

# Hepatitída B u onkologických pacientov liečených chemoterapiou

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Sylvia Dražilová<sup>2</sup>, MUDr. Marian Oltman<sup>3</sup>,  
MUDr. Ľubomír Skladaný<sup>4</sup>, MUDr. Tomáš Šálek<sup>5</sup>

<sup>1</sup> 1. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice, Košice

<sup>2</sup> Interné oddelenie NsP Poprad, a. s., Poprad

<sup>3</sup> Gastroenterohepatologické centrum Thalion, Bratislava

<sup>4</sup> HEGITO, II. interná klinika SZU a FN FDR, Banská Bystrica

<sup>5</sup> II. onkologická klinika NOÚ a LF UK, Bratislava

K reaktivácii hepatitídy B môže dôjsť počas chemoterapie či imunosupresívnej liečby alebo po ich skončení. Reaktivácia hepatitídy B môže viesť k asymptomatickej alebo symptomatickej hepatitíde, k zlyhaniu pečene alebo k úmrtiu, asociovanému s reaktiváciou HBV. Medzi rizikové faktory, asociované s reaktiváciou HBV patria: vysoká hladina HBV DNA, HBeAg pozitivita, mužské pohlavie, hematologické malignity, liečba kortikoidmi alebo rituximabom. Profylaktická liečba hepatitídy nukleot(z)idovými analógmi redukuje incidenciu reaktivácie hepatitídy B. Klinické štúdie dokumentovali, že profylaktická antivírusová liečba nukleot(z)idovými analógmi je u onkologických pacientov výhodnejšia ako terapia reaktivácie hepatitídy B. Nukleot(z)idové analógy s nízkou bariérou rezistencie (lamivudín) môžu byť použité pri prepodkladanom krátkom trvaní onkologickej liečby ( $\leq 12$  mesiacov) a nedetegovateľnej hladine HBV DNA pred onkologickou liečbou. Nukleot(z)idové analógy s vysokou bariérou rezistencie (entekavir, tenofovir) môžu byť použité pri prepodkladanom trvaní onkologickej liečby viac ako 12 mesiacov. Je odporúčané pokračovať v profylaktickej terapii nukleot(z)idovými analógmi aj po ukončení chemoterapie alebo imunosupresívnej liečby. V článku sú uvedené odporúčania EASL, AASLD a ASCO pre manažment chronickej hepatitídy B u onkologických pacientov.

**Kľúčové slová:** reaktivácia hepatitídy B, onkologickí pacienti, nukleot(z)idové analógy, lamivudín, tenofovir, entekavir.

## Hepatitis B in the cancer patients treated by chemotherapy

Hepatitis B could be reactivated during or after cessation of chemo- and immunosuppressive therapy in the cancer patients. Reactivation of HBV infection could lead to asymptomatic or symptomatic hepatitis B, to liver failure or to death related to HBV reactivation. Risk factors associated with HBV reactivation include high HBV DNA levels, HBe antigen positivity, male gender, hematological malignancies and treatment with corticosteroids or rituximab. Prophylactic therapy by nucleot(s)ide analogues reduces hepatitis B flares incidence. Clinical trials have demonstrated that prophylactic antiviral therapy by nucleot(s)ide analogues is superior to deferred treatment in the cancer patients. Nucleot(s)ide analogues with low barrier to resistance (lamivudine) can be used if the anticipated duration of the cancer treatment is short ( $\leq 12$  months) and baseline HBV DNA is not detectable. Nucleot(s)ide analogues with high barrier to resistance (entecavir, tenofovir) can be used if the anticipated duration of the cancer treatment is longer than 12 months. It is recommended to continue prophylactic therapy with nucleot(s)ide analogues after withdrawal of chemo- and immunosuppressive therapy. EASL, AASLD and ASCO guidelines for management of chronic hepatitis B in the cancer patients are presented in this paper.

**Key words:** hepatitis B reactivation, cancer patients, nucleot(s)ide analogues, lamivudine, tenofovir, entecavir.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (6): 358–362

## Úvod

Hepatitída B je častým ochorením. Akútna hepatitída B môže progredovať do chronickej zápalu pečene, u časti pacientov progreduje chronická hepatitída B do cirhózy pečene. Hepatocelulárny karcinóm môže vzniknúť u pacientov s cirhózou pečene, ale aj u HBsAg pozitívnych pacientov bez cirhózy pečene. Rizikovým faktorom pre vývoj hepatocelulárneho karcinómu je okrem cirhózy pečene aj HBeAg pozitivita a vysoká hladina replikácie HBV DNA (1, 2).

Chronická infekcia vírusom hepatitídy B je častá, počet chronicky infikovaných ľudí na svete

sa odhaduje na 400 miliónov, predpokladá sa, že na Slovensku prevalencia chronickej infekcie vírusom hepatitídy B nepresahuje 2 % (3). Z pohľadu biochemickej a virologickej aktivity hepatitídy B rozoznávame 4 fázy:

- Imunotolerančná fáza, v ktorej má pacient normálne hodnoty ALT a vysokú hladinu HBV DNA.
- Fáza imunologického klírens, v ktorej dochádza k strate HBeAg a u väčšiny pacientov dôjde k vytvoreniu anti HBe protilátok. Pri typickom priebehu tejto fázy dochádza na jej začiatku k aktivácii hepatitídy B s vysokými hodnotami ALT.

