

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β**

Πρόταση Ομάδας Εργασίας ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.

(Γ.Ν. Νταλέκος, Ι. Γουλής, Σ. Μανωλακόπουλος, Β. Παπαευαγγέλου,
Γ. Παπαθεοδωρίδης)

Δεκέμβριος 2017

**Τροποποίηση με βάση σχόλια μελών Επιτροπής Ιογενούς Ηπατίτιδας
ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.**

Τελικές τροποποιήσεις

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

Οι κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης ασθενών με λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Β (HBV) 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 ιό ηπατίτιδας D (HDV) (HBV και HDV συλλοίμωξη), ενώ συχνά ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για λοιμώξεις και με άλλους ιούς ηπατίτιδας. Σε αυτές τις οδηγίες γραμμές αναφέρονται συνοπτικά και συστάσεις θεραπευτικής παρέμβασης για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος για HBV ηπατική νόσο ή για ασθενείς με HBV και HIV (ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου) συλλοίμωξη, καθώς και η αντιμετώπιση της HBV λοίμωξης για ασθενείς με HBV και HCV (ιός ηπατίτιδας C) συλλοίμωξη. Οι οδηγίες δεν συμπεριλαμβάνουν την πρόληψη και τις συστάσεις προληπτικού εμβολιασμού για τον HBV.

1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η HBV λοίμωξη εξακολουθεί να αποτελεί διεθνώς ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Διεθνώς, το φορτίο της νόσου υπολογίζεται περίπου σε 250 εκατομμύρια ασθενείς φορείς του αντιγόνου επιφανείας του HBV (HBsAg). Εντούτοις, ο επιπολασμός των HBsAg θετικών ασθενών ποικίλλει σημαντικά ανά περιοχή μεταξύ χαμηλού (<2%), ενδιάμεσου (2-8%) και υψηλού επιπολασμού (>8%). Την τελευταία 30ετία, ο επιπολασμός έχει μειωθεί σημαντικά στις χώρες υψηλού και μέτριου επιπολασμού λόγω της βελτίωσης των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών, της εφαρμογής του υποχρεωτικού γενικού εμβολιασμού κατά του HBV και των αποτελεσματικών αντικών θεραπειών.

Η Ελλάδα φαίνεται σε πρόσφατες μελέτες σε γενικό αντιπροσωπευτικό δείγμα Ελληνικού πληθυσμού να «μεταπίπτει» από χώρα μέτριας σε χώρα χαμηλής ενδημικότητας (συχνότητα HBsAg <2%). Παρόλα αυτά, ο επιπολασμός στη χώρα μας ενδέχεται να αλλάξει, αφού σε μειονοτικούς πληθυσμούς (π.χ. Έλληνες Ρομά) καθώς και σε μετανάστες από χώρες της πρώην Ανατολικής Ευρώπης, Ασίας και Αφρικής, εξακολουθεί να παραμένει υψηλός χωρίς μάλιστα οι περισσότεροι ασθενείς να το γνωρίζουν, γεγονός που υποδηλώνει την ανάγκη αυστηρής τήρησης και εφαρμογής όλων των κανόνων δημόσιας υγείας (ενημέρωση, πρόληψη, πρόσβαση, αντιμετώπιση). Επιπλέον, παρά τα προγράμματα γενικών/υποχρεωτικών εμβολιασμών κατά του HBV, ο αριθμός των θανάτων λόγω μη αντιρροπούμενης κίρρωσης και/ή ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) σχετιζόμενων με τον

HBV έχουν αυξηθεί κατά 33% την τελευταία 25ετία λόγω της εξέλιξης λοιμώξεων της προηγούμενης 40-50ετίας.

2. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ

Η φυσική ιστορία του νοσήματος αποτελείται σχηματικά από 5 φάσεις που καθορίζονται με βάση την παρουσία του e αντιγόνου του HBV (HBeAg), των επιπέδων του HBV DNA, της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) και της παρουσίας ή όχι φλεγμονής στον ηπατικό ιστό, ώστε να διαχωρισθούν όσο είναι δυνατό, τα δύο κύρια χαρακτηριστικά της χρόνιας νόσου που αφορούν «τη λοίμωξη» και «τη χρόνια ηπατίτιδα». Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι οι 5 αυτές φάσεις της χρόνιας HBV λοίμωξης δεν είναι υποχρεωτικά διαδοχικές.

HBeAg-θετική χρόνια HBV λοίμωξη (προηγούμενως γνωστή ως «*φάση ανοσολογικής ανοχής*»). Χαρακτηρίζεται από την παρουσία HBeAg, πολύ υψηλά επίπεδα HBV DNA στον ορό και σταθερά φυσιολογικές τιμές ALT (≤ 40 IU/L). Στον ηπατικό ιστό υπάρχει ελάχιστη ή καθόλου νεκροφλεγμονώδης δραστηριότητα και ίνωση. Εντούτοις, οι ασθενείς είναι εξαιρετικά μολυσματικοί (λόγω των υψηλών επιπέδων του HBV DNA), ενώ υπάρχει σημαντικού βαθμού ενσωμάτωση του HBV DNA στο γονιδίωμα του ξενιστή γεγονός που υπονοεί ότι η ηπατοκαρκινογένεση για ανάπτυξη ΗΚΚ μπορεί να έχει ήδη αρχίσει από αυτή την πρώιμη φάση της νόσου η οποία είναι πιο συχνή και παρατεταμένη στους ασθενείς που μολύνθηκαν περιγεννητικά και χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά χαμηλή πιθανότητα αυτόματης απώλειας του HBeAg.

HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα Β. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία HBeAg, υψηλά επίπεδα HBV DNA στον ορό και υψηλές τιμές ALT (> 40 IU/L). Στον ηπατικό ιστό υπάρχει μέτρια ή σοβαρή νεκροφλεγμονώδης δραστηριότητα και ίνωση. Συνήθως εμφανίζεται μετά από αρκετά χρόνια από την πρώτη φάση και πιο συχνά στους ασθενείς που έχουν μολυνθεί στην παιδική ηλικία ή και ως ενήλικες. Η έκβαση ποικίλλει με τους περισσότερους ασθενείς να επιτυγχάνουν κάθαρση και ορομετατροπή του HBeAg σε αντισώματα έναντι του HBeAg (anti-HBe), καταστολή του HBV DNA και μετάπτωση στην HBeAg-αρνητική φάση της λοίμωξης. Εντούτοις, κάποιοι ασθενείς αποτυγχάνουν να ελέγξουν τον ιό και μεταπίπτουν για πολλά χρόνια στην HBeAg-αρνητική φάση της χρόνιας ηπατίτιδας Β (XHB).

HBeAg-αρνητική χρόνια HBV λοίμωξη (προηγούμενως γνωστή ως «*φάση του ανενεργού φορέα*»). Χαρακτηρίζεται από αρνητικό HBeAg με συνήθως παρουσία

anti-HBe, μη ανιχνεύσιμο ή χαμηλό HBV DNA στον ορό (<2.000 IU/ml) και φυσιολογικές τιμές ALT (≤ 40 IU/L). Παρόλα αυτά, κάποιοι ασθενείς μπορεί να έχουν επίπεδα HBV DNA ≥ 2.000 IU/ml έως και 20.000 IU/ml με διαρκώς φυσιολογικές τιμές ALT και ελάχιστη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και χαμηλή ίνωση. Οι ασθενείς αυτοί έχουν χαμηλό κίνδυνο προόδου της νόσου σε κίρρωση και ΗΚΚ, αλλά η μετάπτωση στην επόμενη τέταρτη φάση (HBeAg-αρνητική ΧΗΒ) μπορεί να συμβεί. Στη φάση αυτή η αυτόματη απώλεια του HBsAg με ή χωρίς ορομετατροπή σε αντισώματα έναντι του HBsAg (anti-HBs) κυμαίνεται μεταξύ 1% και 3% ανά έτος. Οι ασθενείς αυτοί έχουν συνήθως επίπεδα HBsAg στον ορό <1000 IU/ml.

HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β. Χαρακτηρίζεται από την απουσία HBeAg και συνήθως παρουσία anti-HBe, κυμαινόμενη μέτρια με υψηλά επίπεδα HBV DNA ορού (συνήθως χαμηλότερα από την αντίστοιχη HBeAg-θετική φάση) και κυμαινόμενα ή συνεχώς αυξημένα επίπεδα ALT. Στον ηπατικό ιστό υπάρχει μέτρια ή σοβαρή νεκροφλεγμονώδης δραστηριότητα και ίνωση. Οι περισσότεροι ασθενείς στη φάση αυτή φέρουν μεταλλαγμένα στελέχη του HBV που επηρεάζουν ή καταργούν πλήρως την έκφραση του HBeAg (μεταλλαγές στην προπυρηνική ή το βασικό υποκινητή της πυρηνικής περιοχής του HBV γονιδιώματος). Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία των Ελλήνων ασθενών με ΧΗΒ. Αξίζει να τονισθεί ότι η φάση αυτή χαρακτηρίζεται επίσης από χαμηλά ποσοστά αυτόματης ύφεσης της νόσου.

HBsAg-αρνητική φάση (γνωστή και ως «λανθάνουσα ή κρυπτική HBV λοίμωξη»). Αφορά ασθενείς με αρνητικοποίηση του HBsAg στον ορό (με την προϋπόθεση της χρήσης αξιόπιστης ευαίσθητης μεθόδου ανίχνευσής του) και παρουσία αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου του πυρήνα (anti-HBc) με ή χωρίς την παρουσία anti-HBs. Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα ALT και συνήθως μη ανιχνεύσιμο HBV DNA στον ορό που όμως μπορεί να ανιχνεύεται στον ηπατικό ιστό (cccDNA). Αν η απώλεια του HBsAg συμβεί πριν την ανάπτυξη κίρρωσης, τότε ο κίνδυνος ανάπτυξης κίρρωσης, ρήξης της αντιρρόπησης και ΗΚΚ είναι μικρός. Αντίθετα, αν έχει ήδη αναπτυχθεί κίρρωση, τότε ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ παραμένει και οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται σε συνεχή επιτήρηση με υπερηχογράφημα ήπατος ανά 6μηνο για την πρόωμη διάγνωσή του. Πρέπει να τονισθεί ότι ενδεχόμενη ανοσοκαταστολή (κυρίως με βιολογικούς παράγοντες που οδηγούν σε εξάλειψη των Β-λεμφοκυττάρων π.χ. αντι-CD20) σε ασθενείς που

βρίσκονται σε αυτή τη φάση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή επανενεργοποίηση του HBV.

3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- *Η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας B τίθεται σε ασθενείς με επίπεδα ALT μεγαλύτερα από το 8-10πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (Α.Φ.Τ.) ($ALT > 8-10 \times A.Φ.Τ.$) που έχουν θετικό αντίσωμα IgM anti-HBc, με ή χωρίς θετικό HBsAg.*
- *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.*

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

4. ΑΡΧΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ HBV ΛΟΙΜΩΞΗ

Η αρχική εκτίμηση των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη πρέπει να περιλαμβάνει τα παρακάτω.

α) Πλήρες και προσεκτικό ατομικό ιστορικό καθώς και οικογενειακό ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή ΗΚΚ, αφού διάφοροι παράγοντες του ξενιστή, όπως η μεγάλη ηλικία, το ανδρικό φύλο, η χρήση οινοπνεύματος, το κάπνισμα, η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη ή μεταβολικού συνδρόμου, φαίνεται να επιταχύνουν την πρόοδο της νόσου προς κίρρωση σε μη θεραπευόμενους ασθενείς, ενώ αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΗΚΚ ακόμα και ασθενείς που θεραπεύονται αποτελεσματικά.

