

Bezpečnost podání anti-TNF alfa léčby u revmatických pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C

Šléglová O., Mareček Z.¹, Urbánek P.¹, Pavelka K.

Revmatologický ústav Praha

¹Interní klinika ILF UK a ÚVN Praha

Souhrn

Použití inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru alfa (anti-TNF alfa) představuje velký pokrok v léčbě zánětlivých revmatických onemocnění, ale zároveň je tato terapie spojená i se zvýšeným rizikem infekcí. V článku je upozorněno na možnost reaktivity hepatitidy B při anti-TNF alfa léčbě, která měla v několika případech závažný průběh. Proto je nezbytné provádět screening hepatitidy B před nasazením léčby. Anti-TNF léčba může být bezpečná i u pacientů s chronickou hepatitidou B, pokud je před zahájením této léčby preventivně nasazen lamivudin nebo adefovir a během této léčby probíhá důsledná monitorace jaterních testů a virémie. Odlišná je situace u hepatitidy C. Anti-TNF alfa léčba se zdá být bezpečná u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale screening hepatitid a důsledná monitorace jaterních testů a virémie během léčby je rovněž nezbytná. Jedna z prezentovaných studií ukazuje, že kombinace standardní antivirové léčby hepatitidy C s anti-TNF alfa léčbou může zlepšit naději na časné zastavení replikace viru. Problematické anti-TNF alfa léčby u pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C je třeba věnovat více pozornosti a zvážit provedení dalších studií u pacientů s koincencí těchto onemocnění.

Klíčová slova: anti-TNF alfa léčba, hepatitida B, hepatitida C, zánětlivá revmatická onemocnění

Summary

Šléglová O., Mareček Z., Urbánek P., Pavelka K.: Safety of anti-TNF alpha treatment in rheumatic patients with chronic hepatitis B or C

Administration of tumor necrosis factor alpha inhibitors (anti-TNF alpha) represents an immense progress in the treatment of inflammatory rheumatic diseases. However, it associates with increased risk of infections. The authors emphasize the possibilities of hepatitis B virus reactivation during anti-TNF alpha treatment, which caused serious complications in several cases. Therefore screening for hepatitis B before the initiation of the treatment is necessary. Anti-TNF alpha treatment could be safe in patients with chronic hepatitis B, when treatment with lamivudin or adefovir prior to anti-TNF alpha is started. Careful monitoring of liver enzymes and viraemia during this treatment is necessary. Different situation is in patients with hepatitis C. Anti-TNF alpha treatment is safe in patients with chronic hepatitis C, however screening for hepatitis, and careful monitoring of liver enzymes and viraemia during the treatment is also necessary. One of the presented study shows that combination of standard antiviral treatment of hepatitis C and anti-TNF alpha may increase the chance to suppress viral replication early. More vigilance is necessary to the issue of anti-TNF alpha treatment of patients with hepatitis B or C and further studies on coincidence of those diseases are anticipated. **Key words:** anti-TNF alpha treatment, hepatitis B, hepatitis C, inflammatory rheumatic diseases

Čes. Revmatol., 15, 2007, No. 2, p. 105–111.

ÚVOD

Léčba inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (anti-TNF alfa) se ukázala být vysoce efektivní terapií revmatoidní artritidy, juvenilní idiopatické artritidy, psoriatické artritidy i ankylozující spondylitidy. Předpokládá se, že počet takto léčených pacientů ve světě přesahuje 400 000 (1). Narůstající počet pacientů s sebou přináší řadu dalších otázek, které nebyly dosud jednoznačně zodpovězeny. Jednou z nich je otázka anti-TNF alfa léčby u pacientů s virovou hepatitidou B (HBV) nebo virovou hepatitidou C (HCV).

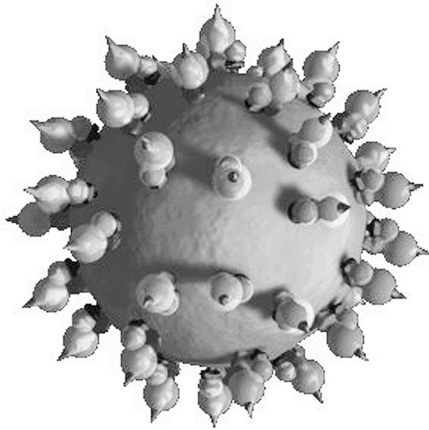
Možnost reaktivity chronické HBV či HCV

infekce u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu je dobře známá a není jistě překvapivé, že většina těchto případů byla u transplantovaných nebo onkologických pacientů (2). V poslední době je však nárůst těchto případů i mezi revmatologickými pacienty podstupujícími anti-TNF alfa či anti-B buněčnou léčbu.