- Fáza inaktívneho nosičstva HBsAg, v tejto fáze sú hodnoty ALT pod hornou hranicou normy, pacient má nemerateľné alebo nízke hodnoty HBV DNA.

- Fáza reaktivácie hepatitídy B, pri ktorej dochádza k biochemickej aj virologickej aktivácii choroby (vysoké hodnoty ALT, vysoké hladiny HBV DNA). Táto fáza môže byť klinicky symptomatická alebo asymptomatická. Pri reaktivácii hepatitídy B je akcelerovaná fibrogenéza, u veľmi malej časti pacientov môže vzniknúť zlyhanie pečene (4).

U malej časti pacientov s chronickou infekciou vírusom hepatitídy B dochádza spontánne

alebo v súvislosti s antivírusovou liečbou hepatitídy B k strate HBsAg a k vytvoreniu anti-HBs protilátok. Ďalším dôležitým sérologickým markerom sú anti-HBc protilátky, buď celkové, alebo v triede IgG. Tieto sú pozitívne u všetkých pacientov, ktorí boli v kontakte s vírusom hepatitídy B (po prekonaní akútnej hepatitídy B, u pacientov s chronickou hepatitídou B, a to aj po sérokonverzii HBsAg na anti-HBs). Keďže vírus hepatitídy B je integrovaný v našom genóme, pri priaznivých podmienkach môže dôjsť k reaktivácii hepatitídy B aj u pacientov, ktorí majú pozitívitu celkových anti-HBc protilátok (alebo anti-HBc protilátok v triede IgG) a vyšetrenie HBsAg v sére je negatívne.

### Chronická hepatitída B a chemoterapia/imunosupresia

Chemoterapia, imunosupresívna terapia a onkologická radiačná liečba môžu viesť k aktivácii chronickej infekcie vírusom hepatitídy B. Najväčšie riziko reaktivácie chronickej hepatitídy B je pri ukončení chemoterapie (5, 6).

Lok a spoluautori analyzovali súbor 100 pacientov s lymfómom, ktorí boli liečení chemoterapiou. 27 pacientov bolo HBsAg pozitívnych. Hepatitída bola pozorovaná u 67 % HBsAg pozitívnych pacientov a u 14 % HBsAg negatívnych pacientov ( $p < 0,0001$ ). Ikterus, nefatálne hepatálne zlyhanie a smrť sa vyskytli u 22,3 %, 3,7 %, 3,7 % HBsAg pozitívnych pacientov, 2 %, 2 %, 0 % pacientov s pozitívou protilátok proti hepatitíde B. U pacientov, HBsAg negatívnych bez pozitivity protilátok proti hepatitíde B sa tieto komplikácie nevyskytli. V tejto štúdii bolo prediktívnym faktorom pre reaktiváciu hepatitídy B u HBsAg pozitívnych pacientov iba mužské pohlavie (5).

Yeo a spoluautori analyzovali súbor 626 pacientov, ktorí dostali cytotoxickú chemoterapiu. 78 pacientov bolo HBsAg pozitívnych. Reaktivácia hepatitídy B bola pozorovaná u 15 pacientov (19 %). Vyššie riziko reaktivácie hepatitídy B bolo u mužov, u mladších pacientov, u HBeAg pozitívnych pacientov a u pacientov s lymfómami, pričom hodnoty ALT, bilirubínu a HBV DNA pred začatím chemoterapie nepredikovali reaktiváciu infekcie vírusom hepatitídy B (7).

Cheng a spoluautori liečili 50 pacientov s non Hodgkinovým lymfómom a súčasťou HBsAg pozitívitou. U 25 pacientov bola aplikovaná liečba epirubicínom, cyklofosfamidom a etoposidom (ACE), u ďalších 25 pacientov bol k tejto schéme pridaný aj prednisolon (PACE). Kumulatívna reaktivácia hepatitídy B v prie-

behu 9 mesiacov od začatia liečby bola 38 % u pacientov liečených ACE a 73 % u pacientov, liečených PACE ( $p = 0,03$ ). 44 % pacientov liečených PACE a 13 % pacientov liečených ACE malo ALT zvýšené nad 10 násobok normy ( $p = 0,025$ ). Ikterickú hepatitídu malo 28 % pacientov liečených PACE a 4 % pacientov, liečených ACE ( $p = 0,049$ ). Kompletnú remisiu však dosiahlo viac pacientov, ktorí boli liečení PACE (46 % vs. 35 %, NS). 46 mesiacov od začatia liečby prežilo 68 % pacientov liečených PACE a iba 36 % pacientov liečených ACE ( $p = 0,18$ , NS). Uvedená štúdia poukázala na 2 skutočnosti. Na jednej strane pridanie kortikoidov do chemoterapeutickej schémy vedie k zvýšeniu počtu pacientov, u ktorých dôjde k reaktivácii hepatitídy B, no na druhej strane zlepšuje dosiahnutie remisie a prežívanie pacientov (8).

