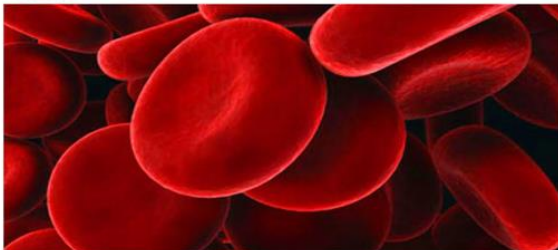


Ηπατίτιδα Β σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς



ΚΥΠΡΙΑΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
CYPRUS SOCIETY OF HAEMATOLOGY



4η Πολυθεματική Ημερίδα
Σάββατο 11 Φεβρουαρίου 2017
Πανεπιστήμιο Λευκωσίας Αίθουσα «Unesco»

Δρ. Ελένη Παπανικολάου
Παθολόγος,
Ηπατολογικό Ιατρείο,
Παθολογικής Κλινικής,
Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας

δεν υπάρχει καμία σύγκρουση
συμφερόντων

Στόχοι της διάλεξης

- Ορισμός της επανανεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV reactivation (HBVr))
- Ποίοι ασθενείς κινδυνεύουν από HBVr
- Πότε γίνεται Screening
- Πότε αντιμετωπίζουμε
- Ποία φάρμακα χρησιμοποιούνται
- Πότε παρακολουθούμε

Ηπατίτιδα Β

- Αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας
- 30% του παγκόσμιου πληθυσμού έχει προσβληθεί από τον ιό¹
- 350 εκατομμύρια είναι χρόνιοι φορείς^{2,3}
- 60-85% των χρόνιων φορέων είναι ασυμπτωματικοί^{3,4}

1. **Trépo C**, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014; **384**: 2053-2063 [PMID: 24954675 DOI: 10.1016/s0140-673 6(14)60220-8]

2. **Seetharam A**, Perrillo R, Gish R. Immunosuppression in Patients with Chronic Hepatitis B. *Curr Hepatol Rep* 2014; **13**: 235-244 [PMID: 25101233 DOI: 10.1007/s11901-014-0238-2]

3. **Roche B**, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver Int* 2011; **31** Suppl 1: 104-110 [PMID: 21205146 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02396.x]

4. **Visram A**, Feld JJ. Defining and grading HBV reactivation: Defining and Grading HBV Reactivation. *Clinical Liver Disease* 2015; **5**: 35-38 [DOI: 10.1002/cld.426]

5. **Lok AS**, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; **50**: 661-662 [PMID: 19714720 DOI: 10.1002/hep.23190]

Ορολογικός έλεγχος για Ηπατίτιδα Β(1)

Ορολογικός έλεγχος	Ερμηνεία
HBsAg(-), anti-HBs(-), anti-HBc(-), HBV-DNA(-)	Επίνοσος ΧΡΗΖΕΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ
HBsAg(-), anti-HBs(+), anti-HBc(-), HBV-DNA(-)	Επίκτητη ανοσία μετά από εμβολιασμό με το ανασυνδυασμένο εμβόλιο
HBsAg(-), anti-HBs(+), anti-HBc(+), HBV-DNA(-)	Ανοσία από φυσική επαφή/ παρελθούσα Β
HBsAg(+), anti-HBs(-), anti-HBc(+), HBV-DNA(+)	Χρόνια λοίμωξη
HBsAg(+), anti-HBs(-), anti-HBc(+), HBV-DNA(+)	Οξεία λοίμωξη

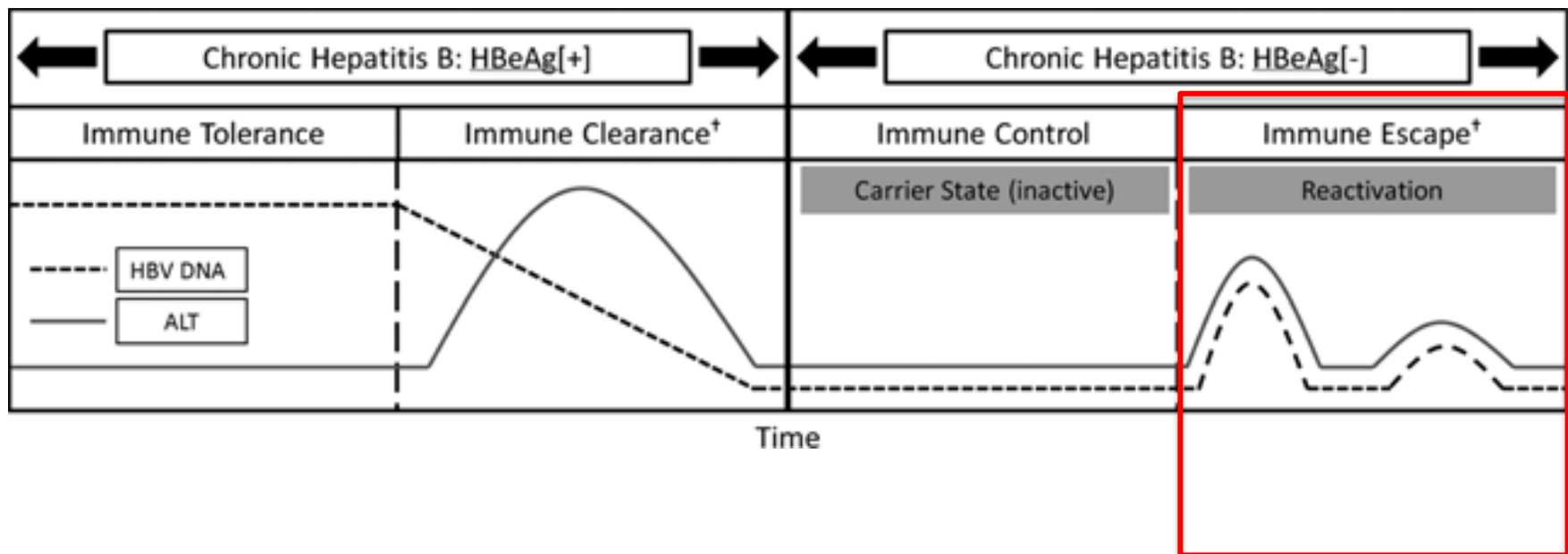
Ορολογικός έλεγχος Ηπατίτιδας Β(2)

