



**ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ &
ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ (ΚΕΕΛΠΝΟ)**

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β**

Πρόταση Ομάδας Εργασίας ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.

(Γ. Παπαθεοδωρίδης, Γ. Γερμανίδης, Γ.Ν. Νταλέκος)

Νοέμβριος 2012

Τροποποίηση με βάση σχόλια μελών Επιτροπής Ιογενούς Ηπατίτιδας

ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.

Δεκέμβριος 2012

Τελικές τροποποιήσεις

Φεβρουάριος 2013

ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ (ΑΛΦΑΒΗΤΙΚΑ)

- ADV: διπιβαλική αντεφοβίρη
- ALT: αλανινική αμινοτρανσφεράση
- ETV: εντεκαβίρη
- HBV: ιός ηπατίτιδας Β
- HCV: ιός ηπατίτιδας C
- HDV: ιός ηπατίτιδας D
- HIV: ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου
- IFNα: ιντερφερόνη-άλφα
- INR: international normalized ratio
- LAM: λαμβιβουντίνη
- Peg-IFNα: πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα
- TBV: τελμπιβουντίνη
- TDF: δισοπροξεϊκή φουμαρική τενοφοβίρη
- A.Φ.Τ.: ανώτερη φυσιολογική τιμή
- ΗΚΚ: ηπατοκυτταρικός καρκίνος
- ΧΗΒ: χρόνια ηπατίτιδα Β

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (HBV)

Οι συστάσεις θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με HBV λοίμωξη εξαρτώνται από τη φάση της HBV λοίμωξης στην οποία βρίσκεται ο κάθε ασθενής. Από πλευράς θεραπευτικής παρέμβασης, η HBV λοίμωξη διακρίνεται αδρά σε οξεία και χρόνια. Οι ασθενείς με HBV λοίμωξη μπορεί να έχουν και λοίμωξη με τον HDV (ιό ηπατίτιδας D) (HBV και HDV λοίμωξη), ενώ συχνά ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για λοιμώξεις και με άλλους ιούς ηπατίτιδας. Σε αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρονται συνοπτικά και οι συστάσεις θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος για HBV ηπατική νόσο ή σε ασθενείς με HBV και HIV (ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου). Ασθενείς με διπλές HBV και HCV (ιός ηπατίτιδας C) ή τριπλές HBV και HDV και HCV λοιμώξεις αντιμετωπίζονται κατά περίπτωση ανάλογα με τον ιό ηπατίτιδας που επικρατεί.

A. ΟΞΕΙΑ HBV ΛΟΙΜΩΞΗ

Η οξεία HBV λοίμωξη διαγιγνώσκεται συνήθως μόνο σε ασθενείς με συμπτώματα και σημεία οξείας ηπατίτιδας, ενώ πολλές περιπτώσεις υποκλινικής οξείας HBV λοίμωξης παραμένουν αδιάγνωστες και αποκαλύπτονται πολλά χρόνια αργότερα από την παρουσία ορολογικών δεικτών παρελθούσας HBV λοίμωξης (αρνητικό HBsAg, θετικό anti-HBc και θετικό anti-HBs) ή από την αποκάλυψη χρόνιας HBV λοίμωξης.

Η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας Β τίθεται σε ασθενείς με επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) μεγαλύτερα από το 8-10πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (Α.Φ.Τ.) (ALT>8-10xΑ.Φ.Τ.) που έχουν θετικό IgM anti-HBc με ή χωρίς θετικό HBsAg. Καμία ειδική θεραπευτική παρέμβαση δεν απαιτείται στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα Β. Οι ασθενείς με τυπική οξεία κλινική ηπατίτιδα Β αντιμετωπίζονται με υποστηρικτική θεραπεία, όπως όλοι οι ασθενείς με οξεία ιογενή ηπατίτιδα, καθώς πάνω από 95-99% των ενηλίκων με οξεία ηπατίτιδα Β αναρρώνουν αυτόματα και αναπτύσσουν anti-HBs χωρίς αντική αγωγή.

Ιδιαίτερη προσοχή, στενή παρακολούθηση και νοσηλεία απαιτείται για ασθενείς με κλινικά σοβαρή οξεία ηπατίτιδα Β (παρατενόμενος πυρετός >38⁰C, ανορεξία-έμετοι, διαταραχές ύπνου, παράταση του χρόνου προθρομβίνης >4 sec ή

INR (international normalized ratio) >1.4, πιθανόν βαθύς ίκτερος, παρουσία άλλων νοσημάτων ή ειδικών χαρακτηριστικών του ασθενούς που επιβαρύνουν τη νοσηρότητα). Σε περίπτωση ανάπτυξης σημείων ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα), θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια άμεσης μεταφοράς του ασθενούς σε κέντρο μεταμοσχεύσεων ήπατος ανεξάρτητα από την παρουσία όλων των κριτηρίων για μεταμόσχευση ήπατος κατά τη στιγμή της μεταφοράς. Επιπλέον, στις περιπτώσεις σοβαρής οξείας ηπατίτιδας B, η έγκαιρη χορήγηση αντικής θεραπείας με λαμβιβουνίνη ή με τα νεότερα ισχυρά αντικά, εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη, μπορεί να βοηθήσει. Η διάρκεια της θεραπείας δεν είναι τεκμηριωμένη, αν και συνιστάται η συνέχισή της για τουλάχιστον 3 μήνες από την εμφάνιση του anti-HBs ή για τουλάχιστον 12 μήνες από την εμφάνιση του anti-HBe.

B. ΧΡΟΝΙΑ HBV ΛΟΙΜΩΞΗ

Η διάγνωση της χρόνιας HBV λοίμωξης τίθεται σε ασθενείς με θετικό HBsAg για τουλάχιστον 6 μήνες ή με θετικό HBsAg και αρνητικό IgM anti-HBc. Σε όλους τους ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη πρέπει:

α) να λαμβάνεται προσεκτικό ατομικό ιστορικό, οικογενειακό ιστορικό ηπατικής νόσου και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) και να πραγματοποιείται προσεκτική αντικειμενική εξέταση.

β) να γίνεται γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος ηπατικής λειτουργίας, χρόνος προθρομβίνης και έλεγχος ορολογικών δεικτών του HBV (HBeAg/anti-HBe, IgM anti-HBc) καθώς και έλεγχος επιπέδων HBV DNA ορού.

γ) να γίνεται έλεγχος για παρουσία αντισωμάτων έναντι των HDV, HCV, HIV και HAV. Οι ασθενείς θα πρέπει να εμβολιάζονται έναντι του HAV, εφόσον βρεθούν αρνητικοί για anti-HAV.

Οι συστάσεις θεραπευτικής παρέμβασης εξαρτώνται από τη φάση της χρόνιας HBV λοίμωξης, στην οποία βρίσκεται ο κάθε ασθενής. Οι φάσεις της χρόνιας HBV λοίμωξης είναι: HBeAg–θετική χρόνια HBV λοίμωξη, HBeAg–θετική χρόνια ηπατίτιδα B (XHB), χρόνια ανενεργός φορία του HBV, HBeAg–αρνητική XHB, μη αντιρροπούμενη HBV κίρρωση. Τα κριτήρια διάγνωσης των παραπάνω φάσεων περιγράφονται συνοπτικά στον Πίνακα 1.

Ανεξαρτήτως της ανάγκης για θεραπευτική παρέμβαση, οι ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη πρέπει:

α) να αποφεύγουν την κατανάλωση οινοπνεύματος.

β) να προτείνουν έλεγχο για HBV λοίμωξη σε όλους τους συγγενείς 1^{ου} βαθμού (γονείς, αδέρφια, παιδιά) και τους ερωτικούς συντρόφους τους. Τα ανήλικα παιδιά και οι ερωτικοί σύντροφοι θα πρέπει να εμβολιάζονται έναντι του HBV, εφόσον δεν έχουν ανοσία.

Επιπρόσθετα, όλοι οι ασθενείς με HBV κίρρωση (αντιρροπούμενη και μη) καθώς και οι ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη και οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ πρέπει να ελέγχονται ανά 6μηνο με υπερηχογράφημα άνω κοιλίας με στόχο την έγκαιρη διάγνωση πιθανού ΗΚΚ.

B1. Ενδείξεις θεραπευτικής παρέμβασης

Οι ενδείξεις θεραπείας είναι σε γενικές γραμμές ίδιες για την HBeAg-θετική και HBeAg-αρνητική ΧΗΒ και περιλαμβάνουν επίπεδα HBV DNA ορού >2.000 IU/ml, επίπεδα ALT πάνω από Α.Φ.Τ. και βιοψία ήπατος με τουλάχιστον μέτριου βαθμού νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα (σκορ ενεργότητας ≥ 6 κατά Ishak ή ≥ 2 κατά Metavir) και/ή τουλάχιστον μέτριου βαθμού ίνωση (σκορ ίνωσης ≥ 3 κατά Ishak ή ≥ 2 κατά Metavir). Θεραπεία μπορεί να αρχίσει ακόμα και με φυσιολογικές τιμές ALT εφόσον πληρούνται τα άλλα δύο κριτήρια. Ασθενείς με αντιρροπούμενη ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση θα πρέπει να θεραπεύονται εφόσον έχουν απλώς ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού. Οι ενδείξεις θεραπευτικής παρέμβασης σε υποομάδες ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη περιγράφονται στη συνέχεια.

B1.1. HBeAg-θετική χρόνια HBV λοίμωξη

Η διάγνωση της HBeAg-θετικής χρόνιας HBV λοίμωξης (χαρακτηρίζεται και ως φάση ανοσολογικής ανοχής) τίθεται σε ασθενείς με αντιρροπούμενη χρόνια HBV λοίμωξη, θετικό HBeAg και σταθερά φυσιολογικές τιμές ALT ή τιμές $ALT < 2 \times A.Φ.Τ.$ (προσδιορισμοί τουλάχιστον ανά 3 μήνες για τουλάχιστον 1 έτος). Οι ασθενείς αυτοί έχουν κατά κανόνα υψηλά επίπεδα HBV DNA ορού (>20.000 IU/mL ή 100.000 copies/mL).

