnou hranici (Loomba, Rowley et Wesley, 2008).

Virus HBV není většinou přímo cytopatogenní a nevede k zániku a destrukci infikovaných hepatocytů. Příčinou poškození jater, zániku hepatocytů a vzniku hepatitidy a fibrózy je imunitně zprostředkovaná reakce na části viru HBV exprimované na povrchu hepatocytů, dochází tedy k imunitní clearanci infikovaných hepatocytů (EASL, 2017).

Imunosupresivní léčba snižuje tuto imunitní odpověď a reakci vůči infikovaným hepatocytům, ale zároveň snižuje i imunitní kontrolu replikace viru, která tím následně narůstá (dochází k vzestupu viremie, tedy počtu kopií (nebo IU

HBV DNA v séru pacienta). Dochází k nárůstu počtu infikovaných hepatocytů a prudký vzestup replikace a viremie již může hepatocyty přímo poškodit (virus HBV se stává přímo cytopatogenním) (Perillo, Gish et Falck-Ytter, 2015). Histologickým a klinickým korelátem tohoto procesu je fibrotizující cholestatická hepatitida, jejíž průběh je bez léčby velmi často fatální. Stav vzestupu replikace viru a vzplanutí hepatitidy se nazývá reaktivací HBV infekce. Jinou možnou situací vedoucí k reaktivaci hepatitidy je ukončení imunosupresivní/imunomodulační léčby s následnou restitucí přirozené imunity, která může vést k masivní destrukci infikovaných hepatocytů a prudkému vzplanutí akutní hepatitidy (proto je nutné preemptivní léčbu virostatiky indikovat během imunosupresivní terapie a následně prodloužit o 6–12 měsíců po ukončení imunosupresivní/modulační terapie) (Husa et al., 2017).

U pacientů, kteří jsou HBsAg negativní, ale anti-HBc pozitivní (což dokumentuje kontakt s virem), může dojít v důsledku imunosupresivní terapie k novému objevení se HBsAg a následně i viremie. Tento stav nazýváme rekurence hepatitidy B a dochází k ní v důsledku již zmínované perzistence „minichromozómu“ cccDNA v jádře hepatocytů v důsledku ztráty imunitní kontroly replikace viru (Perillo, Gish et Falck-Ytter, 2015; Husa et al., 2017; Jui, Cheung et Zhang, 2006; Hui, Cheung et Zhang, 2006).

Všichni HBsAg pozitivní pacienti a dále pacienti HBsAg negativní, ale anti-HBc pozitivní (tedy pacienti se serologickými známkami kontaktu s virem hepatitidy B), jsou tedy v riziku reaktivace či rekurence tohoto onemocnění (tabulka 2). K reaktivaci HBV v důsledku imunomodulační terapie u inaktivních nosičů HBV dochází (bez

preemptivní léčby) u 20–50 % nemocných (Lalazar, Rund et Shouval, 2007). Reaktivace či rekurence HBV může probíhat velmi prudce a mít až charakter akutního jaterního selhání a mortalita této komplikace je poměrně vysoká (15–50% mortalita bez léčby v důsledku těžké reaktivace v terénu imunosupresivní terapie) (Perillo, Gish et Falck-Ytter, 2015). Reaktivací či rekurencí HBV jsou ohroženi pacienti léčení jak imunosupresivní terapií, tak i většinou v současnosti dostupných moderních preparátů modifikujících imunitní odpověď včetně monoklonálních protilátek (Lok et al., 2012)

Vedlejším problémem reaktivace HBV je nutnost modifikace dávky či ukončení imunosupresivní terapie, což v řadě indikací může být zásadním problémem až s fatálními důsledky (nedokončení doporučeného protokolu chemoterapie či omezení imunosupresivní či imunomodulační terapie u pacientů s autoimunitními chorobami).