β) Προσεκτική αντικειμενική εξέταση για την παρουσία σημείων χρόνιας ηπατικής νόσου και/ή πυλαίας υπέρτασης, καθώς και για την παρουσία ή απουσία συν-νοσηροτήτων όπως π.χ. αλκοολικής ή αυτοάνοσης ηπατοπάθειας ή μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

γ) Γενική αίματος, πλήρη βιοχημικό έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας, χρόνο προθρομβίνης, ορολογικούς δείκτες του *HBV* (HBeAg/anti-HBe, IgM anti-HBc, αλλά ίσως και επίπεδα HBsAg ιδιαίτερα σε HBeAg-αρνητικούς ασθενείς), *επίπεδα HBV DNA ορού και υπερηχογράφημα άνω κοιλίας*, αφού όλα αυτά είναι απαραίτητα για τον καθορισμό της φάσης της λοίμωξης, την απόφαση για θεραπεία και την παρακολούθηση των ασθενών.

δ) Έλεγχο του σταδίου της ηπατικής ίνωσης με μια αξιόπιστη και πιστοποιημένη μη-επεμβατική δοκιμασία (προτιμότερα με μέτρηση της ηπατικής ακαμψίας με ελαστογραφία), αν και οι δοκιμασίες αυτές έχουν μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια στον αποκλεισμό παρά στην επιβεβαίωση της σοβαρής ίνωσης/κίρρωσης, ενώ επιπλέον επηρεάζονται όταν υπάρχει σοβαρή φλεγμονή (ALT > 5xΑ.Φ.Τ.).

ε) *Εκτίμηση του κινδύνου για ΗΚΚ*, που θα μπορούσε να βασισθεί στο PAGE-B σκορ (Πίνακας 1), το οποίο μπορεί να εφαρμοσθεί εύκολα καθώς στηρίζεται σε καθημερινούς δημογραφικούς και εργαστηριακούς δείκτες (ηλικία, φύλο, αιμοπετάλια) και έχει πολύ καλή προγνωστική αξία για την ανάπτυξη ΗΚΚ σε Καυκάσιους Ευρωπαίους ασθενείς είτε υπό αντική θεραπεία είτε σε μη θεραπευόμενους. Αυστηρή επιτήρηση με υπερηχογράφημα άνω κοιλίας ανά 6μηνο και στόχο την έγκαιρη διάγνωση πιθανής ανάπτυξης ΗΚΚ πρέπει να συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο ΗΚΚ με βάση το PAGE-B σκορ, κίρρωση (αντιρροπούμενη και μη) και/ή οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ.

Πίνακας 1. PAGE-B σκορ για πρόβλεψη ΗΚΚ. Το σκορ κυμαίνεται από 0 έως 25. Σκορ <10 δείχνει χαμηλό, σκορ 11-17 μέτριο και σκορ >17 υψηλό κίνδυνο για ΗΚΚ.

Ηλικία (έτη)	Φύλο	Αιμοπετάλια (/mm ³)
16-29: 0	Γυναίκα: 0	≥200.000: 0
30-39: 2	Άνδρας: 6	100.000-199.999: 6
40-49: 4		<100.000: 9
50-59: 6		
60-69: 8		
≥70: 10		

στ) Έλεγχο για παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού ηπατίτιδας δ (HDV) ή C (HCV) ή A (HAV) ή έναντι του ιού της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV). Οι ασθενείς που είναι αρνητικοί για anti-HAV θα πρέπει να εμβολιάζονται έναντι του HAV ώστε να αποφύγουν τον ενδεχόμενο κίνδυνο σοβαρής ηπατίτιδας A, ενώ σε περίπτωση συλλοιμώξεων με τους υπόλοιπους ιούς απαιτείται στενή και προσεκτική παρακολούθηση λόγω χειρότερης πρόγνωσης και έκβασης.

ζ) Συστάσεις για αποφυγή κατανάλωσης οινοπνεύματος και καπνίσματος.

η) Συστάσεις για έλεγχο για HBV λοίμωξη (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) σε όλους τους συγγενείς 1^{ου} βαθμού (γονείς, αδέρφια, παιδιά) και τους ερωτικούς συντρόφους των ασθενών, αφού τα ανήλικα παιδιά και οι ερωτικοί σύντροφοι των ασθενών θα πρέπει να εμβολιάζονται έναντι του HBV, εφόσον δεν έχουν ανοσία.

5. ΣΤΟΧΟΙ - ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

Βασικός στόχος της θεραπείας στη χρόνια HBV λοίμωξη είναι η **μείωση των επιπλοκών της νόσου και η βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης**. Η αντική θεραπεία στοχεύει επίσης στη **μείωση των ποσοστών περιγεννητικής μετάδοσης του ιού και αναζωπύρωσης της νόσου σε άτομα που λαμβάνουν ανοσοκαταστολή**, καθώς και στην **αντιμετώπιση των εξωηπατικών εκδηλώσεων της λοίμωξης**. Στους στόχους της υπάρχουσας θεραπείας πρέπει να προστεθούν η **σταθεροποίηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών με ΗΚΚ** και η **αντιμετώπιση των σοβαρών περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας Β**. Επιπλέον, παρόλο που το αντίκτυπο στην κλινική έκβαση της νόσου δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, η υποστροφή της ίνωσης και κίρρωσης μπορεί να θεωρηθεί ένας ακόμη στόχος της θεραπείας στους ασθενείς με εγκατεστημένη σοβαρή νόσο.

Οι βασικοί στόχοι της θεραπείας επιτυγχάνονται όταν επιτευχθούν τα παρακάτω καταληκτικά σημεία.

- **Μακροχρόνια καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού.**
- **Κάθαρση του ΗBeAg και η ορομετατροπή σε anti-HBe.** Αυτό αποτελεί ένα επιθυμητό καταληκτικό σημείο της θεραπείας, εφόσον βέβαια διατηρηθεί και μετά τη διακοπή αυτής. Το γεγονός ότι η επανεμφάνιση του ΗBeAg δεν είναι σπάνια μετά το τέλος της θεραπείας και η πιθανότητα ανάπτυξης ΗBeAg-αρνητικής ΧΗΒ κάνουν αυτό το στόχο λιγότερο αξιόπιστο.

- **Επάνοδος των επιπέδων της ALT εντός φυσιολογικών ορίων (<40 IU/L).** Συνήθως ακολουθεί τα πολύ χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα του HBV DNA και συνοδεύεται με μείωση της νεκροφλεγμονώδους εξεργασίας στο ήπαρ. Εάν οι τρανσαμινάσες παραμένουν παθολογικές μετά την ιολογική ανταπόκριση, τότε ο κλινικός οφείλει να διερευνήσει τον ασθενή για άλλα αίτια χρόνιας ηπατοπάθειας και κυρίως για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.
- **Κάθαρση του HBsAg.** Είναι το ιδανικό καταληκτικό σημείο και ορίζεται ως «λειτουργική θεραπεία», γιατί πρώτον η επανεμφάνισή του είναι εξαιρετικά σπάνια και δεύτερον συνοδεύεται με σημαντική μείωση των επιπλοκών και αύξηση της επιβίωσης και τρίτον καθορίζει την ασφαλή διακοπή της θεραπείας. Το εάν υπερτερεί της παρατεταμένης ιολογικής και βιοχημικής ύφεσης υπό μακροχρόνια αντιική θεραπεία όσον αφορά τη μείωση των επιπλοκών και του ΗΚΚ είναι προς το παρόν άγνωστο. Με την υπάρχουσα θεραπεία το ποσοστό επίτευξης κάθαρσης του HBsAg είναι χαμηλό.

Οι βασικές ενδείξεις θεραπείας δεν διαφέρουν μεταξύ HBeAg-θετικών και HBeAg-αρνητικών ασθενών (Πίνακας 2). Η απόφαση για θεραπευτική αγωγή εξαρτάται από τα επίπεδα του HBV DNA, των τρανσαμινασών και τη σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης.

- Όλοι οι HBeAg-θετικοί και HBeAg-αρνητικοί ασθενείς με επίπεδα HBV DNA ορού >2.000 IU/mL, επίπεδα ALT >40 IU/L 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) πρέπει να λάβουν αντιική θεραπεία.
- Θεραπεία μπορεί να δοθεί ακόμα και με φυσιολογικές τιμές ALT, εφόσον πληρούνται τα άλλα δύο κριτήρια.
- Ασθενείς με επίπεδα HBV DNA ορού >20.000 IU/mL και επίπεδα ALT >2 xA.Φ.T (>80 IU/L) μπορούν να ξεκινήσουν θεραπεία χωρίς εξέταση των ιστολογικών βλαβών ήπατος.
- Ασθενείς με αντιρροπούμενη ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία εφόσον έχουν απλώς ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού.
- Αντιική θεραπεία μπορούν να λάβουν οι HBeAg-θετικοί ασθενείς με επίμονα φυσιολογική ALT, ανεξαρτήτως ιστολογικής βλάβης, εάν έχουν ηλικία >30 ετών.

- Ένδειξη για θεραπεία έχουν επίσης οι HBeAg-θετικοί ή HBeAg-αρνητικοί ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ ή κίρρωσης ή εξωηπατικές εκδηλώσεις.

Η εφαρμογή των μη επεμβατικών μεθόδων εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης αποτελεί αξιόπιστη εναλλακτική πρακτική για τους ασθενείς που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε βιοψία ήπατος. Από τις μη επεμβατικές μεθόδους στην Ελλάδα πρακτικά εφαρμόζεται κυρίως η εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης με βάση την ελαστογραφία. Για τη διάκριση ασθενών με σοβαρή ίνωση ή κίρρωση πρέπει να ληφθούν υπόψη τα επίπεδα της ALT. Ειδικότερα, μετά από αξιόπιστη ελαστογραφία ήπατος, διάγνωση σοβαρής ίνωσης ή κίρρωσης τίθεται σε τιμές ηπατικής ακαμψίας >9 kPa σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές ALT και σε τιμές ηπατικής ακαμψίας >12 kPa για ασθενείς με αυξημένες τιμές ALT αλλά <5xΑ.Φ.Τ. Η ελαστογραφία δεν μπορεί να διακρίνει αξιόπιστα την ήπια από τη μέτρια ίνωση. Έτσι, για τους ασθενείς με οριακές τιμές HBV DNA και/η ήπιες αυξήσεις ALT η απόφαση για έναρξη θεραπείας θα πρέπει να στηρίζεται στη βιοψία ήπατος.

6. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΧΩΡΙΣ ΕΝΔΕΙΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η παρακολούθηση των ασθενών που δεν πληρούν τα κριτήρια για έναρξη θεραπείας στηρίζεται στα επίπεδα ALT και HBV DNA και την εκτίμηση της ηπατικής βλάβης με βάση την ηπατική ακαμψία από ελαστογραφία (Πίνακας 2).

Έτσι σε HBeAg-θετικούς ασθενείς προτείνεται έλεγχος ALT ανά 3μηνο, HBV DNA ανά 6-12 μήνες και ελαστογραφία κάθε 12 μήνες.