Yeo a spoluautori liečili 46 pacientov, ktorí boli HBsAg negatívni, ale mali prítomné anti-HBc protilátky. Pacienti mali CD20+ difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL). 25 pacientov bolo liečených cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednisonom (CHOP), u 21 pacientov bol k tejto liečbe pridaný navyše rituximab (R-CHOP). V prvej skupine pacientov sa v priebehu liečby nevyskytla reaktivácia hepatitídy B, u pacientov liečených R-CHOP došlo k reaktivácii hepatitídy B v 5 prípadoch a jeden pacient zomrel na hepatálne zlyhanie ( $p = 0,0148$ ). Uvedená štúdia demonštrovala, že liečba rituximabom vedie k reaktivácii infekcie vírusom hepatitídy B nielen u HBsAg pozitívnych pacientov, ale dokonca aj v skupine anti-HBc pozitívnych, HBsAg negatívnych pacientov (pacientov po prekonaní hepatitídy B) (9).

Reaktivácia hepatitídy B bola popísaná aj po transplantácii kostnej drene, pričom častejšie sa vyskytuje u HBsAg pozitívnych pacientov, než u pacientov HBsAg negatívnych, anti-HBc pozitívnych. Rizikovým faktorom pre vznik reaktivácie hepatitídy B po transplantácii kostnej drene je hladina HBV DNA  $> 10^5$  kópií/ml (10).

Z vyššie dokumentovaných štúdií vyplýva, že rizikom reaktivácie hepatitídy B sú ohrozené nižšie uvedené skupiny pacientov:

#### HBsAg pozitívni pacienti:

- HBeAg pozitívni pacienti
- pacienti s vysokou hladinou HBV DNA
- muži
- pacienti, liečení kortikoidmi
- pacienti, liečení rituximabom
- pacienti, liečení pre hematologickú malignitu
- pacienti po transplantácii kostnej drene alebo kmeňových buniek

#### HBsAg negatívni, anti HBc pozitívni pacienti:

- pacienti, liečení rituximabom
- pacienti, liečení pre hematologickú malignitu
- pacienti po transplantácii kostnej drene alebo kmeňových buniek

### Princípy liečby chronickej hepatitídy B

Pre liečbu chronickej hepatitídy B sa používajú interferón a nukleot(z)idové analógy (NA). Interferón a pegylovaný interferón stimulujú imunologickú odpoveď na vírus hepatitídy B. Liečba interferónom je časovo limitovaná, interferón nemôže byť použitý u pacientov s pokročilou cirhózou pečene a ani u imunosuprimovaných pacientov. NA zabraňujú replikácii HBV DNA. Podľa mechanizmu účinku ich rozdeľujeme na L-nukleozidy (lamivudín, telbivudín a emtricitabín), deoxyguanozínové analógy (entekavir) a acyklické nukleozidové fosfonáty (adefovir, tenofovir). Problémom starších NA (lamivudín, telbivudín, čiastočne aj adefovir) bola selekcia mutantných kmeňov v priebehu liečby hepatitídy B, čo u časti pacientov viedlo k zlyhaniu liečby. Novšie NA (entekavir, tenofovir) majú vysokú bariéru rezistencie. NA môžu byť použité na liečbu aj v klinických situáciách, pri ktorých je interferón nevhodný, napr. u imunosuprimovaných pacientov. NA, nie však interferón môžu byť použité pre profylaxiu reaktivácie hepatitídy B. Pre krátkodobú profylaxiu môžu byť použité NA s nízkou bariérou rezistencie, pre dlhšie trvajúcu profylaxiu treba použiť výlučne NA s vysokou bariérou rezistencie (11, 12).

### Profylaxia reaktivácie chronickej hepatitídy B u pacientov liečených chemoterapiou

Mnohé klinické štúdie dokázali, že profylaktické podávanie NA v priebehu chemoterapie a po jej ukončení zabráni u časti pacientov reaktivácii chronickej hepatitídy B.

Yeo a spol. podávali v rokoch 2000 – 2001 profylakticky lamivudín v dávke 100 mg 65 pacientom, ktorí boli HBsAg pozitívni. Profylaxia lamivudínom začala 7 dní pred začatím cytotoxického chemoterapie, ukončená bola 8 týždňov po skončení chemoterapie. Kontrolný súbor tvorilo 193 HBsAg pozitívnych pacientov, liečených chemoterapiou v rokoch 1997 – 2000. Títo pacienti nedostávali NA. Základné parametre oboch skupín pred liečbou boli porovnateľné. U pacientov, ktorí dostávali profylakticky lamivudín bol zaznamenaný nižší výskyt hepatitídy (17,5 % vs. 44,6 %,  $p < 0,0001$ ), hepatitídy ťažkého

stupňa (4,8 % vs. 18,7 %,  $p = 0,0005$ ) a reaktivácie hepatitídy B (4,6 % vs. 24,4 %,  $p < 0,001$ ). U pacientov, profylakticky liečených lamivudínom bola chemoterapia prerušená zriedkavejšie ako v kontrolnej skupine (15,4 % vs. 34,6 %,  $p = 0,0029$ ). Autori nezistili rozdiel v mortalite medzi oboma skupinami pacientov (13).