Riziko reaktivace HBV může být dle okolností definované jako vysoké (> 10%), střední (1–10%) nebo nízké (< 1%) podle rizika jednotlivých chorob a typu jejich léčby z hlediska reaktivace HBV. Nejvyššímu riziku reaktivace (nad 10%) jsou vystaveni pacienti s maligními lymfomy a pacienti podstupující transplantaci kostní dřeně (EASL, 2017). Nejrizikovější léčebnou kombinací je v současné době podání kortikosteroidů a protilátek anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab). Ohroženi jsou dále sestupně pacienti se solidními nádory, pacienti s orgánovými transplantacemi, pacienti s autoimunitními chorobami léčení jak kortikoidy, tak i novými imunomodulačními a biologickými léky (např. anti-TNFalfa) a pacienti s nespefickými střevními záněty (EASL, 2017; Cheng, Hsiung et Su, 2003; Tsutsumi et al., 2013; Yeo et al., 2000; Fraňková et al., 2009)

Klinický obraz: klinický obraz reaktivace může zahrnovat široké spektrum možností. Od asymptomatické elevace jaterních testů (ALT, AST) u cca 50 % pacientů po akutní těžkou hepatitidu (cca 10%) až po fulminantní selhání jater (cca 5%). Z hlediska průběhu sérových parametrů je typické primární zvýšení hladiny HBV DNA, které je následované s odstupem elevací ALT (vzestup viremie tedy předchází elevaci aminotrasferáz značících nekroinflatorní aktivitu) (EASL, 2017; Husa et al., 2017)

Z uvedených důvodů (riziko fatálního průběhu) je nutné vyšetření základních parametrů

HBV panelu, tzn. HBsAg, anti-HBc a anti-HBs. U pacientů dosud bez kontaktu s virem hepatitidy B je indikována vakcinace (Husa et al., 2017).

HBsAg pozitivní pacienti: všichni HBsAg pozitivní pacienti indikovaní k chemoterapii či imunosupresivní terapii by měli být odesláni ke specialistovi ke kompletnímu zhodnocení stadia a pokročilosti jaterního onemocnění a fáze virové hepatitidy (a měli by být i nadále u specialisty sledováni). Všichni tito pacienti by měli být preemptivně (profylakticky) léčeni účinnými nukleos(t)idovými analogy (entecavir, tenofovir), podobně jako pacienti bez imunosupresivní léčby (Husa et al., 2017; EASL, 2017).

HBsAg negativní a anti-HBc pozitivní pacienti: u těchto nemocných je nezbytné před zahájením terapie virostatiky provést vyšetření HBV DNA (k vyloučení tzv. okultní hepatitidy). V případě positivity HBV DNA je indikován shodný postup jako výše. V případě viremie pod hranici detekce je potom okamžitá preemptivní terapie indikována u pacientů ve vysokém riziku (anti-CD20). Rekurence či tzv. séroreverz (nové objevení HBsAg) může být asociována s velmi těžkou, potenciálně fatální, hepatitidou (Husa et al., 2017; EASL, 2017).