Ασθενείς ηλικίας ≤ 30 ετών με HBeAg-θετική χρόνια HBV λοίμωξη χωρίς κλινικά σημεία προχωρημένης ηπατικής νόσου και με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ ή κίρρωσης δεν συστήνεται να υπόκεινται σε βιοψία ήπατος ούτε να λαμβάνουν θεραπεία, αφού έχουν πολύ μικρή πιθανότητα (<10%) ανταπόκρισης (HBeAg ορομετατροπής). Συστήνεται, όμως, η παρακολούθησή τους τουλάχιστον

ανά 3-6 μήνες. Πιθανότητα βιοψίας ήπατος ή ακόμα και θεραπείας υπάρχει σε ασθενείς αυτής της φάσης, που έχουν ηλικία >30 ετών, ALT μεταξύ 1-2xΑ.Φ.Τ., κλινικές ενδείξεις προχωρημένης ηπατικής νόσου και/ή οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ ή κίρρωσης. Αντική θεραπεία μπορεί ίσως να χορηγηθεί και σε ασθενείς αυτής της φάσης εφόσον είναι μεγαλύτεροι των 40 ετών ή πρόκειται να λάβουν ανοσοτροποποιητική/χημειοθεραπευτική αγωγή ή είναι έγκυες στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και συνεπώς έχουν υψηλή πιθανότητα κάθετης μετάδοσης του HBV ή έχουν αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του HBV λόγω επαγγέλματος (π.χ. ιατροί, νοσηλευτές), στους οποίους σε ορισμένες χώρες γίνεται προσωρινή διακοπή εργασίας μέχρι την ελάττωση των επιπέδων ιαμίας.

B1.2. HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα B

Η διάγνωση της HBeAg-θετικής ΧΗΒ τίθεται σε ασθενείς με αντιροπούμενη χρόνια HBV λοίμωξη, θετικό HBeAg και ALT \geq 2xΑ.Φ.Τ. Οι ασθενείς αυτοί ελέγχονται για επίπεδα HBV DNA ορού και παρακολουθούνται επί 3-6 μήνες με ανά μήνα έλεγχο ALT/AST και HBeAg/anti-HBe. Εάν δεν επιτευχθεί αυτόματη ορομετατροπή του HBeAg σε anti-HBe, οι ασθενείς έχουν απόλυτη ένδειξη θεραπευτικής παρέμβασης, εφόσον υπάρχουν υψηλά επίπεδα HBV DNA ορού (>20.000 IU/mL ή >100.000 copies/mL) ακόμα και χωρίς τη διενέργεια βιοψίας ήπατος. Η βιοψία ήπατος μπορεί να δώσει πρόσθετες σημαντικές πληροφορίες, αλλά κατά κανόνα δεν αλλάζει την απόφαση για έναρξη αγωγής. Σε μη διενέργεια βιοψίας ήπατος, είναι χρήσιμη η εκτίμηση της έκτασης της ίνωσης και κυρίως η επιβεβαίωση ή ο αποκλεισμός της κίρρωσης με τη χρήση μη επεμβατικών μεθόδων.

B1.3. Χρόνια ανενεργός φορέα του HBV

Η διάγνωση του χρόνιου ανενεργού φορέα του HBV τίθεται σε ασθενείς με όλα τα παρακάτω: α) θετικό HBsAg, αρνητικό HBeAg και συνήθως θετικό anti-HBe τουλάχιστον από 6μήνου, β) επίμονα φυσιολογικές ALT/AST (τουλάχιστον 3 μετρήσεις ανά 1-3 μήνες σε διάστημα 12 μηνών), γ) μη ανιχνεύσιμα ή χαμηλά επίπεδα HBV DNA ορού (<2.000 IU/mL ή <10.000 copies/mL), δ) απουσία σημείων και εργαστηριακών ευρημάτων συμβατών με χρόνια ηπατική νόσο (π.χ. σπληνομεγαλία, ηπατικές παλάμες, αγγειωματώδεις σπίλοι, θρομβοπενία,

υπεργαμμασφαιριναιμία). Ένα ποσοστό των χρονίων ανενεργών φορέων του HBV μπορεί να έχει επίπεδα HBV DNA ορού μεταξύ 2.000 και 20.000 IU/mL.

Οι χρόνιοι ανενεργοί φορείς του HBV δεν θα πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος ή θεραπεία, αλλά θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά γιατί υπάρχει πιθανότητα μεταπτώσεώς τους σε (συνήθως HBeAg-αρνητική) ΧΗΒ. Η παρακολούθησή τους συνιστάται να γίνεται με έλεγχο ALT/AST ανά 2-3 μήνες το πρώτο έτος και ανά 6 μήνες στη συνέχεια. Σε περίπτωση παθολογικών τιμών ALT/AST θα πρέπει να γίνεται νέος έλεγχος επιπέδων HBV DNA ορού και βιοψία ήπατος. Σε χρόνιους φορείς με επίπεδα HBV DNA μεταξύ 2.000-20.000 IU/mL στενή παρακολούθηση με προσδιορισμό των AST/ALT ανά τρίμηνο και HBV DNA κάθε 6-12 μήνες συνεχίζεται για τουλάχιστον 3 έτη πριν θεωρηθούν οριστικά ως χρόνιοι ανενεργοί φορείς του HBV και μεταπέσουν σε συνήθη ανά 6μηνο παρακολούθηση.

Η μόνη ένδειξη χορήγησης θεραπείας σε χρόνιους ανενεργούς φορείς του HBV είναι η έναρξη θεραπείας με ανοσοκατασταλτικούς/χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως αναλυτικά περιγράφεται στο κεφάλαιο Η.

B1.4. HBeAg–αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β

Διάγνωση HBeAg–αρνητικής ΧΗΒ τίθεται σε ασθενείς με αντιροπούμενη χρόνια HBV λοίμωξη και α) αρνητικό HBeAg και συνήθως θετικό anti-HBe τουλάχιστον από 6μήνου, β) σταθερά ή διαλειπόντως αυξημένες ALT/AST (>Α.Φ.Τ.), γ) επίπεδα HBV DNA ορού (≥ 2.000 IU/mL ή ≥ 10.000 copies/mL) και δ) ιστολογικές αλλοιώσεις χρόνιας ηπατίτιδας. Η βιοψία ήπατος είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της HBeAg–αρνητικής ΧΗΒ. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού, αλλά όχι υποχρεωτικά επίπεδα σταθερά ≥ 2.000 IU/mL (σημαντικού βαθμού διακυμάνσεις). Επομένως, τα κριτήρια α, β και δ σε συνδυασμό με ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού μπορεί να τεκμηριώσουν τη διάγνωση.

Ένδειξη θεραπείας έχουν όλοι οι ασθενείς με HBeAg-αρνητική ΧΗΒ και τουλάχιστον μετρίου βαθμού νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και/ή μετρίου βαθμού ίνωση στη βιοψία ήπατος. Η βιοψία ήπατος προ θεραπείας είναι απόλυτα απαραίτητη σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα HBV DNA ορού (<20.000 IU/mL), αλλά δεν επηρεάζει τη θεραπευτική απόφαση σε ασθενείς με $AST/ALT > 2 \times A.Φ.Τ$ και υψηλά επίπεδα HBV DNA ορού (≥ 20.000 IU/mL), αφού κατά κανόνα αποκαλύπτει σοβαρές ιστολογικές αλλοιώσεις σε τέτοιους ασθενείς. Προσφέρει, όμως, σημαντικές

πληροφορίες ως προς την πρόγνωση και την πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία και χρησιμεύει στη λήψη μελλοντικών θεραπευτικών αποφάσεων για τους ασθενείς που δεν θα ανταποκριθούν στην αρχική θεραπεία. Σε μη διενέργεια βιοψίας ήπατος, είναι χρήσιμη η εκτίμηση της έκτασης της ίνωσης και κυρίως η επιβεβαίωση ή ο αποκλεισμός της κίρρωσης με τη χρήση μη επεμβατικών μεθόδων.

Σε αντίθεση με την HBeAg-θετική ΧΗΒ, τα επίπεδα ALT/AST (εξ ορισμού >Α.Φ.Τ.) δεν επηρεάζουν την απόφαση για θεραπεία σε αυτή την ομάδα ασθενών. Η απόφαση για θεραπεία δεν επηρεάζεται επίσης από τα επίπεδα του HBV DNA ορού.

B1.5. Μη αντιρροπούμενη HBV κίρρωση

Διάγνωση μη αντιρροπούμενης HBV κίρρωσης τίθεται σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη και τουλάχιστον μία από τις παρακάτω κλινικές εκδηλώσεις: α) ασκίτη, β) επεισόδιο κίρρωσης, γ) επεισόδιο ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, δ) ίκτερο (ολική χολερυθρίνη >3 mg/dL). Ένδειξη θεραπευτικής παρέμβασης έχουν όλοι οι ασθενείς με τα παραπάνω κριτήρια που έχουν ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού ανεξάρτητα από την παρουσία αυξημένων ή φυσιολογικών τιμών ALT/AST.

B2. Στόχοι θεραπευτικής παρέμβασης – Ορισμοί ανταπόκρισης

Ο ιδανικός στόχος θεραπείας στη ΧΗΒ είναι η κάθαρση του HBV, που πρακτικά ισοδυναμεί με αρνητικοποίηση του HBsAg και ίσως εξαφάνιση του cccDNA από το ήπαρ. Εντούτοις, ο στόχος αυτός είναι σπανίως εφικτός, γι' αυτό ο κύριος στόχος της θεραπείας είναι η ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση ανταπόκριση μετά τη διακοπή θεραπείας, που χαρακτηρίζεται από την επίτευξη α) φυσιολογικών τιμών ALT/AST, β) μη ανιχνεύσιμου ή πολύ χαμηλών επιπέδων HBV DNA ορού (<2.000 IU/mL) και γ) ορομετατροπής του HBeAg σε anti-HBe (μόνο για HBeAg-θετική ΧΗΒ). Τρίτος στόχος είναι η επίτευξη ιολογικής ύφεσης (μη ανιχνεύσιμου HBV DNA) υπό μακροχρόνια θεραπεία με αντιικά. Οι τελικοί απώτεροι στόχοι της θεραπείας είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, η μείωση των σοβαρών επιπλοκών της νόσου (μη αντιρροπούμενη κίρρωση, ΗΚΚ) και κυρίως της επιβίωσης. Οι παραπάνω απώτεροι στόχοι επιτυγχάνονται μέσω της βελτίωσης των ιστολογικών βλαβών του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης της συχνής υποστροφής τυχόν εγκατεστημένης κίρρωσης, που ακολουθούν τη μακροχρόνια καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού.

