

Slovenske nacionalne usmeritve za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B pri bolnikih, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje

Slovene national guidelines for the prevention of hepatitis B reactivation in patients undergoing immunosuppressive therapy

Mojca Matičič,¹ Mario Poljak²

¹ *Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana*

² *Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, MF Ljubljana, Zaloška 4, 1000 Ljubljana*

Korespondenca/ Correspondence:

prof. dr. Mojca Matičič,
dr. med.
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana
Tel.: +386-1-522 4130
E-pošta: mojca.maticic@kclj.si

Ključne besede:

hepatitis B,
imunosupresivno
zdravljenje, reaktivacija,
nacionalne smernice,
Slovenija

Key words:

hepatitis B,
immunosuppressive
therapy, reactivation,
national guidelines,
Slovenia

Izvleček

Kronična okužba z virusom hepatitisa B in tudi stanje po okužbi, preboleli v preteklosti, lahko privedeta do reaktivacije (ponovnega aktiviranja) hepatitisa B pri bolnikih, ki zaradi določenih temeljnih bolezni potrebujejo zdravila, ki oslabijo njihov imunski odziv. S pravočasno uvedbo predbolezenskega zdravljenja oz. kemoprofilakse lahko reaktivacijo hepatitisa B uspešno preprečimo oz. obvladujemo. Zato je bistvenega pomena izhodiščno presejalno testiranje na okužbo z virusom hepatitisa B pri vseh bolnikih pred uvedbo kakršnega koli imunosupresivnega zdravljenja.

Predstavljeni so patogeneza, dejavniki tveganja in klinični potek reaktivacije hepatitisa B pri bolnikih, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje, pa tudi učinkovine za obvladovanje reaktivacije ter nacionalne usmeritve za preprečevanje le-te.

Uvod

Na svetu sta približno 2 milijardi ljudi utrpeli okužbo z virusom hepatitisa B (HBV), več kot 350 milijonov pa je kronično okuženih. Pojavnost kroničnih nosilcev antigena HBsAg je geografsko raznolika in znaša od 8 do 25 % v endemičnih področjih podsaharske Afrike in vzhodne Azije do manj kot 1 % v razvitih zahodnih deželah, kamor sodi tudi Slovenija.¹ Po definiciji so kronični nosilci osebe, ki imajo prisoten an-

Abstract

Chronic hepatitis B virus infection as well as the presence of a past viral infection may lead to the reactivation of hepatitis B in patients undergoing immunosuppressive therapy due to some underlying diseases. Prompt introduction of a preemptive treatment or chemoprophylaxis may successfully prevent the viral reactivation. For that reason, screening for hepatitis B virus infection prior to the introduction of immunosuppressive therapy is crucial for the management of hepatitis B reactivation.

The pathogenesis, risk factors and clinical course of hepatitis B reactivation in patients undergoing immunosuppressive therapy, as well as antiviral agents and the national guidelines for its prevention are presented.

tigen HBsAg več kot šest mesecev po okužbi, kar predstavlja od 15- do 40-odstotno tveganje, da jih v življenju doletijo zapleti, kot so kronični hepatitis, ciroza jeter in jetrnocelični karcinom.²

Klinično simptomatsko akutno bolezen zaznamo le pri približno 30 do 50 % okuženih odraslih in pri zelo majhnem deležu okuženih otrok.³ Fulminantni hepatitis se pojavi pri manj kot 1 %. Diagnozo potrdijo serološki označevalci okužbe HBsAg, IgM

Citirajte kot/Cite as:
Zdrav Vestn 2010;
79: 599–608

Prispelo: 23. jun. 2010,
Sprejeto: 6. avg. 2010

anti-HBc in HBeAg, ki pa zaradi vse večje pojavnosti okužb z mutanto virusa »precore« (brez HBeAg) ni več zanesljiv kazalec akutne okužbe.⁴ Z rutinskim dokazovanjem prisotnosti plazemske dezoksiribonukleinske kisline (DNK) HBV lahko potrdimo aktivnost HBV pri vseh, ki so okuženi z različnimi mutiranimi sevi virusa, ki jih z večino splošno uporabljenih seroloških testov ne moremo zaznati, ključna pa je tudi pri odkrivanju reaktivacije (ponovnega aktiviranja) HBV.⁵ Po preboleli okužbi bolnik bodisi postane imun na ponovno okužbo (prisotna protitelesa anti-HBc in nevtralizacijska protitelesa anti-HBs), ali pa ostane kronično okužen s HBV (prisotna HBsAg in anti-HBc), kar se zgodi pri 80 % okuženih novorojencev, 25 % otrok in od 5 do 10 % odraslih. Kronični hepatitis B, ki se razvije pri 10 do 30 % kronično okuženih, se kaže z nenormalnimi ravnmi serumske alanin aminotransferaze (ALT) in značilnimi patohistološkimi spremembami v jetrih. Bolezen lahko poteka kot trajno blago, umirjeno vnetje ali pa kot hitro napredujoče vnetje jetrnega tkiva, ki v povprečju pri 30 % zbolelih privede do nastanka jetrne ciroze po šestih letih. Na leto se pri 2,4 % bolnikov z jetrno cirozo razvije jetrnocelični karcinom.

Zdravi nosilci antigena HBsAg nimajo simptomov in znakov bolezni jeter in imajo normalno raven ALT. Po mnogo letih se lahko HBsAg izgubi iz območja laboratorijske zaznave in ostane le anti-HBc (»osamljeni anti-HBc«), ki ob prisotni zelo nizki plazemski koncentraciji HBV DNK lahko pomeni »prikrito okužbo«.