Hepatitida C

Infekce virem hepatitidy C je celosvětově se vyskytující infekce postihující okolo 170 milionů lidí. Celosvětová prevalence HCV infekce se pohybuje kolem 3 % populace. Odhaduje se, že ve Spojených státech je infikováno virem hepatitidy C kolem 3,9 milionu obyvatel. Prevalence v České republice byla v roce 2001 0,2 % (3).

Model viru hepatitidy C



Obr. 1. Virus hepatitidy C.

Virus hepatitidy C je RNA virus zařazený do čeledi Flaviridae (obr. 1). Virus zjišťujeme v krvi nepřímo, stanovením specifických protilátek anti-HCV. Skutečným průkazem virémie a infekčnosti je průkaz HCV RNA v séru metodou PCR. Existuje 6 antigenních subtypů viru.

Klinický obraz je velmi pestrý. Nejčastější je průběh asymptomatický v několika vlnách s výrazným kolísáním aktivity sérových transamináz. U řady pacientů je infekce provázená symptomatickými obtížemi podobnými revmatickým onemocněním – artralgiemi, myalgiemi, Sjögrenovým syndromem, kryoglobulinemií a vaskulitidou. V 60–85 % případů dochází k přechodu akutní infekce do chronické. Za chronickou HCV infekci je považována infekce s prokazatelnou přítomností viru v organismu delší než 6 měsíců. Chronická HCV infekce je v příčinném vztahu k rozvoji jaterní cirhózy i ke vzniku hepatocelulárního karcinomu (4).

Efekt neutralizace TNF alfa na hepatitidu C

Úloha TNF alfa u hepatitidy C není dosud jednoznačně objasněna. Jeho zvýšené hladiny se zjišťují jak u pacientů s akutní, tak chronickou HCV infekcí. Předpokládá se, že destrukce hepatocytů u chronické HCV infekce může být zprostředkována nadbytkem zánětlivých cytokinů včetně TNF alfa. Výzkumy naznačují, že zvýšená hladina TNF alfa koreluje se zvýšenými hodnotami ALT. Pacienti s výrazněji zvýšenými hladinami TNF alfa obvykle špatně odpovídají na léčbu interferonem alfa (IFN alfa). Mechanismus TNF alfa indukované snížené odpovědi na léčbu IFN alfa není objasněn, ale obviňuje se inhibiční efekt TNF alfa na T-buňkovou proliferaci. Navíc TNF alfa může přispět k vývoji fibrózy jater, protože aktivuje Kupferovy buňky a makrofágy v játrech, které v důsledku aktivace secernují

profibrogenní mediátor – tumor nekrotizující faktor beta (1, 3, 5, 6).

Klinické zkušenosti s anti TNF alfa léčbou u pacientů s hepatitidou C

Camphell a Host (7) v roce 2001 publikovali případ pacienta s Crohnovou chorobou a současně přítomnou HCV infekcí léčeného infliximabem bez jakéhokoliv zhoršení jaterních funkcí nebo nárůstu replikace viru, měřeného stanovením HCV RNA pomocí kvantitní PCR.

Peterson (8) prezentoval v roce 2003 studii, ve které sledoval 24 pacientů s revmatoidní artritidou a HCV infekcí léčených infliximabem nebo etanerceptem. 21 z nich dostalo etanercept, 3 infliximab. Nebyly zjištěny signifikantní rozdíly mezi úrovní virémie (hodnoceno stanovením HCV RNA pomocí PCR) před podáním léčby a po 3, 6, 9 a 12 měsících. 16 pacientů z 22 sledovaných mělo pokles virémie. Jaterní testy u žádného z 24 pacientů nevykázaly signifikantní změny. Data ukazují, že léčba neměla žádný negativní vliv na průběh chronické HCV infekce.