Preemptivní profylaxe reaktivace HBV v terénu imunosupresivní terapie

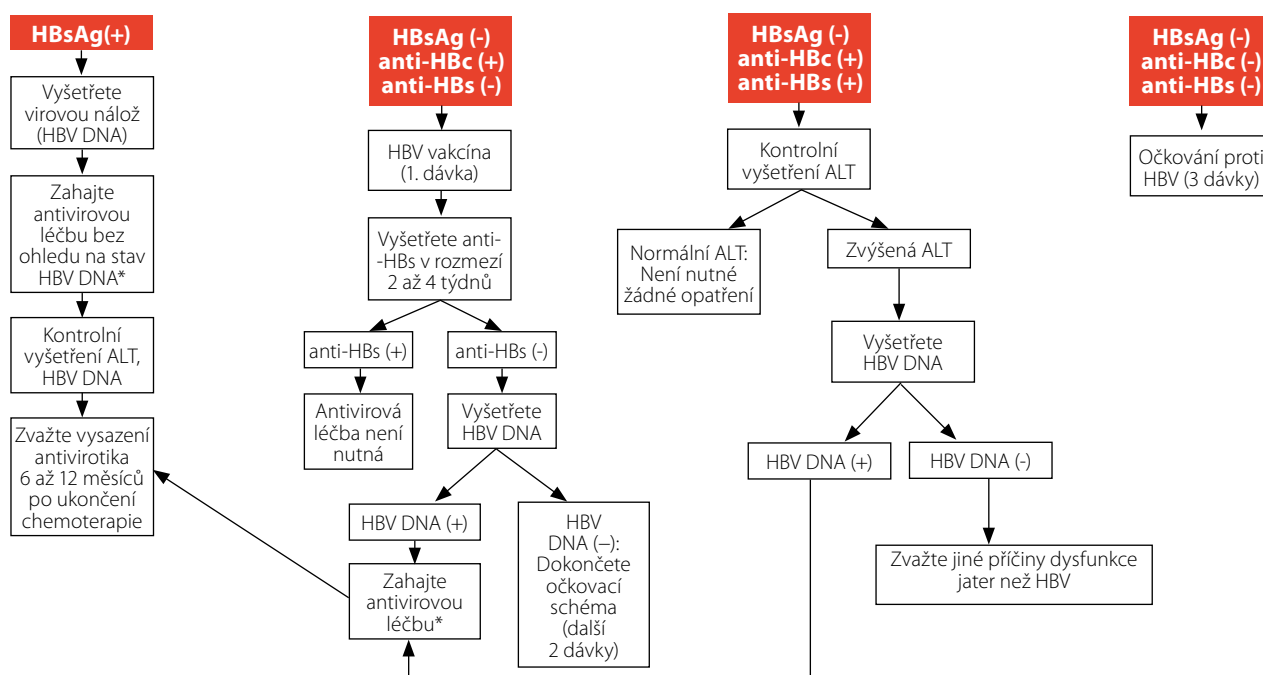
Z řady studií vyplývá, že léčba účinnými virostatiky, indikovaná před zahájením imunosupresivní či imunomodulační terapie u pacientů s HBV dramaticky snižuje riziko reaktivace či rekurence HBV, resp. je v podstatě vylučuje, a tím významně zlepšuje prognózu pacientů a umožňuje nerušené a kompletní podávání indikované terapie. Z těchto důvodů je jednoznačně doporučována antivirotická terapie preemptivní, podávaná minimálně dva týdny před zahájením imunosupresivní či protinádorové léčby s pokračováním ještě 12 měsíců po ukončení léčby (Perillo, Gish et al., 2015; Lau, Yiu et al., 2003). Hladina viremie u HBsAg pozitivních pacientů není faktorem, který by indikaci antivirotické terapie ovlivňoval.

V současné době v České republice mezi potentní HBV antivirotika s minimálními nežádoucími účinky a s minimálním rizikem vzniku rezistence řadíme entecavir (ETV) a tenofovir (TDF). Tenofovir alafenamid je v ČR schválený, ale nemá stanovenou úhradu. Účinnost těchto dvou preparátů (ETV, TDF) je zcela srovnatelná

(z hlediska stupně i rychlosti kontroly replikace viru a negativizace viremie), nemají zásadní problémy s lékovými interakcemi a ev. indikace se liší v detailech (např. renální insuficience atd.). Zásadní je během profylaktického podávání kontrolovat ALT a HBV DNA (metodou PCR) každých 3–6 měsíců a poté minimálně 12 měsíců po ukončení terapie. U pacientů léčebných rituximabem by měla preemptivní terapie pokračovat minimálně 18 měsíců po ukončení chemoterapie (EASL, 2017; Husa et al., 2017; Lok et al., 2016).