Οι ορισμοί της ανταπόκρισης στη θεραπεία της ΧΗΒ περιγράφονται συνοπτικά στον Πίνακα 2. Η ανταπόκριση μπορεί να εκτιμηθεί κατά τη διάρκεια, στο τέλος και μετά το τέλος της θεραπείας. Η ανταπόκριση διακρίνεται σε βιοχημική, ορολογική, ιολογική και ιστολογική. **Βιοχημική ανταπόκριση** επιτυγχάνεται σε ομαλοποίηση της ALT σε ασθενείς με αυξημένα προ θεραπείας επίπεδα. **Βιοχημική διαφυγή** θεωρείται η αύξηση της ALT υπό θεραπεία (σε ≥ 2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 μηνός) μετά από αρχική βιοχημική ανταπόκριση σε ασθενή με συμμόρφωση στη θεραπεία. **Βιοχημική υποτροπή** θεωρείται η αύξηση της ALT μετά τη διακοπή της θεραπείας (σε ≥ 2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 μηνός) σε ασθενείς με βιοχημική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας. **Ορολογική ανταπόκριση για ασθενείς με HBeAg-θετική ΧΗΒ** θεωρείται η απώλεια του HBeAg με ανάπτυξη anti-HBe. **Πλήρης ορολογική ανταπόκριση** θεωρείται η απώλεια του HBsAg και ανάπτυξη anti-HBs, η οποία σχεδόν εξ ορισμού συνοδεύεται από μη ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού. Ο ορισμός της ιολογικής ανταπόκρισης εξαρτάται από το είδος της θεραπείας. **Ιολογική ανταπόκριση σε θεραπεία με Peg-IFN α** θεωρείται η επίτευξη επιπέδων HBV DNA < 2.000 IU/mL. Η ιολογική αυτή ανταπόκριση μπορεί να εκτιμηθεί (στους 6 μήνες, στο τέλος και στους 6 και 12 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας). **Ιολογική ανταπόκριση υπό αντικα** θεωρείται η επίτευξη μη ανιχνεύσιμου HBV DNA ορού με ευαίσθητη PCR. Κατά τη θεραπεία με αντικα χρησιμοποιούνται και πρόσθετοι ορισμοί ιολογικής ανταπόκρισης, που περιγράφονται στον Πίνακα 2. **Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση μετά διακοπή θεραπείας με Peg-IFN α ή αντικα** θεωρείται η διατήρηση HBV DNA ορού μη ανιχνεύσιμου ή < 2.000 IU/mL για ≥ 12 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας σε συνδυασμό με αρνητικό HBeAg και θετικό anti-HBe σε ασθενείς με HBeAg-θετική ΧΗΒ. Τέλος, **ιστολογική ανταπόκριση** θεωρείται η ελάττωση της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας κατά ≥ 2 βαθμούς κλίμακας Knodell ή Ishak χωρίς επιδείνωση της ίνωσης σε σύγκριση με τις προ θεραπείας ιστολογικές αλλοιώσεις.

B3. Θεραπευτικά σχήματα

Εγκεκριμένες μορφές θεραπείας στην Ελλάδα για ενήλικες ασθενείς με ΧΗΒ είναι η ιντερφερόνη-άλφα (IFN α , Intron[®]A και Roferon[®]-A), η πεγκυλιωμένη IFN α -2a (Peg-IFN α -2a, Pegasys[®]), η λαμβιβοντίνη (LAM, Zeffix[®]), η διπιβαλική αντεφοβίρη (ADV, Hepsera[®]), η εντεκαβίρη (ETV, Baraclude[®]), η τελμπιβοντίνη

(TBV, Sebivo[®]) και η δισοπροξική φουμαρική τενοφοβίρη (TDF, Viread[®]) (Πίνακας 1). Τα φάρμακα αυτά μπορεί αρχικά να διακριθούν σε 2 κύριες κατηγορίες: α) IFNα (κλασική και πεγκυλιωμένη), που έχει ανοσοτροποποιητικές και αντιϊκές ιδιότητες και β) αμιγώς αντικά φάρμακα (LAM, ADV, ETV, TBV και TDF). Από τις IFNα, σήμερα χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά η Peg-IFNα-2a, η οποία χορηγείται ως μία υποδόρια ένεση των 180 μg την εβδομάδα για 48 εβδομάδες σε HBeAg-θετική και HBeAg-αρνητική ΧΗΒ (αντί για 3-7 ενέσεις την εβδομάδα με την κλασική IFNα). Η ημερήσια δόση των αντικών, που χορηγούνται όλα ως 1 δισκίο την ημέρα, είναι για LAM 100 mg, ADV 10 mg, ETV 0.5 mg για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και 1 mg για ασθενείς με αντοχή στη λαμβουντίνη και ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, TBV 600 mg και TDF 300 mg. Η δοσολογία των αντικών φαρμάκων πρέπει να ελαττώνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min). Οι συνιστώμενες δόσεις του κάθε αντικού σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min περιγράφονται στον Πίνακα 3. Η διάρκεια θεραπείας με τα αντικά είναι πάντοτε μεγαλύτερη των 12 μηνών και ποικίλλει ανάλογα με τον ασθενή (βλέπε σχόλια στη συνέχεια).

Σε ασθενείς που δεν έχουν αντένδειξη για Peg-IFNα (περιγράφονται στη συνέχεια), η επιλογή χορήγησης Peg-IFNα ή αντικού πρέπει να βασίζεται σε πολλούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης και της επιθυμίας του ασθενούς, ο οποίος αρχικά θα πρέπει να ενημερώνεται για τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των δύο φαρμάκων. Τα κύρια πλεονεκτήματα της θεραπείας με Peg-IFNα είναι η μικρότερη και συγκεκριμένη διάρκεια θεραπείας, η συχνότερη μακροχρόνια διατήρηση της ανταπόκρισης μετά τη διακοπή της θεραπείας και η μη δημιουργία ανθεκτικών HBV στελεχών, ενώ μειονεκτήματά της είναι η μικρή σχετικά πιθανότητα μακροχρόνιας ανταπόκρισης και οι σχετικά συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με αποτέλεσμα την κακή ποιότητα ζωής και την ανάγκη για συχνή παρακολούθηση των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της Peg-IFNα είναι η γριπώδης συνδρομή, η καταβολή, οι συναισθηματικές διαταραχές (ευερεθιστότητα, κατάθλιψη) και η καταστολή του μυελού (ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τη θεραπεία ασθενών με ψυχιατρικές παθήσεις (ειδικά σοβαρή κατάθλιψη), αυτοάνοσα νοσήματα, πτωχά ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη, όπου κατά κανόνα η χορήγηση Peg-IFNα αντενδείκνυται.

Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας με τα από του στόματος χορηγούμενα αντικά φάρμακα είναι η πολύ υψηλή πιθανότητα ανταπόκρισης υπό θεραπεία και η πολύ

καλή ανοχή και ασφάλεια, ενώ μειονεκτήματά της είναι η προοδευτικά αυξανόμενη πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών HBV στελεχών κυρίως για τα αντικαταστάσιμα μη πρώτης επιλογής (η οποία διαφέρει ανάλογα με το χορηγούμενο αντιικό φάρμακο) και η μικρή πιθανότητα (με τα μέχρι σήμερα σχήματα) μακροχρόνιας ανταπόκρισης μετά τη διακοπή τους με συνέπεια την ανάγκη για μακροχρόνια (≥ 5 έτη και ίσως δια βίου) χορήγησή τους. Η ανάγκη μακροχρόνιας λήψης των αντιικών φαρμάκων από ασθενείς (κυρίως γυναίκες) αναπαραγωγικής ηλικίας ενδέχεται να δημιουργήσει προβλήματα στον οικογενειακό προγραμματισμό τους, αφού συστήνεται να αποφεύγεται η τεκνοποίηση κατά τη διάρκεια λήψης των αντιικών αυτών φαρμάκων και για 6 μήνες μετά τη διακοπή τους.

B4. Αποτελεσματικότητα θεραπευτικών σχημάτων σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς

B4.1. HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα Β

Η πιθανότητα HBeAg ορομετροπής, που συνήθως συνοδεύεται και από βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση, είναι 32% με 1 έτος Peg-IFN α -2a, 16-18% με 1 έτος LAM, 12% με 1 έτος ADV, 21% με 1 έτος ETV, 22% με 1 έτος TBV και 21% με 1 έτος TDF. Οι παραπάνω πιθανότητες ανταπόκρισης προέρχονται από διαφορετικές μελέτες και γι' αυτό δεν μπορεί να συγκριθούν ευθέως. Δεδομένα συγκριτικών μελετών φανερώνουν ότι η πιθανότητα HBeAg ορομετατροπής είναι υψηλότερη μετά 1 έτος θεραπείας με Peg-IFN α -2a απ' ότι με 1 έτος θεραπείας με LAM, ενώ δεν διαφέρει μετά από 1 έτος θεραπείας με ETV ή LAM, TBV ή LAM και TDF ή ADV. Αν και η πιθανότητα HBeAg ορομετατροπής δεν διαφέρει ανάμεσα στα αμιγώς αντιικά φάρμακα, η πιθανότητα επίτευξης μη ανιχνεύσιμου HBV DNA ορού διαφέρει. Ειδικότερα, μη ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού (<60-80 IU/mL) παρατηρείται σε 36%, 21%, 67%, 60% και 76% των ασθενών με HBeAg-θετική ΧΗΒ που λαμβάνουν 1 έτος θεραπεία με LAM, ADV, ETV, TBV και TDF, αντίστοιχα.

