Χρονία ηπατίτιδα Β

■ ΙΩΑΝΝΗΣ Σ. ΚΟΣΚΙΝΑΣ
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Ηπατολογίας,
Β' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο

Περίληψη: *Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι ιός με υψηλή ενδημικότητα ειδικά σε περιοχές της Ασίας και της Αφρικής, ωστόσο στην Ευρώπη και την Αμερική σημειώνονται πολλά νέα κρούσματα ανά έτος, με αποτέλεσμα σε παγκόσμιο επίπεδο 250.000 άτομα να πεθαίνουν ετησίως από ηπατική ανεπάρκεια. Η μετάδοση του ιού στις ανεπτυγμένες χώρες γίνεται -κυρίως- λόγω παρεντερικής χρήσης ναρκωτικών ουσιών και λόγω ετεροφυλικών σεξουαλικών επαφών. Στο παρόν άρθρο γίνεται αναφορά στην επιδημιολογία, τη φυσική πορεία, την κλινική εξέλιξη, τη διάγνωση, τη θεραπεία και την παρακολούθηση ασθενών με χρονία ηπατίτιδα Β, ενώ γίνεται ιδιαίτερη μνεία στον εμβολιασμό κατά του HBV, που αποτελεί την πιο αποτελεσματική στρατηγική μαζικής πρόληψης της ηπατίτιδας Β.*

Λέξεις ευρετηρίου: *επιδημιολογία, ηπατίτιδα Β, HBV, κίρρωση, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ), εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β.*

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

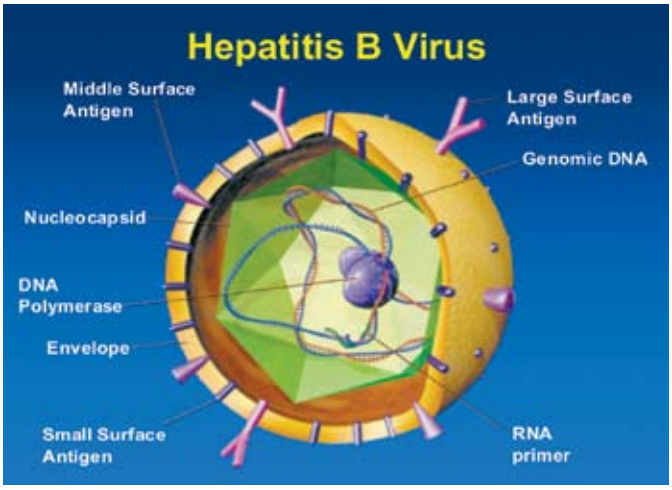
Εισαγωγή

Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι ένας ηπατοτρόπος DNA ιός, με γονιδίωμα 3.2 kb, εν μέρει δίκλωνο και εν μέρει μονόκλωνο. Έχει 4 τουλάχιστον γονίδια που κωδικογραφούν: α) την πρωτεΐνη φακέλου της επιφανείας (HBsAg), β) την πρωτεΐνη του πυρήνα (HBc), γ) την DNA-πολυμεράση και δ) την πρωτεΐνη Χ με ρόλο ρυθμιστικό. Στο αίμα είναι ορατά τα σωματίδια του ιού με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (σωμάτια Dane), αλλά υπάρχουν και σωληνίσκοι και σφαίρες, που αποτελούνται από τις πρωτεΐνες του περιβλήματος του ιού που παράγονται σε περίσσεια.