Stanje kronične okužbe s HBV je lahko še posebej ogrožajoče za bolnike, ki zaradi nekaterih temeljnih bolezni potrebujejo zdravila, ki oslabijo njihov imunski odziv (imunosupresivno zdravljenje, ISZ). Če spregledamo že od prej poznano kronično nosilstvo antigena HBsAg, »prikrito okužbo« s HBV ali pa stanje po okužbi, preboleli v preteklosti, lahko pride do reaktivacije HBV, ki je pri 5 do 37 % lahko celo smrtna, saj smo zamudili možnost, da bi preprečili reaktivacijo hepatitisa B s pravočasno uvedbo ustreznih protivirusnih zdravil v obliki kemoprofilakse oz. predbolezenskega (*angl.* preemptive) zdravljenja.⁶ Vendar pa je bol-

nikovo preživetje tudi v primeru popolne ozdravitve reaktiviranega hepatitisa B lahko ogroženo, saj je bolezen jeter terjala začasno prekinitev ISZ, kar lahko poslabša napoved izida temeljne bolezni.

V novem tisočletju je razvoj diagnostičnih in terapevtskih možnosti omogočil, da lahko reaktivacijo hepatitisa B pri bolnikih, okuženih s HBV, ki potrebujejo ISZ, uspešno preprečujemo in/ali nadzorujemo ob upoštevanju najnovejših mednarodnih priporočil. Ta obstajajo šele nekaj let, saj prej ni bilo na voljo ustreznih raziskav, ki bi podprle dognanja, pridobljena z izkušnjami. Pri bolnikih, ki še niso okuženi s HBV in potrebujejo ISZ, pa je najučinkovitejši način preprečevanja zapletov morebitne naknadno pridobljene okužbe s HBV pravočasno uspešno cepljenje proti hepatitisu B (nad 10 IU/l anti-HBs), ki pa pri mnogih bolnikih z nekaterimi temeljnimi boleznimi, ki okvarijo njihov imunski odziv, ni učinkovito.

Patogeneza reaktivacije hepatitisa B

Mehanizem, s katerim virus poškoduje jeter, ni povsem poznan. Virus hepatitisa B ne uniči hepatocitov neposredno, temveč preko celično posredovanega imunskega odziva gostitelja, najverjetneje preko CD8 citotoksičnih limfocitov T, specifično senzibiliziranih na antigene HBV na membrani hepatocitov.³

Naravni potek kronične okužbe s HBV je odvisen od življenjskega obdobja, v katerem je prišlo do okužbe, in od razmerja med pomnoževanjem virusa in imunskim odzivom gostitelja. Vertikalna ali perinatalna okužba pri večini okuženih vodi v kronično okužbo s "tolerantnim" imunskim odzivom, ki ne povzroči poškodbe hepatocitov. Okužba v odraslem obdobju pa pri več kot 90 % privede do nastanka nevtralizirajočih protiteles.³ Pri osebah, ki ne razvijejo protiteles anti-HBs, se naravni potek okužbe s HBV razvije v štirih obdobjih. Obdobju "imunske tolerance" z močno povečanim pomnoževanjem virusa sledi obdobje "imunskega čiščenja" z imunsko posredovano poškodbo in uničenjem s HBV okuženih hepatocitov, temu pa večinoma sledi umirjenje z obdobjem

“imunskega nadzora” nad pomnoževanjem virusa in umiritvijo nekroinflamacijskih dogajanj (neaktivno nosilstvo antigena HBsAg). V tem obdobju lahko bodisi spontano ali zaradi zmanjšane gostiteljevega imunskega odziva pride do reaktivacije HBV.⁷

Ne glede na prisotnost nevtralizirajočih protiteles ostaja okužba s HBV pri vseh osebah, ki so bile kadar koli okužene, doživljenjska. V procesu pomnoževanja HBV v jedru hepatocita nastane kovalentno zaprta krožna DNK (*angl.* covalently closed circular DNA, cccDNA), ki je doživljenjski rezervoar virusovega genskega materiala v majhni koncentraciji in se pri določenih pogojih, npr. pod vplivom določenega ISZ ali pri osebah, ki imajo zaradi druge bolezni okvarjen imunski odziv, lahko ponovno aktivira in povzroči zagon hepatitisa B.^{8,9} Virus pa pri nekaterih okuženih vztraja tudi v mononuklearnih celicah obodnega krvnega obtoka, četudi v krvi ne zaznamo HBV DNK.¹⁰ Oslabitev gostiteljevega imunskega odziva močno pospeši pomnoževanje virusa v hepatocitih, saj otežuje “imunsko čiščenje”. Obnovitev (“restavracija”) gostiteljevega imunskega odziva (npr. po zaključku ISZ) pa povzroči robusten celično posredovani imunski odziv z vnetjem in nekrozo hepatocitov, t.i. “klinični sindrom reaktiviranja hepatitisa B po kemoterapiji”, ki ga poznamo že več kot 30 let.^{11,12}