Parke a Reveille (9) ve svém článku popisují případ jiných 5 pacientů s revmatoidní artritidou, kde dokonce u jednoho z pacientů došlo k signifikantnímu poklesu úrovně virémie po terapii infliximabem.

Magliocco a Gottlieb (10) v poslední době prezentovali data 3 pacientů s psoriatickou artritidou (PsA) a současně přítomnou HCV infekcí léčených etanerceptem bez zhoršení jejich chronické hepatitidy. U těchto pacientů došlo během léčby chronické hepatitidy (interferonem alfa a ribavirinem) k výraznému zhoršení nebo k objevení se PsA. Po zahájení léčby etanerceptem nedošlo k elevaci jaterních testů ani k nárůstu replikace viru sledované pomocí HCV RNA PCR, ale aktivita PsA poklesla u všech sledovaných pacientů.

Nejnovější je studie Rouxe a kolektivu (11) z letošního roku, ve které bylo retrospektivně prověřeno 480 pacientů s revmatoidní artritidou (RA) nebo ankylozující spondylitidou (AS) léčených anti-TNF alfa léčbou. V souboru byli 3 pacienti s chronickou hepatitidou C. U žádného z pacientů nedošlo k vzestupu jaterních testů nebo virémie.

Autoři článků shodně konstatují (7–11), že anti-TNF léčba se zdá být bezpečná u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale screening hepatitid a důsledná monitorace jaterních testů a virémie během léčby je nezbytná.

Nicméně v žádné z těchto studií nebyla provedena jaterní biopsie před a po dlouhodobé anti-TNF léčbě, která by dokumentovala, že nedošlo k progresi histologických změn v játrech.

Důkaz, že anti-TNF alfa léčba může mít příz-

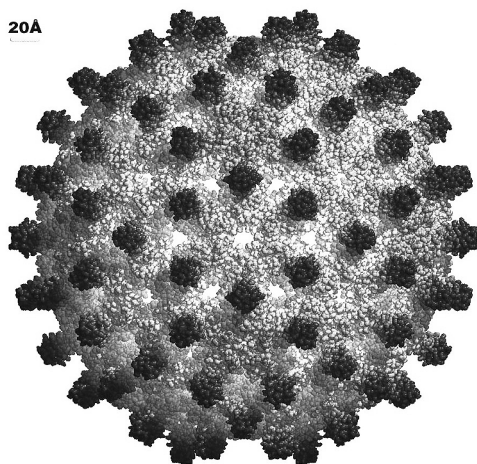
nivý efekt na vlastní HCV infekci, přináší studie nedávno publikovaná Zeinem (12). V této studii etanercept byl použit jako adjuvantní léčba k běžně používané léčbě hepatitidy C interferonem a ribavirinem u pacientů s chronickou HCV infekcí. 55 pacientů s chronickou HCV bylo randomizováno do dvou skupin. První skupina byla léčena interferonem alfa + ribavirinem, ke kterým byl přidán etanercept, druhá byla léčena interferonem + ribavirin + placebo. Hlavním cílem bylo dosažení nepřítomnosti HCV RNA v séru pacientů ve 24. týdnu. U 12/19 (63 %) pacientů ve skupině s přidáním etanerceptem oproti 8/25 (32 %) ve skupině s placebem bylo dosaženo nepřítomnosti replikace viru. Výsledek ukazuje, že kombinace léčby s etanerceptem může zlepšit naději na časné zastavení replikace viru a snížit výskyt vedlejších účinků. Tato data rovněž naznačují, že anti-TNF alfa léčba může být prospěšná u pacientů s HCV infekcí, ačkoliv další kontrolované studie s větším počtem pacientů jsou nezbytné.