Για τους ασθενείς με HBeAg-αρνητική HBV λοίμωξη και HBV DNA <2000 IU/mL προτείνεται ALT κάθε 6-12 μήνες και HBV DNA και ελαστογραφία κάθε 2-3 έτη. Ο ποσοτικός υπολογισμός του HBsAg στην υποομάδα αυτή μπορεί να καθορίσει τη συχνότητα της παρακολούθησης. Έτσι, ασθενείς με HBsAg <1000 IU/mL μπορεί να ελέγχουν την ALT ανά 12 μήνες και τα επίπεδα HBV DNA και την ηπατική ακαμψία ανά 3ετία, ενώ εκείνοι με HBsAg \geq 1000 IU/mL πρέπει να ελέγχουν ALT ανά 6μηνο και HBV DNA και ηπατική ακαμψία ανά 2ετία.

Οι ασθενείς με HBeAg-αρνητική HBV λοίμωξη και HBV DNA \geq 2000 IU/mL χρειάζονται στενότερη παρακολούθηση με ανά 3μηνο έλεγχο της ALT το πρώτο έτος και ανά 6μηνο στη συνέχεια και ετήσιο έλεγχο HBV DNA και ηπατικής ακαμψίας για \geq 3 έτη. Οι ασθενείς ακολούθως θα ενταχθούν στο πρόγραμμα παρακολούθησης των

υπόλοιπων ασθενών με HBeAg-αρνητική χρόνια HBV λοίμωξη, εφόσον βέβαια δεν προκύψουν κατά την παρακολούθηση ενδείξεις έναρξης θεραπείας.

Πίνακας 2. Συνήθεις υποομάδες ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη και συστάσεις παρακολούθησης – ενδείξεις θεραπευτικής παρέμβασης.

HBeAg	HBV DNA		Ιστολογική	
	(IU/mL)	ALT	εκτίμηση	Συστάσεις
+	Συνήθως >20.000	<A.Φ.Τ.	Όχι	ALT κάθε 3, HBV DNA κάθε 6-12, ελαστογραφία κάθε 12 μήνες - Θεραπεία εάν ηλικία >30 ετών
+	Συνήθως >20.000	1-2x A.Φ.Τ.	Ναι	Θεραπεία σε τουλάχιστον μέτριες ιστολογικές βλάβες¶
+	>20.000	>2x A.Φ.Τ.	Όχι	Θεραπεία απαραίτητη
-	<2.000	<A.Φ.Τ.	Όχι	ALT κάθε 6-12 μήνες, HBV DNA και ελαστογραφία κάθε 2-3 έτη [#]
-	2.000- 20.000	<A.Φ.Τ.	Όχι	ALT ανά 3μηνο το 1 ^ο έτος & ανά 6μηνο στη συνέχεια, HBV DNA και ελαστογραφία ανά έτος x3 έτη
-	2.000- 20.000	1-2x A.Φ.Τ.	Ναι	Θεραπεία σε τουλάχιστον μέτριες ιστολογικές βλάβες¶
-	>20.000	>2x A.Φ.Τ.	Όχι	Θεραπεία απαραίτητη
+/-	>2.000	<A.Φ.Τ.	Ναι	Θεραπεία σε τουλάχιστον μέτριες ιστολογικές βλάβες¶
Κίρρωση*	+	Οποιαδή- ποτε	Όχι	Θεραπεία

¶Σκορ ενεργότητας ≥ 6 κατά Ishak ή ≥ 2 κατά Metavir, σκορ ίνωσης ≥ 3 κατά Ishak ή ≥ 2 κατά Metavir, ηπατική ακαμψίας > 9 kPa σε φυσιολογική ALT ή > 12 kPa σε αυξημένη ALT αλλά $< 5x$ A.Φ.Τ.

[#]ALT ανά 12 μήνες και HBV DNA και ελαστογραφία ανά 3ετία εάν HBsAg < 1000 IU/mL - ALT ανά 6 μήνες και HBV DNA και ελαστογραφία ανά 2ετία εάν HBsAg ≥ 1000 IU/mL.

*Παρόμοιες συστάσεις για ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ ή κίρρωσης ή με εξωηπατικές εκδηλώσεις.

7. ΕΙΔΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Εγκεκριμένες μορφές θεραπείας στην Ευρώπη για ενήλικες ασθενείς με ΧΗΒ είναι η ιντερφερόνη-άλφα (IFN α ,), η πεγκυλιωμένη IFN α -2a (Peg-IFN α -2a), η λαμβουντίνη (LAM), η διπιβαλική αντεφοβίρη (ADV), η εντεκαβίρη (ETV), η τελμπιβουδίνη (TBV), η δισοπροξεική φουμαρική τενοφοβίρη (TDF) και η αλαφεναμίδική φουμαρική τενοφοβίρη (TAF). Το TAF αναμένεται να κυκλοφορήσει στην ελληνική αγορά χωρίς ειδικές διαδικασίες εντός του 2018. Τα φάρμακα αυτά διακρίνονται σε 2 κύριες κατηγορίες: **α) αμιγώς αντικά φάρμακα ή νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα** (LAM, ADV, ETV, TBV, TDF, TAF) και **β) IFN α (κλασική και πεγκυλιωμένη)**, που έχει ανοσοτροποποιητικές και αντιικές ιδιότητες. Τα αμιγώς αντικά μπορούν να διακριθούν σε ομάδα με χαμηλό ουδό για ανάπτυξη αντοχής (LAM, ADV, TBV) και σε ομάδα υψηλού γενετικού φραγμού (TDF, ETV, TAF). Σήμερα, **πρώτης επιλογής θεραπεία με αντικό είναι η μονοθεραπεία με ETV, TDF ή TAF**, λόγω του υψηλού γενετικού φραγμού τους, ενώ δεν συστήνεται η θεραπεία με LAM, ADV ή TBV.

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, TDF 245 mg και TAF 25 mg. Η δοσολογία των αντικών φαρμάκων, εκτός του TAF, πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min). Δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσης του TAF για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 ml/min ή για ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Οι συνιστώμενες δόσεις του κάθε αντικού σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min περιγράφονται στον Πίνακα 2. Η διάρκεια θεραπείας με τα αντικά είναι πάντοτε ≥ 24 μήνες και ποικίλλει ανάλογα με τον ασθενή (βλέπε σχόλια στη συνέχεια). Από τις IFN α , χρησιμοποιείται μόνο η Peg-IFN α -2a, η οποία χορηγείται ως μία υποδόρια ένεση των 180 μ g την εβδομάδα για 48 εβδομάδες σε HBeAg-θετική και HBeAg-αρνητική ΧΗΒ (αντί για 3-7 ενέσεις την εβδομάδα με την κλασική IFN α).

Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας με τα από του στόματος χορηγούμενα αντικά φάρμακα είναι τα πολύ υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης υπό θεραπεία και η πολύ καλή

ανοχή και ασφάλεια. Επιπλέον τα από του στόματος αντικα αποτελούν τη μοναδική θεραπευτική επιλογή για πολλές ομάδες ασθενών όπως κίρρωτικοί με ρήξη αντιρρόπησης, μεταμοσχευμένοι, με σοβαρές εξωηπατικές εκδηλώσεις και τέλος με σοβαρή οξεία ηπατίτιδα ή αναζωπύρωση της νόσου. Τα αντικα αποτελούν τη θεραπεία που χρησιμοποιείται από την πλειονότητα των ασθενών με HBV λοίμωξη.

Πίνακας 2. Συνιστώμενες δόσεις αντικακών 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 DF[¶]
≥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
cl. creat.	Τενοφοβίρη AF[†]		
	≥15 ή αιμοκάθαρση*		25 mg/24h
	<15, όχι αιμοκάθαρση		?

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

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

[†]DF: δισοπροξεική φουμαρική (τενοφοβίρη), [‡]AF: αλαφεναμιδική φουμαρική (τενοφοβίρη).

Σε ασθενείς που δεν έχουν αντένδειξη για Peg-IFNα (περιγράφονται στη συνέχεια), η επιλογή χορήγησης Peg-IFNα ή αντικού βασίζεται σε πολλούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης και της επιθυμίας του ασθενούς, ο οποίος αρχικά θα πρέπει να ενημερώνεται για τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των δύο κατηγοριών φαρμάκων. Τα κύρια πλεονεκτήματα της θεραπείας με Peg-IFNα είναι η μικρότερη και συγκεκριμένη διάρκεια θεραπείας, το υψηλότερο ποσοστό μακροχρόνιας ύφεσης μετά τη διακοπή της θεραπείας σε σύγκριση με τα αμιγώς αντικά και η μη δημιουργία ανθεκτικών HBV στελεχών, ενώ μειονεκτήματά της είναι η όχι υψηλή πιθανότητα μακροχρόνιας ανταπόκρισης και ο σημαντικός αριθμός ανεπιθύμητων ενεργειών με αποτέλεσμα την κακή ποιότητα ζωής και την ανάγκη για συχνή κλινικο-εργαστηριακή παρακολούθηση των ασθενών. Γι' αυτό, Peg-IFNα συνήθως λαμβάνουν νεότεροι ασθενείς με ήπια ή μέτρια ΧΗΒ, που επιθυμούν να αποφύγουν τη μακροχρόνια θεραπεία με ένα αντικό. Οι συχνότερες 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, μη ελεγχόμενο (ή ατελώς ελεγχόμενο) σακχαρώδη διαβήτη, όπου κατά κανόνα η χορήγηση Peg-IFNα αντενδείκνυται. Η χορήγηση Peg-IFNα αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση γιατί μπορεί να οδηγήσει σε εξάρσεις ηπατίτιδας και περαιτέρω επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας.

Συνδυασμοί Peg-IFNα και αντικού ή δύο αντικών δεν προτείνονται, αφού οι κλινικές δοκιμές δεν ανέδειξαν σημαντικό πλεονέκτημα της συγχορήγησης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

8. ΟΡΙΣΜΟΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ανταπόκριση στη θεραπεία διακρίνεται σε ιολογική, ορολογική, βιοχημική και ιστολογική. Η εκτίμηση της ανταπόκρισης γίνεται κατά τη διάρκεια, στο τέλος και μετά το τέλος της θεραπείας. Η ιολογική ανταπόκριση διαφοροποιείται και εξαρτάται από το χρόνο και το είδος της θεραπείας. Οι ορισμοί της ανταπόκρισης φαίνονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Ορισμοί ανταπόκρισης στη θεραπεία χρόνιας ηπατίτιδας Β (XHB).

<u>Υπό αντικα</u>	
- Ιολογική ανταπόκριση	Μη ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού με ευαίσθητη PCR (εκτιμάται συνήθως κάθε 6-12 μήνες).
- Πρωτογενής μη ανταπόκριση	Μη ελάττωση HBV DNA $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL στους πρώτους 3 μήνες
- Μερική ανταπόκριση	Ελάττωση HBV DNA $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL στους πρώτους 3 μήνες, αλλά ανιχνεύσιμο HBV DNA στους 6-12 μήνες
- 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.

<u>Υπό Peg-IFNα-2a</u>	
- Ιολογική ανταπόκριση	HBV DNA < 2.000 IU/mL (στοιους 6 μήνες, στο τέλος και στοιους 6 και 12 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας)
Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση μετά θεραπεία	Διατήρηση HBV DNA μη ανιχνεύσιμου ή < 2.000 IU/mL για ≥ 12 μήνες μετά τη διακοπή οποιασδήποτε θεραπείας σε συνδυασμό με αρνητικό HBeAg και θετικό anti-HBe σε ασθενείς με HBeAg-θετική XHB.
Ορολογική ανταπόκριση	Απώλεια HBeAg και ανάπτυξη anti-HBe (μόνο για ασθενείς με HBeAg-θετική XHB).
Πλήρης ορολογική ανταπόκριση	Απώλεια HBsAg και ανάπτυξη anti-HBs.