Klinične značilnosti reaktivacije hepatitisa B

Po definiciji reaktivacija hepatitisa B nastopi pri osebah, ki so bile že prej okužene s HBV, pri katerih pride do trikratnega porasta vrednosti ALT nad zgornjo normalno raven in vsaj desetkratnega zvečanja koncentracije plazemske HBV DNK oz. porasta HBV DNK nad 10^4 IU/ml.¹³ Plazemska koncentracija HBV DNK se začne zviševati med samim potekom ISZ ali neposredno po njem, značilno pa vsaj tri tedne pred porastom ravni serumske ALT. Ta nato narašča, medtem ko se plazemska koncentracija HBV DNK že znižuje.¹⁴ V času razvite klinične slike hepatitisa je plazemska HBV DNK lahko že odsotna, kar močno oteži diagnosticiranje reaktivacije HBV. Najpogo-

steje do klinično zaznavne reaktivacije hepatitisa B pride šele po zaključku ISZ, lahko pa tudi med njim. Povprečen čas od začetka imunosupresivnega zdravljenja do pojava reaktivacije HBV je bil glede na različne raziskave štiri mesece z intervalom od enega do devetih mesecev.¹⁵

Reaktivacija hepatitisa B se klinično kaže različno, od brezsimptomnega, neikteričnega poteka, pri katerem je edini dokaz zanjo zvišana raven serumske ALT, do fulminantnega hepatitisa z odpovedjo delovanja jeter in visoko umrljivostjo, ki se pri bolnikih s cirozo giblje med 4 in 41%.⁶ Reaktivacija bodisi vztraja ali spontano izzveni, lahko pa se po izzvenitvi spet ponovi.⁷ Za potrditev diagnoze je priporočljiva biopsija jeter, če to dopušča splošno stanje bolnika.⁶ V prospektivni raziskavi 626 bolnikov na citotoksičnem zdravljenju jih je 36 utrpelo hepatitis, katerega vzrok je bila pri 47% reaktivacija hepatitisa B (pri 15 od 78 HBsAg-pozitivnih bolnikov).¹⁶ Diferencialnodiagnostično moramo vedno izključiti druge možne vzroke jetrne bolezni (z ISZ povzročena poškodba jeter, odziv presadka proti gostitelju, okužba z drugimi virusi hepatitisa, nekaterimi herpesvirusi, hkratna okužba z virusom HIV itd.) ter akutni hepatitis B, ki ga večinoma težko ločimo od reaktivacije HBV, če ne poznamo izhodiščnih seroloških označevalcev okužbe s HBV pred uvedbo ISZ.⁸

Dejavniki, ki vplivajo na reaktivacijo hepatitisa B

Do reaktivacije HBV lahko pride pri vsaki osebi, ki prejema določeno ISZ in je bila kadar koli v življenju okužena s HBV. Na to vpliva vrsta dejavnikov, tako značilnosti okužbe s HBV in njegovega gostitelja kot tudi narava temeljne bolezni bolnika ter vrsta ISZ.

Značilnosti okužbe s HBV

Reaktivacija HBV je najpogostejša pri kroničnih nosilcih antigena HBsAg s prisotno viremijo HBV DNK pred uvedbo ISZ, najmanj verjetna pa pri bolnikih s koncentracijo nevtralizacijskih protiteles anti-HBs nad 10 IU/l.^{16,17} Tveganje se zveča pri

bolnikih z visoko izhodiščno plazemsko koncentracijo HBV DNK.¹⁷ Reaktivacija je možna tudi pri "prikriti okužbi" s HBV ob odsotnosti HBsAg.¹⁶ Možnost se še zveča, če je hkrati prisotna tudi plazemska HBV DNK oz. pri serološkem stanju "osamljenega anti-HBc" brez prisotnih nevtralizirajočih protiteles.^{18,19} Opisani so tudi primeri reaktivacije HBV pri bolnikih s prisotnima serumskima protitelesoma anti-HBs in anti-HBc.^{7,20} Izsledki več raziskav so pokazali, da je reaktivacija HBV pogostejša pri bolnikih s prisotnim HBeAg v serumu ter pri bolnikih, okuženih z genotipoma HBV-B in HBV-C.¹⁶

Značilnosti gostitelja

Več študij je potrdilo, da je reaktivacija HBV pogostejša pri mlajših bolnikih in pri moških ter pri bolnikih z določeno vrsto temeljne bolezni, zaradi katere je potrebno ISZ.^{6,16,21,22}

Temeljne bolezni

Med temeljnimi boleznimi, ki potrebujejo ISZ, je reaktivacija hepatitisa B v literaturi najpogosteje opisano pri določenih rakavih boleznih (limfom, rak dojke), po presaditvi krvotvornih matičnih celic in nekaterih organov, pri določenih revmatskih boleznih ter pri vnetni bolezni črevesja.^{6,22}

Pri hematoloških bolnikih, ki prejemajo ISZ, se v literaturi zasledi reaktivacija HBV pri akutni in kronični levkemiji, Hodgkinovi bolezni in ne-Hodgkinovem limfomu, multiplem mielomu, plazmocitomu, aplastični anemiji, mielodisplastičnem sindromu in še pri nekaterih drugih.⁶ Pri bolnikih na kemoterapiji zaradi limfoma se reaktivacija HBV pri HBsAg-pozitivnih bolnikih pojavi pri 24 do 67 % s smrtnostjo od 4 do 41 %, pri HBsAg-negativnih pa je bilo tveganje za reaktivacijo HBV 5 %.^{16,20,21,23} Pri bolnikih na kemoterapiji pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic je bila pojavnost reaktivacije HBV 50 %.^{24,25} Med nehematološkimi rakavimi boleznimi je reaktivacija HBV najpogosteje opisana pri bolnicah z rakom dojke (pri 41 do 56 %).^{13,14,26} Pri drugih rakavih boleznih (rak prebavil, pljuč, glave