Hepatitida B

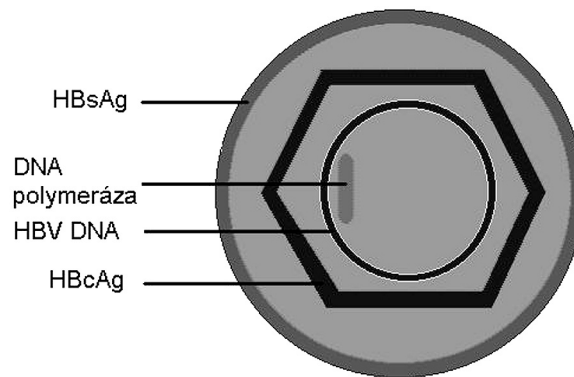
Virová hepatitida typu B je nejčastější virovou infekcí na světě postihující játra. Počet pacientů s chronickou hepatitidou B ve světě se odhaduje na více než 400 milionů a patří mezi hlavní příčiny vzniku cirhózy a hepatocelulárního karcinomu. Výskyt v rozvinutých zemích klesá díky hygienickým opatřením a postupně zaváděnému plošnému očkování. Podle posledních sérologických přehledů z roku 2001 je v ČR infikováno 0,56 % našich občanů (13).

Virus hepatitidy B je DNA virus z čeledi Hepadnaviridae. HBV virion se skládá z obalu a z jádra. Obal obsahuje HbsAg. V jádře je přítomen HbcAg, HbeAg, HBV DNA a enzym polymeráza HBV DNA (obr. 2, 3).

HbsAg je první pozitivní marker, který se objevuje v krvi ještě před manifestací klinických pří-



Obr. 2. Virus hepatitidy B.



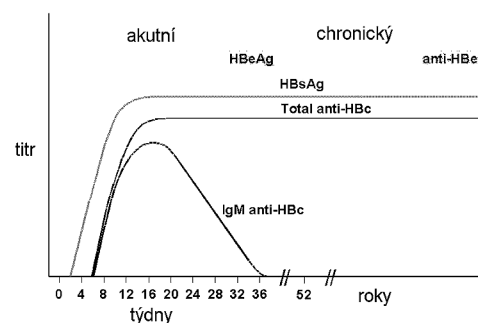
Obr. 3. Struktura HBV (Daneova částice).

znaků. U většiny nemocných pak vymizí do 4 měsíců. Při přítomnosti delší než 6 měsíců se jedná o chronický průběh (graf 1). HbeAg je v séru u pacientů s příznivým průběhem přítomen jen krátce a signalizuje replikaci viru a vysokou infekčnost. HbcAg lze určit jen v játrech. Objevení se anti-Hbe je důležitým bodem, neboť signalizuje sérokonverzi a značí pokles infekčnosti a zastavení replikace viru. Protilátky anti-HBs se objeví po vymizení HbsAg. Nejcitlivější metodou v průkazu přítomnosti replikace viru je určení HBV DNA pomocí polymerázové reakce (PCR).

Při akutní hepatidě B nacházíme elevaci ALT a AST spolu s pozitivitou HbsAg, HbeAg a vysokým titrem IgM anti-HBc protilátek. Klinický průběh však kolísá od asymptomatických, anikterických forem až po fulminantní rychle progredující onemocnění. Z mimojaterních manifestací se vyskytují exantémy, artralgie, polyarthritis nodosa či glomerulonefritida.

Chronická hepatitida B je infekce trvající déle než 6 měsíců. Do chronického stadia přechází kolem 5 % akutních hepatitid B prodělaných v dospělosti. V dětství či perinatálně získané infekce mají riziko přechodu do chronicity mnohem vyšší (30–90 %). Z těchto pacientů kolem 20 % progreduje do jaterní cirhózy. Prokázaný je

Progrese do chronické hepatitidy B



Graf 1. Průběh nálezů v séru při přechodu akutní hepatitidy B do chronicity.

Tab. 1. Typické sérologické a molekulárně genetické nálezy jednotlivých stadií přirozeného vývoje infekce HBV.

	HBsAg	Anti-HBs	HbeAg	Anti-HBe	IgG anti HBc	IgM anti HBc	HBV DNA*
Akutní HVB	+	-	+	-	+	+	+
Chronická HBV – aktivní replikace	+	-	+	-	+	+/-	+
Chronická HBV – tzv. pre-core mutace	+	-	-	+	+	+/-	+
Chronická HBV – inaktivní nosičství	+	-	-	+	+	-	-
Prodělaná infekce	-	+	-	+	+	-	-
Úspěšná vakcinace	-	+	-	-	-	-	-

*Jako klinicky významná úroveň replikace HBV se uvádí hladina virémie > 10⁵ kopií v ml. Virémii lze vyjádřit i v mezinárodních jednotkách IU/ml nebo v pg/ml.

příčinný vztah mezi HBV infekcí a hepatocelulárním karcinomem (tab. 1).

