

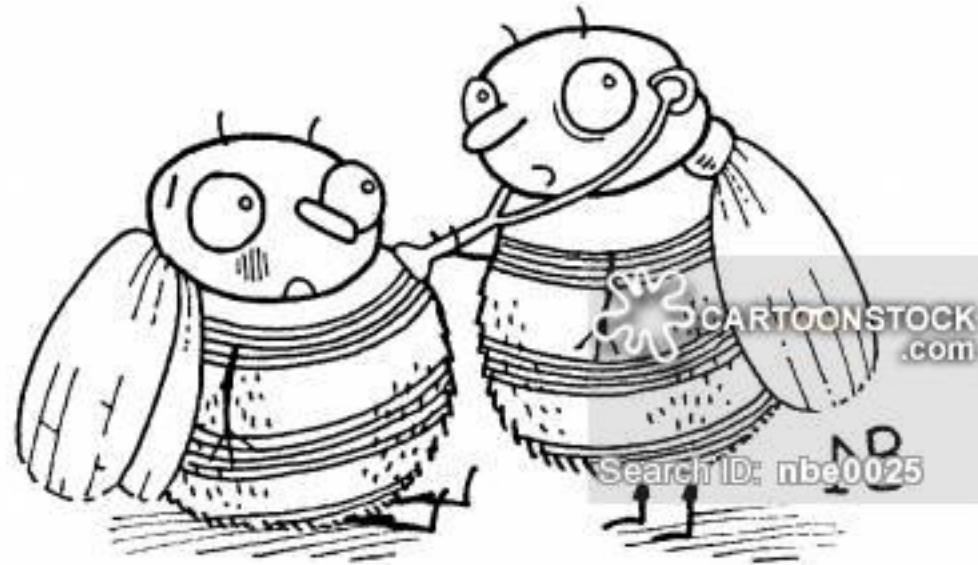
9^ο Κρητο-Κυπριακό Συμπόσιο Ρευματολογίας Χανιά 2018

**«Έλεγχος ιογενούς ηπατίτιδας & αντιική αγωγή σε
ασθενείς με ανοσοτροποποιητική / βιολογική θεραπεία»**

Δημήτρης Ν. Σαμωνάκης MD PhD FAASLD
Γαστρεντερολόγος Ηπατολόγος
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου



Hep B

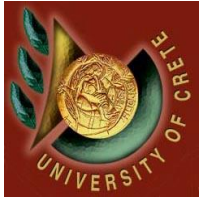


"You've got Hepatitis Bee."



1^{ος} ασθενής





Ασθενής 1



- Ιστορικό ΡΑ/ΣΕΛ
- Υπό Rituximab, MTX, Plaquenil
- Σε τυχαίο έλεγχο και ενώ ήδη είχε λάβει 4x Rituximab HBV +
- HBsAg+, IgM core -, eAg -, antiHBe +, HBV DNA 180,000 iu/ml, ALT 116 u/l, Bil 1.2 mg/dl, INR 1.1
- Δεν είναι γνωστό το προηγούμενο status της ασθενούς



Ασθενής 1



- Ποια ήταν τα λάθη που έγιναν στην αντιμετώπιση του ασθενούς;



Ασθενής 1



- Δεν έγινε έλεγχος δεικτών ιογενούς ηπατίτιδας (ιδίως για Β) στη διάγνωση
- Δεν χορηγήθηκε αγωγή πριν δοθεί θεραπεία με antiCD20



Ασθενής 1



- Βιοψία Ήπατος: Αλλοιώσεις χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας Ishak grade 3, stage 2
- Τίθεται σε tbl Entecavir με πλήρη ιολογική (DNA μη ανιχνεύσιμο) & τρανσαμινάσες κ.φ.
- 5 χρόνια μετά έχει επιτευχθεί αρνητικοποίηση του sAg, όμως με (-) antiHBs
- Ευρίσκεται υπό Abatacept, Leflunomide & Entecavir (με αρνητικό sAg, HBV DNA, ALT κφ, ήπια ηπατική ίνωση)



