

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΗΠΑΤΟΣ
(ΕΕΜΗ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ**

Ι. Βλαχογιαννάκος, Γ. Β. Παπαθεοδωρίδης, Γ.Ν. Νταλέκος, Α. Αλεξοπούλου,
Χ. Τριάντος, Ε. Χολόγκιτας, Ι. Κοσκίνας



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΗΠΑΤΟΣ
HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER**

Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος, Ιούνιος 2015

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) μπορεί να ενεργοποιηθεί κατά τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής και αυτό μπορεί να σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και/ή θνητότητα. Το σημαντικό είναι ότι μια τέτοια ενεργοποίηση μπορεί να προληφθεί με αναγνώριση των ασθενών που κινδυνεύουν και την έγκαιρη έναρξη αντικής θεραπευτικής αγωγής.

Σύσταση 1: Ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία πρέπει οπωσδήποτε να ελέγχονται για το ενδεχόμενο παρούσας ή παλαιάς HBV λοίμωξης. Ο ενδεδειγμένος έλεγχος αφορά τον ορολογικό προσδιορισμό του αντιγόνου επιφανείας (HBsAg), του αντισώματος έναντι του αντιγόνου του πυρήνα (anti-HBc) και του αντισώματος έναντι του αντιγόνου επιφανείας (anti-HBs).

Ποσοτικός προσδιορισμό του HBV DNA στον ορό μπορεί να είναι απαραίτητος σε ασθενείς με HBsAg και/ή anti-HBc θετικό, ανάλογα με την ομάδα κινδύνου για ενεργοποίηση του HBV στην οποία ανήκουν, όπως περιγράφεται στη συνέχεια. Ανάλογα με τους ορολογικούς τους δείκτες, οι ασθενείς χαρακτηρίζονται ως περιπτώσεις με:

α) Παρούσα HBV λοίμωξη, εφόσον έχουν HBsAg (+) και anti-HBc (+) (η διάκριση της οξείας από τη χρόνια λοίμωξη μπορεί να βασισθεί στο θετικό ή αρνητικό IgM anti-HBc)

β) Παρελθούσα HBV λοίμωξη, εφόσον έχουν HBsAg (-) και anti-HBc (+), ανεξάρτητα από το anti-HBs

γ) Εμβολιασμό έναντι του HBV, εφόσον έχουν μόνο anti-HBs (+).

Σύσταση 2: Ασθενείς που είναι αρνητικοί και στους 3 παραπάνω ορολογικούς δείκτες και πρόκειται να λάβουν μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή είναι χρήσιμο να ξεκινούν εμβολιασμό έναντι του HBV. Εφόσον είναι εφικτό, ο εμβολιασμός πρέπει να ξεκινά πριν την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής για καλύτερη αντισωματική απάντηση.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ HBV - ΟΜΑΔΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ακρογωνιαίος λίθος της πρόληψης είναι ο έλεγχος (screening) των ασθενών που πρόκειται να λάβουν ανοσοκαταστολή. Η ανάλυση των μελετών έδειξε ότι η προφυλακτική χορήγηση αντικής αγωγής σε ασθενείς με παρούσα ή παρελθούσα HBV λοίμωξη μειώνει περίπου κατά 85% τον κίνδυνο ενεργοποίησης του ιού και της εμφάνισης έκδηλης (κλινικής) ηπατίτιδας. Βεβαίως, ο κίνδυνος δεν είναι ίδιος για όλους τους ασθενείς, αλλά σχετίζεται με τη φάση της HBV λοίμωξης και το είδος της ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Έτσι, οι ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή διακρίνονται σε υψηλού, μετρίου και χαμηλού κινδύνου για ενεργοποίηση του HBV.

Ασθενείς υψηλού κινδύνου

Θεωρούνται οι ασθενείς με κίνδυνο ενεργοποίησης του HBV >10%. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται:

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.

Σύσταση 3: Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου ΠΡΕΠΕΙ να λαμβάνουν προφυλακτική θεραπευτική αγωγή με αντιικό φάρμακο.

Σύσταση 4: 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

Θεωρούνται οι ασθενείς με κίνδυνο ενεργοποίησης του HBV 1-10%. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται:

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).

Σύσταση 5: Οι ασθενείς μετρίου κινδύνου ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ να λαμβάνουν προφυλακτική θεραπευτική αγωγή με αντιικό φάρμακο.

Σύσταση 6: Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά ιδανικά 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της ανοσοκαταστολής και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωσή της.

Σύσταση 7: 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

Θεωρούνται οι ασθενείς με κίνδυνο ενεργοποίησης του HBV <1%. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται:

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 ενδαρθρική έγχυση κορτικοστεροειδών.
3. HBsAg (+) ή HBsAg (-)/anti-HBc (+) ασθενείς που πρόκειται να λάβουν κορτικοστεροειδή (ανεξαρτήτως δόσης) για διάστημα ≤ μιας εβδομάδας.
4. HBsAg (-)/anti-HBc (+) ασθενείς που πρόκειται να λάβουν χαμηλές (<10 mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) για διάστημα > 4 εβδομάδων.