U pacientů HBsAg negativních se středním či nízkým rizikem rekurence, tedy bez indikace preemptivní léčby, je nutné pravidelné a důsledné monitorování aktivity ALT a přítomnosti (znovuobjevení) HBsAg a ev. detekce HBV DNA v séru v intervalech 1–3 měsíce (dle typu chemoterapie). Hlavním virologickým projevem rekurence HBV je nová detekce HBsAg v séru u pacienta vstupně HBsAg negativního. V případě tzv. séroreverze s novou detekcí HBsAg či detekcí HBV DNA je nutné okamžité zahájení léčby virostatiky (ETV, TDF) (EASL, 2017; Husa et al., 2017). Celý algoritmus uvedeného postupu je uvedený na schématu 1.

Schéma 1. Algoritmus vyšetření a preemptivního zajištění virostatiky u pacientů před zahájením imunomodulační/imunosupresivní léčby



*Současná doporučená první linie léčby: entecavir 0,5 mg denně nebo tenofovir 245 mg denně. Ke zvážení tenofovir alafenamid (v ČR schválený, nemá úhradu)

Chronická hepatitida C a riziko zhoršení onemocnění při současném podávání imunosupresivní či imunomodulační terapie či chemoterapie

Chronická hepatitida C má velký epidemiologický význam, celosvětově je infikováno kolem 300 milionů osob. Prevalence v ČR se odhaduje na 0,6 % a každý rok je virová HCV diagnostikována u cca 800–1 000 pacientů. V současné době dominuje přenos rizikovými aktivitami (intravenózní užívání drog, tetování atd.), nicméně ještě velká část HCV pozitivní populace byla infikována před rokem 1992 (rok zavedení sérologických testů) iatrogeně, především krví či léčivými přípravky z krve (Urbánek et al., 2019). Chronická HCV u velké části pacientů může progredovat do cirhózy, ale doba progresu je poměrně dlouhá (průměrně 20 let). Přibližně u 20 % osob může dojít ke spontánní eliminaci viru. Chronická HCV může být zodpovědná i za řadu extrahepatálních komplikací založených na imunokomplexové etiologii a tvorbě revmatoidního faktoru (glomerulonefritidy, ITP, vaskulitidy). Základním a převažujícím klinickým obrazem pacientů s HCV je pouze mírná elevace jaterních testů, především ALT (v kombinaci s nespecifickými symptomy, např. únava). Z tohoto důvodu je základním přístupem vyšetření anti-HCV u všech pacientů s jakoukoliv elevací ALT. Chronická HCV by ale měla být vyloučena u pacientů s rizikovou anamnézou (užívání drog, tetování, podání krevních převodů před rokem 1992 atd.) i při normální aktivitě ALT (která může být v normě).

Základním diagnostickým postupem je serologická detekce protilátek anti-HCV. V případě positivity je nutné doplnit PCR HCV. Pouze přítomnost virové RNA (PCR HCV RNA) je důkazem HCV infekce a tedy chronické hepatitidy C (Urbánek et al., 2019).

Všichni pacienti s anti-HCV pozitivitou by měli být referováni do hepatologického centra. Dlouhou dobu byl základní komponentou léčby HCV interferon α -2a. Tento imunomodulační preparát interferoval s řadou imunitně zprostředkovaných onemocnění a byl relativně kontraindikován u pacientů s autoimunitními onemocněními (včetně ev. roztroušené sklerózy) a léčba byla dlouhá (12 měsíců), značně

obtížná, riziková a navíc zatížená řadou závažných komplikací. Od roku 2013 jsou k dispozici tzv. přímo-působící antivirotika (DAA), která blokují replikaci viru HCV na různých místech replikačního cyklu. Tyto léky mají v současné době velmi vysokou účinnost (> 95 %), jsou bez nežádoucích účinků a léčba trvá velmi krátce (8–12 týdnů). DAA neinterferují s imunitním systémem a v podstatě nemají žádné kontraindikace. Důležité je zdůraznit, že cílem je vyléčení pacienta, což znamená dosažení setrvalé virologické odpovědi (negativní PCR HCV v séru) a tedy eliminace viru z organismu a trvalá úzdrava pacienta (HCV je jediné chronické virové onemocnění, které je možné trvale vyléčit) (Stroffolini et al., 2017; Urbánek et al., 2019).