2^{ος} ασθενής



Self Portrait with Dr. Arrias by Francisco de Goya (detail) 1820



Ασθενής 2



- ΡΑ, αγγειίτιδα μικρών αγγείων
- Υπό Leflunomide, Medrol (>1.5 γ)
- Πρότερο status HBV άγνωστο
- HBsAg+, eAg-/antiHBe+, HBV DNA 1400000 iu/ml, ALT 199 u/l



Ασθενής 2



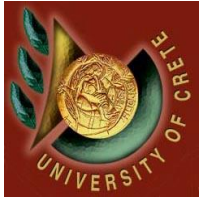
- Ποια ήταν τα λάθη που έγιναν στην αντιμετώπιση του ασθενούς;



Ασθενής 2



- Δεν ελέγχθηκε για δείκτες ιογενούς ηπατίτιδας (B) προ της θεραπείας
- Σημείο κλειδί η παρατεταμένη χορήγηση κορτικοειδών



Ασθενής 2



- Βψ Ήπατος: αλλοιώσεις χρόνιας ηπατίτιδας με τάση μετάπτωσης σε κίρρωση
- Έλεγχος για πυλαία υπέρταση (-)
- Τίθεται σε tb Tenofovir
- Δεν λαμβάνει ανοσοκαταστολή
- Δεν έχει πετύχει ορομετατροπή του sAg, όμως το HBV DNA είναι μη ανιχνεύσιμο, η ALT κφ, και από κίρρωση έχει αναστρέψει σε στάδιο 1



3^{ος} ασθενής





Ασθενής 3



- RA/CTD υπό Abatacept, MTX
- Latent TB, αγωγή με INH προ έτους
- Άγνωστο HBV status
- sAg+, eAg-/antiHBe+, HBV DNA 110000000 iu/ml, ALT 290 u/l, BIL/INR κ.φ.



Ασθενής 3



- Λάθη & επισημάνσεις ;



Ασθενής 3



- Παρότι υπήρξε ευαισθητοποίηση για τη (+) mantoux, δεν ελέγχθηκε για την ιογενή ηπατίτιδα
- Δεν καλύφθηκε για την ηπατίτιδα Β



Ασθενής 3



- Βψ Ήπατος: αλλοιώσεις χρόνιας ηπατίτιδας με συνιστώσα NASH
- Τέθηκε σε tb Tenofovir με πλήρη ιολογική και βιοχημική καταστολή
- 6 χρόνια μετά έχει κάνει **ορομετροπή του sAg, με antiHBs 521 u/l – 1 χρόνο μετά διεκόπη και το αντικό** (καθώς τουλάχιστον από 5ετίας έχει διακόψει αυτοβούλως κάθε ανοσοκατασταλτική αγωγή)



Screening – Δείκτες HBV

- Διεθνώς (και στις πιο προηγμένες χώρες) **ανεπαρκής έλεγχος** για τις ιογενείς ηπατίτιδες (B)
- Πώς:
- **HBsAg, antiHBc, antiHBs**
- **HBV DNA PCR**
- HBeAg, antiHBe (σε sAg+ve), IgM antiHBc
- HDV (?)
- ALT, BIL, INR, US

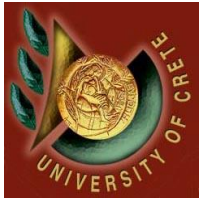


Παράγοντες κινδύνου για αναζωπύρωση



- Ξενιστής (Άρρεν φύλο)
- Είδος νοσήματος:
Αιματολογικές κακοήθειες (λεμφώματα)>> συμπαγείς όγκοι (Ca μαστού) >> RA/IBD
- Ένταση (ισχύς) της ανοσοκαταστολής (net immunosuppression)
- Κατάσταση της HBV λοίμωξης (sAg+, high DNA) προ της ανοσοκατασταλτικής αγωγής