Lau a spol. sledovali 30 pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou pre lymfóm. Pacienti mali v priebehu liečby každé 2 týždne monitorované hladiny HBV DNA. Polovica pacientov bola profylakticky liečená lamivudínom, liečba začala týždeň pred začatím chemoterapie a skončila 6 týždňov po jej ukončení. Druhá polovica pacientov dostala lamivudín preemptívne pri reaktivácii hepatitídy B. Ako reaktivácia hepatitídy B bol hodnotený 10-násobný vzostup HBV DNA v porovnaní s hodnotami pred začatím chemoterapie alebo objavenie sa replikácie HBV DNA u pacientov, kde bola HBV DNA pred chemoterapiou negatívna. Reaktivácia hepatitídy B nebola pozorovaná u pacientov s profylaktickou liečbou lamivudínom, v druhej skupine sa vyskytla u 8 pacientov (53 %,  $p = 0,002$ ). Priemerný čas do reaktivácie hepatitídy bol 16 týždňov od začatia chemoterapie (4 – 36 týždňov). U 7 pacientov bez profylaxie lamivudínom bola popísaná hepatitída (5 x anikterická, raz ikterická, raz hepatálne zlyhanie). U 13 % pacientov, ktorí boli profylakticky liečení lamivudínom došlo k reaktivácii hepatitídy B po vysadení liečby (14).

Saab a spoluautori porovnávali profylaktickú a preemptívnu liečbu lamivudínom (liečba začína až pri zvýšení replikácie HBV DNA). Pacienti, u ktorých nedošlo k reaktivácii hepatitídy B dostali plnú dávku chemoterapie, u časti pacientov, ktorí mali reaktiváciu hepatitídy B bola dávka chemoterapie znížená alebo bola liečba prerušená, či ukončená. Profylaktická liečba viedla k 4,5-násobnému zníženiu reaktivácie hepatitídy B a k zníženiu mortality na zlyhanie pečene. Autori dokázali, že profylaktická liečba lamivudínom v porovnaní s preemptívnou liečbou lamivudínom vedie k zníženiu mortality asociovanej s nádorom o 8 % a k predĺženiu prežívania z 0,88 roka na 0,92 roka. Profylaktická liečba lamivudínom viedla v porovnaní s preemptívnou liečbou k zníženiu celkových nákladov na liečbu (17 177 USD vs. 18 707 USD, úspora 1 530 USD) (15).

Jang a spol. sledovali pacientov s hepatitídou B a hepatocelulárnym karcinómom. Pacientov liečili transarteriálnou chemoembolizáciou (TACE). Prvá skupina pacientov dostávala profylakticky lamivudín v dávke 100 mg denne, druhá skupina nedostávala profylaktickú liečbu NA. Reaktivácia hepatitídy B bola častejšia v druhej

skupine (29,7 % vs. 2,8 %,  $p = 0,002$ ). U pacientov bez profylaxie lamivudínom bol častejší výskyt hepatitídy ( $p = 0,021$ ) aj hepatitídy ťažkého stupňa ( $p = 0,035$ ). Hladina HBV DNA  $> 10^4$  kópií/ml bol nezávislým prediktívnym faktorom reaktivácie hepatitídy B počas TACE (16).

Hsu a spol. podávali prvej skupine pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom profylakticky lamivudín od prvého dňa chemoterapie, druhej skupine lamivudín až pri zvýšení hodnoty ALT nad 1,5 násobok hornej hranice normy. HBV reaktivácia bola v priebehu 12 mesiacov počas chemoterapie menej častá v prvej skupine (11,5 % vs. 56 %,  $p = 0,001$ ). Hepatitída ťažkého stupňa (ALT nad 10 násobok hornej hranice normy počas chemoterapie) sa nevyskytla v prvej skupine, v druhej skupine sa vyskytla u 36 % pacientov ( $p < 0,001$ ). Hepatitída asociovaná s vírusom hepatitídy B bola menej častá v prvej skupine (7,7 % vs. 48 %,  $p = 0,001$ ). Počas chemoterapie nezomrel žiadny pacient na komplikáciu hepatitídy. Jediným nezávislým prediktívnym faktorom pre reaktiváciu hepatitídy B bolo nepodanie profylaktickej liečby lamivudínom (17).