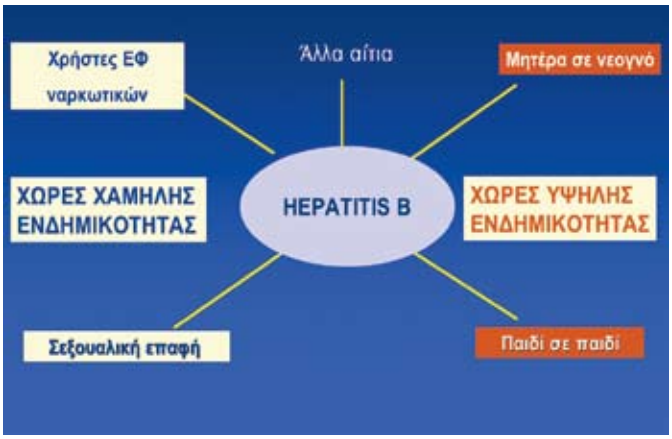
Επιδημιολογικά στοιχεία

Στην Αμερική αναφέρονται ετησίως 200.000-300.000 νέες λοιμώξεις από τον ιό της ηπατίτιδας Β, στην Ευρώπη 1.000.000 και πιστεύεται ότι στην Ασία και την Αφρική, που η ενδημικότητα είναι υψηλή, οι νέες περιπτώσεις είναι πολύ περισσότερες. Σε παγκόσμιο επίπεδο υπολογίζεται ότι υπάρχουν >300.000.000 φορείς του ιού και ότι 250.000 άτομα πεθαίνουν κάθε χρόνο λόγω οξείας ή χρονίας ηπατικής ανεπάρκειας. Από πλευράς ενδημικότητας υπάρχουν μεγάλες γεωγραφικές και φυλετικές διακυμάνσεις:

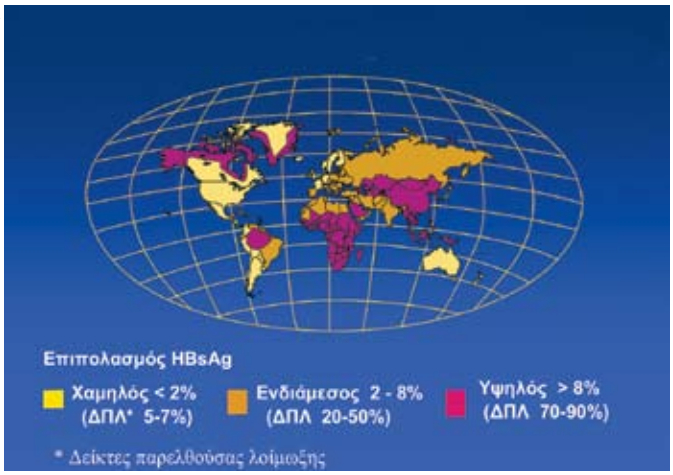
1. Παρατηρούνται περιοχές υψηλής ενδημικότητας με επιπολασμό του HBsAg >8% (Κίνα, ΝΑ Ασία, Μέση Ανατολή, Ν. Αμερική), όπου το 70-90% του πληθυσμού έχει ορολογικούς δείκτες παρελθούσης HBV λοίμωξης. Στις χώρες αυτές η μετάδοση γίνεται κυρίως κάθετα, από τη μητέρα στο νεογνό ή οριζόντια, από τους γονείς στα παιδιά κατά τα 5 πρώτα χρόνια της ζωής.
2. Στις περιοχές με ενδιάμεση ενδημικότητα (Ινδία, Νότια και Ανατολική Ευρώπη, Κεντρική και Νότια Αμερική, Ιαπωνία, Ρωσία) ο επιπολασμός του HBsAg είναι 2-7% και το 20-50% του πληθυσμού έχει ορολογικούς δείκτες παρελθούσης HBV λοίμωξης.
3. Σε περιοχές με χαμηλή ενδημικότητα (Δυτική Ευρώπη, Β. Αμερική και Αυστραλία) ο επιπολασμός του HBsAg είναι <2% και το 5-7% του πληθυσμού έχει ορολογικούς δείκτες παρελθούσης HBV λοίμω-



Εικόνα 1. *Μορφολογία του HBV.*



Εικόνα 2. *Τρόποι μετάδοσης του HBV.*



Εικόνα 3. *Επιδημιολογικός χάρτης χρονίας HBV λοίμωξης.*

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β		
Ομάδα	**HBsAg+**	**HBV δείκτες***
Χρήστες ναρκωτικών	2.6-22%	38-99%
Ομοφυλόφιλοι	2.7-5.6%	20-61%
Γενικός πληθυσμός	1.5-2.5%	3.0-14%
Αιμοδότες	0.1-0.9%	0.4-7%
Μετανάστες	6.0-12%	70-90%
* Δείκτες παρελθούσας λοίμωξης (anti-HBc +/- anti-HBs)		

Εικόνα 4. *Επιδημιολογία του HBV ανάλογα με την πληθυσμιακή ομάδα.*

ξης. Στις περιοχές αυτές η μετάδοση του ιού αφορά σε ενήλικες που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου. Η παρεντερική χρήση ναρκωτικών αποτελεί σημαντικό κίνδυνο μετάδοσης, μια και οι τοξικομανείς έχουν υψηλό δείκτη επιπολασμού του HBsAg (2.5-22%).