in vratu idr.) se ta pojavnost giblje med 14 in 21 %.^{16,27}

Reaktivacija hepatitisa B se ob prejemanju ISZ lahko pojavi tudi po presaditvi organov. V primerjavi s HBsAg-negativnimi prejemniki presadka ledvic imajo HBsAg-pozitivni prejemniki značilno večjo umrljivost in tveganje za odpoved delovanja presadka, napredujoča okvara jeter pa jih prizadene v več kot 60 %.²⁸ Petletno preživetje pri HBsAg-pozitivnih prejemnikih presadka ocenjujejo na 45 %, pri prejemnikih s pohepatično cirozo pa le na 26 % z letno incidenco jetrnoceličnega karcinoma med 2,5 do 5 %. Tveganje za reaktivacijo HBV pri HBsAg-negativnih/anti-HBc-pozitivnih prejemnikih presadka je možno, a majhno. Pri bolnikih po presaditvi jeter zaradi odpovedi delovanja jeter, povzročene s hepatitisom B, je v obdobju pred uvedbo ustreznih ukrepov v 80. letih kar v 80 % prišlo do ponovitve bolezni v presadku in le polovica je preživel dve leti.²⁹

Reaktivacija hepatitisa B opisujejo tudi pri bolnikih z različnimi drugimi temeljnimi boleznimi, ki zahtevajo ISZ.

Imunosupresivno zdravljenje

Razlikam v pojavnosti reaktivacije HBV najverjetneje botruje tudi razlika v agresivnosti ISZ, vendar teoretično lahko katera koli oblika ISZ povzroči reaktivacijo HBV (Tabela 1). Antraciklini, vključeni v shemo kemoterapije, so pomemben dejavnik tveganja za reaktivacijo HBV, saj *in vitro* celo spodbujajo izločanje HBV DNK.^{12,30} Pri HBsAg-pozitivnih hemato-onkoloških bolnikih je bilo za reaktivacijo HBV poleg kemoterapije neodvisni dejavnik tveganja tudi zdravljenje s kortikosteroidi oz. monoklonskimi protitelesi, usmerjenimi proti antigenu CD20 (rituksimab).^{31,32} Kortikosteroidi poleg imunosupresivnega delovanja tudi neposredno spodbujajo pomnoževanje virusa preko na glukokortikoide odzivnih elementov genoma HBV.³³

Pri bolnikih z revmatskimi boleznimi je dejavnik tveganja predvsem zdravljenje s kortikosteroidi, z metotreksatom in rituksimabom ter zaviralci dejavnika tumorske nekroze alfa (TNFα), predvsem infliksima-

Tabela 1: Učinkovine, pri uporabi katerih je bila ugotovljena reaktivacija hepatitisa B.⁶

Alkilirajoči citostatiki:	Antimetaboliti:
ciklofosamid klorambucil ifosfamid karboplatin, cisplatin	metotreksat fluorouracil merkaptopurin gemcitabin citarabin tiogvanin
Kortikosteroidi:	Protitumorski antibiotiki:
prednizolon deksametazon ostali	antraciklin bleomicin mitomicin aktinomycin
Tarčna zdravila:	Rastlinski alkaloidi:
rituksimab (anti-CD20) infliksimab (anti-TNF α) alemtuzumab (anti-CD52)	vinkristin vinblastin
	Druge učinkovine

bom, ki se dajejo bodisi samostojno ali v kombinaciji z drugimi učinkovinami.³⁴⁻³⁷ Za reaktivacijo HBV je pomembno že dolgotrajno uživanje dnevni odmerkov kortikosteroidov, večjih od 7,5 mg.³⁸ Po najnovejših priporočilih se za zdravljenje revmatskih bolezni z biološkimi zdravili pri bolnikih s hepatitisom B odsvetuje uporaba rituksimaba in zaviralcev TNF α .³⁴

Pri vnetni bolezni črevesja reaktivacijo HBV opisujejo pri zdravljenju z infliksimabom in drugimi priporočenimi zaviralci imunskega odziva.^{12,39} Tudi najnovejša evropska priporočila za obvladovanje oportunističnih okužb pri vnetni bolezni črevesja podrobno obravnavajo obvladovanje reaktivacije hepatitisa B.⁴⁰

Učinkovine za obvladovanje hepatitisa B

Danes je za zdravljenje hepatitisa B odobrenih več učinkovin: trije nukleozidni analogi (lamivudin, entekavir, telbivudin) in dva nukleotidna analoga (adefovir in tenofovir) ter standardna interferona alfa-2a in alfa-2b ter pegilirani interferon alfa-2a. Vendar zdravljenje kroničnega hepatitisa B ne dosega želenih uspehov, saj ima vsaka od teh učinkovin določene omejitve in zaenkrat ni nobena izjemno učinkovita.⁴¹ Lamivudin, prva protivirusna učinkovina,

neposredno usmerjena proti HBV, izjemno hitro zniža raven plazemske HBV DNK, a v zelo visokem odstotku razvije odporne seve virusa. Adefovir učinkuje precej počasneje ter tudi dokaj hitro sproži pojav odpornih sevov, enako tudi telbivudin. Entekavir in najnovejši tenofovir sta zelo močna zaviralca HBV ter imata zelo veliko genetsko pregrado za odpornost. Le v parenteralni obliki dostopni pegilirani interferon alfa, ki primarno učinkuje imunomodulacijsko in protiproliferativno, deloma pa tudi protivirusno ter za razliko od nukleozidnih in nukleotidnih analogov ne povzroča nastanka odpornih sevov virusa, ima vrsto neželenih, celo življenje ogrožajočih učinkov (lahko tudi poškodbo hepatocita) in številne kontraindikacije za uporabo.