Perzistence HBV v organismu i po dosažení HBsAg negativity je trvalá, u většiny HBsAg negativních jedinců s izolovanou pozitivitou anti-HBc lze prokázat nízkou úroveň virémie (HBV DNA v rozmezí 10¹–10² kopií/ml).

Je vhodné upozornit i na HBeAg negativní formu chronické hepatitidy B (tzv. pre-core mutace viru). Tato forma chronické hepatitidy B je častá ve Středomoří a v Asii. V důsledku mutace v precore oblasti genomu HBV se netvoří HBeAg, přestože virus se aktivně replikuje (HBV DNA v séru >10⁵ kopií/ml).

Antivirová terapie (interferon alfa, lamivudin, adefovir) chronické HBV jednoznačně zvyšuje kvalitu života a při dodržení standardních postupů je levnější než léčba pokročilé jaterní cirhózy a snižuje výskyt hepatocelulárního karcinomu.

Efekt neutralizace TNF alfa na hepatitidu B

U pacientů s chronickou hepatitidou B jsou v séru i v játrech přítomny zvýšené hladiny TNF alfa. Rovněž je zvýšená exprese receptoru p75 pro TNF alfa jak v séru, tak v hepatocytech. TNF alfa je produkován pro HBV specifickými cytotoxickými T lymfocyty a snižuje replikaci viru hepatitidy B v hepatocytech non-cytolytickými mechanismy. Současně se předpokládá, že TNF alfa indukuje apoptózu hepatocytů infikovaných virem hepatitidy. Vše nasvědčuje tomu, že TNF alfa se podílí na specifické odpovědi hostitele na HBV infekci, míra důležitosti jeho úlohy není jasná (2, 5).

Studie in vitro i in vivo ukazují, že imunosupresiva zvyšují replikaci HBV (14). Toto zvýšení je pravděpodobně přisuzováno dvěma mechanismům. Jednak stimulačnímu efektu těchto léků na HBV replikaci a jednak přímému imunosupresivnímu efektu na pacientovu imunitu. Stimulační efekt je připisován zejména kortikoidům, protože se předpokládá, že HBV DNA obsahuje na glukokortikoidy citlivý element a ten je odpovědný za nárůst HBV DNA transkripční aktivity a virémie u pacientů dostávající kortikoidy (15). Imunosupre-

sivní mechanismus je připisován nejen onkologické, ale i anti-TNF léčbě.

Klinické zkušenosti

V jednom z prvních zveřejněných případů referoval Ostuni (16) v roce 2003 případ 49letého pacienta s pozitivním HbsAg, u kterého došlo k reaktivaci hepatitidy B po 20 měsících léčby infliximabem pro těžkou revmatoidní artritidu. Byl podán lamivudin (při ponechání infliximabu) a hodnoty ALT a AST se pomalu normalizovaly.

Závažným případem je Duvozem a Herodem (17) popsáná kazuistika. U mladé 28leté ženy s pozitivním HBsAg vznikla fulminantní hepatitida 2 týdny po podání druhé infuze infliximabu pro refrakterní formu Stillovy nemoci. Fulminantní průběh se nepodařilo odvrátit i přes okamžitou intenzivní péči a vysazení infliximabu. Pacientka musela podstoupit transplantaci jater.

Další případy referuje Estave (18) a kolektiv v roce 2004. V této studii byly testovány markery virové hepatitidy B a C u 80 pacientů s Crohnovou nemocí. Chronická hepatitida B byla zjištěna u 3 pacientů. Dva z těchto tří pacientů vyvinuli reaktivaci chronické hepatitidy B po vysazení léčby infliximabem. Třetí pacient, který byl léčen lamivudinem současně s léčbou infliximabem, neměl žádné známky zhoršení jaterních funkcí ani známky reaktivity HBV infekce.

V roce 2005 je v článku Wendlinga a Auga (19) popsán případ 35letého pacienta s prodělanou chronickou hepatitidou B. Pro progresi ankylozující spondylitidy (AS) byla nasazena léčba infliximabem. Léčba měla výborný efekt na AS, ale došlo k elevaci jaterních testů a nárůstu replikace viru měřen pomocí HBV DNA. Byla zahájena léčba lamivudinem v dávce 100 mg/den a pokračováno v léčbě infliximabem. Došlo k normalizaci jaterních testů a vymizení replikace viru.