Η σεξουαλική μετάδοση φαίνεται να αποτελεί το σημαντικότερο τρόπο μόλυνσης στις ανεπτυγμένες χώρες και ευθύνεται για >30% των οξέων ηπατιτίδων στους ενήλικες. Η μετάδοση του φυσικού στελέχους του HBV ενοχοποιείται για οξεία ή χρονία ηπατίτιδα, ενώ η λοίμωξη από το προπυρηνικά μεταλλαγμένο στέλεχος του ιού δεν προκαλεί χρονιότητα της λοίμωξης. Στην Ελλάδα η μετάδοση του HBV παλαιότερα ήταν κυρίως ενδο-οικογενειακή, σε μικρή ηλικία, ενώ σήμερα οφείλεται, κατά το μοντέλο των ανεπτυγμένων χωρών, σε μετάδοση λόγω παρεντερικής χρήσης ναρκωτικών και σε ετεροφυλικές σχέσεις. Ο επιπολασμός του HBsAg στην Ελλάδα εκτιμάται γενικά σε 2-3%, ενώ υπάρχουν γεωγραφικές εστίες με μεγάλη ενδημικότητα, καθώς επίσης και ομάδες πληθυσμού (μετανάστες) με ποικίλλοντα ποσοστά υψηλού επιπολασμού του HBsAg (2.5-12%).

ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ HBV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Ο HBV προκαλεί οξεία και χρονία ηπατοκυτταρική βλάβη που οφείλεται στην ανοσιακή απάντηση του ξενιστή και όχι σε κυτταροτοξικότητα του ιού. Η οξεία λοίμωξη έχει ευρύ φάσμα κλινικής έκφρασης που κυμαίνεται από την ασυμπτωματική μορφή μέχρι τη βαριά ικτερική ηπατίτιδα και, σε ελάχιστες περιπτώσεις (<1/1.000), την κεραυνοβόλο μορφή. Η εξέλιξη της οξείας λοίμωξης από τον HBV εξαρτάται κυρίως από την ηλικία του ξενιστή. Όσο μικρότερη η ηλικία, τόσο συχνότερη η χρονία εξέλιξη, που στα νεογνά φθάνει σε ποσοστό 90%, στα παιδιά 30-40%, ενώ στους ενήλικες κυμαίνεται σε ποσοστό 5-10%, αφορώντας ιδιαίτερα σε τοξικομανείς και ομοφυλόφιλους. Η φυσική πορεία της χρονίας λοίμωξης εξαρτάται από την αλληλεπίδραση του ιού και του ξενιστή και χαρακτηρίζεται από 4 φάσεις που διαρκούν άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα και διακρίνονται από συγκεκριμένους ορολογικούς, ιολογικούς, βιοχημικούς και ιστολογικούς δείκτες.

Φάση της ανοχής

Χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα ιαιμίας (>1.000.000 copies/ml), HBeAg (+), χαμηλά επίπεδα IgM anti-HBc αντισωμάτων, φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες, ήπιες αλλοιώσεις στη βιοψία του ήπατος και ανοσοϊστοχημική έκφραση του HBc στον πυρήνα των ηπατοκυττάρων.

Φάση της κάθαρσης

Χαρακτηρίζεται από την ανοσιακή αντίδραση του ξενιστή και παρατηρούνται αυξημένες αμινοτρανσφεράσες, σχετικά χαμηλά επίπεδα ιαιμίας, αυξημένα επίπεδα IgM anti-HBc αντισωμάτων, παρουσία HBeAg ή ασταθούς HBeAg ή anti-HBe ή ταυτόχρονη ανίχνευση HBeAg και anti-HBe και ιστολογικές αλλοιώσεις χρονίας ηπατίτιδας με ανοσοϊστοχημική έκφραση HBc αντιγόνου στον πυρήνα και το πρωτόπλασμα των ηπατοκυττάρων (HBeAg (+) χρονία ηπατίτιδα).