Z zdravljenjem želimo pri kroničnem hepatitisu B trajno odstraniti plazemsko HBV DNK, doseči serokonverzijo HBeAg s pojavom protiteles (anti-HBe) pri okuženih z divjim tipom virusa, doseči serokonverzijo HBsAg (izginotje HBsAg in pojav anti-HBs) ter normalizirati serumski aminotransferazi, kar navadno spremlja tudi izboljšanje patohistoloških sprememb v jetrih. Zdravljenje z nukleozidnimi in nukleotidnimi analogi je dolgotrajno in traja do serokonverzije HBeAg oz. do serokonverzije HBsAg pri HBeAg negativnem hepatitisu B ali do

pojava odpornih sevov HBV na določeno protivirusno zdravilo.

S predbolezenskim zdravljenjem in kemoprofilakso želimo pri bolnikih, ki so okuženi s HBV in potrebujejo ISZ, preprečiti reaktivacijo hepatitisa B. Predbolezensko zdravljenje je uvedba protivirusnih učinkovin v primeru, ko se v krvi bolnika zazna kakršna koli prisotnost virusa, bodisi njegovega antigena in/ali genoma (HBsAg, HBV DNK). Kemoprofilaksa je uvedba protivirusnih učinkovin pri bolnikih, pri katerih v krvi ne zaznamo prisotnosti virusa, zaznamo pa ustrezna protitelesa, ki nakazujejo na prisotnost virusnega genoma v jetrni celici. Imunoprofilaksa pa je preprečevanje hepatitisa B s cepljenjem pri osebah, ki še niso bile okužene s HBV.

Zaradi pomanjkanja ustreznih protivirusnih zdravil in s študijami podprtih dokazov o njihovi učinkovitosti so bile v preteklosti usmeritve za obvladovanje reaktivacije hepatitisa B ob ISZ podane le okvirno. Najnovejše usmeritve za obvladovanje hepatitisa B iz leta 2009 evropskega združenja za preučevanje jeter EASL (*angl.* European Association for the Study of the Liver) in ameriškega združenja AASLD (*angl.* American Association for the Study of the Liver Disease) pa že prinašajo jasne napotke za zdravljenje hepatitisa B, predbolezensko zdravljenje in kemoprofilakso pri bolnikih, okuženih s HBV, ki potrebujejo ISZ.^{42,43}

Pri *kroničnem hepatitisu B* zdravimo viremične bolnike s plazemsko koncentracijo HBV DNK, večjo od 2000 IU/ml, in/ali s trajno zvišanimi koncentracijami aminotransferaz ter patohistološko aktivno obliko bolezni z zmernimi do hudimi spremembami jetrnega parenhima (stopnja nekroinflamacijskih sprememb vsaj A2 in stopnja fibroze vsaj S2 po ocenjevanju METAVIR) ob upoštevanju starosti in splošnega zdravstvenega stanja bolnika. Zdravili izbire sta bodisi entekavir ali tenofovir, ob vztrajanju plazemske viremije po 24 oz. 48 tednih pa dodamo drug nukleozidni ali nukleotidni analog, po možnosti iz skupine brez navzkrižne odpornosti. Pri bolnikih, mlajših od 30 let, ki imajo nizko plazemsko viremijo in visoko raven ALT, se običajno odločimo za 12-mesečno zdravljenje s pegiliranim in-

terferonom alfa, v primeru neodzivnosti pa dodamo nukleozidni ali nukleotidni analog. Vendar pri bolnikih, ki potrebujejo ISZ, zaradi možnih stranskih učinkov in možnega poslabšanja temeljne bolezni pegiliranega interferona alfa ne uporabljamo. Zdravljenje z nukleozidnimi in nukleotidnimi analogi, ki so v obliki tablet, je dokaj varno, a dolgotrajno, morda celo doživiljenjsko.

Akutni hepatitis B zdravimo s protivirusnimi zdravili le, če gre za fulminantni potek ali huje potekajoči subakutni potek. Zdravimo z entekavirom ali s tenofovirom, zdravljenje pa naj traja vsaj še tri mesece po pojavu protiteles anti-HBs oz. vsaj še šest mesecev po serokonverziji antigena HBeAg (pojav anti-HBe), v primeru sočasnega ISZ pa glede na ustrezna priporočila.

Bolniki, ki zaradi svoje temeljne bolezni *potrebujejo ISZ* in so HBsAg pozitivni, morajo prejeti predbolezensko protivirusno zdravljenje. Kemoprofilaksa je potrebna pri bolnikih brez HBsAg ob prisotnem anti-HBc z določenimi temeljnimi boleznimi oz. določenim ISZ z velikim tveganjem za reaktivacijo HBV. Zaenkrat je največ izkušenj z lamivudinom, ki se je izkazal za učinkovito in varno zdravilo pri tovrstnih bolnikih, saj ocenjujejo, da je zmanjšal reaktivacijo HBV s 25 do 85 % na 0 do 9%.^{23,26,44,45} Vendar je bila smrtnost pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo kljub lamivudinu 40-odstotna.²⁰ V prihodnosti bo lamivudin moral prepustiti mesto novejšim učinkovinam, kot sta entekavir in tenofovir, saj je pojavnost sevov HBV, odpornih na lamivudin, pri teh bolnikih podobna kot pri imunsko zadostnih. Pegilirani interferon alfa pri bolnikih, ki potrebujejo ISZ, ni zdravilo izbire. Pri bolnikih po presaditvi jeter se je tveganje za reaktivacijo hepatitisa B v presadku s kombinacijo lamivudina in pasivne imunizacije s poliklonskimi hiperimunimi B imunoglobulini (HBIG) zmanjšalo z 80 % na 10%.²⁹