Ανεξαρτήτως είδους θεραπείας, η πιθανότητα ανταπόκρισης των ασθενών με HBeAg-θετική ΧΗΒ σχετίζεται με υψηλά επίπεδα της ALT (>2-5xΑ.Φ.Τ.), χαμηλά επίπεδα HBV DNA ορού (<2x10⁸ IU/mL) και αυξημένη ιστολογική δραστηριότητα. Ασθενείς με HBV γονότυπο Α και Β απαντούν καλύτερα στη θεραπεία με Peg-IFN α -2a από τους ασθενείς με γονότυπο D και C, ενώ ο HBV γονότυπος δεν επηρεάζει την πιθανότητα ιολογικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με αμιγώς αντιικά φάρμακα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Peg-IFN α -2a προγνωστικοί παράγοντες anti-HBe

ορομετατροπής αποτελούν η πτώση του HBV DNA <20.000 IU/ml (50% πιθανότητα ορομετατροπής) και η πτώση του HBsAg σε επίπεδα <1.500 IU/ml τη 12^η εβδομάδα θεραπείας. Αντίθετα, ασθενείς οι οποίοι τη 12^η εβδομάδα θεραπεία με Peg-IFNα έχουν επίπεδα HBsAg >20.000 IU/mL ή χωρίς καμμία πτώση σε σχέση με τα προ θεραπείας επίπεδα, έχουν ελάχιστη πιθανότητα HBeAg ορομετατροπής και γι' αυτό η θεραπεία μπορεί τότε να διακόπτεται.

Η παράταση θεραπείας με αντιικά φάρμακα, που είναι ασφαλή και καλώς ανεκτά, αυξάνει τη συχνότητα HBeAg ορομετατροπής, φθάνοντας σε αθροιστική πιθανότητα 40-50% μετά από 5 έτη θεραπείας. Η διατήρηση της HBeAg ορομετατροπής είναι ιδιαίτερα σημαντική. Σε ασθενείς που επιτυγχάνουν ορομετατροπή του HBeAg κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντιικά, συστήνεται η παράταση της χορήγησης του φαρμάκου για 12 μήνες μετά την επίτευξη της ορομετατροπής με στόχο τη σταθεροποίηση της ανταπόκρισης. Δεδομένα υποστηρίζουν ότι η πιθανότητα διατήρησης της HBeAg ορομετατροπής είναι ίσως μικρότερη μετά από διακοπή των αντιικών σε σχέση με αυτήν που παρατηρείται μετά από διακοπή της Peg-IFNα.

Η επίτευξη μόνιμης HBeAg ορομετατροπής ή έστω βιοχημικής και ιολογικής ύφεσης έχει βρεθεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της ηπατικής νόσου, να ελαττώνει τις μείζονες επιπλοκές και να βελτιώνει την επιβίωση. Σε αρκετούς (40-50%) από τους ασθενείς με μακροχρόνια ορολογική και ιολογική ανταπόκριση (κυρίως μετά από θεραπεία με Peg-IFNα-2a) ακολουθεί εντός των επομένων 5-10 ετών και κάθαρση του HBsAg με ανάπτυξη anti-HBs (πλήρης ανταπόκριση).

B4.2. HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β

Η Peg-IFNα-2a μπορεί να επιτύχει μακροχρόνια (μετά τη διακοπή της) ιολογική ανταπόκριση σε περίπου 22%-25% των ασθενών με HBeAg-αρνητική ΧΗΒ, καθώς και πλήρη ορολογική ανταπόκριση (κάθαρση του HBsAg με ανάπτυξη anti-HBs) μετά από έτη σε >40% αυτών με μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση. Η μακροχρόνια ανταπόκριση επιτυγχάνει πρόληψη των απώτερων επιπλοκών της ηπατικής νόσου και βελτίωση της επιβίωσης. Παράγοντες προ θεραπείας που να σχετίζονται ή να προβλέπουν την πιθανότητα ανταπόκρισης δεν έχουν σαφώς προσδιορισθεί. Πρόσφατα, ο συνδυασμός της μη πτώσης των επιπέδων HBsAg ορού με μη πτώση $\geq 2 \log_{10}$ του HBV DNA τη 12^η εβδομάδα βρέθηκε να σχετίζεται με μη μακροχρόνια

ιολογική ανταπόκριση σε Ευρωπαίους ασθενείς με γονότυπο D και γι' αυτό η θεραπεία μπορεί τότε να διακόπτεται.

Όλα τα αμιγώς αντικά επιτυγχάνουν ικανοποιητικές αρχικές ανταποκρίσεις σε HBeAg-αρνητική ΧΗΒ. Ειδικότερα, μη ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού (<60-80 IU/mL) παρατηρείται σε 65-73%, 51-63%, 90%, 88% και 93% των ασθενών με HBeAg-αρνητική ΧΗΒ που λαμβάνουν 1 έτος θεραπεία με LAM, ADV, ETV, TBV και TDF, αντίστοιχα. Οι ανταποκρίσεις, όμως, διατηρούνται σε <5% των ασθενών, εφόσον τα φάρμακα αυτά διακοπούν μετά το πρώτο έτος. Γι' αυτό, τα αμιγώς αντικά φάρμακα χορηγούνται μόνο ως μακροχρόνιες θεραπείες σε HBeAg-αρνητική ΧΗΒ. Η μακροχρόνια ανταπόκριση υπό θεραπεία επίσης επιτυγχάνει πρόληψη της εξέλιξης της ηπατικής νόσου, μείωση του κινδύνου ΗΚΚ και βελτίωση της επιβίωσης. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν σαφείς συστάσεις ως προς τη διάρκεια χορήγησης των αντικών φαρμάκων σε HBeAg-αρνητική ΧΗΒ, η οποία θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 5ετής.

Η πιθανότητα κάθαρσης του HBsAg 6 μήνες μετά το τέλος 12 μήνης αγωγής με Peg-IFNα-2a είναι 3% που αυξάνεται σε 9% και 12% στα 3 και 5 έτη, αντίστοιχα μετά την αγωγή. Αντιθέτως, η απώλεια του HBsAg με τα αντικά φάρμακα στη διάρκεια 4-5 ετών θεραπείας είναι <1-2%.

B4.3. Χρόνια ηπατίτιδα Β υπό μακροχρόνια αντική θεραπεία

Ο κύριος περιορισμός της μακροχρόνιας χορήγησης αντικών φαρμάκων είναι η προοδευτικά αυξανόμενη πιθανότητα ανάπτυξης ικτής αντοχής εξαιτίας της επιλογής HBV ανθεκτικών στελεχών. Ικκή αντοχή εμφανίζεται στην πλειονότητα (>50%) των ασθενών μετά 3 έτη θεραπείας με LAM (>60-65% στα 4 έτη) [συνήθεις μεταλλάξεις: αντικατάσταση της μεθειονίνης από βαλίνη ή ισολευκίνη στη θέση 204 (rtM204V ή rtM204I) και/ή αντικατάσταση της λευκίνης από μεθειονίνη στη θέση 180 (rtL180M), αντικατάσταση αλανίνης με βαλίνη ή θρεονίνη στη θέση 181 (rtA181V ή rtA181T)]. Επομένως, η μονοθεραπεία με LAM δεν θεωρείται σήμερα θεραπεία πρώτης επιλογής για ασθενείς με ΧΗΒ, παρά το χαμηλό της κόστος. Η ADV δεν είναι ισχυρό αντικό φάρμακο, και παρά τον καλύτερο γενετικό φραγμό της σε σχέση με τη LAM, ικκή αντοχή μετά από 5ετή θεραπεία με ADV εμφανίζεται σε περίπου 30% των ασθενών με HBeAg-αρνητική ΧΗΒ [συνήθεις μεταλλάξεις: αντικατάσταση ασπαραγίνης από θρεονίνη στη θέση 236 (rtN236T)] και/ή αντικατάσταση αλανίνης με βαλίνη ή θρεονίνη στη θέση 181 (rtA181V ή rtA181T)].

Δεδομένης της κυκλοφορίας της TDF, ενός ισχυρότερου, με καλύτερο γενετικό φραγμό και φθηνότερου νουκλεοτιδικού αναλόγου, η ADV δεν θεωρείται σήμερα θεραπεία πρώτης επιλογής για ασθενείς με XHB. Η TBV είναι ένα ισχυρό αντικό φάρμακο, που σχετίζεται με φαινόμενα ιικής αντοχής σπανιότερα από τη LAM, αλλά συχνότερα από την ETV και TDF (συνήθης μεταλλαγή: rtM204I). Η πιθανότητα ιικής αντοχής στα 2 έτη θεραπείας με TBV είναι σχετικά χαμηλή σε ασθενείς με χαμηλά αρχικά επίπεδα ιαιμίας (HBV DNA $<2 \times 10^8$ IU/mL για HBeAg-θετικούς ή $<2 \times 10^6$ IU/mL για HBeAg-αρνητικούς ασθενείς) και μη ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού στους 6 μήνες θεραπείας με TBV.

Η ETV είναι ένα ισχυρό αντικό φάρμακο, που έχει πολύ καλό προφίλ αντοχής (υψηλό γενετικό φραγμό). Αντοχή στην ETV έχει παρατηρηθεί σπάνια (1-2%) μετά τα πρώτα 6 έτη θεραπείας πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με XHB. Η αντοχή στην ETV απαιτεί την ανάδυση στελεχών με δύο μεταλλαγές αντοχής στη LAM (rtM204V/I και rtL180M) και μία επιπρόσθετη μεταλλαγή (rtI169 ή rtT184 ή rtS202 ή rtM250). Η TDF είναι το νεότερο και επίσης ισχυρό αντικό φάρμακο, για το οποίο δεν έχει παρατηρηθεί αντοχή μετά από 6 έτη θεραπείας σε ασθενείς με XHB. Λόγω της ισχυρής αντικής δράσης και της σπάνιας έως μηδενικής πιθανότητας ιικής αντοχής σε μακροχρόνια μονοθεραπεία, η ETV και η TDF αποτελούν σήμερα τα φάρμακα επιλογής για τη μακροχρόνια θεραπεία των ασθενών με XHB.