Ορολογικός έλεγχος	Ερμηνεία
HBsAg(-), anti-HBs(-), anti-HBc(+), HBV-DNA(+)	<ul style="list-style-type: none">* Περίοδος παραθύρου σε οξεία λοίμωξη (μέτρηση IgM anti-HBc).* Χρόνιος φορέας με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBsAg / Occult HBV
HBsAg(-), anti-HBs(-), anti-HBc(+), HBV-DNA(-)	<ul style="list-style-type: none">* Ύπαρξη φυσικής ανοσίας με μη ανιχνεύσιμους τίτλους anti-HBs* Ψευδώς θετικό anti-HBc <p>Χορήγηση μιας δόσης εμβολίου. Αν ανεύρεση τίτλου anti-HBs ≥ 50 IU/L μετά από ένα μήνα, είναι ενδεικτική ύπαρξης φυσικής ανοσίας, ενώ στην αντίθετη περίπτωση, ολοκληρώνεται ο εμβολιασμός με δύο επιπλέον δόσεις, θεωρώντας ότι πρόκειται για ψευδώς θετικό anti-HBc).</p>

Γιατί μπορεί να συμβεί HBVr

Κατά την είσοδό του στο ηπατοκύτταρο, το ιικό σωματίο προσκολλάται στον πυρήνα του ηπατοκυττάρου, γίνεται αποκατάσταση και ωρίμανση του γενετικού υλικού μέσω της DNA πολυμεράσης, δημιουργώντας covalently closed circular DNA (cccDNA) το οποίο παραμένει ενσωματωμένο στο γονιδίωμα του ηπατοκυττάρου και φέρεται ως μήτρα για τον πολλαπλασιασμό του ιού

Στάδια Χρόνιας Ηπατίτιδας Β



Επανενεργοποίηση HBV (HBV reactivation- HBVr)

Ποίοι κινδυνεύουν;

- Χρόνιοι φορείς

HBsAg(+), antiHBc (+), antiHBs (+)

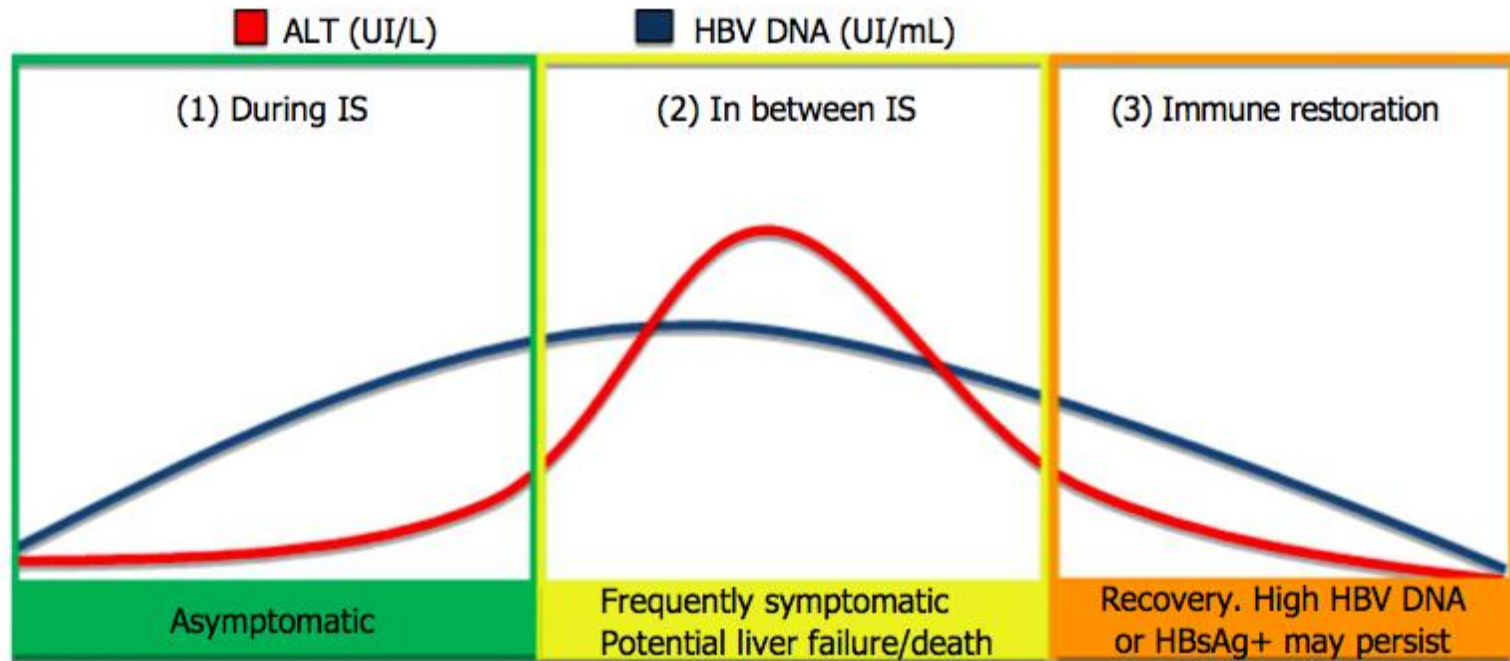
- Resolved ηπατίτιδα Β

HBsAg(-), antiHBc (+), antiHBs (+)