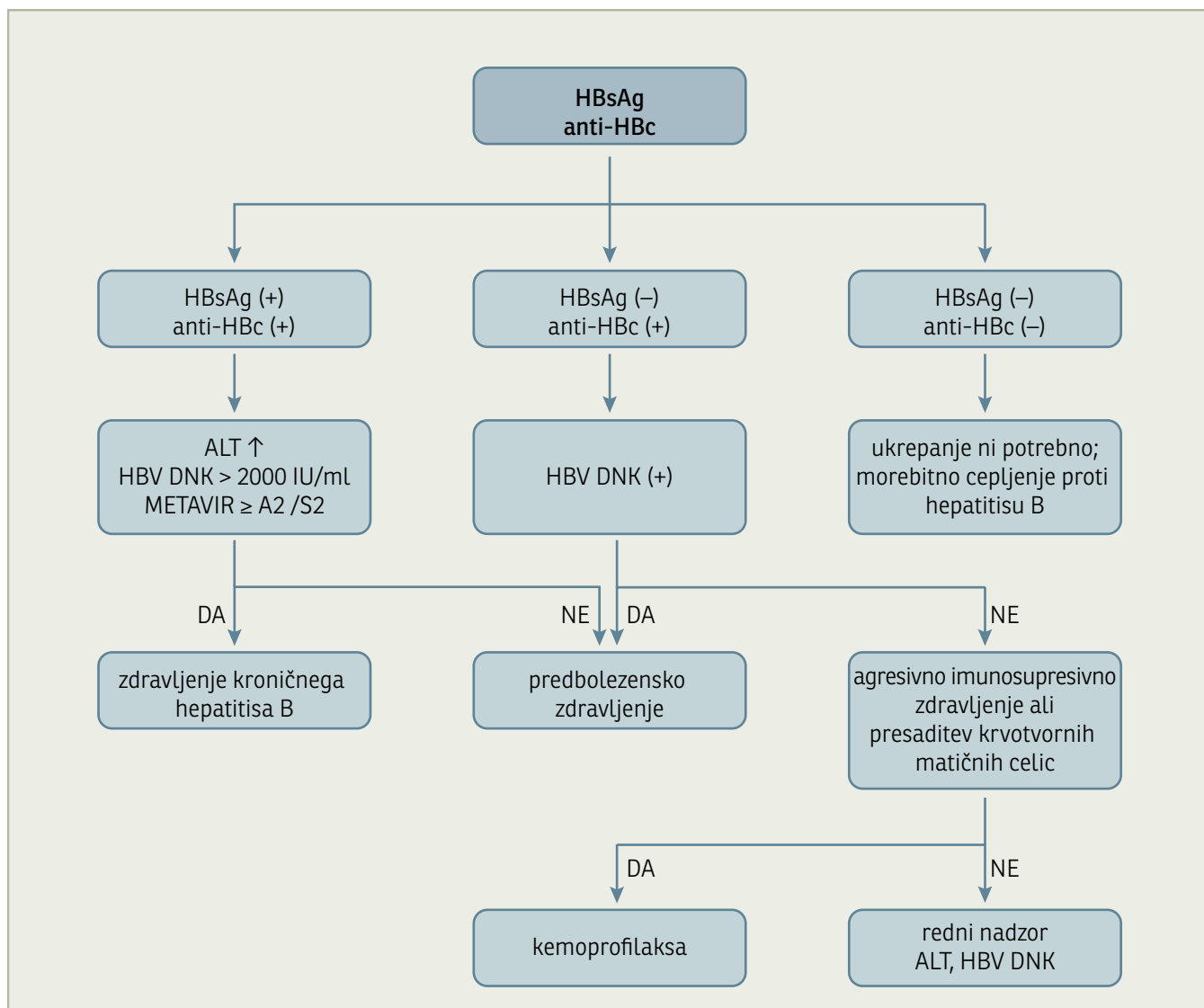


Tabela 2: Algoritem preprečevanja reaktivacije hepatitisa B pri bolnikih, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje.

(+): pozitiven; (-): negativen; HBV DNK: dezoksiribonukleinska kislina virusa hepatitisa B; ALT: alanin aminotransferaza; ↑: zvečana koncentracija; ≥: enako ali večje

Slovenske nacionalne usmeritve za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B pri bolnikih, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje

Kljub sorazmerno majhni pojavnosti okužbe s HBV v splošni populaciji (pod 1 %) tudi v Sloveniji vsako leto obravnavamo bolnike, pri katerih je prišlo do reaktivacije hepatitisa B ob ISZ, žal tudi s smrtnim izidom. V ključni prospektivni raziskavi Markovičeve s sod. s konca 90. let je bila pojavnost HBsAg med 305 slovenskimi bolniki s Hodgkinovim in ne-Hodgkinovim limfomom 3,2 %, pri kar 78 % pa je prišlo do reaktivacije hepatitisa B.²⁰ V Sloveniji imamo danes na voljo najsodobnejše diagnostične metode

za obravnavo okužbe s HBV, ki se izvajajo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, in vsa danes priznana zdravila za zdravljenje hepatitisa B, ki pa jih večinoma lahko predpisujejo le za to posebej imenovani zdravniki specialisti infektologi in internisti-hepatologi. Da bi preprečili nepravilno in neracionalno uporabo le-teh in za spodbudo k pravočasnemu ukrepanju je posebna interdisciplinarna skupina strokovnjakov* s tega