Obdobný je případ pacienta publikovaný Millo-nigem a Kernem (20) v roce 2006. U pacienta léčeného infliximabem pro Crohnovu nemoc se po 3. infuzi infliximabu objevila subfulminantní hepatitida s vysokými hodnotami ALT a AST, bili-

rubinu a poklesem protrombinu. Sérologicky byl zjištěn pozitivní HbsAg antigen, anti Hbe, anti HBc a replikace viru více než 220 000 000 kopií/ml. Zpětně bylo zjištěno (rozborem staršího zamrazeného vzorku krve), že došlo k reaktivaci dříve inaparentně prodělané hepatitidy B. Vysazení a léčba lamivudinem vedla k postupnému zlepšování stavu.

Nejnovější je studie Rouxe a kolektivu (11) z letošního roku, ve kterém bylo retrospektivně prověřeno 480 pacientů s revmatoidní artritidou nebo ankylozující spondylitidou léčených etanercept nebo infliximab. V souboru byli 3 pacienti s chronickou hepatitidou B, kteří během anti-TNF alfa léčby dostali preventivně lamivudin. U žádného z pacientů nedošlo k vzestupu jaterních testů nebo virémie.

Autoři článků upozorňují na možnost reaktivace hepatitidy B při anti-TNF alfa léčbě, která měla v některých případech závažný průběh (16–20). Zároveň konstatují, že anti-TNF léčba může být bezpečná i u pacientů s chronickou hepatitidou B, ale screening hepatitid a důsledná monitorace jaterních testů a virémie během léčby je nezbytná (11, 16–20). Pacienti s HBV infekcí by měli během léčby preventivně užívat lamivudin nebo adefovir (11, 16, 18, 19, 20).

DISKUSE

Revmatologové dosud nemají jednotný postoj ke screeningu a léčebným strategiím k prevenci reaktivace chronické HBV a HCV infekce u pacientů s revmatickými chorobami léčenými anti-TNF alfa léčbou.

Je známo, že imunosupresivní léky všech typů mohou způsobit reaktivaci chronické virové hepatitidy B nebo C. V případě revmatologických pacientů, kteří jsou léčeni anti-TNF léčbou, jsou často podávány i další imunosupresivní léky, jako metotrexát, azathioprin či kortikoidy. Je těžké posoudit, kdy je příčinou reaktivace samotná anti-TNF léčba.

Donedávna se brala negativita HbsAg a současná pozitivita protilátek anti-HBs za známku úplné imunologické údravy. Podle posledních poznatků je i v tomto případě u řady pacientů prokazatelná virová replikace na velmi nízké úrovni, tudíž může v případě výrazné imunosuprese dojít k reaktivaci hepatitidy B (13). Uvedené případy ukazují, že je nutné odlišně přistupovat k pacientům s chronickou HCV infekcí než k pacientům s chronickou HBV infekcí.

Kterí revmatologičtí pacienti by měli být vyšetřeni?

Jako efektivnější se jeví strategie vyšetřovat

jednak rizikové pacienty a jednak pacienty podstupující imunosupresivní léčbu. Mezi rizikové pacienty patří lidé narození v endemických oblastech, homosexuálové, dialyzovaní pacienti, narkomani, pacienti opakovaně podstupující transfuzní léčbu a lidé žijící s osobami infikovanými hepatitidou. Screening by měl doporučen u všech pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu (2).

Vzhledem k existenci případů závažných reaktivací hepatitidy po anti-TNF alfa léčbě (16–20), by měli být vyšetřeni všichni pacienti podstupující anti-TNF alfa léčbu. Rovněž by mělo být zváženo vyšetření u pacientů dostávajících vysoké dávky kortikoidů (více než 7,5 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávka jiného kortikoidu denně). Obtížné je rozhodnutí o screeningu všech pacientů léčených methotrexátem nebo leflunomidem, ale data dokládají závažné až řídké reaktivity hepatitid při užívání, snížení či vysazení těchto léků (16, 21, 22). Testování nemusejí být pacienti užívající antimalarika, sulfasalazin, zlato nebo malé dávky kortikoidů.

Jaké testy mají být používány?