Loomba a spoluautori vykonali systematické review profylaktického podávania lamivudínu na reaktiváciu hepatitídy B počas chemoterapie. Autori prezreli tieto databázy: MEDLINE od roku 1966, Ovid MEDLINE od roku 1950, TOXNET od roku 1965, Scopus od roku 1966, *Web of Science* od roku 1955 a *Cochrane Central Register of Controlled Trials* od januára 1997. Autori prezreli abstrakty z *American Gastroenterological Association* annual meeting z rokov 2006 a 2007. Posúdili všetky práce, ktoré obsahovali údaj „HBV“ alebo „hepatitis B“ v kombinácii s údajom „reactivation“, pričom z hodnotenia vylúčili pacientov s HIV pozitivitou, závažnými reumatickými chorobami a po transplantácii orgánov, nehodnotili ani kauzistické informácie. Autori posúdili práce, publikované do júna 2007. Ako reaktiváciu hepatitídy B autori hodnotili aspoň 10-násobný vzostup hladiny HBV DNA v priebehu chemoterapie v porovnaní s hladinou pred liečbou. Ako HBV hepatitídu hodnotili autori hodnoty ALT minimálne 2 x vyššie ako je horná hranica normy a súčasnú reaktiváciu hepatitídy B. Ako zlyhanie pečene asociované s HBV autori hodnotili predĺženie protrombínového času alebo inú koagulopatiu a súčasný ikterus u pacientov s/alebo bez hepatálnej encefalopatie u pacientov, ktorí spĺňali diagnostické kritériá pre HBV hepatitídu. Ako smrť asociovanú s hepatitídou B hodnotili autori situáciu, keď pacient zomrel na zlyhanie pečene asociované s HBV a súčasne nebola žiadna iná zjavná príčina smrti. Do hodnotenia zahrnuli 14

štúdií, 12 bolo z východnej Ázie, 1 z Turecka a 1 z Izraela. 2 štúdie boli randomizované, kontrolované, 8 štúdií bolo prospektívnych kohortových (z toho 5 z historickými kontrolami), 4 štúdie boli retrospektívne kohortové. V 3 štúdiách pacienti nedostali liečbu pri reaktivácii hepatitídy B, v 11 štúdiách bola aplikovaná liečba pri reaktivácii hepatitídy B. 275 pacientov bolo profylakticky liečených lamivudínom, kontrolnú skupinu tvorilo 485 pacientov. Profylaktická liečba lamivudínom redukovala vznik reaktivácie hepatitídy B a HBV hepatitídy (obe hodnotené údaje RR 0,00 – 0,21). Zlyhanie pečene asociované s HBV bolo hodnotené v 7 štúdiách, hepatálne zlyhanie sa nevyskytlo u profylakticky liečených pacientov (0/108 pacientov), v skupine pacientov bez profylaxie hepatitídy B lamivudínom sa hepatálne zlyhanie asociované s HBV vyskytlo u 21 zo 162 pacientov. Smrť asociovaná s hepatitídou B bola zistená u 4 z 208 pacientov s profylaxiou reaktivácie hepatitídy B lamivudínom a u 27 z 394 pacientov bez profylaxie. Prerušenie chemoterapie hodnotilo 6 štúdií, v skupine pacientov s profylaxiou reaktivácie hepatitídy B bola liečba u 17,3 % pacientov, v kontrolnej skupine u 39,4 % pacientov. Celková mortalita bola nižšia u pacientov s profylaktickou liečbou lamivudínom (17,8 % vs. 36,3 %, hodnotených 8 štúdií). Mortalita asociovaná s nádorom bola hodnotená v 4 štúdiách a bola takisto nižšia u pacientov, ktorí dostávali profylakticky lamivudín (26,2 % vs. 34,9 %). Na základe uvedených údajov môžeme uzavrieť, že profylaktická liečba reaktivácie hepatitídy B lamivudínom znižuje nielen výskyt reaktivácie hepatitídy B (a jej komplikácií), ale prispieva aj k zníženiu mortality počas chemoterapie (18).

Profylaktická liečba reaktivácie HBV infekcie NA by mala začať 2 – 3 týždne pred začatím chemoterapie, najneskôr však v deň začatia chemoterapie (19). Otázkou ostáva, ako dlho podávať profylakticky NA po ukončení chemoterapie. Hsu a spol. podávali pacientom s non-Hodgkinovým lymfómom profylakticky lamivudín ešte 2 mesiace po ukončení chemoterapie cyklofosfamidom, vinkristínom, doxorubicínom a prednisonom (CHOP). 2 pacienti z 26 zomreli na zlyhanie pečene po reaktivácii hepatitídy B na 173., resp. 182. deň po skončení chemoterapie (17).

Hui a spol. sledovali 46 pacientov, ktorí dostávali chemoterapiu pre hematologické malignity. Pacienti mali počas chemoterapie profylaxiu reaktivácie hepatitídy B lamivudínom, ktorá bola ukončená 3,1 (3,0 – 3,4) mesiaca po ukončení chemoterapie. Žiadny zo 46 pacientov nemal reaktiváciu hepatitídy B počas chemoterapie ani prejavy cirhózy pečene. V čase vysadenia lieč-

by lamivudínom nemal žiadny pacient hladinu HBV DNA  $\geq 10^4$  kópií/ml. Po vysadení profylaxie lamivudínom boli pacienti sledovaní ešte 25,7 mesiaca (5,7 – 75,7 mesiaca). U 11 zo 46 pacientov (23,9 %) sa po vysadení liečby lamivudínom objavila reaktivácia hepatitídy B. Táto bola častejšia u u HBeAg pozitívnych pacientov v porovnaní s anti HBe pozitívnymi pacientami (5/11 – 45,5 % vs. 6/35 – 17,1 %,  $p = 0,041$ ). Reaktivácia hepatitídy B po ukončení profylaxie lamivudínom bola zistená u 8 zo 16 pacientov (50 %), ktorí mali pred začatím chemoterapie hladinu HBV DNA  $\geq 10^4$  kópií/ml. U 3 z 30 pacientov (10 %), ktorí mali pred chemoterapiou HBV DNA  $< 10^4$  kópií/ml, došlo k reaktivácii hepatitídy B po vysadení profylaxie lamivudínom ( $p < 0,001$ , RR 16,13) (20).