- Occult HBV

HBsAg(-), antiHBc (+), antiHBs (-)

Κλινική εικόνα επαναενεργοποίησης HBV



- **1° Στάδιο:** ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός και υπάρχει αύξηση του HBV
- **2° Στάδιο:** ο ασθενής είναι συμπτωματικός και υπάρχει αύξηση τόσο του HBV, όσο και του ALT
- **3° Στάδιο:** τα συμπτώματα υποχωρούν, αλλά το HBV παραμένει αυξημένο ή υπάρχει επανεμφάνιση του HBsAg

Ορισμός της επανενεργοποίησης HBV

Δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένος

European Association for the Study of the Liver (EASL) & Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)

Επαναενεργοποίηση της HBV ορίζεται ως η ορομετετροπή του HBsAg και η αύξηση των επιπέδων του HBV DNA^{1,2}

1. **European Association For The Study Of The Liver.** EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; **57**: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]

2. **Liu CJ, Chen PJ, Chen DS, Kao JH.** Hepatitis B virus reactivation in patients receiving cancer chemotherapy: natural history, pathogenesis, and management. *Hepatol Int* 2013; **7**: 316-326 [PMID: 21670970 DOI: 10.1007/s12072-011-9279-6]

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

Επαναενεργοποίηση της HBV ορίζεται η επανεμφάνιση ενεργού φλεγμονής ή νέκρωσης του ηπατικού παρεγχύματος σε ασθενή ο οποίος ήταν γνωστός φορέας του HbsAg με ανενεργό νόσο ή έχει γνωστή παρελθούσα ηπατίτιδα B¹.

Reactivation of Hepatitis B AASLD meeting (2013)

Επαναενεργοποίηση της HBV ορίζεται η σημαντική αύξηση του πολλαπλασιασμού του HBV (αύξηση $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL από τα baseline επίπεδα ή παρουσία των επιπέδων HBV ≥ 100 IU/mL) σε άτομο με προηγουμένως σταθερά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα.

Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος (ΕΕΜΗ) για την Πρόληψη και Θεραπεία της Ενεργοποίησης του Ιού της Ηπατίτιδας Β κατά τη Χορήγηση Ανοσοκατασταλτικής αγωγής (2015)¹

- Σε ασθενείς με HBsAg(+), ενεργοποίηση της HBV ορίζεται η αύξηση τα επιπέδων του HBV-DNA $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml, εφόσον αρχικό το HBV-DNA ήταν ανιχνεύσιμο, ή την επανεμφάνιση του εάν αρχικά ήταν μη ανιχνεύσιμο
- Σε ασθενείς με HBsAg(-) και anti-HBc(+), ενεργοποίηση της HBV ορίζεται η ανίχνευση και/ή παρουσία HBV-DNA

1. <http://www.eemh.gr/images/files/%CE%BA%CE%B5%CE%AF%CE%BC%CE%B5%CE%BD%CE%BF%20%CE%BA%CE%B1%CF%84%CE%B5%CF%85%CE%B8%CF%85%CE%BD%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%AF%CF%89%CE%BD.pdf>

Τύποι HBVr

1. Επανεμφάνιση του HBsAg (reverse seroconversion – αντίστροφη ορομετατροπή)
2. Παρουσία HBV DNA με HBsAg(-)