B4.4. Μη αντιρροπούμενη HBV κίρρωση

Η θεραπευτική αντιμετώπιση και οι στόχοι θεραπείας των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση είναι ανεξάρτητοι της παρουσίας ή απουσίας HBeAg. Κύριος στόχος της θεραπείας είναι η σταθεροποίηση ή βελτίωση σε κλινικό επίπεδο (Child-Pugh σκορ) των ασθενών, αλλά και η συνδυασμένη βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση υπό θεραπεία. Από πλευράς θεραπευτικής παρέμβασης στην ίδια ομάδα ασθενών μπορεί να συμπεριληφθούν και ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και εργαστηριακές ενδείξεις πυλαίας υπέρτασης (θρομβοπενία: αιμοπετάλια $<80,000/\text{mm}^3$ και/ή ουδετεροπενία: ουδετερόφιλα $<1,500/\text{mm}^3$) που αποτελούν αντένδειξη για θεραπεία με Peg-IFNα. Τα μόνα φάρμακα που πρέπει να χορηγούνται σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι τα αμιγώς αντιικά φάρμακα με πολύ μικρή πιθανότητα ιικής αντοχής, δηλαδή η ETV (σε ημερήσια δόση 1 mg σε αντίθεση με τη δόση 0.5 mg σε αντιρροπούμενη HBV κίρρωση) ή η TDF, αφού ο κίνδυνος επιδείνωσης της κλινικής

κατάστασης των ασθενών αυτών επί ανάπτυξης ιολογικής/βιοχημικής διαφυγής είναι ιδιαίτερα υψηλός.

Επιπρόσθετα, η σωστή και στενή παρακολούθηση των ασθενών αυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας (περιγράφεται στη συνέχεια) είναι απόλυτα επιβεβλημένη κυρίως γιατί εξακολουθεί να υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ παρά την επίτευξη ιολογικής ύφεσης και τη βελτίωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών αυτών. Η θεραπεία χορηγείται πιθανότατα δια βίου.

B5. Αποτελεσματικότητα θεραπευτικών σχημάτων σε επαναθεραπευόμενους ασθενείς

B5.1. Μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία χωρίς ανάπτυξη ιικής αντοχής

Η επαναθεραπεία ασθενών που απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με IFNα/Peg-IFNα είναι ίδια με τη θεραπεία των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών. Συχνά, όμως, οι ασθενείς αυτοί αρνούνται να επαναλάβουν ένα νέο σχήμα Peg-IFNα-2α εξαιτίας παρενεργειών κατά την προηγούμενη θεραπεία χωρίς τελική ανταπόκριση. Η αποτελεσματικότητα των αμιγώς αντιαικών φαρμάκων δεν επηρεάζεται από τυχόν αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία IFNα/Peg-IFNα.

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για επαναθεραπεία ασθενών χωρίς μακροχρόνια ανταπόκριση σε προηγούμενη αντιαική θεραπεία, αλλά και χωρίς ανάπτυξη ιικής αντοχής. Σε περίπτωση υποτροπής μετά διακοπή σχήματος αντιαικής θεραπείας, οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπισθούν ως πρωτοθεραπευόμενοι.

Πρωτογενής μη ανταπόκριση είναι εξαιρετικά σπάνια σε θεραπεία με ETV, TDF, LAM ή TBV και γι' αυτό σε κάθε τέτοια περίπτωση είναι απαραίτητο να ελέγχεται προσεκτικά η συμμόρφωση του ασθενούς. Σε επιβεβαίωση της συμμόρφωσης, είναι σκόπιμη η γονοτυπική ανάλυση των στελεχών του HBV. Πρωτογενής μη ανταπόκριση παρατηρείται σε 10-20% των ασθενών που λαμβάνουν ADV, οπότε συστήνεται αλλαγή της θεραπείας σε ETV ή TDF.

Σε μερική ιολογική ανταπόκριση, η προσέγγιση πιθανόν εξαρτάται από τα επίπεδα ιαιμίας και το αρχικό φάρμακο. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν σημαντική ελάττωση των επιπέδων ιαιμίας (πχ ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού αλλά σε επίπεδα <20.000 IU/mL για HBeAg-θετική και <2.000 IU/mL για HBeAg-αρνητική XHB) το πρώτο έτος θεραπείας και λαμβάνουν αντιαικό με υψηλό γενετικό φραγμό, όπως η ETV ή η TDF, μπορεί να συνεχισθεί η ίδια μονοθεραπεία με προσεκτική

παρακολούθηση των επιπέδων HBV DNA ορού. Σε ασθενείς που διατηρούν ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού στους 6 μήνες θεραπείας με LAM ή TBV ή στους 12 μήνες θεραπείας με ADV, προτείνεται η αλλαγή σε ισχυρότερο αντιικό (ETV ή TDF) κατά προτίμηση χωρίς διασταυρούμενη αντοχή (περιγράφονται στη συνέχεια).

B5.2. Ασθενείς με ιική αντοχή (Πίνακας 4)

Οι ασθενείς με αντοχή στη LAM αποτελούν τη μεγαλύτερη ομάδα ασθενών με ιική αντοχή λόγω της μακροχρόνιας χρήσης της LAM και του κακού προφίλ αντοχής της. Η ADV, ETV και TDF είναι υποφήγια φάρμακα για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. In vitro δεδομένα έχουν δείξει ότι η ADV και η TDF δεν έχουν διασταυρούμενη αντοχή με τη LAM, ενώ η αποτελεσματικότητα της ETV μειώνεται σε παρουσία στελεχών με μεταλλαγές αντοχής στη LAM. Η έγκαιρη προσθήκη ADV είχε χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η μονοθεραπεία με TDF, που είναι πιο ισχυρό αντιικό από την ADV και αποτελεσματικό και εναντίον των ανθεκτικών στη LAM στελεχών, έχει επίσης δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα και σήμερα αποτελεί τη θεραπεία επιλογής για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Η ETV, που σε ασθενείς με αντοχή στη LAM χορηγείται σε ημερήσια δόση 1.0 mg, είναι αρχικά αποτελεσματική, αλλά μακροχρόνια σχετίζεται με υψηλή πιθανότητα αντοχής, (περίπου 50% στα 5 έτη) αφού η παρουσία μεταλλαγών αντοχής στη LAM ευνοεί την ανάπτυξη στελεχών ανθεκτικών στην ETV.

Οι ασθενείς με αντοχή στην ADV θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ανάλογα με την προηγούμενη έκθεσή τους και ιική αντοχή στη LAM, δεδομένου ότι αρκετοί από αυτούς έχουν αρχικώς εκτεθεί σε LAM. Σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη αντοχή σε LAM, συστήνεται η αλλαγή σε ETV ή TDF, αν και η επιλογή της ETV ίσως να είναι προτιμητέα ειδικά σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα HBV DNA υπό ADV. Σε ασθενείς με προηγούμενη αντοχή σε LAM, συστήνεται αλλαγή σε συνδυασμό TDF και ενός νουκλεοσιδικού αναλόγου (ETV, LAM, TBV).

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για ασθενείς με αντοχή σε ETV ή TBV. Με βάση in vitro δεδομένα, η αλλαγή σε ή η προσθήκη TDF, φαίνεται να είναι η πιο συνετή επιλογή. Δεν έχει υπάρξει μέχρι σήμερα περιγραφή ιικής αντοχής στην TDF. Συνεπώς, σε περίπτωση πιθανής ιικής αντοχής σε TDF είναι χρήσιμο να γίνει γονοτυπική και φαινοτυπική ανάλυση, ενώ η αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών μπορεί να γίνει με προσθήκη ενός νουκλεοσιδικού αναλόγου (ETV, TBV, LAM).

Δεδομένης της πολύ μικρής πιθανότητας ικής αντοχής σε ETV ή TDF, θα πρέπει πάντοτε να ελέγχεται προσεκτικά η συμμόρφωση στη θεραπεία των ασθενών με ιολογικές διαφυγές υπό τα φάρμακα αυτά.

B6. Παρακολούθηση ασθενών υπό θεραπεία και μετά τη διακοπή της θεραπείας

B6.1. Παρακολούθηση για θεραπεία με Peg-IFNα-2a

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Peg-IFNα-2a θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο α) κατά τη διάρκεια της θεραπείας: γενική αίματος και ALT/AST ανά μήνα, TSH ανά 3 μήνες, HBeAg/anti-HBe στους 6 και 12 μήνες (μόνο για HBeAg θετικούς) και επίπεδα HBV DNA ορού στους 3 (μόνο για HBeAg-αρνητικούς), 6 και 12 μήνες και β) για το πρώτο έτος μετά τη διακοπή της θεραπείας: ALT/AST ανά 3μηνο, HBeAg/anti-HBe (μόνο για HBeAg θετικούς) και επίπεδα HBV DNA ορού στους 6 και 12 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ασθενείς με ιολογική (HBV DNA <2,000 IU/mL) και ορολογική (HBeAg σε anti-HBe για HBeAg-θετικούς) ανταπόκριση στους 12 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας παρακολουθούνται ως χρόνιοι ανενεργοί φορείς του HBV, αλλά η παρακολούθησή τους θα πρέπει να περιλαμβάνει και έλεγχο HBsAg ανά 12 μήνες, αφού έχουν ικανοποιητική πιθανότητα για πλήρη ορολογική ανταπόκριση (κάθαρση HBsAg και ανάπτυξη anti-HBs). Ασθενείς χωρίς ιολογική και/ή ορολογική (για HBeAg-θετικούς) ανταπόκριση στους 12 μήνες μετά τη διακοπή θεραπείας παρακολουθούνται και αντιμετωπίζονται όπως όλοι οι ασθενείς με XHB. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Peg-IFNα-2a είναι χρήσιμο να ελέγχονται για επίπεδα HBsAg ορού προ θεραπείας και στους 3 μήνες θεραπείας. Η πιθανότητα μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης είναι ελάχιστη σε α) HBeAg-θετικούς ασθενείς που δεν παρουσιάζουν στους 3 μήνες θεραπείας επίπεδα HBsAg <20,000 IU/mL ή έστω μείωση των επιπέδων HBsAg σε σχέση με τα προ θεραπείας επίπεδα και β) σε HBeAg-αρνητικούς ασθενείς που παρουσιάζουν στους 3 μήνες θεραπείας μη μείωση των επιπέδων HBsAg σε σχέση με τα προ θεραπείας επίπεδα και μη μείωση των επιπέδων HBV DNA ορού >2 log₁₀ IU/mL. Στις παραπάνω περιπτώσεις κρίνεται σκόπιμη η διακοπή της θεραπείας με Peg-IFNα-2a.