Aj napriek profylaktickej liečbe lamivudínom dôjde u časti pacientov k reaktivácii hepatitídy B počas chemoterapie či po jej ukončení. Použitie NA s vysokou bariérou rezistencie pre profylaxiu reaktivácie hepatitídy B môže byť výhodnejšie ako použitie lamivudínu. Entecavir vedie k 5 – 6 log poklesu HBV DNA v priebehu 48 týždňov, pričom v tomto období nevznikajú HBV rezistentné kmene (19). Li a spol. porovnávali profylaktickú liečbu lamivudínom v dávke 100 mg denne a entekavirom v dávke 0,5 mg denne u pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou pre histologicky verifikovaný malígny lymfóm. Pacienti dostávali liečbu ešte 6 mesiacov po ukončení chemoterapie. Do štúdie zaradili HBSAg pozitívnych, ktorí v minulosti nemali špecifickú liečbu hepatitídy B, v čase zaradenia do štúdie mali pacienti normálne hodnoty ALT, AST a bilirubínu. Pacienti neboli koinfikovaní iným vírusom hepatitídy ani HIV. Pred začatím profylaxie malo 34,8 % pacientov, ktorí dostali lamivudín a 32,4 % pacientov, ktorí dostali entekavir HBV DNA  $> 10^5$  kópií/ml (NS). Všetci pacienti mali v chemoterapeutickej schéme liečby kortikoidy, pri profylaxii lamivudínom dostávalo rituximab 65,2 % pacientov, pri profylaxii entekavirom 70,6 % (NS). Najčastejšou chemoterapeutickou schémou bola CHOP. K reaktivácii HBV v priebehu sledovaného obdobia došlo u 11,8 % pacientov, ktorí mali profylaxiu entekavirom u 20,2 % pacientov, ktorí mali profylaxiu lamivudínom ( $p = 0,205$ , NS). Hepatitída sa vyskytla u 5,9 % s profylaxiou entekavirom a u 27 % pacientov s profylaxiou lamivudínom ( $p = 0,007$ ). Hepatitída, asociovaná s infekciou HBV sa nevyskytla u žiadneho pacienta s profylaxiou entekavirom, naopak, bola zistená u 12,4 % pacientov, ktorí profylakticky dostávali lamivudín ( $p = 0,024$ ). U jedného pacienta s profylaktickou liečbou lamivudínom vzniklo zlyhanie pečene, napriek pridaniu entekaviru do liečby pacient

na túto komplikáciu zomrel. Chemoterapia bola prerušená u 5,9 % pacientov, ktorí dostávali entekavir a u 20,2 % pacientov s profylaktickou liečbou lamivudínom ( $p = 0,042$ ). Uvedená štúdia demonštrovala, že pre profylaxiu reaktivácie hepatitídy B u pacientov, liečených chemoterapiou je entekavir výhodnejší ako lamivudín (21).

U pacientov je pred chemoterapiou vhodné vyšetriť aj anti-HBs protilátky. Pri negativite anti-HBs protilátok je odporúčaná vakcinácia tromi dávkami vakcíny s cieľom dosiahnuť vysoké titre anti-HBs protilátok (19). Avšak treba podotknúť, že efektívnosť vakcinácie je nižšia ako v zdravej populácii. Po očkovaní 3 dávkami vakcíny došlo k sérokonverzii na anti-HBs pozitívnosť u pacientov s nádormi u 57 % pacientov, po transplantácii kostnej drene u 15 – 68 % pacientov a pri akútnej lymfoblastovej leukémii iba u 10 % pacientov (22).

### Odporúčania pre klinickú prax

Podľa odporúčaní Americkej asociácie pre štúdiu chorôb pečene (AASLD) z roku 2009 by pred začatím chemoterapie mali byť testované všetky vysoko rizikové osoby na prítomnosť HBSAg a anti-HBc protilátok (II-3). Profylaktická liečba je odporúčaná všetkým HBSAg pozitívnym pacientom. Liečba lamivudínom alebo telbivudínom je odporúčaná, ak je pred začiatkom chemoterapie nedetekovateľná hladina HBV DNA a predpokladaná dĺžka chemoterapie  $\leq 12$  mesiacov (I pre lamivudín, III pre telbivudín). Tenofovir alebo entecavir sú preferované pri predpokladanej dlhšej dĺžke chemoterapie (III). Pacienti s hladinou HBV DNA  $< 2000$  IU/ml pred začatím chemoterapie by mali v profylaktickej liečbe pokračovať ešte 6 mesiacov po skončení chemoterapie (III). Pacienti s hladinou HBV DNA  $> 2000$  IU/ml pred začatím chemoterapie by mali v profylaktickej liečbe pokračovať až kým nedosiahnu rovnaké ciele liečby ako imunokompetentní pacienti (III). V liečbe by nemal byť používaný interferón alfa kvôli supresívnemu efektu na kostnú dreň (23).