Z hlediska definice aktivity (uváděné v řadě SPC) je možné říci, že HCV infekce je aktivní v podstatě vždy, ale stupeň aktivity je možné určit pouze z histologického vyšetření jaterní tkáně, které se ale dnes již v této indikaci většinou neprovádí (a je tedy zřejmé, že určení aktivity onemocnění není pro léčbu a prognózu důležité). Rovněž hladina viremie (na rozdíl od HBV infekce) nemá žádný prognostický význam (Urbánek et al., 2019).

Podání imunosupresivní terapie u pacientů s chronickou hepatitidou C není kontraindikované a její podání neovlivňuje průběh tohoto jaterního onemocnění. Jak je uvedeno výše, rozlišení na „aktivní“ či „neaktivní“ chronickou hepatitidu C (přítomné v řadě SPC imunosupresivních léků) nemá žádný praktický význam (aktivita je pouze histologický termín) a v hepatologické definici se nepoužívá (Kohtaro, 2016; Calogero et al., 2019; Bortlík et al., 2019).

Moderní farmakoterapii můžeme v podstatě u všech pacientů s HCV dosáhnout kompletního vyléčení za poměrně krátkou dobu. Léčbu HCV tedy můžeme indikovat před, ale i během léčby imunosupresivními či imunomodulačními léky (Calogero et al., 2019). Důležité je především myslet na vyšetření anti-HCV u jakékoliv elevace jaterních testů a u rizikových skupin pacientů a pozitivní pacienty odeslat na příslušné hepatologické pracoviště k definitivnímu vyšetření, stagingu stadia jaterního onemocnění a k léčbě. V případě screeningového vyšetření panelu antigenů a protilátek virových hepatitid je anti-HCV součástí tohoto panelu, takže bude tento test proveden automaticky.

Z hlediska **definice aktivní chronické infekce či aktivní hepatitidy** (Husa et al., 2017; Urbánek et al., 2019):

- u HBV se jedná o stav s elevací ALT a/nebo potvrzením aktivity v histologickém nálezu (jaterní biopsie); tento stav je vždy indikován k léčbě HBV (bez ohledu na možné podání IS terapie); ústup aktivity je definován normalizací ALT a negativní viremii, což lze očekávat ve většině případů do 3–6 měsíců po zahájení terapie virostatiky,
- z hlediska aplikace doporučených postupů pro prevenci reaktivity při terapii IS preparáty toto nehraje zásadní roli; prevence reaktivity a rekurence není závislá na aktivitě ALT, ale řídí se statutem HBsAg, anti-HBc a přítomností HBV DNA;
- u HCV se tento termín nepoužívá; aktivitu hepatitidy lze určit pouze z histologického vyšetření; preventivní léčba neexistuje; HCV lze rychle a komfortně vyléčit před či během IS terapie;
- elevace ALT téměř vždy znamená určitou formu aktivní hepatitidy, přičemž diferenciálně diagnostické spektrum možných diagnóz je široké (NAFLD, NASH, autoimunitní hepatitida, CMV hepatitida, EBV hepatitida atd.); elevace ALT vyžaduje konzultaci gastroenterologa či hepatologa a kompletní hepatologické vyšetření, ev. i provedení jaterní biopsie.