Βιοχημική ανταπόκριση	Επίτευξη φυσιολογικής ALT.
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 θεραπεία (≥ 2 μετρήσεις ανά μήνα) σε βιοχημική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας.
Ιστολογική ανταπόκριση	Ελάττωση νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας κατά ≥ 2 βαθμούς κλίμακας Knodell ή Ishak χωρίς επιδείνωση ίνωσης (σύγκριση με προ θεραπείας ιστολογικές αλλοιώσεις).

9. ΝΟΥΚΛΕΟΣ(Τ)ΙΔΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ (ΝΑ)

9.1. Αποτελεσματικότητα σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των ΝΑ έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ και έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες καθημερινής κλινικής πράξης.

9.1.1. ΗΒεΑg-θετική χρόνια ηπατίτιδα Β

Η πιθανότητα ΗΒεΑg ορομετροπής, που συνήθως συνοδεύεται από ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση, είναι 16-18% με 1 έτος LAM, 12%-18% με 1 έτος ADV, 21% με 1 έτος ETV, 22% με 1 έτος TBV, 21% με 1 έτος TDF και 10% με 1 έτος TAF. Οι παραπάνω πιθανότητες ανταπόκρισης προέρχονται από διαφορετικές μελέτες και γι' αυτό δεν μπορεί να συγκριθούν ευθέως. Αν και η πιθανότητα ΗΒεΑg ορομετατροπής δεν διαφέρει ανάμεσα στα ΝΑs, η πιθανότητα επίτευξης μη ανιχνεύσιμου HBV DNA ορού διαφέρει. Ειδικότερα, μη ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού (<60-80 IU/mL) παρατηρείται σε 36-44%, 13-21%, 67%, 60%, 76%, 64% των ασθενών με ΗΒεΑg-θετική ΧΗΒ που λαμβάνουν 1 έτος θεραπεία με LAM, ADV, ETV, TBV, TDF και TAF αντίστοιχα.

Ανεξαρτήτως του είδους της θεραπείας, η πιθανότητα ανταπόκρισης των ασθενών με ΗΒεΑg-θετική ΧΗΒ σχετίζεται με υψηλά επίπεδα της ALT (>2-5xΑ.Φ.Τ.), χαμηλά επίπεδα HBV DNA ορού (<2x10⁸ IU/mL) και αυξημένη ιστολογική δραστηριότητα σε βιοψία ήπατος.

Η παράταση θεραπείας με ΝΑs, που είναι ασφαλή και καλώς ανεκτά, αυξάνει τη συχνότητα ΗΒεΑg ορομετατροπής. Ασθενείς που λαμβάνουν 5 έτη θεραπείας με ETV εμφανίζουν 99% αθροιστική πιθανότητα ιολογικής ανταπόκρισης και 53% αθροιστική πιθανότητα απώλειας ΗΒεΑg. Αντίστοιχα, ασθενείς που λαμβάνουν 5 έτη θεραπείας με TDF έχουν 97% αθροιστική πιθανότητα ιολογικής ανταποκρισης, 49% αθροιστική πιθανότητα απώλειας ΗΒεΑg και 40% ορομετατροπής. Η διατήρηση της ΗΒεΑg ορομετατροπής είναι ιδιαίτερα σημαντική. Σε ασθενείς που επιτυγχάνουν ορομετατροπή του ΗΒεΑg κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντικά, συστήνεται η παράταση της χορήγησης του φαρμάκου για 6-12 μήνες μετά την επίτευξη της ορομετατροπής με στόχο τη σταθεροποίηση της ανταπόκρισης. Δεδομένα, ωστόσο, υποστηρίζουν ότι η πιθανότητα διατήρησης της ΗΒεΑg ορομετατροπής είναι ίσως μικρότερη μετά από διακοπή των ΝΑs σε σχέση με αυτήν που παρατηρείται μετά από διακοπή της Peg-IFNα.

Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν ΗΒεΑg ορομετατροπή έχουν πιθανότητα ακόμη και για απώλεια του ΗΒsAg. Η αθροιστική πιθανότητα απώλειας του ΗΒsAg μπορεί

να φθάνει σε 10% των ασθενών με αρχικά HBeAg-θετική ΧΗΒ μετά από 5-8 έτη θεραπείας με ένα από τα νεότερα NAs.

9.1.2. HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β

Όλα τα NAs επιτυγχάνουν ικανοποιητικές αρχικές ανταποκρίσεις σε HBeAg-αρνητική ΧΗΒ. Ειδικότερα, μη ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού (<60-80 IU/mL) παρατηρείται σε 72-73%, 51-63%, 90%, 88%, 93% και 94% των ασθενών με HBeAg-αρνητική ΧΗΒ που λαμβάνουν 1 έτος θεραπεία με LAM, ADV, ETV, TBV, TDF και TAF αντίστοιχα. Οι ανταποκρίσεις, όμως, διατηρούνται σε <5% των ασθενών, εφόσον τα φάρμακα αυτά διακοπούν μετά το πρώτο έτος. Γι' αυτό, τα αμιγώς αντικαταστάσιμα φάρμακα χορηγούνται μόνο ως μακροχρόνιες θεραπείες σε HBeAg-αρνητική ΧΗΒ. Η παράταση της διάρκειας θεραπείας με ETV σε 5 έτη επιτυγχάνει ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση σε 98% και 95% των ασθενών αντίστοιχα, ενώ η πιθανότητα αντοχής στην ETV είναι <1%. Αντίστοιχα, η χορήγηση TDF για 8 έτη οδηγεί σε ιολογική ανταπόκριση 99% των ασθενών, χωρίς ανάπτυξη αντοχής, ενώ ποσοστό 88% των ασθενών εμφανίζει βιοχημική ύφεση. Ιολογικά και βιοχημικά δεδομένα από την παράταση της θεραπείας με TAF υπάρχουν για 2 έτη και αυτά δεν διαφέρουν από τα αντίστοιχα δεδομένα χορήγησης TDF στις κλινικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί.

Η πιθανότητα απώλειας του HBsAg με τα NAs στη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας είναι μηδενική, ενώ ελάχιστοι ασθενείς επιτυγχάνουν αυτό το στόχο (~1%) μετά από χορήγηση ETV ή TDF για 5-8 έτη.

9.2. Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με αποτυχία σε NA

9.2.1. Μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία χωρίς ανάπτυξη ιικής αντοχής

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για επαναθεραπεία ασθενών χωρίς μακροχρόνια ανταπόκριση σε προηγούμενη αντικαταστάσιμη θεραπεία χωρίς ανάπτυξη ιικής αντοχής. Τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ικανοποιητική ανταπόκριση. Σε περίπτωση υποτροπής μετά διακοπή σχήματος αντικαταστάσιμης θεραπείας, οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπισθούν ως πρωτοθεραπευόμενοι.

Πρωτογενής μη ανταπόκριση είναι εξαιρετικά σπάνια σε θεραπεία με όλα τα NA 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 ή TAF.

Μερική ιολογική ανταπόκριση είναι πιθανό να παρατηρηθεί με όλα τα NA. Σε όλες τις περιπτώσεις είναι απαραίτητος ο έλεγχος της συμμόρφωσης του ασθενούς. Στη συνέχεια, 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 αντιικό με υψηλό γενετικό φραγμό, όπως ETV ή TDF ή TAF, 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 NA με χαμηλό γενετικό φραγμό προτείνεται η αλλαγή σε ισχυρότερο αντιικό (ETV ή TDF) κατά προτίμηση χωρίς διασταυρούμενη αντοχή (περιγράφονται στη συνέχεια).

Ιολογική διαφυγή σε ασθενείς με συμμόρφωση στη θεραπεία συμβαίνει κυρίως λόγω ανάπτυξης ιολογικής αντοχής. Η τροποποίηση της θεραπείας πρέπει να γίνεται άμεσα μετά την επιβεβαίωση της διαφυγής, ώστε να αποφευχθεί περαιτέρω επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας του ασθενούς.

9.2.2. Ασθενείς με ιική αντοχή (Πίνακας 4)

Οι ασθενείς με αντοχή στη LAM αποτελούσαν τη μεγαλύτερη ομάδα ασθενών με ιική αντοχή λόγω της μακροχρόνιας χρήσης της LAM και του κακού προφίλ αντοχής της, αλλά ο πληθυσμός αυτός των ασθενών μειώθηκε δραστικά τα τελευταία έτη. Η μονοθεραπεία με TDF ή εναλλακτικά με TAF αποτελεί σήμερα τη θεραπεία επιλογής για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. 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 ή TAF, 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 ή TAF 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 ή TAF, φαίνεται να είναι η

πιο συνετή επιλογή. Δεν έχει υπάρξει μέχρι σήμερα περιγραφή ιικής αντοχής στην TDF ή TAF. Συνεπώς, σε περίπτωση πιθανής ιικής αντοχής σε TDF ή TAF 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 ιικής αντοχής σε ETV ή TDF, θα πρέπει πάντοτε να ελέγχεται προσεκτικά η συμμόρφωση στη θεραπεία των ασθενών με ιολογικές διαφυγές υπό τα φάρμακα αυτά.

Σε ασθενείς με πολλαπλή αντοχή συνιστάται γονοτυπική ανάλυση. Ο συνδυασμός TDF και ETV έχει δοκιμασθεί σε κλινικές μελέτες και αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή ως θεραπεία διάσωσης.

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

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

*Περιορισμένα δεδομένα in vivo.

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

9.3. Ασφάλεια αντικών

Η μακροχρόνια χορήγηση NA θεωρείται γενικά ασφαλής, ακόμη και σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Ωστόσο, μικρά ποσοστά νεφρικής δυσλειτουργίας έχουν αναφερθεί με όλα τα NAs, εκτός από τη TBV που φαίνεται να μην επηρεάζει και ίσως να βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία. Οι παρενέργειες από τη νεφρική

λειτουργία είναι σχετικά συχνότερες σε ασθενείς που λαμβάνουν ADV και ίσως TDF. Στις εγκριτικές μελέτες της ADV διαπιστώθηκε αύξηση της κρεατινίνης >0.5 mg/L σε ποσοστό 3%-4% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο για 5 έτη και ανάλογη αύξηση σε 1% των ασθενών υπό TDF για ανάλογο χρονικό διάστημα. Επιπρόσθετα, υπάρχουν αναφορές, για συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως νεφροτοξικότητα, που μπορεί να σχετίζεται με σύνδρομο Fanconi, και μειωμένη οστική πυκνότητα (bone mineral density, BMD) για ασθενείς που λαμβάνουν νουκλεοτιδικά ανάλογα (ADV, TDF), καθώς και γαλακτική οξέωση για ασθενείς υπό ETV. Έχουν επίσης περιγραφεί περιπτώσεις συνδρόμου Fanconi σε ασθενείς υπό TDF που αντιμετωπίστηκαν με αλλαγή της αγωγής σε ETV. Σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ευαίσθητοι δείκτες σωληναριακής και σπειραματικής νεφρικής λειτουργίας καθώς και οστικής πυκνότητας έδειξαν χρόνια σωληναριακή βλάβη με πτώση της eGFR και της οστικής πυκνότητας σε ασθενείς υπό TDF. Τέλος, σχετικά με τη γαλακτική οξέωση και τη χορήγηση ETV, υπάρχουν πολύ λίγες αναφορές μετά την αρχική δημοσίευση των Lange et al. Ωστόσο, ασθενείς με μη αντιροπούμενη κίρρωση που λαμβάνουν ETV συνιστάται να παρακολουθούνται για σημεία αυτής της εκδήλωσης

Στις δύο εγκριτικές μελέτες του TAF, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή του TAF έναντι του TDF στις μεταβολές δεικτών που σχετίζονται με τη νεφρική (σωληναριακή και σπειραματική) και οστική λειτουργία στις 48 και 96 εβδομάδες θεραπείας ασθενών με HBeAg-θετική και HBeAg-αρνητική ΧΗΒ. Επιπλέον μακροχρόνια δεδομένα υπεροχής του TAF έναντι του TDF υπάρχουν σε ασθενείς με HIV λοίμωξη με εγκατεστημένη νεφρική ή οστική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερα υπόψιν κατά την επιλογή θεραπείας σε ασθενείς κυρίως μεγαλύτερης ηλικίας με ΧΗΒ και επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία ή χαμηλή GFR, καθώς και με οστεοπενία ή οστεοπόρωση. Σε αυτές τις υποομάδες ασθενών η χορήγηση ETV ή TAF αποτελούν ενδεδειγμένες επιλογές, ανάλογα και με το ιστορικό προηγούμενης χορήγησης LAM.