Podľa odporúčaní Európskej asociácie pre štúdiu pečene (EASL) z roku 2009 treba pred začatím chemoterapie testovať všetkých kandidátov na prítomnosť HBSAg a anti-HBc protilátok. U séronegatívnych pacientov je vakcinácia proti hepatitíde B veľmi odporúčaná. HBSAg pozitívni kandidáti na chemoterapiu by mali mať vyšetrenú hladinu HBV DNA a bez ohľadu na jej výšku by mali preemptívne dostať NA počas chemoterapie a 12 mesiacov po jej ukončení. Najviac skúseností s preemptívnou liečbou je s podávaním lamivudínu, ktorý môže postačovať u pacientov s nízkou hladinou HBV DNA a nízkym rizikom rezistencie. Napriek tomu je

odporúčané, aby pacienti, hlavne tí s vysokými hladinami HBV DNA pred začatím chemoterapie dostali preemptívnu liečbu NA s vysokou antivírusovou potenciou a vysokou bariérou rezistencie, napr. entekavir alebo tenofovir (A1). HBSAg pozitívni pacienti s pozitívnymi anti-HBc protilátkami a nedetekovateľnou hladinou HBV DNA v sére by počas chemoterapie mali mať starostlivo sledované hladiny HBV DNA a ALT a mali by byť liečení NA po konfirmácii reaktivácie HBV pred eleváciou ALT. Profylaxia NA je tiež odporúčaná u pacientov po transplantácii kostnej drene od neimúnného darcu (24).

Americká spoločnosť pre klinickú onkológiu (ASCO) publikovala v roku 2010 odporúčanie pre skríning hepatitídy B u pacientov s nádorovým ochorením, ktorí dostanú cytotoxickú alebo imunosupresívnu liečbu. Dokument konštatuje, že sú nedostatočné dôkazy pre výhody alebo škody rutinného skríningu hepatitídy B v tejto skupine pacientov. Skríning hepatitídy B treba vykonať na základe klinickej úvahy. Mal by byť zvážený u pacientov s vysokým rizikom pre chronickú hepatitídu B alebo u pacientov, u ktorých je plánovaná vysokoimunopresívna liečba, ktorá zahŕňa transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek a liečbu rituximabom, ale nielen tieto liečebné schémy. Skríning by mal zahŕňať vyšetrenie HBSAg a u niektorých skupín chorých treba zväžiť aj vyšetrenie anti-HBc protilátok, pričom neexistuje žiadny dôkaz pre podporu sérologického testovania anti-HBs protilátok. U pacientov s dôkazom chronickej HBV infekcie by mala byť zvážená antivírusová liečba pred chemoterapiou a počas jej trvania s cieľom znížiť riziko reaktivácie hepatitídy B, hoci dôkazy z klinických štúdií pre takýto prístup sú limitované. Skríning a/alebo liečba infekcie HBV by nemali oddialiť začiatok chemoterapie (25).

Treba podotknúť, že existuje rozdielny prístup k skríningu chronickej HBV infekcie medzi európskymi a americkými odporúčaniami\*. Európske odporúčania odporúčajú rutinný skríning HBV infekcie u všetkých kandidátov pre chemoterapiu, čo môže zvýšiť finančné náklady na manažment onkologických pacientov. Obidve americké odporúčania odporúčajú skríning hepatitídy B len u vybraných skupín pacientov, pričom v odporúčaní ASCO nie je explicitne uvedené, že pred začatím chemoterapie treba testovať všetkých pacientov s hematologickými malignitami.

### Záver

U všetkých pacientov s onkologickým ochorením treba pred začatím chemoterapie zväžiť skríning HBV infekcie. Skríning hepatitídy B musí

byť určite vykonaný u všetkých pacientov s rizikom vzniku hepatitídy B, u všetkých pacientov s hematologickými malignitami a u všetkých pacientov, ktorí v chemoterapeutickej schéme dostanú rituximab. Skríning hepatitídy B by mal zahŕňať vyšetrenie HBsAg a u rizikových skupín pacientov aj vyšetrenie anti Hbc protilátok. Mal by ho realizovať onkológ. Pri dôkaze chronickej hepatitídy B by mal byť pacient odoslaný k hepatológovi, popri prípade infektológovi či gastroenterológovi na pracovisko, ktoré sa špecializuje na diagnostiku a liečbu vírusových hepatitíd. Tam by mali byť realizované ďalšie vyšetrenia, ktoré určia staging hepatitídy B.

Všetkých pacientov s chronickou hepatitídou B treba počas chemoterapie a po nej liečiť NA, za výber prípravku a zvolenie optimálnej dĺžky trvania liečby je zodpovedný lekár, ktorý manažuje liečbu hepatitídy B. Spolupráca medzi týmto lekárom a onkológom je potrebná nielen v priebehu chemoterapie, ale aj pri ďalšom sledovaní onkologického pacienta, infikovaného vírusom hepatitídy B.