* Pri pripravi nacionalnih usmeritev za obvladovanje okužbe z virusom hepatitisa B marca 2009 so sodelovali: mag. Zvonko Baklan, dr. med., Anica Berginc Dolenšek, dr. med., Ksenija Ekart Koren, dr. med., prof. dr. Verica Ferlan Marolt, dr. med., mag. Matjaž Hafner, dr. med., mag. Tadeja Kotar, dr. med., prof. dr. Gorazd Lešničar, dr. med., doc. dr. Boštjan Luzar, dr. med., prof. dr. Mojca Matičič, dr. med., Jelka Meglič Volkar, dr. med., mag. Emil Pal, dr. med., prof. dr. Mario Poljak, dr. med., Janja Prah, dr. med., dr. Mojca

področja marca 2009 izdelala nacionalne usmeritve za celostno obravnavo okužbe s HBV, ki vključujejo tudi usmeritve za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B pri bolnikih, ki potrebujejo ISZ. Ker gre za dokaj specifično področje medicine, na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana deluje posebna ambulanta, namenjena le tovrstnim bolnikom.

Nacionalne usmeritve temeljijo na preverjenih dejstvih in lastnih izkušnjah ter upoštevajo usmeritve uglednih mednarodnih združenj posameznih specialnosti medicine, ki se srečujejo s takimi bolniki in so prilagojene našim nacionalnim potrebam in razmeram.^{6,22,34,40,42,43,46}

1. Obvezno presejalno testiranje

Pred uvedbo ISZ je potrebno presejalno serološko testiranje na prisotnost označevalcev okužbe s HBV (HBsAg, anti-HBs in anti-HBc) pri vseh bolnikih, ki potrebujejo ISZ. Pri bolnikih, pri katerih so odsotni vsi serološki označevalci okužbe s HBV, svetujemo cepljenje proti hepatitisu B. Stanje po predhodnem uspešnem cepljenju proti hepatitisu B označuje prisotnost osamljenega anti-HBs (v koncentraciji nad 10 IU/l). Za reaktivacijo hepatitisa B sta pomembna serološka označevalca HBsAg in anti-HBc. V primeru pozitivnega anti-HBc je v prisotnosti HBsAg ali v njegovi odsotnosti potrebno opraviti še testiranje na prisotnost plazemske HBV DNK. Vse teste opravi zdravnik specialist, ki obravnava temeljno bolezen bolnika, zaradi katere je potrebno ISZ.

2. Uvedba zdravljenja hepatitisa B, predbolezenskega zdravljenja, kemoprofilakse

Uvedba usmerjenih protivirusnih učinkovin je potrebna pri vseh HBsAg-pozitivnih bolnikih, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje (Tabela 2). Pri bolnikih, ki imajo kronični hepatitis B in glede na izhodiščna merila potrebujejo zdravljenje, se odločimo za *zdravljenje* po uveljavljenih priporočilih, ki izključujejo pegilirani interferon alfa. Pri

Rajter, dr. med., Tatjana Remec, dr. med., Marija Ribnikar, dr. med., Tanja Selič Kurinčič, dr. med. in prim. mag. Srečko Štepec, dr. med.

klinično nemih nosilcih HBsAg (ne glede na prisotnost plazemske HBV DNK) in pri tistih s 'prikrito okužbo' (odsoten HBsAg, prisotna anti-HBc in plazemska HBV DNK) uvedemo *predbolezensko zdravljenje*. Če gre za stanje brez prisotnih HBsAg in plazemske HBV DNK, ob prisotnem anti-HBc pri bolnikih, ki potrebujejo presaditev krvotvornih matičnih celic ali agresivno imunosupresivno zdravljenje, uvedemo *kemoprofilakso* proti hepatitisu B. Ostale anti-HBc-pozitivne in HBsAg-negativne bolnike brez zaznavne HBV DNK redno nadzorujemo glede morebitnega ponovnega aktiviranja HBV s pomočjo testov za oceno delovanja jeter in plazemske zaznave HBV DNK ter zaznave HBsAg in anti-HBs. V primeru seroreverzije in/ali zaznave HBV DNK takoj uvedemo *predbolezensko zdravljenje*.

Protivirusne učinkovine uvedemo vsaj teden dni (zaželeno od dva do tri tedne) *pred* uvedbo ISZ. Če gre za kratkotrajno imunosupresijo in je izhodiščna plazemska koncentracija HBV DNK nizka, se odločimo za lamivudin v odmerku 100 mg enkrat dnevno. Entekavir (0,5 mg enkrat dnevno) ali tenofovir (300 mg enkrat dnevno) uvedemo, ko gre za bolnika z visoko plazemsko koncentracijo HBV DNK oz. dolgotrajno imunosupresijo. Načina predbolezenskega zdravljenja in kemoprofilakse se glede odmerjanja nukleozidnih in nukleotidnih analogov ter morebitnega prilagajanja odmerkov glede na delovanje ledvic ne razlikujeta od načina zdravljenja kroničnega hepatitisa B. Pri bolnikih z jetrnim presadkom kombiniramo protivirusno predbolezensko zdravljenje s HBIG. Predbolezensko zdravljenje oz. kemoprofilakso je potrebno dajati ves čas imunosupresivnega zdravljenja in vsaj še 12 mesecev po njegovem zaključku, pri bolnikih z visoko izhodiščno plazemsko koncentracijo HBV DNK pa tudi dlje. Ves ta čas bolnike vsake tri mesece, po potrebi pa tudi pogosteje, redno spremljamo klinično in laboratorijsko (ALT, HBV DNK). V primeru porasta koncentracije HBV DNK in pojava sevov HBV, odpornih na dano protivirusno zdravilo, ustrezno ukrepamo. Trajanje zdravljenja kroničnega hepatitisa B in reden nadzor sta pri bolnikih, ki potrebujejo ISZ, v skladu s splošnimi priporočili.