9.4. Παρακολούθηση κατά τη θεραπεία με αντικά

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με NAs θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο με

- ALT/AST ανά 3 μήνες

- HBeAg/anti-HBe ανά 6 μήνες (εφόσον είναι αρχικά HBeAg-θετικοί)
- HBV DNA ορού με ευαίσθητη ποσοτική μέθοδο αρχικά στους 3 και 6 μήνες θεραπείας και ανά 6 μήνες στη συνέχεια. Σε θεραπεία με ETV, TDF ή TAF, η συχνότητα εκτίμησης του HBV DNA μπορεί να μειώνεται (ανά 12 μήνες μετά το πρώτο έτος), εφόσον βεβαιωθούν η ιολογική ανταπόκριση (μη ανιχνεύσιμο HBV DNA) και η συμμόρφωση του ασθενούς.
- HBsAg κάθε 12 μήνες, εφόσον έχει επιτευχθεί μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (και anti-HBe ορομετατροπή στους HBeAg-θετικούς ασθενείς).
- Κρεατινίνη και εκτίμηση κάθαρσης κρεατινίνης, εφόσον λαμβάνουν ADV ή TDF ή έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για νεφρική βλάβη (περιγράφονται παρακάτω). Ο έλεγχος αυτός προτείνεται να γίνεται κάθε 3 μήνες στη διάρκεια του πρώτου έτους και κάθε 6 μήνες στη συνέχεια. Στενότερη παρακολούθηση απαιτείται σε ασθενείς που εμφανίζουν κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min.
- Φωσφόρο ορού, εφόσον λαμβάνουν ADV ή TDF. Ο έλεγχος φωσφόρου ορού προτείνεται να γίνεται στα ίδια χρονικά σημεία με τον έλεγχο κρεατινίνης. Στενότερη παρακολούθηση απαιτείται σε ασθενείς που εμφανίζουν φωσφόρο ορού <2 mg/dl.
- Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας ανά 6μηνο για επιτήρηση ΗΚΚ, εφόσον έχουν κίρρωση ή μέτριο-υψηλό PAGE-B σκορ.

Ο έλεγχος HBV DNA ορού πρέπει να γίνεται στενότερος σε περίπτωση ανιχνεύσιμου HBV DNA ορού ή αύξησης των ALT/AST. Η έγκαιρη διάγνωση της μη ανταπόκρισης και κυρίως της ιολογικής διαφυγής αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για την αποτελεσματική μακροχρόνια αντιμετώπιση των ασθενών.

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 που επηρεάζει τις συστάσεις παρακολούθησής τους (βλέπε παραπάνω). 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.

Η επίτευξη ιολογικής και βιοχημικής ανταπόκρισης έχει βρεθεί ότι επιβραδύνει την εξέλιξη της ηπατικής νόσου, συχνά επιτυγχάνει αναστροφή εγκατεστημένης κίρρωσης, ελαττώνει τις μείζονες επιπλοκές, μειώνει της ανάγκη για μεταμόσχευση ήπατος και βελτιώνει την επιβίωση. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ, όμως, ελαττώνεται αλλά δεν εξαφανίζεται για τους ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με ΝΑ. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα ο κίνδυνος εμφάνισης ΗΚΚ μειώνεται περαιτέρω μετά από 5 έτη χορήγησης ETV ή TDF, κυρίως σε ασθενείς με κίρρωση κατά την έναρξη θεραπείας. Για την αναγνώριση των ασθενών υπό θεραπεία με ΝΑ που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ έχουν προταθεί διάφορα σκορ κινδύνου σε Ασιάτες αλλά και σε Καυκάσιους ασθενείς. Το προτεινόμενο PAGE-B σκορ είναι το μόνο που έχει ικανοποιητική προβλεψιμότητα σε Καυκάσιους ασθενείς. Η χρησιμότητα τού σκορ είναι ότι διακρίνει τους ασθενείς σε εκείνους με χαμηλό, μέτριο και υψηλό κίνδυνο για ΗΚΚ. Ασθενείς χαμηλού κινδύνου για ΗΚΚ φαίνεται ότι δεν χρειάζονται επιτήρηση, αφού η πιθανότητα ΗΚΚ είναι σχεδόν μηδενική.

9.5. Διακοπή θεραπείας με αντικά

- Τα ΝAs διακόπτονται με ασφάλεια σε ασθενείς με απώλεια HBsAg, ανεξάρτητα από την ανίχνευση anti-HBs, ίσως μετά από 6-12 μήνες θεραπεία σταθεροποίησης της ανταπόκρισης.
- Τα ΝAs μπορεί να διακοπούν σε ασθενείς με αρχικά HBeAg-θετική ΧΗΒ που επιτυγχάνουν HBeAg ορομετατροπή και μη ανιχνεύσιμο HBV DNA και αφού ακολουθήσει πρόσθετη θεραπεία 12 μηνών για σταθεροποίηση της ανταπόκρισης.
- Τα ΝAs ίσως διακοπούν σε ασθενείς με HBeAg-αρνητική ΧΗΒ χωρίς κίρρωση που έχουν διατηρήσει μη ανιχνεύσιμο HBV DNA υπό θεραπεία για ≥ 3 έτη και θα παραμείνουν σε στενή παρακολούθηση μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η HBeAg ορομετατροπή διατηρείται στην πλειοψηφία των ασθενών που διακόπτουν τα ΝAs και έχουν λάβει >6 μήνες θεραπεία σταθεροποίησης (92% και 88% μετά από 12 και 24 μήνες παρακολούθησης, αντίστοιχα). Σύμφωνα με δεδομένα

πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης, τα ποσοστά μακροχρόνιας (3 έτη μετά τη διακοπή θεραπείας) βιοχημικής και ιολογικής ύφεσης σε αυτούς τους ασθενείς είναι 76% και 52%, αντίστοιχα. Τα ποσοστά ιολογικής ύφεσης δεν διαφέρουν ανάλογα με τον ορισμό της ιολογικής ανταπόκρισης (HBV DNA <200, <2000, <20000 IU/mL) ή τη διάρκεια παραμονής σε ιολογική ύφεση υπό θεραπεία. 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 NA σε ασθενείς με HBeAg-αρνητική ΧΗΒ παραμένει αμφιλεγόμενη. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες κυρίως από την Ασία αλλά και την Ευρώπη και ειδικότερα την Ελλάδα έδειξαν ότι η διακοπή της θεραπείας είναι εφικτή και σε αυτούς ασθενείς που έχουν επιτύχει μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση υπό θεραπεία. Σύμφωνα με πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση τα ποσοστά διατήρησης της ιολογικής ύφεσης 3 έτη μετά τη διακοπή της θεραπείας σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι 30%, αλλά είναι σημαντικά υψηλότερα (50%) για τους ασθενείς εκείνους που παραμένουν σε ιολογική καταστολή για χρονικό διάστημα >24 μηνών υπό θεραπεία με NA. Η διακοπή της θεραπείας με NA δεν συνιστάται σε ασθενείς με κίρρωση, λόγω του κινδύνου άρσης της αντιρρόπησης στην οποία δυνατόν να οδηγήσουν εξάρσεις της νόσου λόγω της διακοπής της θεραπείας. Για διακοπή θεραπείας πρέπει να επιλέγονται μόνον ασθενείς στους οποίους θα εξασφαλίζεται στενή παρακολούθηση με μέτρηση των αμινιτρανσφερασών και του HBV DNA. Οι ενδείξεις επαναθεραπείας για τους ασθενείς με υποτροπή μετά τη διακοπή της θεραπείας πιθανότατα δεν διαφέρουν από αυτές της θεραπείας σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς

10. ΠΕΓΚΥΛΙΩΜΕΝΗ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ-ΑΛΦΑ (Peg-IFN α)

10.1. Αποτελεσματικότητα

Η θεραπεία με Peg-IFN α αποτελεί προσέγγιση για μη κίρρωτικούς ασθενείς η για εκείνους με κίρρωση που δεν έχουν ένδειξη πυλαίας υπέρτασης. Ο στόχος είναι η βιοχημική και ιολογική ύφεση μετά από την ολοκλήρωση 12 μηνών θεραπείας.

10.1.1. HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα Β

Σε ασθενείς με HBeAg-θετική ΧΗΒ που λαμβάνουν 12μηνη θεραπεία με Peg-IFN α , τα ποσοστά ανταπόκρισης 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας είναι 20-30% (23% επίτευξη συνδυασμού απώλειας HBeAg και HBV DNA <2000 IU/mL σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 3 μελετών). Δεδομένα συγκριτικών μελετών

φανερώνουν ότι η πιθανότητα ΗΒεΑg ορομετατροπής είναι υψηλότερη μετά 1 έτος θεραπείας με Peg-IFNα-2a απ'ότι με 1 έτος θεραπείας με ΝΑ. Η απώλεια του ΗΒεΑg διατηρείται σε 81% των ασθενών 3 έτη μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Απώλεια του ΗΒsΑg αναφέρεται σε 3-7% των ασθενών. Από τους ασθενείς με απώλεια ΗΒεΑg, 30% εμφανίζουν απώλεια ΗΒsΑg μετά από 3 έτη παρακολούθησης.

10.1.2. ΗΒεΑg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β

Η Peg-IFNα-2a μπορεί να επιτύχει μακροχρόνια (3 έτη μετά τη διακοπή της) βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση σε ποσοστό 31% και 28% των ασθενών με ΗΒεΑg-αρνητική ΧΗΒ. Η απώλεια ΗΒsΑg προοδευτικά αυξάνεται μετά τη διακοπή της θεραπείας στους ασθενείς με ΗΒεΑg-αρνητική ΧΗΒ και φθάνει σε ποσοστό 12% στα 5 έτη. Το ποσοστό κάθαρσης του ΗΒsΑg μεταξύ των ασθενών με μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση ανέρχεται στο 30-40%. Τέλος, η παράταση της διάρκειας θεραπείας με Peg-IFNα από 48 σε 72 ή 96 εβδομάδες πιθανώς αυξάνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας επιτυγχάνοντας υψηλότερα ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης και απώλειας ΗΒsΑg.