Hoofnagle, AASLD 2012 – Lok, Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013



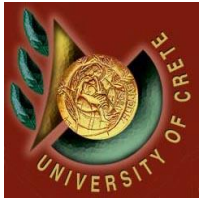
Κίνδυνος αναζωπύρωσης του HBV – Ισχύς ανοσοκαταστολής



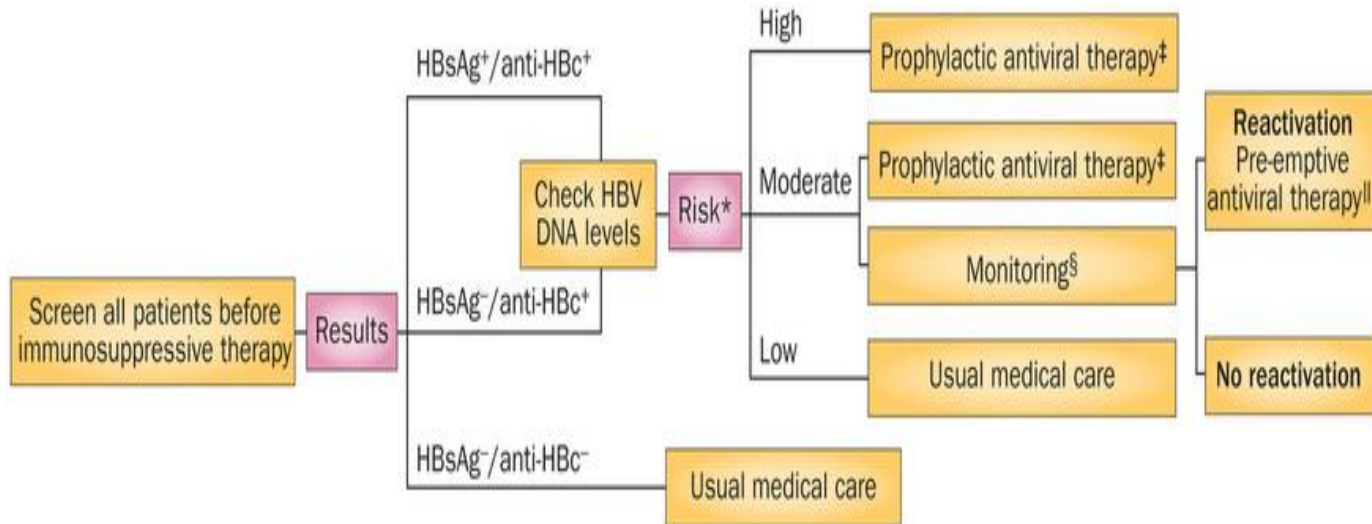
Table 2 | Risk stratification for HBV reactivation

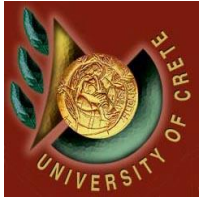
Level of risk	HBsAg ⁺	HBsAg ⁻ and anti-HBc ⁺ **	Antiviral therapy
High risk	Chemotherapy; anti-CD20 and/or anti-CD52 agents; immunosuppressive therapy for transplantation (stem cell, solid organ); steroids in combination with other immunosuppressive	Chemotherapy for haematological malignancies; anti-CD20 and/or anti-CD52 agents	Prophylaxis
Moderate risk	Anti-TNF agents; maintenance low dose steroids alone [‡] ; other immunosuppressive therapy without steroids [‡]	Chemotherapy for solid tumours [‡] ; immunosuppressive therapy for transplantation (stem cell, solid organ) [‡] ; steroids in combination with other immunosuppressive therapy [‡]	Prophylaxis or pre-emptive
Low risk	Steroids alone for a few days [‡]	Anti-TNF agent [‡] ; maintenance on low-dose steroids alone [‡] ; other immunosuppressive therapy without steroids [‡]	No prophylaxis

*Risk of HBV reactivation in HBsAg⁻/anti-HBc⁺ patients with detectable serum HBV DNA at baseline should be considered the same as HBsAg⁺ patients. [‡]HBV reactivation has been reported in these settings, but there is limited data to classify risk. Abbreviations: +, positive; -, negative; anti-HBc, anti-hepatitis B core antibody IgG; HBsAg, hepatitis B surface antigen.



Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με HBV πριν την έναρξη ανοσοκαταστολής





Με ποιο φάρμακο;



- Μεγαλύτερη εμπειρία προφυλακτικής θεραπείας σε χαμηλές ιαμίες με **λαμβουδίνη** – μπορεί να επαρκεί σε χαμηλό DNA και πεπερασμένο ορίζοντα ανοσοκαταστολής/χμθ
- Ασθενείς με ψηλό φορτίο, ή λαμβάνουν παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη αγωγή (ανοσο/χμθ) πρέπει να λάβουν ισχυρό αντικό με υψηλό φραγμό σε αντίσταση: **τενοφοβίρη (TDF, TAF) ή εντεκαβίρη (ETV)**
- Η απόφαση ποιο από τα δύο εξαρτάται από επιμέρους παραμέτρους

Clinical Practice Guidelines

EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY

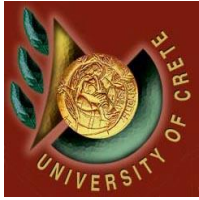
EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

Antiviral therapies for managing viral hepatitis in lymphoma patients

Michele Merli^a, Sara Rattotti^b, Manuel Gotti^b and Luca Arcaini^{b,c}

Expert opinion: Entecavir or tenofovir prophylaxis is recommended for HBsAg-positive patients, while universal prophylaxis with lamivudine may be preferred in HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients. In asymptomatic patients with HCV-associated indolent lymphoma DAA-based AT should be used as first-line option, while in DLBCL its deliver after immunochemotherapy-induced complete remission is suggested.



Μηνύματα για την Ηπατίτιδα Β



- Το κλειδί είναι η ανίχνευση των ασθενών με HBV πριν από την έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής με HBsAg & antiHBc (antiHBs)
- Διαβάθμιση κινδύνου βάσει του status της HBV & του τύπου της ανοσοκαταστολής / χμθ
- Η έναρξη προφυλακτικής αντικής αγωγής σε ασθενείς με μέτριο/υψηλό κίνδυνο
- Η στενή παρακολούθηση των λοιπών ασθενών για έναρξη αντικής αγωγής με τις πρώτες ενδείξεις αναζωπύρωσης



Μηνύματα για την Ηπατίτιδα Β



- HBsAg: έναρξη προφυλακτικής αντικής Rx
- Παλαιά HBV λοίμωξη:
 - Προφυλακτική θεραπεία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου
 - Στενή παρακολούθηση για μέτριο κίνδυνο (ALT, HBV-DNA, HBsAg)
 - Εμπειρική θεραπεία επί αύξησης τίτλων ALT/HBV DNA



Hep C

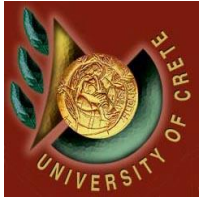




HCV & ΧΜΘ/ ανοσοκαταστολή



- Συνολικά χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα ασφάλειας (ήπια \uparrow HCV RNA, σπάνια ALT)
- Κατά τη θεραπεία monitoring (ALT/ ??? RNA) **ιδιαίτερα σε κίρρωτικούς (PHT)**
- Ορισμός της αναζωπύρωσης ? (\uparrow ALT \pm HCV RNA)
- Τα νεότερα αντικά -DAAs- ασφαλή και πολύ αποτελεσματικά όπου χρειάζονται
- Απαραίτητα προοπτικά δεδομένα