B6.2. Παρακολούθηση για θεραπεία με αντικά

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντικό φάρμακο θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο με ALT/AST ανά 3 μήνες, HBeAg/anti-HBe ανά 6 μήνες (εφόσον είναι αρχικά HBeAg-θετικοί) και HBV DNA ορού. Ο έλεγχος του HBV DNA ορού πρέπει να γίνεται με ευαίσθητη ποσοτική μέθοδο αρχικά στους 3 και 6 μήνες θεραπείας και ανά 6 μήνες στη συνέχεια. Σε θεραπεία με ETV ή TDF, φάρμακα με υψηλό γενετικό φραγμό, η συχνότητα εκτίμησης του HBV DNA μπορεί να μειώνεται, εφόσον βεβαιωθούν η ιολογική ανταπόκριση (μη ανιχνεύσιμο HBV DNA) και η συμμόρφωση του ασθενούς. Ασθενείς με HBV κίρρωση πρέπει να υποβάλλονται σε συστηματικότερο έλεγχο του HBV DNA ορού και σε ανά 6μηνο έλεγχο με υπερηχογράφημα άνω κοιλίας, αφού παραμένει κίνδυνος για ΗΚΚ. Σε κάθε περίπτωση, ο έλεγχος πρέπει να γίνεται στενότερος (ανά μήνα) σε περίπτωση ανιχνεύσιμου HBV DNA ορού ή αύξησης των ALT/AST. Ο προσδιορισμός του HBsAg πρέπει να γίνεται σε ετήσια βάση αν έχει επιτευχθεί anti-HBe ορομετατροπή (αφορά τους HBeAg-θετικούς ασθενείς). Η έγκαιρη διάγνωση της μη ανταπόκρισης και κυρίως της ιολογικής διαφυγής αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για την αποτελεσματική μακροχρόνια αντιμετώπιση των ασθενών.

Η θεραπεία με αντικό μπορεί να διακοπεί σε αρχικά HBeAg-θετικούς ασθενείς με ορολογική ανταπόκριση στους 12 μήνες μετά την επίτευξη της ορομετατροπής anti-HBe. Δεδομένου ότι μπορεί να παρατηρηθεί υποτροπή της HBeAg-θετικής ΧΗΒ ή μετάπτωση σε HBeAg-αρνητική ΧΗΒ, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον ανά 6 μήνες. Η δυνατότητα διακοπής της θεραπείας με αντικό σε HBeAg-αρνητικούς ασθενείς δεν είναι αποσαφηνισμένη. Η θεραπεία με αντικό μπορεί να διακοπεί σε όλους τους ασθενείς που επιτυγχάνουν ιολογική και πλήρη ορολογική ανταπόκριση στους 6-12 μήνες μετά την κάθαρση του HBsAg.

Σε όλους τους ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν θεραπεία με αντικό πρέπει να προσδιορίζεται η κρεατινίνη ορού και να εκτιμάται η κάθαρση κρεατινίνης, αφού τα φάρμακα αυτά καθαίρονται από τους νεφρούς και απαιτείται τροποποίηση της δόσης τους σε κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min. Ταυτόχρονα, πρέπει να εκτιμάται ο κίνδυνος για νεφρική βλάβη του κάθε ασθενούς. Παράγοντες αυξημένου κινδύνου για νεφρική βλάβη είναι: μη αντιρροπούμενη κίρρωση, κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min, μη ελεγχόμενη υπέρταση, πρωτεϊνουρία, αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, ενεργός σπειραματονεφρίτιδα, λήψη άλλων δυνητικά νεφροτοξικών φαρμάκων και μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

Μικρά ποσοστά νεφρικής δυσλειτουργίας έχουν αναφερθεί με όλα τα αντιικά, εκτός από τη TBV που φαίνεται να μην επηρεάζει και ίσως να βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία. Οι παρενέργειες από τη νεφρική λειτουργία φαίνεται να είναι σχετικά συχνότερες με τα νουκλεοτιδικά ανάλογα και ιδιαίτερα με τη μακροχρόνια χορήγηση ADV. Γι'αυτό, σήμερα, συστήνεται έλεγχος κρεατινίνης (κάθαρση κρεατινίνης) και φωσφόρου ορού σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν ADV ή TDF καθώς και έλεγχος κρεατινίνης (κάθαρση κρεατινίνης) στους ασθενείς που λαμβάνουν νουκλεοσιδικό ανάλογο (LAM, ETV, TBV) και έχουν έναν ή περισσότερους από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου για νεφρική βλάβη λειτουργίας. Ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας προτείνεται να γίνεται κάθε 3 μήνες στη διάρκεια του πρώτου έτους και κάθε 6 μήνες στη συνέχεια σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου, ή κάθε μήνα για τους 3 πρώτους μήνες, κάθε 3 μήνες έως συμπλήρωσης του πρώτου έτους και κάθε 6 μήνες στη συνέχεια σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για νεφρική βλάβη. Στενότερη παρακολούθηση απαιτείται σε ασθενείς που εμφανίζουν κάθαρση κρεατινίνης <60ml/min ή φωσφόρο ορού <2 mg/dl.

Γ. ΧΡΟΝΙΑ HBV ΚΑΙ HDV ΛΟΙΜΩΞΗ

Η διάγνωση της χρόνιας HDV λοίμωξης βασίζεται στην ανίχνευση του HDV RNA ορού, που όμως εκτελείται σε ελάχιστα εργαστήρια στη χώρα μας και οι μέθοδοι προσδιορισμού του δεν είναι καλά προτυποποιημένες. Τα επίπεδα HBV DNA ορού είναι κατά κανόνα χαμηλά σε ασθενείς με HBV και HDV λοίμωξη, αν και υπάρχουν περιπτώσεις τέτοιων ασθενών με σχετικά υψηλά επίπεδα HBV DNA ορού. Η εξέλιξη των ασθενών με χρόνια HBV και HDV λοίμωξη είναι συνήθως δυσμενέστερη από εκείνη των ασθενών με ΧΗΒ. Ένδειξη θεραπείας έχουν όλοι οι ασθενείς με χρόνια HBV και HDV λοίμωξη και α) παθολογικές τιμές ALT/AST (>Α.Φ.Τ.) και β) τουλάχιστον μέτρια νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα ή τουλάχιστον μέτριου βαθμού ίνωση σε βιοψία ήπατος.

Δυστυχώς, δεν υπάρχει ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με χρόνια HBV και HDV λοίμωξη. Τα αμιγώς αντικά φάρμακα είναι αναποτελεσματικά και δεν πρέπει να χορηγούνται ως μονοθεραπεία. Η μόνη θεραπεία που έχει μέχρι σήμερα βρεθεί να βελτιώνει την εξέλιξη αυτών των ασθενών είναι η μακροχρόνια χορήγηση IFNα ή Peg-IFNα, αλλά το ιδανικό σχήμα δεν έχει αποσαφηνισθεί. Συνήθως δοκιμάζονται υψηλές δόσεις IFNα 9-10 MU τρεις φορές την εβδομάδα ή

Peg-IFNα μία φορά την εβδομάδα για τουλάχιστον ένα χρόνο, αλλά η πλειονότητα των ασθενών υποτροπιάζει μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνήθως απαιτείται περισσότερο από ένα έτος θεραπείας με Peg-IFNα, αλλά η ακριβής διάρκεια δεν είναι σαφής. Περίπου 25-40% των ασθενών έχουν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση μετά τη διακοπή της θεραπείας, αν και ο ακριβής ορισμός της μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης στην HBV και HDV λοίμωξη δεν είναι τεκμηριωμένος. Τα αντικατάστατα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν (συνήθως σε συνδυασμό με Peg-IFNα) σε ορισμένους ασθενείς που παρουσιάζουν ενεργό ιικό πολλαπλασιασμό με αυξημένες τιμές HBV DNA (>2,000 IU/ml).

Η παρακολούθηση των ασθενών με HBV και HDV λοίμωξη που υποβάλλονται σε θεραπεία με IFNα ή Peg-IFNα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον με γενική αίματος και ALT/AST ανά μήνα για τον πρώτο χρόνο θεραπείας και ανά 3μηνο στη συνέχεια. Η αποτελεσματικότητα της Peg-IFNα εκτιμάται στη διάρκεια της θεραπείας (μετά 3-6 μήνες) με τον προσδιορισμό του HDV RNA ορού. Επιπλέον, αρχικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα του HBsAg ορού, τα οποία παρουσιάζουν ελάττωση σε 40% των ασθενών με HBV και HDV λοίμωξη υπό IFNα/Peg-IFNα, ίσως αποτελέσουν έναν ακόμη προγνωστικό δείκτη ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Δ. ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ HBV ΜΕΤΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Συνιστάται η θεραπεία με αντικατάστατα φάρμακα με υψηλό γενετικό φραγμό πριν τη μεταμόσχευση όλων των ασθενών που πρόκειται να μεταμοσχευθούν για τελικού σταδίου νόσο. Η χρήση LAM και/ή ADV σε συνδυασμό με ειδική anti-HBs ανοσοσφαιρίνη έχει μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής στο μόσχευμα σε 6-8%. Έχουν μελετηθεί επίσης μικρότερης διάρκειας σχήματα και χαμηλότερες δόσεις anti-HBs ανοσοσφαιρίνης καθώς και άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν την TDF με εμπρισιταμπίνη (με ή χωρίς anti-HBs ανοσοσφαιρίνη) ή μονοθεραπεία με ETV. Ο συνδυασμός anti-HBs ανοσοσφαιρίνης με ETV ή TDF φαίνεται ότι μειώνει ακόμη περισσότερο τον κίνδυνο υποτροπής της HBV λοίμωξης στο μόσχευμα (περίπου 2%) σε σχέση με το συνδυασμό anti-HBs ανοσοσφαιρίνης και LAM. Επιπρόσθετα, προκαταρκτικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση ETV ή TDF ίσως οδηγήσει σε διακοπή ή περιορισμό της χρήσης anti-HBs ανοσοσφαιρίνης είτε εξαρχής είτε μετά τους πρώτους μήνες από τη μεταμόσχευση. Ανεξαρτήτως σχήματος η πιθανή νεφροτοξικότητα από τη χρήση των αντικατάστατων φαρμάκων πρέπει να λαμβάνεται

σοβαρά υπόψη και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά λόγω και της ταυτόχρονης χορήγησης αναστολέων καλσινευρίνης. Η χρήση της TBV σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία αξίζει να διερευνηθεί λόγω των πρόσφατων δεδομένων για ευεργετική επίδραση της TBV στην κάθαρση κρεατινίνης.