10.2. Ασφάλεια Peg-IFNα

Η χορήγηση θεραπείας με Peg-IFNα έχει συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με αποτέλεσμα την κακή ποιότητα ζωής και την ανάγκη για συχνή παρακολούθηση των ασθενών, αν και οι ασθενείς με ΧΗΒ ανέχονται καλύτερα την αγωγή σε σχέση με τους ασθενείς με ΗCV λοίμωξη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της Peg-IFNα έχουν περιγραφεί προηγουμένως (Κεφάλαιο 7).

10.3. Παρακολούθηση κατά και μετά τη θεραπεία με Peg-IFNα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Peg-IFNα-2a θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο

α) Κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- Γενική αίματος και ALT/AST στην έναρξη και ανά μήνα στη συνέχεια
- TSH στην έναρξη και ανά 3 μήνες στη συνέχεια
- ΗΒεΑg/anti-ΗΒε στην έναρξη, στους 6 και 12 μήνες (μόνο για ασθενείς με ΗΒεΑg- θετική ΧΗΒ)
- ΗΒV DNA ορού στην έναρξη, στους 3 (μόνο για ασθενείς με ΗΒεΑg-αρνητική ΧΗΒ), 6 και 12 μήνες

- Επίπεδα HBsAg ορού στην έναρξη και στους 3 μήνες
- β) Κατά το πρώτο έτος μετά τη διακοπή της θεραπείας
- ALT/AST ανά 3 μήνες
 - HBeAg/anti-HBe (μόνο για ασθενείς με HBeAg- θετική ΧΗΒ) στους 6 και 12 μήνες
 - HBV DNA ορού στους 6 και 12 μήνες
 - HBsAg στους 0 και 12 μήνες, εφόσον παραμένουν σε ιολογική ύφεση

Ασθενείς με ιολογική (HBV DNA <2000 IU/mL) και ορολογική (HBeAg σε anti-HBe για HBeAg-θετικούς) ανταπόκριση στους 12 μήνες μετά τη διακοπή της Peg-IFNα παρακολουθούνται ως χρόνιοι 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 ΧΗΒ.

Ασθενείς με κίρρωση προ θεραπείας ή γενικά με αυξημένο κίνδυνο για ΗΚΚ παραμένουν σε επιτήρηση για ΗΚΚ με υπερηχογράφημα άνω κοιλίας κάθε 6 μήνες ακόμη και εάν επιτύχουν μακροχρόνια ανταπόκριση μετά θεραπεία με Peg-IFNα.

10.4. Προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης - Κανόνες διακοπής σε θεραπεία με Peg-IFNα

Σε ασθενείς HBeAg-θετική ΧΗΒ, προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης πριν την έναρξη θεραπείας με Peg-IFNα είναι τα χαμηλά επίπεδα HBV DNA ορού, οι υψηλές τιμές ALT (2-5 xA.Φ.Τ.), ο γονότυπος HBV (Α και Β έναντι D και C) και η έντονη νεκροφλεγμονώδης δραστηριότητα στη βιοψία ήπατος.

Σε ασθενείς με HBeAg-αρνητική ΧΗΒ οι προ θεραπείας παράγοντες που πιθανώς σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με Peg-IFNα είναι υψηλές τιμές ALT, χαμηλά επίπεδα HBV DNA ορού, νεότερη ηλικία, γυναικείο φύλο και HBV γονότυπος (B και C έναντι D).

Ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Peg-IFNα είναι τα επίπεδα HBsAg, που καθορίζουν και τους προτεινόμενους κανόνες διακοπής αυτής της θεραπείας. Σε ασθενείς με HBeAg-

θετική ΧΗΒ, επίπεδα HBsAg <1500 IU/ml στις 12 εβδομάδες θεραπείας έχουν θετική προγνωστική αξία 50% για ορομετατροπή ΗΒεΑg.

Διακοπή της θεραπείας με Peg-IFNα στις 12 εβδομάδες σε ΗΒεΑg-θετική ΧΗΒ συστήνεται σε ασθενείς με γονότυπο Β και C που έχουν **επίπεδα HBsAg >20000 IU/ml** ή σε ασθενείς με γονότυπο Α και D που **δεν έχουν επιτύχει επίπεδα HBsAg χαμηλότερα από τα αρχικά**. Επιπρόσθετα, συνιστάται διακοπή θεραπείας σε ασθενείς ΗΒεΑg-θετική ΧΗΒ που έχουν επίπεδα HBsAg >20000 IU/ml στις 24 εβδομάδες ανεξαρτήτως ΗΒV γονοτύπου.

Διακοπή της θεραπείας με Peg-IFNα στις 12 εβδομάδες σε ΗΒεΑg-αρνητική ΧΗΒ συστήνεται σε ασθενείς (κυρίως με γονότυπο D) που δεν επιτυγχάνουν **επίπεδα HBsAg χαμηλότερα από τα αρχικά και ταυτόχρονα ούτε μείωση των επιπέδων HBV DNA ορού $\geq 2 \log_{10}$** σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα (PARK rule). Επιπλέον, σύμφωνα με την ελληνική πολυκεντρική μελέτη PERSEAS, συνιστάται διακοπή της θεραπείας στην εβδομάδα 24 για τους ασθενείς που θα συνεχίσουν τη θεραπεία μετά την εβδομάδα 12 και θα έχουν <10% πτώση των επιπέδων HBsAg στις 24 εβδομάδες.

11. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

11.1. Συνδυασμός δύο NAs

Η de novo θεραπεία συνδυασμού με δύο ισχυρά αντικά σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με ΧΗΒ έχει μελετηθεί σε ορισμένες μελέτες. Στις μελέτες αυτές διαπιστώθηκαν υψηλότερα ποσοστά μη ανιχνεύσιμου ΗΒV DNA ορού με το συνδυασμό δύο αντικών, κυρίως σε ασθενείς με ΗΒεΑg-θετική ΧΗΒ και υψηλά αρχικά επίπεδα ιικού φορτίου (HBV DNA >10⁸ IU/mL). Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά ΗΒεΑg ορομετατροπής ή βιοχημικής ύφεσης, αλλά ούτε στην κινητική του ΗΒV DNA με το συνδυασμό των NAs. Για το λόγο αυτό η στρατηγική συνδυασμού με δύο NA δεν συνιστάται.

Σε μακροχρόνια θεραπεία με NA, υπάρχει μια υποομάδα ασθενών στην οποία δεν επιτυγχάνεται πλήρης καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού. Ωστόσο η συνέχιση της θεραπείας με τον ίδιο παράγοντα οδηγεί σε περαιτέρω καταστολή του ιικού φορτίου και αποτελεί αποτελεσματική στρατηγική που δεν οδηγεί στην ανάπτυξη ιικής αντοχής. Επιπλέον, η στρατηγική αυτή φαίνεται να είναι ασφαλής, σε ασθενείς χωρίς κίρρωση, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα που να τη συσχετίζουν με εξέλιξη της νόσου και μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ,. Αντίθετα, σε ασθενείς

με κίρρωση ίσως να έχει όφελος η ενίσχυση της αντικής αγωγής με δεύτερο ισχυρό αντικό φάρμακο για την επίτευξη πλήρους ιολογικής καταστολής (αρνητικό HBV DNA), ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ, που είναι μεγαλύτερος σε κίρρωτικούς ασθενείς με υπολειπόμενη αιμία.

11.2. ΝΑ και Peg-IFNα

Ο συνδυασμός ΝΑ και Peg-IFNα έχει μελετηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με ΧΗΒ, σε παλαιότερες μελέτες με χρήση LAM ή ADV με αρνητικά αποτελέσματα. Σε πρόσφατη μελέτη, η χορήγηση συνδυασμού Peg-IFNα και TDF σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με ΧΗΒ για χρονικό διάστημα 48 εβδομάδων πέτυχε υψηλότερα ποσοστά απώλειας HBsAg στην εβδομάδα 72, αλλά τα ποσοστά ήταν σχετικά χαμηλά. Επιπλέον η χορήγηση αρχικής θεραπείας με ΝΑ (εντεκαβίρη), που ακολουθείται από προσθήκη Peg-IFNα σε ασθενείς με ΗBeAg-θετική ΧΗΒ δεν δείχνει να βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Ενας διαφορετικός προτεινόμενος συνδυασμός είναι η προσθήκη ή αλλαγή σε Peg-IFNα ασθενών με ΧΗΒ υπό μακροχρόνια θεραπεία με ΝΑ. Σε μελέτες από την Ασία ασθενών με ΗBeAg-θετική ΧΗΒ οι στρατηγικές αυτές επέφεραν βελτίωση της πτώσης των επιπέδων HBsAg, χωρίς όμως να οδηγήσουν σε στατιστικά σημαντική κάθαρση του HBsAg.

Σε ασθενείς με ΗBeAg-αρνητική ΧΗΒ έχει μελετηθεί μόνο η προσθήκη Peg-IFNα σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με ΝΑ, χωρίς όμως να οδηγήσει σε σημαντικό βαθμό κάθαρση του HBsAg. Δεδομένου ότι απώλεια HBsAg επιτυγχάνεται σε ένα ποσοστό ασθενών που απλώς διακόπτουν μία μακροχρόνια θεραπεία με ΝΑs, η αποτελεσματικότητα της προσθήκης ή αλλαγής σε Peg-IFNα σε ασθενείς υπό ΝΑs θα πρέπει να συγκριθεί και με την απλή διακοπή του ΝΑ.

12. ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ HBV ΛΟΙΜΩΞΗ

12. 1. Οξεία HBV λοίμωξη

Το 95% των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα Β αναρρώνει πλήρως και δεν χρειάζεται καμιά ειδική θεραπεία. Από του στόματος αντικά πρέπει να χορηγούνται μόνο σε ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα Β που εμφανίζουν δείκτες επαπειλούμενης ή εγκατασταθείσας ηπατικής ανεπάρκειας, όπως παράταση χρόνου προθρομβίνης (INR>1,5) ή παρατεταμένη μη βελτιούμενη πορεία στη βιοχημεία του ήπατος με ίκτερο ή σημεία κεραυνοβόλου ηπατίτιδας. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν τη

χρήση TDF, ETV ή και LAM. Το TAF θα μπορούσε επίσης να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή αλλά προς το παρόν δεν υπάρχουν δεδομένα. Σημαντικό είναι οι ασθενείς αυτοί να παρακολουθούνται στενά και από εξειδικευμένους ιατρούς, ενώ η καθυστερημένη έναρξη της αγωγής, όταν έχει εγκατασταθεί η ηπατική ανεπάρκεια, δε φάνηκε να μειώνει την ανάγκη για μεταμόσχευση ή το ποσοστό θνησιμότητας. Η χορήγηση αντικής αγωγής σε ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα Β δεν φαίνεται να επηρεάζει την πιθανότητα μετάπτωσης σε χρονιότητα. Σε περιπτώσεις δυσχέρειας στη διάκριση μεταξύ οξείας ηπατίτιδας Β και παρόξυνσης χρόνιας ηπατίτιδας Β συστήνεται άμεση έναρξη αντικής θεραπείας.