HBsAg, anti-HBs, anti-HBc pro screening hepatitidy B a anti-HCV pro screening hepatitidy C (1, 2).

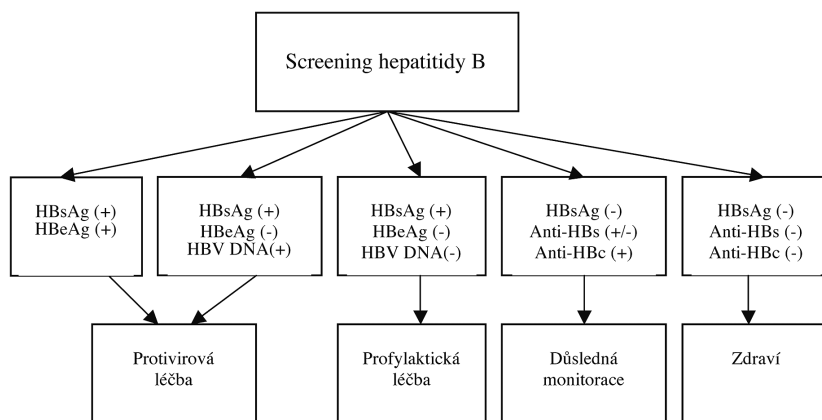
U pacientů, kteří budou mít pozitivní HBsAg nebo pozitivní antiHBs + anti HBc nebo pozitivní anti-HBc, by bylo nutno kompletní sérologické vyšetření (HbeAg, anti HBe) včetně kvantitativního stanovení HBV DNA. Kvantitativní stanovení HBV je nezbytné i k odlišení tzv. pre-core mutace viru, kde nelze užít HBeAg jako ukazatel infekčnosti.

U pacientů s pozitivním anti-HCV je nezbytné doplnit kvantitativní vyšetření HCV RNA.

Kdo by měl dostat profylaktickou léčbu?

U všech pacientů chronicky infikovaných HBV či HCV virem podstupujících anti-TNF alfa léčbu je nutné provádět pravidelně monitoraci HBV DNA (u hepatitidy B) či HCV RNA (u hepatitidy C) a ALT k časnému zachycení eventuální reaktivity infekce. Profylaktická léčba by měla být zahájena u všech HBsAg pozitivních pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu.

Ačkoliv žádné kontrolované studie nebyly provedeny, ve většině případů byl pozitivně hodnocen přínos preventivního podání lamivudinu (100 mg denně) u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu (23, 24). Je doporučováno podat lamivudin (Zeffix) před a během podání imunosuprese a pokračovat několik měsíců po ukončení, protože reaktivity hepatitidy někdy vzniká i po několika dnech či týdnech po ukončení imunosupresivní léčby. Krátké podání lamivudinu je bezpečné, bez nežádoucích vedlejších



Graf 2. Algoritmus pro vyšetřování hepatitidy B (2).

reakcí. Dlouhodobé podávání může vést ke vzniku lamivudin rezistentních mutant viru. Alternativní možností antivirové profylaxe je adefovir dipivoxil (Hespera). Doporučená dávka je 10 mg denně.

Pacienti se současně pozitivním HBeAg a/nebo vysokou virémií (měřeno pomocí HBV DNA) jsou pacienti s aktivní chronickou hepatitidou, indikovaní k zahájení protivirové terapie hepatitidy B. Teprve po stabilizaci stavu je možné uvažovat o anti-TNF alfa léčbě.

U pacientů HbsAg negativních, anti-Hbc pozitivních nemusí být rutinně nasazena profylaxe, ale měla by být zvážena individuálně. I v této skupině je nutné provádět pravidelnou monitoraci (1x za 3 měsíce) HBV DNA a ALT k časnému zachycení eventuální reaktivace (graf 2).

Vakcinace rizikových pacientů

K očkování proti hepatitidě B se v České republice používá vakcína vyrobená rekombinantní technikou genetického inženýrství. Běžně je k dispozici Engerix B. Povinně jsou očkováni zdravotníci, začala se provádět vakcinace dětí. Ke zvážení je profylaktická vakcinace u pacientů, kteří nebyli infikováni virem hepatitidy B a měla by u nich být zahájena imunopresivní terapie. Vakcína proti hepatitidě C zatím nebyla vyrobena.