Ε. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ HBV ΚΑΙ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

Πριν από την περίοδο της χορήγησης έντονης αντιρετροϊκής αγωγής (HAART, highly active antiretroviral therapy) οι HIV θετικοί ασθενείς με ΧΗΒ είχαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης και ΗΚΚ. Η χορήγηση θεραπείας κατά του HIV μπορεί να οδηγήσει σε έξαρση συνυπάρχουσα χρόνια HBV λοίμωξη, αν και ο κίνδυνος ανάπτυξης κίρρωσης είναι μικρός σε ασθενείς με HBV/HIV συν-λοίμωξη που λαμβάνουν TDF μαζί με εμτρισιταμπίνη ή LAM. Οι ενδείξεις θεραπείας είναι ίδιες όπως και στους HIV-αρνητικούς ασθενείς. Συστήνεται η ταυτόχρονη αντιμετώπιση και των δύο λοιμώξεων με χορήγηση TDF, εμτρισιταμπίνη ή LAM και ενός τρίτου αντιικού φαρμάκου με δραστηριότητα έναντι του HIV. Στη μειονότητα των ασθενών με αριθμό CD4 >500/ml μπορεί να χορηγηθεί αρχικά αγωγή κατά του HBV (Peg-IFN-a-2a, ADV ή TBV που δεν έχουν δραστηριότητα έναντι του HIV).

Η χορήγηση μονοθεραπείας με LAM, TDF ή ETV δεν συνιστάται σε περιπτώσεις HBV/HIV συν-λοίμωξης καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάδυσης HIV ανθεκτικών στελεχών.

Περισσότερες πληροφορίες για την αντιμετώπιση των ασθενών με HBV και HIV συλλοίμωξη υπάρχουν στις «κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής σε ενήλικες και εφήβους» (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ, ΑΘΗΝΑ 2011).

ΣΤ. HBV ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Ο οικογενειακός προγραμματισμός πρέπει να συζητείται με τους ασθενείς και κυρίως τις γυναίκες με ΧΗΒ πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ειδικότερα, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την ασφάλεια των φαρμάκων της ΧΗΒ σε περίπτωση εγκυμοσύνης. Η IFNα/peg-IFNα αντενδείκνυνται στην κύηση. Με βάση κυρίως δεδομένα σε πειραματόζωα για την ασφάλεια στην κύηση, το FDA των ΗΠΑ έχει κατατάξει στη C κατηγορία τη LAM, ADV και ETV και στη B κατηγορία την

TBV και TDF (η A κατηγορία περιλαμβάνει τα απολύτως ασφαλή φάρμακα). Κλινικά δεδομένα ασφαλείας στην εγκυμοσύνη με ικανοποιητικά αποτελέσματα υπάρχουν κυρίως για τη LAM και την TDF.

Σε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας με ΧΗΒ α) χωρίς σοβαρή ίνωση που επιθυμεί να τεκνοποιήσει άμεσα, είναι φρόνιμο να συστήνεται αναβολή της θεραπείας μέχρι την τεκνοποίηση, β) με σοβαρή ίνωση που προγραμματίζει να τεκνοποιήσει στο μέλλον, συστήνεται αρχικά θεραπεία με peg-IFNα με ταυτόχρονη αντισύλληψη και εναλλακτικά (ή σε αποτυχία της peg-IFNα) θεραπεία με αντικό Β κατηγορίας FDA (προτιμότερη η TDF από την TBV λόγω της μικρότερης πιθανότητας ιικής αντοχής).

Σε μη προγραμματισμένη εγκυμοσύνη σε γυναίκα ασθενή με ΧΗΒ υπό θεραπεία, συστήνεται α) διακοπή της θεραπείας μέχρι τον τοκετό και παρακολούθηση εφόσον δεν έχει σοβαρή ίνωση, β) συνέχιση με πιθανή τροποποίηση της θεραπείας εφόσον έχει σοβαρή ίνωση ή κίρρωση. Σε έγκυες ασθενείς με ΧΗΒ που συνεχίζουν θεραπεία, η peg-IFNα ή αντικό κατηγορίας FDA C πρέπει να διακόπτονται και η θεραπεία να συνεχίζει με αντικό Β κατηγορίας FDA (προτιμότερη η TDF από την TBV λόγω της μικρότερης πιθανότητας ιικής αντοχής).

Η πρόληψη της κάθετης μετάδοσης του HBV από τη μητέρα στο παιδί βασίζεται στον έλεγχο των εγκύων και τη χορήγηση ειδικής anti-HBs ανοσοσφαιρίνη σε συνδυασμό με τον άμεσο εμβολιασμό του νεογνού. Πρόσφατα δεδομένα όμως υποστηρίζουν ότι η παραπάνω πρόληψη δεν είναι πάντα επαρκής για νεογνά μητέρων με υψηλή ιαμία κατά το 3^ο τρίμηνο της κύησης και τον τοκετό. Συστήνεται επομένως ο έλεγχος των εγκύων για επίπεδα HBV DNA ορού στην αρχή του 3^{ου} τριμήνου της κύησης και η χορήγηση αντικής θεραπείας σε αντίχνευση υψηλών επιπέδων HBV DNA ορού (>10⁶-10⁷ IU/mL). Από τα αντικά, η LAM και TBV έχουν δείξει σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές να μειώνουν τον κίνδυνο κάθετης HBV μετάδοσης στα νεογνά μητέρων με υψηλή ιαμία, ενώ η TDF μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως αντικό Β κατηγορίας FDA. Εφόσον το αντικό χορηγείται μόνο για πρόληψη της κάθετης μετάδοσης σε γυναίκα χωρίς σαφή ένδειξη θεραπείας (φάση ανοσοανοχής), το φάρμακο διακόπτεται εντός του πρώτου τριμήνου μετά τον τοκετό.

Z. HBV ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ-ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς/χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ενέχει σημαντικό κίνδυνο σοβαρής αναζωπύρωσης της χρόνιας HBV λοίμωξης. Κίνδυνος

HBV αναζωπύρωσης υπάρχει και σε χρήση βιολογικών παραγόντων (πχ anti-TNF α) και είναι ιδιαίτερα αυξημένο σε χρήση μονοκλωνικού anti-CD20 αντισώματος (rituximab) ειδικά στα πλαίσια σχημάτων για αιματολογικά νοσήματα. Γι' αυτό όλοι οι ασθενείς που πρόκειται να ξεκινήσουν ανοσοτροποποιητική/χημειοθεραπευτική αγωγή θα πρέπει να ελέγχονται για δείκτες HBV λοίμωξης (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs).

Ασθενείς με αρνητικούς HBV δείκτες πρέπει να εμβολιάζονται έναντι του HBV ξεκινώντας πριν την έναρξη των ανοσοκατασταλτικών/χημειοθεραπευτικών (ίσως να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις εμβολίου για αντισωματική απάντηση σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς).

HBsAg θετικοί ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για επίπεδα HBV DNA ορού, αλλά θα πρέπει να λαμβάνουν από του στόματος αντικό ανεξάρτητα από την ανίχνευση ή τα επίπεδα HBV DNA. Η χορήγηση του αντικού πρέπει να ξεκινά 2 εβδομάδες πριν την έναρξη και να συνεχίζει καθ' όλη την περίοδο χορήγησης και μέχρι 12 μήνες μετά τη διακοπή των ανοσοκατασταλτικών/χημειοθεραπευτικών. Σχετικά με το είδος του καταλληλότερου αντικού υπάρχει περιορισμένη πληροφορία, αλλά η LAM φαίνεται να αρκεί για ασθενείς με χαμηλά επίπεδα HBV DNA ορού (<2.000 IU/mL) που θα λάβουν περιορισμένης διάρκειας (<12 μήνες) ανοσοκατασταλτική/χημειοθεραπευτική αγωγή. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις οι ασθενείς πρέπει να προστατευθούν με τη χρήση ισχυρών αντικών χωρίς σημαντική πιθανότητα ιικής αντοχής (ETV ή TDF).

Η θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά/χημειοθεραπευτικά ενέχει κίνδυνο αναζωπύρωσης ακόμη και λανθάνουσας ή κρυπτικής HBV λοίμωξης, που μπορεί να υπάρχει σε ασθενείς με αρνητικό HBsAg αλλά θετικό anti-HBc (συχνότερα σε εκείνους με αρνητικό anti-HBs), δηλαδή ασθενείς με ορολογικές ενδείξεις παρελθούσας HBV λοίμωξης. Εντούτοις, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την αναγκαιότητα και κυρίως την προσδοκώμενη αναλογία κόστους/οφέλους της προληπτικής χορήγησης αντικού σε όλους τους ασθενείς με αρνητικό HBsAg και θετικό anti-HBc που πρόκειται να λάβουν ανοσοκατασταλτικά/χημειοθεραπευτικά. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ελέγχονται για HBV DNA και, αν είναι ανιχνεύσιμο, να αντιμετωπίζονται όπως οι ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη. Εάν έχουν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA, πρέπει να παρακολουθούνται στενά (ίσως ανά 1-3 μήνες) με προσδιορισμό AST/ALT και HBV DNA και να θεραπεύονται εφόσον επιβεβαιωθεί αναζωπύρωση της HBV λοίμωξης. Ορισμένοι ειδικοί, όμως, συνιστούν προφύλαξη

με LAM σε όλους τους HBsAg-αρνητικούς, anti-HBc-θετικούς ασθενείς που α) πρόκειται να λάβουν rituximab και/ή συνδυασμένες θεραπείες για αιματολογικές κακοήθειες διάρκειας ενός έτους, β) υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών, γ) είναι anti-HBs-αρνητικοί ή δ) δεν μπορεί να υποβληθούν σε στενή παρακολούθηση με HBV DNA.

Πίνακας 1. Φάσεις χρόνιας λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) και συνήθεις ενδείξεις-συστάσεις θεραπευτικής παρέμβασης.