12.2. Μη αντιροπούμενη κίρρωση

Ο στόχος της θεραπείας ασθενών με μη αντιροπούμενη HBV κίρρωση είναι η κλινική βελτίωση και η αποφυγή της μεταμόσχευσης ήπατος. Οι μελέτες έδειξαν ότι η συνολική επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση ανέρχεται στο 80%, ενώ το 1/3 των υπό θεραπεία ασθενών δεν θα χρειασθεί μεταμόσχευση. Τα μόνα φάρμακα που μπορούν να χορηγηθούν στην ομάδα αυτή 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 αντιροπούμενη HBV κίρρωση) ή η TDF, αφού ο κίνδυνος επιδείνωσης της κλινικής κατάστασης των ασθενών αυτών για ανάπτυξη ιολογικής-βιοχημικής διαφυγής είναι ιδιαίτερα υψηλός. Το TAF επίσης θα μπορούσε να αποτελέσει υποσχόμενη θεραπεία στην κατηγορία αυτή λόγω του εξαιρετικού προφίλ ασφάλειας στη νεφρική λειτουργία, αν και λείπουν ακόμη οι κλινικές μελέτες με το TAF στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Όλοι οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και HBV θα λάβουν αντικά εφ' όρου ζωής πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να επιτηρούνται για ΗΚΚ, αφού ο κίνδυνος παραμένει παρά την επίτευξη κλινικής βελτίωσης και ιολογικής – βιοχημικής ανταπόκρισης.

12.3. Μεταμόσχευση ήπατος

Όλοι οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση ήπατος ασθενείς με HBV πρέπει να λάβουν αντική αγωγή με βασικό στόχο να έχουν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού τη στιγμή της μεταμόσχευσης. Μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, ο συνδυασμός ειδικής HBV ανοσοσφαιρίνης (HBIG) και ενός αντικού προφυλάσσει όλους σχεδόν (95%) τους ασθενείς από την επαναμόλυνση του μόσχευματος. Ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής της λοίμωξης στο μόσχευμα, όπως εκείνοι με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA

ή με HBeAg αρνητικό κατά τη μεταμόσχευση, χωρίς ενδείξεις ΗΚΚ και με απουσία HDV συλλοίμωξης μπορούν να διακόψουν την HBIG ίσως και εντός των πρώτων 6-12 μηνών μετά τη μεταμόσχευση και να παραμείνουν σε μονοθεραπεία με αντικό φάρμακο που να έχει υψηλό γενετικό φραγμό (ETV, TDF, TAF).

HBsAg-αρνητικοί ασθενείς, που έλαβαν μόσχευμα ήπατος από HBsAg αρνητικό αλλά anti-HBc θετικό δότη, πρέπει να λάβουν μακροχρόνια προφύλαξη με λαμβουδίνη.

12.4. Ανοσοκαταστολή/Χημειοθεραπεία

Η θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς/χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ενέχει σημαντικό κίνδυνο σοβαρής αναζωπύρωσης της χρόνιας HBV λοίμωξης σε όλους τους HBsAg-θετικούς αλλά ακόμη και σε HBsAg-αρνητικούς, anti-HBc-θετικούς ασθενείς, ιδιαίτερα αν χορηγηθεί μονοκλωνικό anti-CD20 αντίσωμα (rituximab) με ή χωρίς κορτικοστεροειδή. **Ενεργοποίηση του HBV σε ασθενείς με θετικό HBsAg** υπό ανοσοκαταστολή/χημειοθεραπεία ορίζεται η αύξηση 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. **Ενεργοποίηση του HBV σε ασθενείς με αρνητικό HBsAg και θετικό anti-HBc** υπό ανοσοκαταστολή/χημειοθεραπεία ορίζεται η ανίχνευση HBsAg και/ή HBV DNA στον ορό. Ο κίνδυνος ενεργοποίησης του HBV μπορεί να διακριθεί σε υψηλό (>10%), μέτριο (1-10%) και χαμηλό (<1%) ανάλογα με τη φάση της HBV λοίμωξης και το είδος της ανοσοκαταστολής (περισσότερες πληροφορίες από «Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος, www.eemh.gr).

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)**
- όσοι βρίσκονται **αρνητικοί για όλους τους δείκτες να εμβολιάζονται** έναντι του HBV ξεκινώντας πριν την έναρξη των ανοσοκατασταλτικών/χημειοθεραπευτικών και ίσως με υψηλότερες και συχνότερες δόσεις εμβολίου για καλύτερη αντισωματική απάντηση.
- Οι **HBsAg-θετικοί ασθενείς** που είναι υποψήφιοι για χημειοθεραπεία/ανοσοκαταστολή πρέπει άμεσα να **παραπέμπονται σε ειδικό** για εκτίμηση και τον καθορισμό της φάσης της HBV λοίμωξης και να λαμβάνουν από του

στόματος **ισχυρό αντικό** χωρίς σημαντική πιθανότητα ιικής αντοχής (ETV, TDF ή TAF). Ειδικότερα, οι ασθενείς με XHB πρέπει να θεραπεύονται με ETV, TDF ή TAF (ιδανικά έναρξη 2 εβδομάδες πριν από τα χημειοθεραπευτικά/ ανοσοκατασταλτικά) όπως ακριβώς ισχύει για τους ανοσοεπαρκείς ασθενείς ακολουθώντας τους ίδιους κανόνες παρακολούθησης και διακοπής. Αντίθετα, οι ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη χωρίς ένδειξη θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν αντικό μέχρι τουλάχιστον 12 μήνες (18 μήνες για σχήματα που περιλαμβάνουν rituximab) μετά τη διακοπή της ανοσοκαταστολής υπό την προϋπόθεση ότι η υποκείμενη νόσος είναι σε ύφεση. Οι ηπατικές δοκιμασίες και προσδιορισμός του HBV DNA πρέπει να ελέγχονται κάθε 6 μήνες στη διάρκεια της προφύλαξης και τουλάχιστον 12 μήνες μετά τη διακοπή του αντικού.

- Οι **HBsAg-αρνητικοί, anti-HBc θετικοί ασθενείς που έχουν ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού** αντιμετωπίζονται όπως οι ασθενείς με θετικό HBsAg.
- Οι **HBsAg-αρνητικοί, anti-HBc θετικοί ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο ή άγνωστο HBV DNA ορού** αντιμετωπίζονται ανάλογα με την πιθανότητα ενεργοποίησης του HBV. Η παρουσία θετικού anti-HBs φαίνεται να μειώνει αλλά δεν εξαφανίζει τον κίνδυνο ενεργοποίησης του HBV που εξακολουθεί να επηρεάζεται από τον τύπο της ανοσοκαταστολής.
 - Οι ασθενείς αυτοί με **υψηλό (>10%) κίνδυνο ενεργοποίησης του HBV** συμπεριλαμβανομένων εκείνων που πρόκειται να λάβουν rituximab ή μεταμόσχευση μυελού των οστών συστήνεται να λαμβάνουν **προφύλαξη κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 18 μήνες μετά τη διακοπή** της ανοσοκαταστολής και να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 12 μήνες μετά από τη διακοπή του αντικού. Η LAM μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε αυτούς τους ασθενείς αν και έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις ενεργοποίησης του HBV οφειλόμενων στην ανάπτυξη αντοχής στη LAM. Γι'αυτό το λόγο ίσως είναι προτιμότερο η χορήγηση εξαρχής ισχυρών αντικών με υψηλό γενετικό φραγμό όπως η ETV, TDF ή TAF (ιδιαίτερα σε ισχυρά ανοσοκατασταλτικά σχήματα παρατεταμένης διάρκειας).
 - Οι ασθενείς αυτοί με **μέτριο (1-10%) ή χαμηλό (<1%) κίνδυνο ενεργοποίησης του HBV** χρειάζονται **στενή παρακολούθηση** με προσδιορισμό του HBsAg και/ή του HBV DNA κάθε 1-3 μήνες και

άμεση έναρξη ETV, TDF ή TAF εφόσον ανιχνευθεί HBV DNA ή συμβεί ορομετατροπή με ανίχνευση του HBsAg ανεξάρτητα από τα επίπεδα της ALT. Εντούτοις, σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών αυτής της κατηγορίας, όπως η παρατεταμένη ανοσοκαταστολή, η κακή συμμόρφωση στην παρακολούθηση, ή η άγνοια του κινδύνου αναζωπύρωσης των νέων βιολογικών θεραπειών, συστήνεται χορήγηση **προφύλαξης με LAM**, όπως και στους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

12.5. HIV συλλοίμωξη

Όλοι οι ασθενείς με HBV και HIV συλλοίμωξη πρέπει να λάβουν αντιρετροϊκή αγωγή ανεξάρτητα του αριθμού των CD₄ λεμφοκυττάρων τους. Η αντιρετροϊκή αγωγή προτείνεται να περιλαμβάνει TDF ή TAF ώστε να είναι δραστική και για τον HBV. Λόγω του κινδύνου ανάπτυξης αντοχής στα αντιρετροϊκά φάρμακα από τη χορήγηση μονοθεραπείας για τον HBV, όλοι οι ασθενείς με HBV λοίμωξη πρέπει να ελέγχονται για το ενδεχόμενο HIV/HBV συλλοίμωξης.

12.6. HDV συλλοίμωξη

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 ή με ελαστογραφία.

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 Peg-IFNα, αλλά το ιδανικό σχήμα δεν έχει αποσαφηνισθεί. Συνήθως χρησιμοποιείται 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 αφού ακόμα και μετά 96 εβδομάδες θεραπείας τα ποσοστά υποτροπής 24 εβδομάδες μετά τη διακοπή φθάνουν το 36-39% των αρχικώς ανταποκριθέντων. Γενικά, περίπου 25-40% των ασθενών έχουν αρνητικό HDV RNA 24 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, αλλά περίπου 50% από αυτούς υποτροπιάζουν στη συνέχεια γεγονός που καθιστά τον ακριβή ορισμό της μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης στην HBV και HDV λοίμωξη τουλάχιστον προβληματικό. Γι' αυτό το λόγο, συνιστάται μακροχρόνια παρακολούθηση του HDV RNA σε όλους τους θεραπευμένους ασθενείς όσο το HBsAg είναι ανιχνεύσιμο στον ορό. Τα αντιικά 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 Peg-IFNα 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 και του HBsAg. Πράγματι, 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. Παρόλα αυτά, η θεραπεία με Peg-IFNα πρέπει να συνεχίζεται αν είναι καλά ανεκτή, ανεξάρτητα από την επίτευξη ιολογικής ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της αγωγής καθώς καθυστερημένες ιολογικές ανταποκρίσεις συμβαίνουν παρά την μη επίτευξη πρώιμων ανταποκρίσεων, ενώ φαίνεται ότι η χρήση της και μόνο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καλύτερης πρόγνωσης και έκβασης των ασθενών. Επιπλέον, η μακροχρόνια παρακολούθηση του HBsAg είναι σημαντική καθώς περίπου 10% των θεραπευμένων ασθενών χάνουν το HBsAg (δείκτης ίασης από την HDV λοίμωξη).