ZÁVĚR

U pacientů zahajujících anti-TNF alfa léčbu je nezbytný screening virových hepatitid.

Je nutno odlišně přistupovat k pacientům s chronickou HBV infekcí než k pacientům s chronickou HCV infekcí.

V případě průkazu prodělané virové hepatitidy B je možné tuto léčbu zvážit u pacientů se stabilizovanou formou onemocnění a nízkou virémií. Pokud je léčba nasazena, je nutná důsledná monitorace pacientů včetně pravidelného sledování virémie pomocí HBV DNA PCR. U HbsAg

pozitivních pacientů je vhodné nasadit preventivní léčbu lamivudinem nebo adefovirem. U složitějších případů je nutné postupovat individuálně po konzultaci s hepatologem.

Anti-TNF léčba se zdá být bezpečná u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale screening hepatitidy C a důsledná monitorace jaterních testů a virémie pomocí HCV RNA PCR během léčby je nezbytná. Profylaktická léčba není známa.

Vzhledem k poměrně malým zkušenostem s anti TNF alfa léčbou u pacientů s HBV i HCV je nutné provedení dalších kontrolovaných studií s větším počtem takto léčených pacientů. Teprve pak bude možné, aby vznikla závazná doporučení ohledně anti-TNF alfa léčby u pacientů s chronickou HCV či HBV infekcí. Vzhledem k tomu, že se jedná o poměrně specifickou a malou skupinu pacientů budou přínosné i další zkušenosti s léčbou jednotlivých pacientů či z registrů TNF alfa léčby v jednotlivých zemích.

LITERATURA

1. **Desai SB, Furst SE.** Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract. Res. Clin Rheumatol* 2006; 20: 757–790.
2. **Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D.** Hepatitis B virus reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 983–989.
3. **Frank AP, Reveille JD.** Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 800–804.
4. **Urbánek P, Husa P, Kumpel P, Šperl J.** Doporučení české hepatologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronické hepatitidy C. *Vnitřní lékařství* 2005; 51: 1131–1137.
5. **Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D.** Safety of anti tumor necrosis factor therapy in patients with chronic viral infections: hepatic C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 18–24.
6. **Tilg H, Kaser A, Moschen AR.** How to modulate inflammatory cytokines in liver diseases. *Liver International* 2006; 26: 1029–1039.
7. **Campbell S, Ghosh S.** Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 191–2.
8. **Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH.** Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1078–82.
9. **Parke FA, Reveille JD.** Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 800–4.
10. **Magliocco MA, Gottlieb AB.** Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis

- C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 580–4.
11. **Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euler-Ziegler L.** Safety of anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology* 2006; doi: 10.1093/rheumatology/ke1123.
 12. **Zein NN.** Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 315–22.
 13. **Husa P, Plíšek S, Šperl J, Urbánek P, Galský J, Hůlek P, Kumpel P, Němeček V, Volfová M.** Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Doporučený postup ČHS a SIL ČSL JEP. *Klin mikrobiol inf lék* 2005; 11: 138–143.
 14. **Pernillo RP.** Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1009–22.
 15. **Cheng AL, Hsiung CA, SU U, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al.** Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37: 1320–8.
 16. **Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S.** Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexat. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 686–7.
 17. **Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D.** Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 1624–5.
 18. **Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM.** Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363–5.
 19. **Wendling D, Auge B, Bettinger D, et al.** Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondylarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 788–9.
 20. **Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbar K, Vogel W.** Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: Need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 974–6.
 21. **Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR, Sherman M, Reynolds WJ, Cameron RG, et al.** Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. *Ann Intern Med* 1990; 112: 381–2.
 22. **Hagiyama H, Kubota T, Komano Y, Kurosaki M, Watanabe M, Miyasaka N.** Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 375–6.
 23. **Silvestri F, Ermacora A, Sperotto A, Patriarca F, Zaja F, Damiani D, et al.** Lamivudine allows completion of chemotherapy in lymphoma patients with hepatitis B reactivation. *Br J Haematol* 2000; 108: 394–6.
 24. **Rossi G.** Prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HBsAg carriers with hematological neoplasia treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 759–66.

*MUDr. Olga Šléglová
Revmatologický ústav
Na Šlupí 4
128 50 Praha 2
e-mail: sleg@revma.cz*