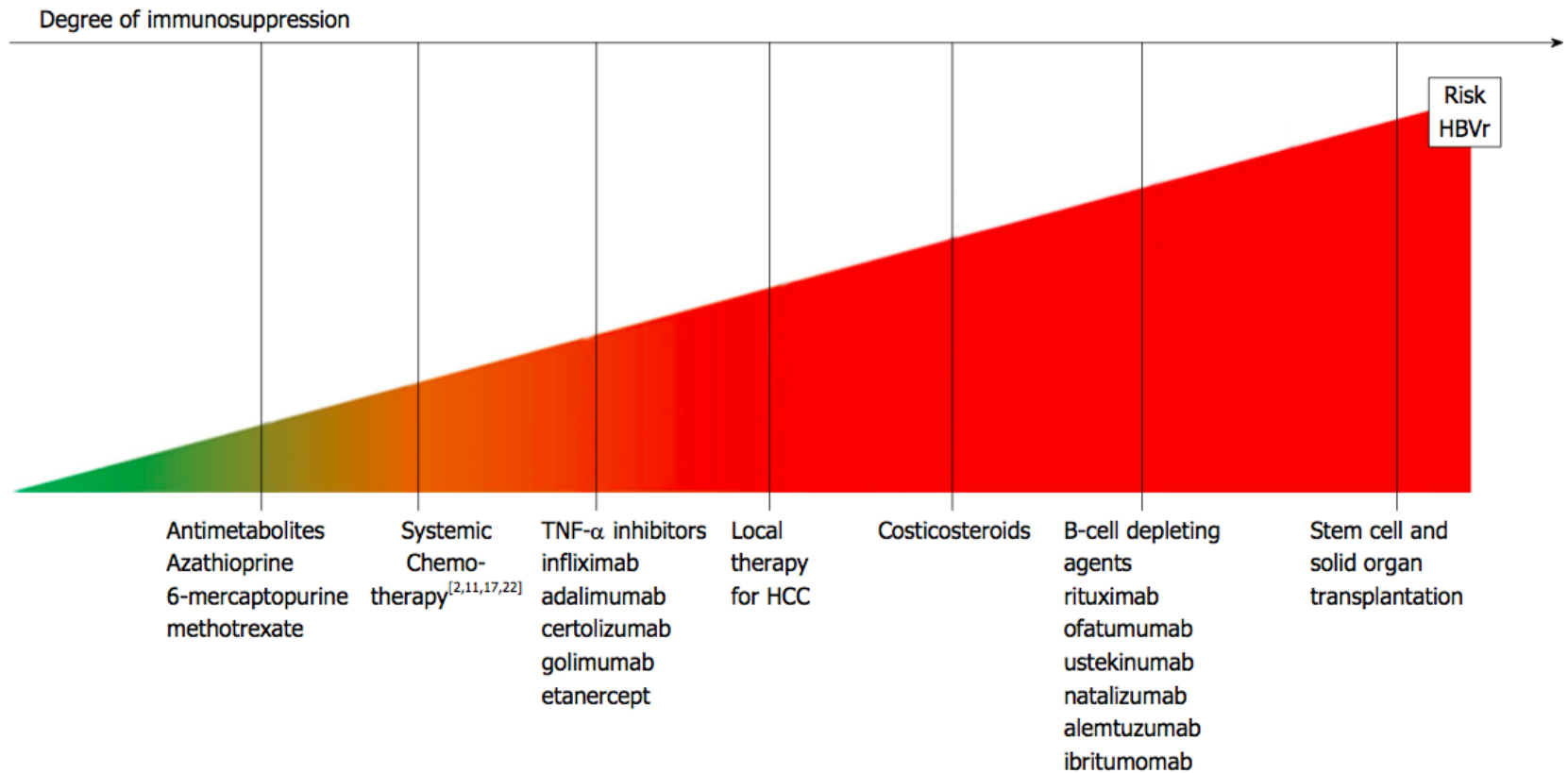
Παράγοντες κινδύνου για HBVr

- Υποκείμενο νόσημα
αιματολογικό > ρευματολογικό
- HBV status
HBsAg(+) > HBsAg(-) anti HBc(+)
- Ανοσοκατασταλτική αγωγή
Rituximab (anti CD20) > anti-TNF

Η σοβαρότητα της HBVr εξαρτάται:

1. Παρουσία/ απουσία ικτέρου ή ήπατικής ανεπάρκειας
2. Την έκβαση της επανενεργοποίησης:
 - Επιστροφή στα baseline επίπεδα;
 - Σταθεροποίηση της κλινικής εικόνας με ορολογικά ενεργό νόσο;
 - Ανάγκη για μεταμόσχευση ήπατος;
 - Θάνατος;

Συσχέτιση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων με τον κίνδυνο HBVr



Αντιμεταβολίτες

- Χαμηλού κινδύνου φάρμακα για HBVr
- Η αζαθειοπρίνη σαν μονοθεραπεία δεν προκαλεί HBVr¹
- Η μεθοτρεξάτη σαν μονοθεραπεία σπανίως προκαλεί HBVr, αλλά μπορεί να προκαλέσει HBVr πιο εύκολα σε συνδιασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά²

1. **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**: 221-244.e3 [PMID: 25447852 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.038]
2. **Reynolds JA**, Manch RA, Gish RG. Medical interventions associated with HBV reactivation: Common and less common. *Clinical Liver Disease* 2015; **5**: 32-34 [DOI: 10.1002/cl.413]

Αναστολείς TNF-α

- Οι αναστολείς του TNF-α συσχετίζονται με HBVr¹
- Ο κίνδυνος για HBVr δεν είναι ο ίδιος για όλους του παράγοντες TNF-α
 - π.χ ο κίνδυνος με το etanercept είναι μικρότερος συγκριτικά με το infliximab ή το adalimumab
- Ο κίνδυνος για HBVr είναι 1-10% σε μονοθεραπεία με παράγοντα αντί-TNF-α σε ασθενείς με HBsAg(+)² και ακόμη μικρότερος σε ασθενείς με anti-HBc²

1. **Manzano-Alonso ML**, Castellano-Tortajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 1531-1537 [PMID: 21472116 DOI: 10.3748/wjg.v17.i12.1531]

2. **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**: 221-244.e3 [PMID: 25447852 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.038]

Εντοπισμένη θεραπεία ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ)

- Ο χημειοεμβολισμός ως θεραπεία του ΗΚΚ συσχετίζεται με αύξηση της HBVr¹
- Η ακτινοθεραπεία λόγω ΗΚΚ συσχετίζεται επίσης με HBVr και ηπατίτιδα²
- Η χειρουργική εκτομή ΗΚΚ συσχετίζεται και αυτή με HBVr^{1,3}

1. **Liaw YF**, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana LA, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; **6**: 531-561 [PMID: 26201469 DOI: 10.1007/s12072-012-9365-4]
2. **HuangW,ZhangW,FanM,LuY,ZhangJ,LiH,LiB**.Risk factors for hepatitis B virus reactivation after conformal radio- therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2014; **105**: 697-703 [PMID: 24654677 DOI: 10.1111/cas.12400]
3. **Jang JW**. Hepatitis B virus reactivation in patients with hepato- cellular carcinoma undergoing anti-cancer therapy. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 7675-7685 [PMID: 24976705 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7675]

Κορτικοστεροειδή

- Η χρήση κορτικοστεροειδών συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο HBVr
- Ο κίνδυνος HBVr συνδέεται με τη συνολική δόση και το συνολικό χρονικό διάστημα χρήσης τους¹

1. Gu HR, Shin DY, Choi HS, Moon CH, Park SC, Kang HJ. HBV reactivation in a HBsAg-negative patient with multiple myeloma treated with prednisolone maintenance therapy after autologous HSCT. *Blood Res* 2015; **50**: 51-53 [PMID: 25830131 DOI:

10.5045/br.2015.50.1.51]

Ομάδα Κινδύνου	Συνολική δόση και διάστημα χρήσης κορτικοστεροειδών
Υψηλού κινδύνου (>10%)	<ul style="list-style-type: none"> • HBsAg (+) ασθενείς που έλαβαν περισσότερο από 10 mg/ημερισίως prednisone για 4 εβδομάδες ή περισσότερο
Μέτριου κινδύνου (1-10%)	<ul style="list-style-type: none"> • HBsAg (+) ασθενείς που έλαβαν λιγότερο από 10 mg/ημερισίως prednisone • HBsAg (-), antiHBc (+) ασθενείς που έλαβαν λιγότερο από 20 mg/ημερισίως prednisone για λιγότερο από 4 εβδομάδες
Χαμηλού κινδύνου (<1%)	<ul style="list-style-type: none"> • AntiHBc (+) ασθενείς που έλαβαν λιγότερο από 10 mg/ημερεσίως prednisone για λιγότερο από 4 εβδομάδες • Ασθενείς με τοπική χρήση κορτικοειδών

Συστηματική χημειοθεραπεία

- ΗΒVr εξαρτάται από το βαθμό της ανοσοκαταστολής και το είδος της κακοήθειας.
- Οι ασθενείς με λέμφωμα που έλαβαν Rituximab σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο ΗΒVr, ενώ οι ασθενείς με όγκους του γαστρεντερικού που αντιμετωπίστηκαν με 5-Fluouracil έχουν το μικρότερο κίνδυνο ΗΒVr.

Βιολογικοί παράγοντες

- Μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CD20 παράγοντα των Β-λεμφοκυττάρων συσχετίζονται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο HBVr – Rituximab¹
- Δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη η σχέση των νεότερων βιολογικών παραγόντων με τον κίνδυνο HBVr.
- Πιθανόν όλοι οι βιολογικοί παραγόντες που αναστέλλουν τη δράση των Β/Τ-κυττάρων να συσχετίζονται με HBVr^{2,3}

1. **Hwang JP**, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; **11**: 209-219 [PMID: 24247262 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.216]
2. **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**: 221-244.e3 [PMID: 25447852 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.038]
3. **Reynolds JA**, Manch RA, Gish RG. Medical interventions associated with HBV reactivation: Common and less common. *Clinical Liver Disease* 2015; **5**: 32-34 [DOI: 10.1002/cld.413]

Μεταμόσχευση οργάνων ή μυελού των οστών

- Οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για HBVr
- Ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αιμοποιητικών κυττάρων και HBsAg(+)/ασθενείς με anti-HBc (+) είχαν 50% πιθανότητα για HBVr ¹

Risk group	HBVr drug risk estimates (HBsAg positive or anti-HBc positive)	Potential disorders for treatment
High-risk group (>10%)	B cell-depleting agents such as rituximab and ofatumumab <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: 30%–60% (A) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: >10% (A) 	Lymphoma/leukemia, rheumatoid arthritis, idiopathic thrombocytopenic purpura, cryoglobulinemia
	Anthracycline derivatives such as doxorubicin and epirubicin <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: 15%–30% (A) 	Breast, ovarian, uterine, and lung cancers; lymphoma and leukemias; transarterial chemoembolization
	Corticosteroid therapy for ≥ 4 wk <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: >10% (B) (moderate/high dose^a) 	Inflammatory bowel disease, vasculitis, sarcoidosis, autoimmune disorders
Moderate-risk group (1%–10%)	TNF- α inhibitors: etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: 1%–10% (B) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: 1% (C) 	Inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis
	Other cytokine inhibitors and integrin inhibitors: abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: 1%–10% (C) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: 1% (C) 	Plaque psoriasis, inflammatory bowel disease
	Tyrosine kinase inhibitors: imatinib, nilotinib <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: 1%–10% (B) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: 1% (C) 	Chronic myelogenous leukemia, gastrointestinal stromal tumors
	Corticosteroid therapy for ≥ 4 wk <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: 1–10% (C) (low dose^a) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: 1–10% (C) (moderate/high dose^a) 	Inflammatory bowel disease, vasculitis, sarcoidosis, autoimmune disorders
	Anthracycline derivatives: doxorubicin and epirubicin <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: 1%–10% (C) 	Breast, ovarian, uterine, and lung cancers; lymphoma and leukemias; transarterial chemoembolization
	Traditional immunosuppressive agents: azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: <1% (A) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: <<1% (A) 	Inflammatory bowel disease, psoriasis, sarcoidosis, autoimmune liver disease, arthritis
Low-risk group (<1%)	Intra-articular corticosteroids <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: <<1% (A) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: <<1% (A) 	Arthritis
	Corticosteroid therapy for ≤ 1 wk <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: <1% (B) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: <<1% (A) 	Asthma, contact dermatitis
	Corticosteroid therapy for ≥ 4 wk <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: <1% (B) (low dose^a) 	Inflammatory bowel disease, vasculitis, sarcoidosis, autoimmune disorders

Πότε γίνεται έλεγχος;

- Οι απόψεις δίστανται εάν ο έλεγχος θα αφορά το γενικό πληθυσμό ή τις ομάδες υψηλού κινδύνου
- Οι κατευθυντήριες οδηγίες της EASL & CDC προτείνουν έλεγχο όλων των ασθενών οι οποίοι θα υποβληθούν σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή χημειοθεραπεία^{1,2}