Zaključek

Številne raziskave so pokazale, da je uvedba predbolezenskega zdravljenja oz. kemoprofilakse pri preprečevanju reaktivacije HBV pri bolnikih, okuženih s HBV, ki potrebujejo ISZ, lahko ključna za razplet bolezni, ob tem pa je tudi finančno upravičena.⁴⁷ Zato je bistvenega pomena izhodiščno presejalno testiranje na okužbo s HBV pri vseh bolnikih pred uvedbo kakršnega koli ISZ. V obdobju izrazitih subspecializacij v medicini je pomembno, da se s tem seznanijo vsi zdravniki specialisti, ki uvajajo imunosupresivno zdravljenje in bolnike presejalno testirajo, nadaljnje vodenje protivirusnega zdravljenja z vsemi njegovimi pastmi pa lahko prepustijo specialistom za virusne hepatitise.

Literatura

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97–107.
2. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25 Suppl 1: 3–8.
3. Yim HL, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43 Suppl 1: 173–81.
4. Harris KR, Dighe AS. Laboratory testing for viral hepatitis. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 18–25.
5. Marin IJ, Poljak M, Seme K, Brinovec V, Matičič M, Meglič-Volkar J, idr. Comparative evaluation of three commercial assays for quantitative measurement of hepatitis B virus DNA in serum samples. *Hepato-Gastroenterol* 2002; 49: 1390–4.
6. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136: 699–712.
7. Xurong L, Yan AW, Liang R, Lau GKK. Hepatitis B reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy – pathogenesis and management. *Rev Med Virol* 2001; 11: 287–99.
8. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44 Suppl 1: 65–70.
9. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1486–500.
10. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 2004; 24 Suppl 1: 3–10.
11. Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, Zuckerman AJ. Fulminant hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975; 2: 528–30.
12. Liaw JF. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 14–20.
13. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209–20.
14. Yeo W, Chan PK, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH, idr. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003; 70: 553–61.
15. Lau GKK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, idr. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125: 1742–9.
16. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, idr. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299–307.
17. Zhong S, Yeo W, Schroder C, Chan PK, Wong WL, Ho WM, idr. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Viral Hepat* 2004; 11: 55–9.
18. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002; 9: 243–57.
19. Fong TL, DiBisceglie AM, Gerber MA, Waggoner JG, Hoofnagle JH. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993; 18: 1313–8.
20. Markovič S, Drozina G, Vovk M, Fidler-Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy: a prospective study in 305 patients. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2925–30.
21. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182–8.
22. Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 864–71.
23. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, idr. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 47: 844–53.
24. Lau GK, Leung YH, Fong DY, Au WY, Kwong YL, Lie A, idr. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 2324–30.
25. Knoll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 925–9.
26. Dai MS, Wu PF, Shyu RY, Lu JJ, Chao TY. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration. *Liver Int* 2004; 24: 540–6.

27. Alexopoulos CG, Vaslamatzis M, Hatzidimitriou G. Prevalence of hepatitis B virus marker positivity and evolution of hepatitis B virus profile during chemotherapy in patients with solid tumours. *Br J Cancer* 1999; 81: 69–74.
28. Fabrizzi F, Martin P, Dixit V, Kanwal F, Dulai G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transpl* 2005; 5: 2913–21.
29. Lok AS. Prevention of recurrent hepatitis B post-liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8 Suppl 1: 67–73.
30. Kim MK, Ahn JH, Kim SB, Im YS, Lee SI, Ahn SH, idr. Hepatitis B reactivation during adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer: a single institution's experience. *Korean J Int Med* 2007; 22: 237–43.
31. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsio CJ, idr. Steroid-free chemotherapy decreases the risk of hepatitis flare-up in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37: 1320–8.
32. Perceau G, Diris N, Estines O, Derancourt C, Levy S, Bernard P. Late lethal hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment of low-grade cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1053–6.
33. Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, Burk RD, Okret S, Poellinger L, idr. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology* 1988; 167: 630–3.
34. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, Smolen JS, idr. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 Suppl 1: 2–29.
35. Hanbali A, Khaled Y. Incidence of hepatitis B reactivation following rituximab therapy. *Am J Haematology* 2009; 84: 195–200.
36. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, idr. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Reumatol* 2004; 31: 197–9.
37. Gwak GY, Koh KC, Kim HY. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 888–9.
38. Carosi G, Rizzetto M. Treatment of chronic hepatitis B: Recommendations from an Italian workshop. *Dig Liv Dis* 2008; 40: 603–17.
39. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363–5.
40. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D,Haens G, idr. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. V tisku 2009. Dosegljivo na: <https://www.ecco-ibd.eu/documents/ECCOconsensusOI.pdf>.
41. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: Reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008; 48: 2–19.
42. Anon. EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227–42.
43. Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 1–39.
44. Ziakas PD, Karsalikos P, Mylonakis E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy associated reactivation in lymphoma: a metaanalysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009; 94: 998–1005.
45. Cil T, Altintas A, Pasa S, Bayan K, Ozekinci T, Isikdogan A. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis-B surface antigen (HBsAg) seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 939–47.
46. Anon. The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: Recommendations from a single topic meeting. *J Clin Virol* 2008; 41: 243–54.
47. Saab S, Dong MH, Joseph TA, Tong MJ. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model. *Hepatology* 2007; 46: 1049–56.