Cytomegalovirová infekce (CMV), Epstein-Barrové infekce (EBV)

CMV i EBV virus mají po primoinfekci těmito viry schopnost perzistovat v organismu. V žádném případě však nevedou k chronické hepatitidě a ev. dlouhodobou elevaci jaterních testů nelze vysvětlit jejich přítomností v organismu. V případě imunosupresivní či imunomodulační terapie však mají potenciál reaktivity a vzniku akutní hepatitidy. Preemptivní podání virostatik je vyhrazeno příjemcům orgánových transplantátů a po transplantaci kostní dřeně. Serologie CMV a EBV a ev. potvrzení aktivní replikace pomocí PCR je však součástí diferenciálně diagnostických postupů u pacientů s vyšší aktivitou aminotransferáz k ev. zabránění podání imunosupresivní terapie v případě primoinfekce těmito viry či v případě reaktivity z jiných důvodů (Chmelová, Fraňková et Šperl, 2017).

Praktický postup týkající se vyšetření virových hepatitid před imunomodulační léčbou roztroušené sklerózy s přihlédnutím k jednotlivým SPC dotčených preparátů

- Vyšetření aktivity aminotransferáz a GGT a ALP vstupně.
- Vyšetření základního panelu hepatitid: HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV:
 - v případě kompletně negativního panelu HBV je indikována vakcinace,
 - v případě elevace aminotransferáz a negativního panelu hepatitid vhodné vyšetření gastroenterologem/hepatologem k diferenciální diagnostice elevace jaterních testů; stav však není zásadní kontraindikací podání imunomodulační či IS terapie; nutné však vyloučit akutní virové infekce jinými viry (především EBV a CMV); podání IS terapie při primoinfekci či reaktivaci CMV je rizikové; tato infekce se však manifestuje akutní hepatitidou a tudíž elevací aminotransferáz (nejsou příčinou chronické hepatitidy či chronické elevace jaterních testů),
 - v případě HBsAg positivity indikováno doplnění HBV DNA a poté preemptivní terapie virostatiky po dobu podávání IS terapie a 12 měsíců po jejím ukončení; pravidelná kontrola aktivity aminotransferáz a hodnoty (viremie) HBV DNA každých 3–6 měsíců,
 - v případě HBsAg negativity a anti-HBc positivity indikováno pečlivé sledování (preemptivní terapie jen v případě vysokého rizika rekurence, t. č. především podání anti-CD20 protilátek, ke zvážení při podání anti-CD52) a pravidelná kontrola aminotransferáz, přítomnosti HBsAg a hladiny viremie každých 1–3 měsíce a okamžité zahájení terapie virostatiky v případě séroreverze či pozitivní HBV DNA,
 - v případě HCV positivity (HCV RNA pozitivita v séru) indikace k léčbě virové hepatitidy C moderními DAA preparáty v hepatologickém centru;

- Alemtuzumab (SPC LP Lemtrada): „Kontraindikace ohledně virových hepatitid v SPC není. Je definováno riziko indukce autoimunitní hepatitidy.“ O reaktivaci HBV a HCV nejsou informace, neboť tito pacienti byli ze studií vyřazeni. V literatuře jsou však popsány případy významných reaktivací a především závažných rekurencí (séroreverze HBsAg) virové hepatitidy B u pacientů léčených alemtuzumabem (z hematologické indikace). Je tudíž zřejmé, že je nutné postupovat minimálně v intencích doporučených postupů pro preemptivní terapii a v případě, že není možné přesně dodržet časové intervaly kontrol jaterních testů a HBsAg a HBV DNA každý měsíc, je vhodné zahájit preemptivní terapii i u pacientů HBsAg negativních. Popisována je i reaktivace viru EBV s rizikem závažného průběhu hepatitidy. V případě elevace aminotransferáz (především ALT) je nutné v rámci diferenciálně diagnostického přístupu vyšetřit sérologický profil CMV a EBV (IgG a především IgM protilátky) a současně i PCR CMV, EBV.
- Dimethylfumarát (SPC LP Tecfidera): „V SPC nejsou žádné zmínky o hepatitidách, pouze toxické jaterní poškození.“ Dle lékového profilu nejde o typický imunosupresivní preparát a uvedené postupy tedy v tomto případě nejsou nezbytné. V případě akutní či závažné infekce vhodné léčbu přerušit. Ev. preemptivní terapie je tedy v tomto případě sporná, spíše rozhoduje riziko lékového poškození jater.
- Fingolimod (SPC LP Gilenya): „Kontraindikací jsou závažné aktivní infekce (např. hepatitida).“ Přístup dle uvedených doporučených postupů k prevenci rekurence či reaktivace HBV. V případě aktivní hepatitidy B léčba virostatiky a zvážení zahájení IS terapie po normalizaci ALT a negativizaci viremie. Větší pozornost má být věnována příznakům poškození jater, které v tomto případě bude dominantně lékové.
- Kladribin (SPC LP Mavenclad): „Kontraindikací je aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida). Před zahájením podávání pulzů v 1. i 2. roce nutno vyloučit aktivní infekce a aktivní hepatitidy“ – vyšetření ALT a základního panelu hepatitid. V případě elevace ALT je