Ομάδες υψηλού κινδύνου για HBVr

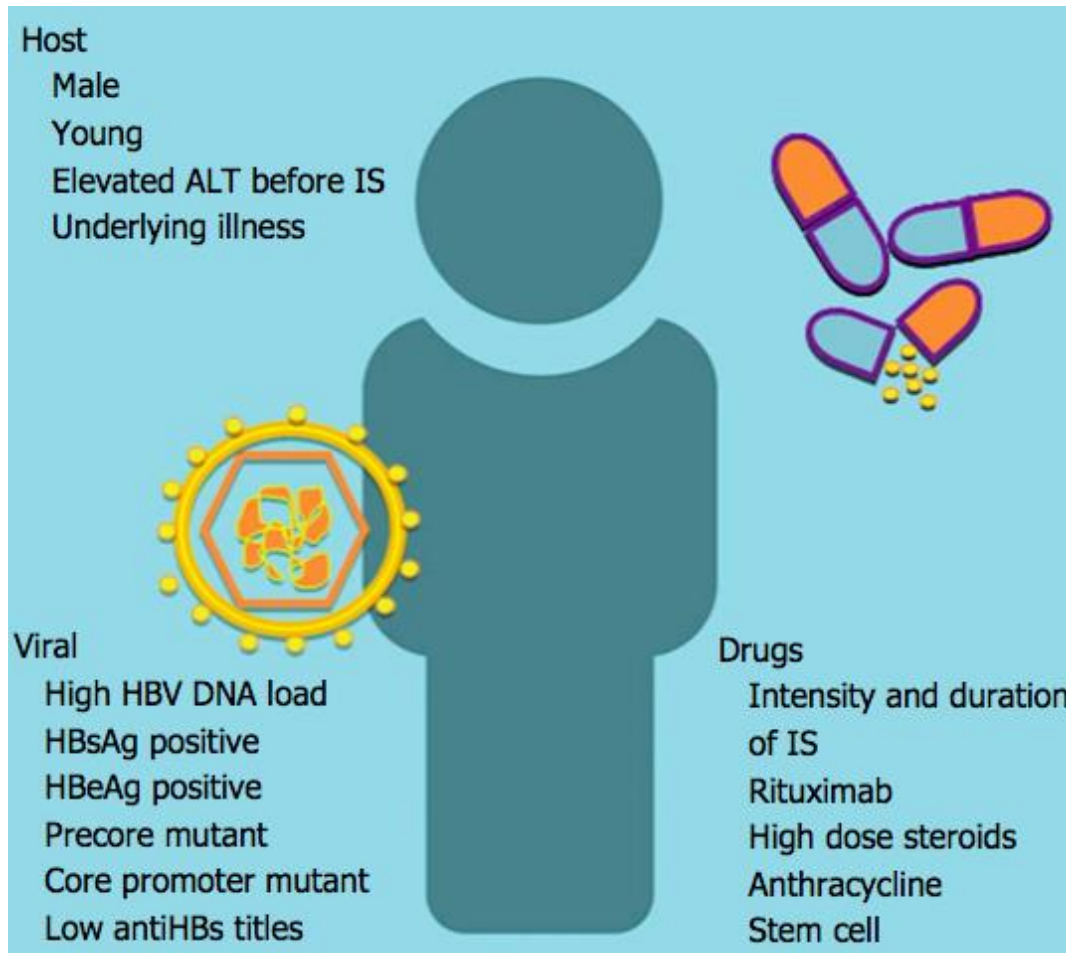


Table 1 Diagnostic tools suggested for hepatitis B screening prior to immunosuppression therapy by different major guidelines

Recommendations	Hepatitis B screening tests before immunosuppression			
	HBsAg	AntiHBc	HBV DNA	AntiHBs
CDC	Yes	Yes	No	Yes
AASLD	High risk	High risk	No	No
EASL	Yes	Yes	No	No
APASL	Yes	No	No	No
ASCO	High risk	High risk	No	Yes ¹

¹Only suggested in antiHBc-positive patients. CDC: Center for Disease Control; AASLD: American Association for the Study of Liver Disease; EASL: European Association for the Study of the Liver; APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver; ASCO: American Society Clinical Oncology; HBV: Hepatitis B virus; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; AntiHBc: Antibody to hepatitis B core antigen; AntiHBs: Antibody to hepatitis B surface antigen.

Αφού γίνει ταυτοποίηση των ασθενών με πιθανότητα HBVr, το επόμενο βήμα είναι να αποφασιστεί:

- **ποίοι θα λάβουν προφυλακτική θεραπεία και**
- **ποίοι θα έχουν στενή παρακολούθηση**

- **ΕΕΜΗ: η προφυλακτική χορήγηση αντιικής αγωγής σε ασθενείς με παρούσα ή παρελθούσα HBV λοίμωξη μειώνει περίπου κατά 85% τον κίνδυνο ενεργοποίησης του ιού και την εμφάνιση έκδηλης/κλινικής ηπατίτιδας¹**

1. <http://www.eemh.gr/images/files/%CE%BA%CE%B5%CE%AF%CE%BC%CE%B5%CE%BD%CE%BF%20%CE%BA%CE%B1%CF%84%CE%B5%CF%85%CE%B8%CF%85%CE%BD%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%AF%CF%89%CE%BD.pdf>

Προφυλακτική Θεραπεία

Η αντιϊκή θεραπεία που χορηγείται πριν ή ταυτόχρονα με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία και πριν υπάρξει αύξηση των αμινοτρανσφερασών ή του HBV DNA

Ποίοι θα λάβουν προφυλακτική θεραπεία

- Όλοι οι ασθενείς με HBsAg (+) ανεξαρτήτως του HBV DNA
- Ασθενείς με HBsAg(-), anti-HBc(+) ± anti-HBs(+) οι οποίοι θα λάβουν rituximab, θα υποβληθούν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή θα λάβουν χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες

Ποία αντιϊικά φάρμακα χρησιμοποιούνται

- Ασθενείς με HBsAg(+), HBV DNA>2000IU/ml
 - Tenofovir / Entecavir
 - Διάρκεια θεραπείας μέχρι να υπάρξει ορολογική ν
εικόνα χρόνιας ηπατίτιδας Β
- Tenofovir ή Entecavir είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται διότι είναι πιο ισχυρα (υψηλότερος ικός φραγμός) και παρουσιάζουν μικρότερη ανθεκτικότητα σε σχέση με τη lamivudin^{1,2,3}

1. **Tuna N, Karabay O.** Hepatitis B reactivation and timing for prophylaxis. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 2263-2264 [PMID: 25717269 DOI: 10.3748/wjg.v21.i7.2263]
2. **Abramson JS, Chung RT.** Optimal antiviral prophylaxis against hepatitis B reactivation in patients receiving rituximab-based chemotherapy for lymphoma. *JAMA* 2014; **312**: 2505-2507 [PMID: 25514300 DOI: 10.1001/jama.2014.16095]
3. **Brost S, Schnitzler P, Stremmel W, Eisenbach C.** Entecavir as treatment for reactivation of hepatitis B in immunosuppressed patients. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 5447-5451 [PMID: 21086562]

- Η lamivudin μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που θα λάβουν μικρής διάρκειας ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- Ασθενείς που έλαβαν προηγουμένως lamivudin / telbivudine παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά ανθεκτικότητας (10-20% τον πρώτο χρόνο και μετά το 2^ο χρόνο αυξάνεται λογαριθμικά) και επομένως συνίσταται να αντιμετωπίζονται με tenofovir

Διάρκεια Θεραπείας

- Σύμφωνα με την AASLD & APASL 6 μήνες μετά τη διακοπή της ανοσοκαταστολής^{1,2}
- Σύμφωνα με την EASL 12 μήνες μετά τη διακοπή της ανοσοκαταστολής³

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; **50**: 661-662 [PMID: 19714720 DOI: 10.1002/hep.23190]
2. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana LA, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; **6**: 531-561 [PMID: 26201469 DOI: 10.1007/s12072-012-9365-4]
3. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; **57**: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]

Ποίοι ασθενείς χρειάζονται στένη παρακολούθηση

- Σύμφωνα με την AASLD & APASL ασθενείς με:
 - HBsAg(-), anti-HBc(+) ± anti-HBs(+) έχουν χαμηλό κίνδυνο HBVr και επομένως παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα
- Η παρακολούθηση γίνεται με έλεγχο του ALT & HBV DNA κάθε 1-3 μήνες ανάλογα με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία που θα λάβουν
- Σύμφωνα με την EASL, ασθενείς με το πιο πάνω προφίλ χρειάζονται έλεγχο του HBV DNA. Αν το HBV DNA (+) τότε αντιμετωπίζονται όπως την ομάδα με HBsAg(+)

Περίληπτικά

Table 2 Recommendations for treatment and follow-up in different clinical scenarios, according to Asian Pacific Association for the Study of the Liver, American Association for the Study of Liver Disease and European Association for the Study of the Liver guidelines

	Recommendations in different clinical scenarios				
	HBsAg (+) HBV DNA \geq 2000 U/mL	HBsAg (+) HBV DNA < 2000 U/mL	HBsAg (-) antiHBc (+)	HBsAg (-) antiHBc (-) antiHBs (-)	HBV-HCC TACE
Action	Treat	Treat	Close mon/treat if HBV DNA (+) or rituximab/stem cell transplant ¹	Vaccination	Treat ³
Onset	Before IS	Before IS	Before IS	-	Before IS
Duration	6-12 mo (except CI)	6-12 mo (except CI)	6-12 mo	-	-
Drug	Short IS: LAM (LdT) preferred ETV/TDF	Short IS: LAM (LdT) (ETV/TDF)	Short IS: LAM (LdT) (ETV/TDF)	-	LAM (ETV/TDF)
Follow-up	-	-	Every 1-3 mo/treat if HBV DNA (+) ²	-	-

In HBsAg-positive patients, duration could be determined by CI as in immunocompetent patients. A 12-mo treatment was only endorsed by EASL. Drug selection depends on treatment duration and clinical setting. ¹In isolated antiHBc-positive patients when treated with biologic agents, close follow-up and treatment, if necessary, is suggested by AASLD/APASL; however, EASL proposes that isolated antiHBc-positive patients, if HBV DNA-positive, antiHBs-negative or undergoing rituximab/stem cell transplantation, should be treated with the same strategy as HBsAg positive patients; ²When monitored, treatment should start when HBV DNA becomes positive, before ALT rise (EASL); ³Treatment in all HBV-related HCC patients undergoing TACE is suggested by APASL guidelines. CI: Clinical indication; IS: Immunosuppression; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; AntiHBc: Hepatitis B core antibody; AntiHBs: Hepatitis B surface antibody; HBV: Hepatitis B virus; HCC: Hepatocellular carcinoma; TACE: Transarterial chemoembolization; LAM: Lamivudine; ETV: Entecavir; TDF: Tenofovir; LdT: Telbivudine (only listed as an option in AASLD guidelines); AASLD: American Association for the Study of Liver Disease; APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver; EASL: European Association for the Study of the Liver.