HCV: Βιολογικοί παράγοντες & Rituximab



- Θεραπεία Συνδυασμού: (κυρίως λεμφώματα, R-CHOP)

- Μεγάλη εμπειρία με λεμφώματα

- Όχι εμφανώς ↑ κίνδυνος

- Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ίσως προκαλεί παρόξυνση (βιοχημική) σε μικρό ποσοστό ασθενών

Mahale, J Hepatol 2012

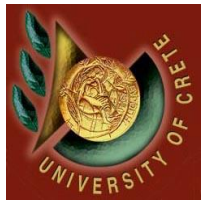
- Μονοθεραπεία (RA, HCV-κρυο/ αγγειίτιδες, ANCA-αγγειίτιδες)

- Ήπια ↑ HCV RNA – όχι σημαντική αύξηση στην ALT

- Όχι στοιχεία σοβαρής δυσλειτουργίας

- Έχει χρησιμοποιηθεί σε κίρρωτικούς

Sneller M, A&R 2012 – Petrarca A, Blood 2010



Hepatitis C Virus Reactivation in Patients Receiving Cancer Treatment: A Prospective Observational Study



Harrys A. Torres,¹ Jeff Hosry,¹ Parag Mahale,¹ Minas P. Economides,¹ Ying Jiang,¹ and Anna S. Lok²



HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 1, 2018

- Αναζωπύρωση του HCV στο 23% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για Ca
- Οι περισσότεροι είχαν ομαλή κλινική πορεία
- Η HCV λοίμωξη δεν πρέπει να αποτρέπει από την κατάλληλη νεοπλασματική θεραπεία
- Στενή παρακολούθηση σε αυτούς που παίρνουν ορισμένους παράγοντες

TABLE 5. Exact Logistic Regression Analysis for Predictors of HCV Reactivation

Potential Predictor	OR (95% CI)	P
High-dose steroids (>600 mg equivalent prednisone versus <600 mg equivalent)	5.05 (1.40-20.23)	0.01
Rituximab use (yes versus no)	9.52 (2.19-49.12)	0.001
Baseline HCV-RNA (>6 log ₁₀ IU/mL versus <6 log ₁₀ IU/mL)	0.12 (0.03-0.46)	<0.001



Ο ασθενής με HCV & νεόπλασμα προς χμθ



- Η εκκρίζωση του ιού HCV μπορεί να σχετισθεί με ιολογικά, ηπατολογικά & ογκολογικά οφέλη
- Η HCV λοίμωξη δεν πρέπει να αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση θεραπείας για καρκίνο
- Σε ασθενείς με νεοπλάσματα που έχουν ένδειξη θεραπείας για HCV με DAAs, η συνδυασμοί που προτείνονται είναι ίδιοι με ασθενείς χωρίς Ca

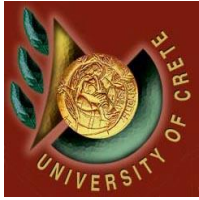
Torres & McDonald, Blood 2016



HCV - Έλεγχος



- **antiHCV**
- **HCV RNA PCR**
- ALT, AST, BIL, INR
- US

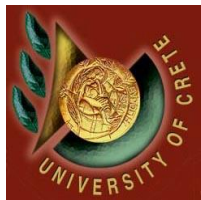


HCV & ΧΜΘ/ ανοσοκαταστολή

Μηνύματα για το σπίτι



- Συνολικά χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα ασφάλειας (ήπια \uparrow HCV RNA, σπάνια ALT)
- Κατά τη θεραπεία monitoring (ALT/ ??? RNA) ιδιαίτερα σε κίρρωτικούς (PHT)
- Ορισμός της αναζωπύρωσης ? (\uparrow ALT \pm HCV RNA)
- Τα νεότερα αντικά -DAAs- ασφαλή και πολύ αποτελεσματικά όπου χρειάζονται
- Απαραίτητα προοπτικά δεδομένα



Ευχαριστώ για την προσοχή σας