vhodná konzultace hepatologa (vyloučení EBV, CMV). V případě positivity HBV či HCV platí doporučený postup (viz výše).

- Natalizumab (SPC LP Tysabri): „Kontraindikace u pacientů se zvýšeným rizikem oportunních infekcí či narušenou imunitou.“ I přes výslovnou absenci informací o virových hepatitidách při dobré toleranci a minimálních rizicích preemptivní terapie HBV je tato vhodná i v tomto případě.
- Ocrelizumab (SPC LP Ocrevus): kvůli upozornění na reaktivaci hepatitidy B, která měla v některých případech za následek fulminantní hepatitidu, jaterní selhání a úmrtí, „má být proveden screening HBV (viz výše). Podání léku je dle SPC kontraindikováno u „aktivní“ HBV“ (tj. aktivní infekci potvrzenou pozitivními výsledky na HBsAg a testování anti HB). „Aktivní“ je v tomto případě myšlena pozitivita HBsAg (což nesplňuje kritéria „aktivní“ hepatitidy). Podobně jako při terapii rituximabem je dle mého soudu a dle doporučených postupů (i přes absenci údajů v SPC) oprávněné preemptivní podání virostatik s následným zahájením léčby (zkušenosti s rituximabem). Preemptivní podání virostatik je však v tomto případě indikováno i v případě HBsAg negativity a anti-HBc positivity k prevenci rekurence HBV. V SPC se doporučuje u pacientů s pozitivní serologií a HBsAg negativitou konzultovat hepatologa ohledně zabránění reaktivace HBV. Nejde o reaktivaci, ale rekurenci hepatitidy B a je indikována preemptivní terapie.
- Teriflunomid (SPC LP Aubagio): „Kontraindikace: pacienti se závažnou aktivní infekcí až do vyléčení tohoto stavu.“ Jedná se o selektivní imunosupresivum. Potenciálním nežádoucím účinkem je lékové poškození jater, což je indikace k ukončení léčby. V SPC nejsou žádné informace o virových hepatitidách, nicméně vzhledem k zařazení léku do imunosupresivní skupiny je nutné uvažovat o identickém postupu a tedy vyšetření HBV a ev. preemptivní terapii při HBsAg pozitivitě a pečlivé sledování HBsAg negativních, ale anti-HBc pozitivních pacientů.

LITERATURA

1. Bortlík M, Ďuricová D, Douda T, Konečný M, Koželuho-
vá J, Novotný A, Zbořil V, Prokopová L, Kohout P, Stehlík J,
Shonová O, Mareš K, Hrdlička L, Matějková P, Šerclová Z,
Nedbalová L, Tomanová M, Liberda M, Hradský O, Mitro-

vá K, Drastich P, Falt P, Březina J, Vaňásek T, Volfová M, Kal-
vach J, Pipek B, Mikoviny Kajzrlíková I, Mináriková P, Grega
T, Poredská K, Kolář M, Lukáš M. Doporučení pro podá-
vání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními

záněty: čtvrté, aktualizované vydání. Gastroent Hepatol
2019; 73(1): 11–24.