- Σε οροαρνητικούς ασθενείς συνίσταται εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Β

Τρέχουσες συστάσεις ΕΕΜΗ

(Ελληνικής Εταιρίας Μελέτης Ήπατος)

Ασθενείς υψηλού κινδύνου (κίνδυνος ενεργοποίησης του HBV >10%)

- 1. HBsAg (+) ή HBsAg (-)/anti-HBc (+) ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ανασταλτικούς παράγοντες των Β-λεμφοκυττάρων (π.χ. rituximab, ofatumumab).
- 2. HBsAg (+) ασθενείς που πρόκειται να λάβουν παράγωγα ανθρακυκλίνης (π.χ. doxorubicin, epirubicin)
- 3. HBsAg (+) ασθενείς που πρόκειται να λάβουν μέτριες (10-20mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) ή
- υψηλές δόσεις (>20 mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) κορτικοστεροειδών για διάστημα >4 εβδομάδων.
- Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική θεραπευτική αγωγή με αντικό φάρμακο.
- Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά ιδανικά 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της ανοσοκαταστολής και να συνεχίζεται για 12 μήνες μετά την ολοκλήρωσή της.

Ασθενείς μέτριου κινδύνου (κίνδυνος ενεργοποίησης του HBV 1-10%) (1)

- 1. HBsAg (+) ή HBsAg (-)/anti-HBc (+) ασθενείς που πρόκειται να λάβουν anti-TNFα παράγοντες (π.χ. etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab) ή αναστολείς άλλων κυτταροκινών ή ιντεγκρινών (π.χ. abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab).
- 2. HBsAg (+) ή HBsAg (-)/anti-HBc (+) ασθενείς που πρόκειται να λάβουν αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (π.χ. imatinib, nilotinib)
- 3. HBsAg (+) ασθενείς που πρόκειται να λάβουν χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (<10 mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) για διάστημα > 4 εβδομάδων.
- 4. HBsAg (-)/antiHBc (+) ασθενείς που πρόκειται να λάβουν μέτριες (10-20mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) ή υψηλές δόσεις (>20 mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) κορτικοστεροειδών για διάστημα >4 εβδομάδων.
- 5. HBsAg (-)/antiHBc (+) ασθενείς που πρόκειται να λάβουν παράγωγα ανθρακυκλίνης (π.χ. doxorubicin, epirubicin).

Ασθενείς μέτριου κινδύνου (κίνδυνος ενεργοποίησης του HBV 1-10%) (2)

- Οι ασθενείς μετρίου κινδύνου προτείνεται να λαμβάνουν προφυλακτική θεραπευτική αγωγή με αντικό φάρμακο.
- Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά ιδανικά 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της ανοσοκαταστολής και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωσή της.
- Ασθενείς μέτριου κινδύνου [ειδικά όσοι έχουν HBsAg (-)] που δεν επιθυμούν να λάβουν ή για οποιονδήποτε λόγο δεν ξεκινούν προφυλακτική θεραπεία, θεωρώντας ότι ο κίνδυνος ενεργοποίησης είναι μικρός πρέπει να τίθενται σε στενή παρακολούθηση

Ασθενείς χαμηλού κινδύνου (κίνδυνος ενεργοποίησης του HBV <1%)

- 1. HBsAg (+) ή HBsAg (-)/anti-HBc (+) ασθενείς που πρόκειται να λάβουν κλασικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη).
- 2. HBsAg (+) ή HBsAg (-)/anti-HBc (+) ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ενδοαρθρική έγχυση κορτικοστεροειδών.
- 3. HBsAg (+) ή HBsAg (-)/anti-HBc (+) ασθενείς που πρόκειται να λάβουν κορτικοστεροειδή (ανεξαρτήτως δόσης) για διάστημα \leq μιας εβδομάδας.
- 4. HBsAg (-)/anti-HBc (+) ασθενείς που πρόκειται να λάβουν χαμηλές (<10 mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) για διάστημα > 4 εβδομάδων.
- Γενικώς, οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου ΔΕΝ χρειάζονται προφυλακτική θεραπευτική αγωγή παρά μόνο το συνήθη έλεγχο.
- Εντούτοις, σε αρκετές οδηγίες ηπατολογικών εταιρειών όλοι οι HBsAg (+) ασθενείς και συνεπώς και αυτοί που λαμβάνουν συστηματικά συνήθη ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη) προτείνεται να λαμβάνουν προφυλακτική
- θεραπευτική αγωγή με αντικό φάρμακο, όπως οι ασθενείς μέτριου κινδύνου.

Θεραπευτικές επιλογές

- Τενοφοβίρη ή εντεκαβίρη προτείνονται σε:
- α) Όλους τους ασθενείς υψηλού κινδύνου
- β) Ασθενείς μέτριου κινδύνου με θετικό HBsAg και HBV DNA >2000 IU/ml ή με θετικό HBsAg και αναμενόμενη διάρκεια ανοσοκατασταλτικής αγωγής >12 μηνών
- γ) Όλους τους ασθενείς με τεκμηριωμένη ενεργοποίηση του HBV μετά από ανοσοκατασταλτική αγωγή
- Στις υπόλοιπες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοδήποτε αντικό, συμπεριλαμβανομένων της λαμβουδίνης με στόχο τον περιορισμό του κόστους, ιδιαίτερα αν η ανοσοκαταστολή δεν αναμένεται να διαρκέσει περισσότερο από ένα έτος, και της τελμπιβουδίνης που μπορεί να προσφέρει ένα πλεονέκτημα σε ασθενείς με μειωμένη ή σε υψηλό κίνδυνο για μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης, λόγω των πρόσφατων δεδομένων ειδικής νεφροπροστατευτικής δράσης αυτού του φαρμάκου.
- Σε οποιοδήποτε ασθενή έχει παρουσιάσει ιική αντοχή σε νουκλεοσιδικό ανάλογο λαμβουδίνη, τελμπιβουδίνη, εντεκαβίρη) στο παρελθόν, φάρμακο επιλογής είναι η τενοφοβίρη.

Ευχαριστώ για την προσοχή σας