## Literatúra

1. Yang HI, Lu SN, Liaw YF et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347(3): 168-174.
2. Chen CJ, Yang HI, Su J et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295(1): 65-73.
3. Kristián P, Schréter I. Epidemiológia hepatitídy B vo svete a na Slovensku. *Trendy Hepatol* 2009; 1(2): 4-7.
4. Lok AS. Natural history and control of perinatally acquired hepatitis B virus infection. *Dig Dis* 1992; 10(1): 46-52.
5. Lok AS, Liang RH, Chiu EK et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100(1): 182-188.
6. Markovic S, Drozina G, Vovk M, Fidler-Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(29): 2925-2930.
7. Yeo W, Chan PK, Zhong S et al. 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(3); 62: 299-307.
8. Cheng AL, Hsiung CA, Su JJ et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37(6): 1320-1328.
9. Yeo W, Chan TC, Leung NW et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27(4): 605-611.
10. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99(7): 2324-2330.
11. Oltman M, Kužela L, Jarčuška P, Novotná T. Liečba chronickej hepatitídy B interferonom. *Trendy Hepatol* 2009; 1(2): 13-19.
12. Piják MR. Nukleoz(t)idové analógy v liečbe chronickej vírusovej hepatitídy B. *Trendy Hepatol* 2009; 1(2): 20-35.
13. Yeo W, Chan PK, Ho WM et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 927-934. <https://cc80t1epqnp98t943pf.sec.amc.nl/contents/hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppression/abstract/43>
14. Lau GK, Yiu HH, Fong DY et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003(6); 125: 1742-1749.
15. Saab S, Dong MH, Joseph TA, Tong MJ. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model. *Hepatology* 2007; 46(4): 1049-1056.
16. Jang JW, Choi JY, Bae SH et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006; 43(2): 233-240.
17. Hsu C, Hsiung CA, Su JJ et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 47(3): 844-853.
18. Loomba R, Rowley A, Wesley R et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008(7); 148: 519-528.
19. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with hematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136(5): 699-712.
20. Hui CK, Cheung WW, Au WY et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with hematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005; 54(11): 1597-1603.
21. Li H-R, Huang J-J, Guo H-Q et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *J Viral Hepat* 2010 Nov 5. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01386.x. (dostupné online, v tlači).
22. Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B vaccines. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20(1): 27-45.
23. [http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Chronic\\_Hep\\_B\\_Update\\_2009%208\\_24\\_2009.pdf](http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Chronic_Hep_B_Update_2009%208_24_2009.pdf)
24. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of chronic hepatitis B. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2009; 50(2): 227-242.
25. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol* 2010; 28(19): 3199-3202.

**doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.**

1. interná klinika UNLP a UPJŠ LF  
Trieda SNP 1  
040 11 Košice  
[petjarc@yahoo.com](mailto:petjarc@yahoo.com)

## Tlačová správa

# Šance pacientov v boji s rakovinou môžu byť väčšie. Kľúčom je testovanie KRAS génu

**Bratislava, 29.11. 2011.** Personalizovaná liečba patrí medzi najnovšie trendy v liečbe rakoviny hrubého čreva a konečníka. Lekár má po prvýkrát možnosť dopredu predvídať úspešnosť liečby konkrétneho pacienta. Popri tradičných liečebných postupoch, akými sú chemoterapia a rádioterapia, sa pacientom otvárajú nové možnosti v podobe cieľenej liečby, ktorá je pacientovi „šitá na mieru“ a výrazne zvyšuje jeho šance na vyliečenie.

Personalizovaná cieľená liečba rakoviny hrubého čreva a konečníka sa stala realitou až po objavení takzvaného KRAS génu a jeho úlohy, ktorú zohráva v mechanizmoch fungovania nádorovej bunky. KRAS gén je bežne prítomný v každej bunke. Podieľa sa na regulácii rôznych bunkových procesov, ako napríklad delenie alebo prežívanie bunky. Nebezpečným sa stáva vtedy, ak sa v dôsledku poruchy jeho genetickej štruktúry stane spúšťačom rakovinotvorných procesov. Stav KRAS génu v nádorovej bunke výrazne ovplyvňuje úspešnosť liečby.

Súčasný vedecký poznatky a laboratórne techniky umožňujú na základe jednoduchého testu zistiť stav KRAS génu a podľa jeho výsledku môže onkológ odporučiť najefektívnejšiu liečbu pre konkrétneho pacienta.

Onkologické ochorenie nepostihuje len telesné zdravie pacienta, ale aj psychiku a sociálnu oblasť jeho života. Odborná psychologická pomoc pacientovi uľahčí vyrovnáť sa s psychickými ťažkosťami, ktoré sú spojené s jeho ochorením. Web stránka [www.rakovinacreva.sk](http://www.rakovinacreva.sk) ponúka pacientom a ich blízkym množstvo informácií o personalizovanej liečbe, KRAS géne a odpovede na množstvo otázok súvisiacich s rakovinou hrubého čreva a konečníka. Pacienti sa môžu so svojimi otázkami obrátiť na onkológa, psychológa alebo Občianske združenie Právo pacientov, ktorých poradne sa nachádzajú na web stránke.

Viac informácií nájdete na web stránke [www.pravopacientov.sk](http://www.pravopacientov.sk).