12.7. HCV συλλοίμωξη

Όλοι οι ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη από άλλους ιούς ηπατίτιδας. Η συλλοίμωξη με τον HCV σχετίζεται με ταχύτερη εξέλιξη των βλαβών στο ήπαρ. Οι ασθενείς με συλλοίμωξη και κίρρωση πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για HBV με βάση τις οδηγίες για τη ΧΗΒ.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των νέων από του στόματος θεραπειών έναντι της HCV με αμιγώς αντικά φάρμακα (DDAs) αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τον αριθμό των ασθενών που θα λάβουν αντική θεραπεία. Ασθενείς με συλλοίμωξη δεν εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) για HCV σε σύγκριση με εκείνους που έχουν HCV μονολοίμωξη. Μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί σε δεδομένα καθημερινής κλινικής πρακτικής περιπτώσεις HBV αναζωπύρωσης μετά από επιτυχή HCV θεραπεία με DDAs. Η ταχεία κάθαρση του HCV και η τροποποίηση της ισορροπίας του ανοσολογικού συστήματος ίσως να αποτελεί την εξήγηση του φαινομένου. Σε κάποιες ανακοινώσεις, ιολογική αναζωπύρωση του HBV καταγράφηκε ακόμα και σε ασθενείς με αρνητικό HBsAg και θετικό anti-HBc. Εντούτοις, ο κίνδυνος, οι παράγοντες κινδύνου και κυρίως η κλινική σημασία της HBV αναζωπύρωσης δεν είναι προς το παρόν γνωστά.

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, ασθενείς με HCV/HBV συλλοίμωξη που θα λάβουν DDAs για τη θεραπεία του HCV προτείνεται

- Έναρξη θεραπείας με από του στόματος αντικό για τον HBV, εφόσον έχουν ένδειξη θεραπείας για XHB
- Προφύλαξη με από του στόματος αντικό για τον HBV κατά τη διάρκεια και για 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας με τα DDAs, εφόσον είναι HBsAg-θετικοί αλλά χωρίς ένδειξη θεραπείας για XHB.
- Παρακολούθηση με έλεγχο ALT ανά 2-4 εβδομάδες και HBV DNA όταν αυξηθεί η ALT, εφόσον είναι HBsAg-αρνητικοί και anti-HBc θετικοί.

12.8. Παιδιά

Η χρόνια HBV λοίμωξη είναι υποκλινική στη παιδική ηλικία, αλλά η επίπτωση των επιπλοκών της (κίρρωση, ΗΚΚ) στην ενήλικη ζωή είναι σημαντική. Η εφαρμογή μαζικού εμβολιασμού έναντι της ηπατίτιδας Β από τη νεογνική ή πρώτη βρεφική ηλικία έχει σημαντικά μειώσει την επίπτωση της χρόνιας HBV λοίμωξης στα παιδιά. Στα παιδιά υπάρχει συχνά δυσκολία διάκρισης των φάσεων της λοίμωξης, γεγονός που περιπλέκει την απόφαση χορήγησης αγωγής. Επιπλέον, οι μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας νεότερων φαρμάκων αντικής αγωγής έπονται της αδειοδότησης στους ενήλικες, οπότε οι εναλλακτικές θεραπείες είναι σημαντικά λιγότερες. Η συνοσηρότητα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν. Η ασφάλεια και

αποτελεσματικότητα παλαιότερων φαρμάκων, όπως IFNα, LAM, ADV, ETV και TDF, έχουν μελετηθεί και είναι συγκρίσιμες με τους ενήλικες. Σήμερα έχει εγκριθεί η χορήγηση IFNα από την ηλικία των 12 μηνών (5–10 MU/m² υποδορίως 3 φορές/εβδομάδα), η χορήγηση ETV και LAM από την ηλικία των 2 ετών, καθώς και η χορήγηση TDF και ADV σε παιδιά άνω των 12 ετών. Η χρήση Peg-IFNα δεν έχει εγκριθεί για παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της TBV σε παιδιά 12-18 ετών με HBeAg-θετική ή HBeAg-αρνητική XHB βρίσκεται υπο κλινική μελέτη.

12.9. Επαγγελματίες υγείας

Η χρόνια HBV λοίμωξη δεν αποτελεί αντένδειξη εργασίας για το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό. Υπάρχει βέβαια πιθανότητα μετάδοσης της HBV λοίμωξης από HBsAg θετικούς επαγγελματίες υγείας σε ασθενείς μέσω τραυματισμού κατά τη διάρκεια οδοντιατρικών, χειρουργικών και άλλων επεμβατικών πράξεων. Γι' αυτό, έχει εκτενώς συζητηθεί η χορήγηση αντικής αγωγής σε HBsAg θετικούς επαγγελματίες υγείας, ακόμα κι αν δεν πληρούν τα κριτήρια έναρξης αντικής θεραπείας, με στόχο τη μείωση ιαιμίας και συνεπώς μετάδοσης της λοίμωξης στους ασθενείς. Αν και οι οδηγίες διαφέρουν στις διάφορες ανεπτυγμένες χώρες, είναι σαφές ότι η μετάδοση από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό σε ασθενή είναι εξαιρετικά σπάνια όταν το HBV DNA ορού είναι <200 IU/mL. Συνεπώς, σε αρκετές χώρες προτείνεται η χορήγηση αντικής αγωγής σε ιατρονοσηλευτικό προσωπικό με HBV DNA ορού είναι >200 IU/mL εφόσον εμπλέκεται σε ιατρικές πράξεις/διαδικασίες υψηλού κινδύνου. Επίσης, προτείνεται ο περιοδικός έλεγχος των επιπέδων HBV DNA στα μέλη του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού που δεν έχουν λάβει αγωγή. Οι πρακτικές αυτές δεν έχουν μελετηθεί ως προς την αποτελεσματικότητά τους ή την αναλογία κόστους/οφέλους.

Οι επαγγελματίες υγείας που δεν έχουν εκτεθεί στον HBV είναι σε αυξημένο κίνδυνο για HBV λοίμωξη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Γι' αυτό είναι επιτακτική η ανάγκη για πρωτογενή πρόληψη με εμβολιασμό όλων των επίνοσων φοιτητών πριν την έναρξη επαγγελματικής δραστηριότητας αλλά και όλων των επίνοσων επαγγελματιών υγείας.

12.10. Κύηση

Όλες οι έγκυες γυναίκες πρέπει να έλεγχονται στο πρώτο τρίμηνο για την παρουσία HBsAg. Επιπλέον, 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 αντενδείκνυται στην κύηση. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα από καλές τυχαιοποιημένες μελέτες για τη χρήση LAM, ADV και ETV σε έγκυες γυναίκες. Με βάση κυρίως δεδομένα σε πειραματόζωα αλλά και σε έγκυες γυναίκες για την ασφάλεια στην κύηση, φαίνεται ότι η TDF και η TBV να είναι ασφαλείς. Μεταξύ των δύο τελευταίων φαρμάκων προτιμάται η TDF λόγω του καλύτερου προφίλ ιικής αντοχής και της περισσότερης πληροφορίας και εμπειρίας με το φάρμακο αυτό στην κύηση.

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 ή κίρρωση 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 TDF που πρέπει να διατηρηθεί ακόμα και σε πιθανή μελλοντική εγκυμοσύνη.

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 της θεραπείας εφόσον έχει σοβαρή ίνωση ή κίρρωση (ο θεραπευτικός παράγοντας πρέπει να είναι η TDF). Σε γυναίκες που διαγνώστηκαν για πρώτη φορά στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ότι πάσχουν από ΧΗΒ ισχύουν οι ίδιες συστάσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Η πρόληψη της κάθετης μετάδοσης του HBV από τη μητέρα στο παιδί βασίζεται στον έλεγχο των εγκύων και τη χορήγηση HBIG σε συνδυασμό με άμεση έναρξη εμβολιασμού του νεογνού εντός 12 ωρών από τη γέννηση. Πρόσφατα δεδομένα όμως υποστηρίζουν ότι η παραπάνω πρόληψη δεν είναι πάντα επαρκής για νεογνά μητέρων με υψηλή ιαιμία (HBV DNA >200.000 IU/mL), συνήθως με θετικό HBeAg, και/ή επίπεδα HBsAg >4-4.5 log₁₀ IU/mL 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 ανίχνευση υψηλών επιπέδων HBV DNA ορού. Από τα αντικα, η LAM, TBV και η TDF έχουν

δείξει σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές να μειώνουν τον κίνδυνο κάθετης HBV μετάδοσης στα νεογνά μητέρων με υψηλή ιαιμία, ενώ φαίνεται ότι αυξάνουν και την αποτελεσματικότητα της προφύλαξης με HBIG και εμβολιασμό. Από τα ανωτέρω αντικα, προτιμάται η TDF λόγω των χαρακτηριστικών που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Εφόσον το αντικα χορηγείται μόνο για πρόληψη της κάθετης μετάδοσης σε γυναίκα χωρίς σαφή ένδειξη θεραπείας (HBeAg-θετική χρόνια HBV λοίμωξη), το φάρμακο διακόπτεται εντός του πρώτου τριμήνου μετά τον τοκετό.

Ο θηλασμός δεν αντενδείκνυται σε γυναίκες που δεν λαμβάνουν θεραπεία καθώς και σε εκείνες που λαμβάνουν TDF, αφού παρά την ανίχνευση τενοφοβίρης στο μητρικό γάλα, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητά της αμιγούς τενοφοβίρης είναι περιορισμένη και επομένως τα νεογνά εκτίθενται σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις.

12.11. Νεφρική ανεπάρκεια

Όλοι οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική βλάβη και οι αιμοκαθαιρόμενοι πρέπει να ελέγχονται για HBV δείκτες. Οι ασθενείς που πληρούν ενδείξεις έναρξης θεραπείας για XHB πρέπει να θεραπεύονται με ETV ή TAF. Οι δόσεις των φαρμάκων τροποποιούνται με βάση τις τιμές κάθαρσης της κρεατινίνης (Πίνακας 2). Μακροχρόνια εφόρου ζωής θεραπεία απαιτείται για τους HBsAg θετικούς μεταμοσχευμένους με νεφρό ασθενείς. Στενή παρακολούθηση συστήνεται για τους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που έχουν δείκτες παλαιάς λοίμωξης (HBsAg-αρνητικό, anti-HBc θετικό).

12.12. Εξωηπατικές εκδηλώσεις

Οι εξωηπατικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με την HBV λοίμωξη περιλαμβάνουν τη ρευματική πολυμυαλγία, την οζώδη πολυαρτηρίτιδα και άλλες αγγειίτιδες συμπεριλαμβανομένης της μικτής κρυσφαιριναιμίας με την εμφάνιση δερματικών εκδηλώσεων (κυρίως ψηλαφητής πορφύρα), αρθραλγιών, περιφερικής νευροπάθειας και σπειραματονεφρίτιδας. Οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως θετικοί στους ρευματοειδείς παράγοντες και έχουν απόκριση οξείας φάσης (αυξημένη CRP και TKE, και χαμηλό C₄). Οι HBV θετικοί ασθενείς με εξωηπατικές εκδηλώσεις και ενεργό ιικό πολλαπλασιασμό θα πρέπει να λαμβάνουν αντικα θεραπεία. Αν και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης σε αυτούς τους ασθενείς, η PegIFNα θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να επιδεινώσει τις HBV σχετιζόμενες εξωηπατικές εκδηλώσεις. Γι' αυτό, συστήνεται να χρησιμοποιείται

από του στόματος αντικό, σύμφωνα με τις γενικές οδηγίες που έχουν ήδη αναφερθεί. Σε εξειδικευμένες σοβαρές περιπτώσεις ασθενών η χρήση πλασμαφαίρεσης, κορτικοστεροειδών και άλλων ανοσοκατασταλτικών μπορεί χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με αντικό.