Σύσταση 8: Γενικώς, οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου ΔΕΝ χρειάζονται προφυλακτική θεραπευτική αγωγή παρά μόνο το συνήθη έλεγχο.

Σύσταση 9: 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.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Η προληπτική ή θεραπευτική αντιμετώπιση της ενεργοποίησης του HBV γίνεται αποκλειστικά με από του στόματος αντικό φάρμακο. Φάρμακο επιλογής είναι συνήθως ένα από νεότερα αντικά (εντεκαβίρη, τενοφοβίρη), διότι έχουν ελάχιστη ή μηδενική πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής του ιού σε μακροχρόνια χορήγηση. Ιδανικά, η αντική αγωγή πρέπει να ξεκινά 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας σε συνεργασία με κλινικό ηπατολόγο (εάν είναι διαθέσιμος).

Σύσταση 10: Ειδικότερα, εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη προτείνεται 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 (βλέπε παρακάτω κριτήρια διάγνωσης ενεργοποίησης του HBV)

Σύσταση 11: Στις υπόλοιπες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοδήποτε αντιικό, 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.

Σύσταση 12: Σε οποιοδήποτε ασθενή έχει παρουσιάσει ιική αντοχή σε νουκλεοσιδικό ανάλογο (λαμβουδίνη, τελμπιβουδίνη, εντεκαβίρη) στο παρελθόν, φάρμακο επιλογής είναι η τενοφοβίρη.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΥΠΟ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Σύσταση 13: Η βέλτιστη παρακολούθηση του HBV υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή δεν έχει διευκρινισθεί.

Σύσταση 14: Οι ασθενείς που ξεκινούν προληπτική αγωγή με αντιικό φάρμακο μπορεί να παρακολουθούνται με περιοδικούς ελέγχους HBV DNA ορού, όπως και οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β που λαμβάνουν ανάλογη θεραπεία.

Σύσταση 15: Σε χρόνια ηπατίτιδα Β, ο έλεγχος HBV DNA ορού μπορεί να γίνεται σήμερα κάθε 12 μήνες σε ασθενείς υπο εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη και κάθε 6 μήνες σε ασθενείς υπό λαμβουδίνη ή τελμπιβουδίνη. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ανάγκη για περιοδικό έλεγχο HBV DNA ορού σε ασθενείς που ξεκινούν προληπτική θεραπεία με χαμηλό HBV DNA (<2000 IU/ml) ή με HBsAg (-) δεν έχει τεκμηριωθεί.

Σύσταση 16: Προσεκτική παρακολούθηση συστήνεται σαφώς σε ασθενείς μέτριου κινδύνου για HBV ενεργοποίηση που δεν λαμβάνουν αντιική αγωγή. Η παρακολούθηση περιλαμβάνει έλεγχο κάθε 3 μήνες HBV DNA ορού και τρανσαμινασών για όλους τους ασθενείς καθώς και HBsAg για ασθενείς με αρχικά HBsAg (-). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο συχνός έλεγχος HBV DNA ορού είναι εξαιρετικά δύσκολος στη χώρα μας και γι' αυτό είναι προτιμότερο και οι ασθενείς μέτριου κινδύνου να ενθαρρύνονται να λαμβάνουν αντιική αγωγή.

Σύσταση 17: Συστηματική παρακολούθηση δεν συστήνεται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για HBV ενεργοποίηση παρότι παραμένουν χωρίς θεραπεία. Εξαιρεση πιθανόν αποτελούν οι HBsAg (+) ασθενείς που λαμβάνουν συνήθη ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη), που προτείνεται να παρακολουθούνται/αντιμετωπίζονται όπως οι ασθενείς μέτριου κινδύνου.

Άμεση έναρξη θεραπείας με εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη είναι απαραίτητη σε ασθενείς που παρουσιάζουν ενεργοποίηση του HBV υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή. **Τα κριτήρια διάγνωσης της ενεργοποίησης του HBV είναι τα ακόλουθα:**

α) Σε ασθενείς με HBsAg (+), ενεργοποίηση του HBV ορίζεται ως η αύξηση των επιπέδων του HBV DNA $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml, εφόσον το HBV DNA ήταν αρχικά ανιχνεύσιμο, ή η επανεμφάνιση του HBV DNA, εφόσον αυτό αρχικά ήταν μη ανιχνεύσιμο.

β) Σε ασθενείς με HBsAg (-) και anti-HBc (+), ενεργοποίηση του HBV ορίζεται ως η ανίχνευση HBsAg και/ή HBV DNA.

Επισημαίνεται ότι η αύξηση των τρανσαμινασών, με ή χωρίς κλινική ηπατίτιδα, έπεται των παραπάνω δεικτών και συνεπώς η έγκαιρη διάγνωση της ενεργοποίησης του HBV με ορολογικούς και ιολογικούς δείκτες έχει πολύ μεγάλη σημασία για την έκβαση του ασθενούς.