2. Calogero A, Sagnelli E, Creta M, Angeletti S, Peluso G, In-
collingo P, Candida M, Minieri G, Carlomagno N, Dodaro CA,

- Ciccozzi M, Sagnelli C. Eradication of HCV infection with the Direct-Acting Antiviral Therapy in renal allograft recipients. *BioMed Res Int*. 2019.
3. Chakravarty EF. Viral infection and reactivation in autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2008; 58(10): 2949–2957.
4. Cheng AL, Hsiung CA, Su JJ. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37(6): 1320–1328.
5. EPIDAT. Epidemiologická databáze Státního zdravotního ústavu Praha. Dostupné na: <http://www.szu.cz/publikace/data/infekce-v-cr>.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67(2): 370–398.
7. European Association for the Study of the Liver, EASL 2018. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69(2): 461–511.
8. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47–58.
9. Fraňková, Šperl J, Ročeň M, Adamec M, Trunečka P, Špičák J. Reaktivace hepatitidy B jako komplikace léčby lymfomu. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2009; 63(6): 280–283.
10. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy [published correction appears in *Gastroenterology* 2006; 131(4): 1363]. *Gastroenterology* 2006; 131(1): 59–68.
11. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Plíšek S, Kümpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 71(5): 419–437.
12. Chmelová K, Fraňková S, Šperl J. Cytomegalovirová infekce a játra. *Gastroenterol a Hepatol* 2017; 71(6): 517–523.
13. Kohtaro O. Treatment of Hepatitis C in Patients Undergoing Immunosuppressive Drug Therapy *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4(3): 206–227.
14. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136(5): 699–712.
15. Lau GK, Yiu HH, Fong DY. Early is superior to deferred pre-emptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1742–1749.
16. Lok AS, Ward JW, Perrillo RP, McMahon BJ, Liang TJ. Reactivation of hepatitis B during immunosuppressive therapy: potentially fatal yet preventable. *Ann Intern Med* 2012; 156: 743–745.
17. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, Almasri J, Alahdab F, Benkhadra K, Mouchli MA, Singh S, Mohamed EA, Abu Dabrh AM, Prokop LJ, Wang Z, Murad MH, Mohammed K. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63: 284–306.
18. Loomba R, Rowley A, Wesley R. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy [published correction appears in *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 657–8]. *Ann Intern Med* 2008; 148(7): 519–528.
19. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148(1): 221–244.e3.
20. Stroffolini T, Sagnelli E, Gaeta GB, Sagnelli C, Andriulli A, Brancaccio G, Pirisi M, Colloredo G, Morisco F, Furlan C, Almasio PL, EPACRON study group. Characteristics of liver cirrhosis in Italy: Evidence for a decreasing role of HCV aetiology. *Eur J Intern Med* 2017; 38: 68–72.
21. Tsutsumi Y, Yamamoto Y, Shimono J, Ohhigashi H, Teshima T. Hepatitis B virus reactivation with rituximab-containing regimen. *World J Hepatol* 2013; 5(11): 612–620. doi: 10.4254/wjh.v5.i11.612.
22. Urbánek P, Husa P, Šperl J, Plíšek S, Rožnovský L, Kümpel P. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C. *Gastroent Hepatol* 2019; 73(2): 101–125.
23. Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol* 2002; 3(6): 333–340.
24. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, Hui P, Leung NW, Zee B, Johnson PJ. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: A prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299–307.
25. Yeo W, Zee B, Zhong S. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004; 90: 1306–1311.
26. Aktuální SPC uvedených léčivých přípravků LP dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.