Φάση χρόνιας HBV λοίμωξης	HBV DNA			
	HBeAg	ALT	(IU/mL)	Αντιμετώπιση
HBeAg-θετική χρόνια HBV λοίμωξη (φάση ανοσοανοχής)	+	$\leq 2 \times \text{A.}\Phi.\text{T.}$ $1-2 \times \text{A.}\Phi.\text{T.}$ $< \text{A.}\Phi.\text{T.}$	> 20.000	ALT κάθε 3 μήνες ALT κάθε 1-3 μήνες* ALT κάθε 3-6 μήνες
HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα Β	+	$> 2 \times \text{A.}\Phi.\text{T.}$	> 20.000	Βιοψία ήπατος** - Θεραπεία με Peg-IFN α - 2a, ETV ή TDF
Χρόνια ανενεργός φορία HBV	-	$\leq \text{A.}\Phi.\text{T.}$	< 20.000 ¶	ALT κάθε 2-3 μήνες για 1 ^ο έτος και κάθε 6 μήνες στη συνέχεια
HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β	-	$> \text{A.}\Phi.\text{T.}\#$	$\geq 2.000\#$	Βιοψία ήπατος# - Θεραπεία [§] με Peg- IFN α -2a, ETV ή TDF
Μη αντιρροπούμενη HBV κίρρωση	+/-	$> \text{A.}\Phi.\text{T.}$ ή $\leq \text{A.}\Phi.\text{T.}$	Ανιχνεύ- σιμο	Θεραπεία με ETV ή TDF

ALT: αλανινική αμινοτρανσφεράση, Α.Φ.Τ.: ανώτερη φυσιολογική τιμή, Peg-IFN α -2a: πεγκυλιωμένη IFN α -2a, ETV: εντεκαβίρη, TDF: δισοπροξεϊκή φουμαρική τενοφοβίρη.

*Ίσως βιοψία ήπατος. **Βιοψία ήπατος όχι απαραίτητη για έναρξη θεραπείας.

¶Ασθενείς με επίμονα $\text{ALT} \leq \text{A.}\Phi.\text{T.}$ και $\text{HBV DNA} \geq 2.000 \text{ IU/mL}$ χρειάζονται στενή παρακολούθηση και σε ορισμένες περιπτώσεις βιοψία ήπατος.

#Βιοψία ήπατος είναι απαραίτητη για ασθενείς με $\text{ALT} = 1-2 \times \text{A.}\Phi.\text{T.}$ και/ή $\text{HBV DNA} = 2.000-20.000 \text{ IU/mL}$, ενώ δεν είναι απόλυτα απαραίτητη για την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς $\text{ALT} > 2 \times \text{A.}\Phi.\text{T.}$ και $\text{HBV DNA} > 20.000 \text{ IU/mL}$.

[§]TBV (τελμπιβουντίνη) θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε HBeAg-αρνητικούς ασθενείς με χαμηλή ιαμία ($\text{HBV DNA} < 10^6 \text{ IU/mL}$),

Πίνακας 2. Ορισμοί ανταπόκρισης στη θεραπεία χρόνιας ηπατίτιδας Β (ΧΗΒ).

Βιοχημική	Επίτευξη φυσιολογικών τρανσαμινασών. Βιοχημική διαφυγή: αύξηση της ALT υπό θεραπεία (σε ≥ 2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 μηνός) μετά από αρχική βιοχημική ανταπόκριση σε ασθενή με συμμόρφωση στη θεραπεία. Βιοχημική υποτροπή: αύξηση ALT μετά τη διακοπή θεραπείας (σε ≥ 2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 μηνός) σε ασθενείς με βιοχημική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας.
Ορολογική	Μόνο για ΗΒεΑg-θετική ΧΗΒ: απώλεια ΗΒεΑg και ανάπτυξη anti-ΗΒε.
Πλήρης ορολογική	Απώλεια ΗΒsΑg και ανάπτυξη anti-ΗΒs.
Ιολογική για Peg-IFN-2a	HBV DNA < 2.000 IU/mL (στους 6 μήνες, στο τέλος και στους 6 και 12 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας)
Ιολογική για αντιικά	Μη ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού με ευαίσθητη PCR (εκτιμάται συνήθως κάθε 3-6 μήνες).
Πρόσθετοι ορισμοί	Πρωτογενής μη ανταπόκριση: μη ελάττωση HBV DNA $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL στους πρώτους 3 μήνες.
ιολογικής ανταπόκρισης για αντιικά	Μερική ανταπόκριση: ελάττωση HBV DNA $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL στους πρώτους 3 μήνες, αλλά διατήρηση ανιχνεύσιμου HBV DNA τους πρώτους 6-12 μήνες θεραπείας. Δευτερογενής αποτυχία ή ιολογική διαφυγή: αύξηση HBV DNA ορού $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL πάνω από την κατώτερη τιμή (σε ≥ 2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 μηνός) μετά από αρχική ιολογική ανταπόκριση σε ασθενή με συμμόρφωση στη θεραπεία. Γονοτυπική αντοχή: Ανίχνευση κατά τη διάρκεια της θεραπείας ικών πληθυσμών με αντικαταστάσεις αμινοξέων στην περιοχή της HBV πολυμεράσης, οι οποίες έχουν δείξει να επιφέρουν αντοχή σε αντιικά φάρμακα σε φαινοτυπική ανάλυση. Αυτές οι μεταλλάξεις συνήθως ανιχνεύονται σε ασθενείς με ιολογική διαφυγή, αλλά μπορεί επίσης να είναι παρούσες και σε ασθενείς με επίμονη ιαιμία χωρίς ιολογική διαφυγή. Φαινοτυπική αντοχή: Ελαττωμένη ευαισθησία της HBV πολυμεράσης σε αντιικό φάρμακο in vitro.

	Διασταυρούμενη ανοχή: Ελαττωμένη ευαισθησία σε περισσότερα του ενός αντιικά, που σχετίζεται με κοινή αντικατάσταση αμινοξέος ή συνδυασμό αντικαταστάσεων αμινοξέων.
Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση μετά διακοπή θεραπείας	Διατήρηση HBV DNA μη ανιχνεύσιμου ή <2.000 IU/mL για ≥12 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας σε συνδυασμό με αρνητικό HBeAg και θετικό anti-HBe σε ασθενείς με HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα B.
Ιστολογική ανταπόκριση	Ελάττωση νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας κατά ≥2 βαθμούς κλίμακας Knodell ή Ishak χωρίς επιδείνωση ίνωσης (σύγκριση με προ θεραπείας ιστολογικές αλλοιώσεις).

PCR: αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης, HBV: ιός ηπατίτιδας B.

Πίνακας 3. Συνιστώμενες δόσεις αντιικών φαρμάκων σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και νεφρική ανεπάρκεια ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης [cl. creat. (ml/min)].

cl. creat.	Λαμβουοντίνη	cl. creat.	Διπιβαλική αντεφοβίρη
≥50	100 mg/24 ώρες (h)	≥50	10 mg/24h
30-49	100 mg (1 ^η δόση) – 50 mg/24h	20-49	10 mg/48h
15-29	100 mg (1 ^η δόση) – 25 mg/24h	10-19	10 mg/72h
5-14	35 mg (1 ^η δόση) – 15 mg/24h	<10, όχι αιμοκάθαρση	?
<5	35 mg (1 ^η δόση) – 10 mg/24h	Αιμοκάθαρση*	10 mg/εβδομάδα
cl. creat.	Εντεκαβίρη		
	Πρωτοθεραπευόμενοι - Ασθενείς - Με αντίσταση σε λαμβουοντίνη[#]		
≥50	0.5 mg/24h		1 mg/24h
30-49	0.25 mg/24h ή 0.5 mg/48h		0.5 mg/24h
10-29	0.15 mg/24h ή 0.5 mg/72h		0.3 mg/24h ή 0.5 mg/48h
<10 ή αιμοκάθαρση*	0.05 mg/24h ή 0.5 mg/5-7 ημέρες		0.1 mg/24h ή 0.5 mg/72h
cl. creat.	Τελμπιβουοντίνη	cl. creat.	Τενοφοβίρη[¶]
≥50	600 mg/24h	≥50	300 mg/24h
30-49	400 mg/24h ή 600 mg/48h	30-49	300 mg/48h
<30, όχι αιμοκάθαρση	200 mg/24h ή 600 mg/72h	10-29	300 mg/72-96h
Αιμοκάθαρση*	200 mg/24h ή 600 mg/96h	<10, όχι αιμοκάθαρση	?
		Αιμοκάθαρση*	300 mg/εβδομάδα

*Σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, το φάρμακο πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση.

[#]Σε ασθενείς με αντίσταση στη λαμβουοντίνη, η εντεκαβίρη πρέπει να χορηγείται 2 ώρες μακριά από γεύμα.

[¶]Οι δόσεις αναφέρονται σε mg δισοπροξεικής φουμαρικής τενοφοβίρης.

Πίνακας 4. Αντιμετώπιση της αντοχής του ιού της ηπατίτιδας Β κατά τη μακροχρόνια θεραπεία με αντικατάστατα φάρμακα.

<i>Τύπος αντοχής</i>	<i>Θεραπεία</i>
Αντοχή σε LAM	<ul style="list-style-type: none"> • Αλλαγή σε TDF
Αντοχή σε TBV*	<ul style="list-style-type: none"> • Προσθήκη ή αλλαγή σε TDF
Αντοχή σε ADV	<ul style="list-style-type: none"> • Χωρίς προηγούμενη αντοχή σε LAM: Αλλαγή σε ETV (προτιμητέα) ή TDF • Με προηγούμενη αντοχή σε LAM: Αλλαγή σε TDF+νουκλεοσιδικό ανάλογο (ETV, LAM, TBV)
Αντοχή σε ETV*	<ul style="list-style-type: none"> • Προσθήκη ή αλλαγή σε TDF
Αντοχή σε TDF [#]	<ul style="list-style-type: none"> • Προσθήκη ETV, TBV, LAM

LAM: λαμβουντίνη, ADV: διπιβαλική αντεφοβίρη, ETV: εντεκαβίρη, TBV: τελμπιβουντίνη, TDF: δισοπροξική φουμαρική τενοφοβίρη.

*Περιορισμένα δεδομένα in vivo.

[#]Δεν έχει ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα. Σε υπόνοια, απαιτείται γονοτυπική και φαινοτυπική ανάλυση.