Η φάση αυτή δύναται να διαρκέσει άλλοτε άλλο διάστημα (μέχρι και πολλά χρόνια). Η μέση ετήσια συχνότητα αυτόματης ορομετατροπής από HBeAg (+) σε anti-HBe (+) είναι 10-15% και στα 2/3 των ασθενών προηγείται αιφνίδια αύξηση των αμινοτρανσφερασών. Η ενεργοποίηση του ιού μετά από την ορομετατροπή είναι 10-20%.

Διαγνωστικά κριτήρια παρελθούσας HBV λοίμωξης

- HBsAg (-)
- anti-HBc (+) ± anti-HBs (+)
- ALT/AST: φυσιολογικές
- HBV DNA (-) ή σπάνια (+) με πολύ ευαίσθητη μέθοδο

Εικόνα 5. *Κριτήρια χαρακτηρισμού της HBV λοίμωξης ως παρελθούσας.*

Διαγνωστικά κριτήρια ανενεργού φορέα του HBV

- HBsAg (+) > 6 μήνες
- ALT/AST: συνεχώς φυσιολογικές
- HBV-DNA στο αίμα <10^5 copies/mL
- Βιοψία ήπατος δεν απαιτείται
- HBeAg (-), anti-HBe (+)
- IgM anti-HBc < 0.200

Εικόνα 6. *Κριτήρια χαρακτηρισμού του ασθενούς ως ανενεργού φορέα.*

⇨ Φάση της ενσωμάτωσης

Χαρακτηρίζεται από την ενσωμάτωση του γονιδιώματος του ιού στο γενετικό υλικό του ξενιστή και εκφράζεται με φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες, πολύ χαμηλά επίπεδα ιαιμίας, HBeAg (-), anti-HBe (+), χαμηλά επίπεδα IgM anti-HBc (<0.400) και ιστολογικές αλλοιώσεις που έχουν επισυμβεί στο προηγούμενο στάδιο. Στη φάση αυτή παραμένει μικρή ποσότητα υπολειπόμενου ιού επισωματικά που διατηρεί την ικανότητα επανεργοποίησης (ανενεργός φορέας).

Σε μικρό ποσοστό (2%) ασθενών είναι δυνατόν να παρατηρηθεί εξαφάνιση του HBsAg και ανάπτυξη υψηλού τίτλου anti-HBs. Ενίοτε παρατηρείται ανίχνευση μόνο των anti-HBc αντισωμάτων λόγω μείωσης της παραγωγής του HBsAg. Στην τελευταία περίπτωση η χορήγηση μίας δόσης εμβολίου διαφοροποιεί τη λανθάνουσα χρονία από την ιαθείσα HBV λοίμωξη (ουδεμία ορολογική μεταβολή στην πρώτη περίπτωση, αύξηση των anti-HBs αντισωμάτων στη δεύτερη).

Φάση ενεργοποίησης μεταλλαγμένου ιού

Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση του προπυρηνικά μεταλλαγμένου ιού (στέλεχος που λόγω μιας μεταλλαγής στη θέση 1896 - που ευνοείται στους γονοτύπους B, C, D, E του ιού - έχει χάσει την ικανότητα παραγωγής της HBe πρωτεΐνης). Στην Ελλάδα επικρατεί (>90%) ο γονότυπος D. Τα άτομα με ενεργοποίηση του προπυρηνικά μεταλλαγμένου ιού (HBeAg (-) χρονία ηπατίτιδα) έχουν αυξημένες αμινοτρανσφεράσες (μόνιμα ή περιοδικά), σημαντική ιαιμία (μικρότερη της αντίστοιχης των HBeAg θετικών, αλλά >100.000 copies/ml), σχετικά αυξημένα επίπεδα IgM anti-HBc και ιστολογική εικόνα ενεργού νόσου με άλλοτε άλλη έκφραση του HBc αντιγόνου στα ηπατοκύτταρα. Τα άτομα αυτά έχουν ποικίλλουσα κλινική πορεία, συχνά με διακύμανση των ALT/AST και των επιπέδων του HBV-DNA του ορού.

Χαρακτηριστικά χρονίας HBeAg (-) ηπατίτιδας

- HBsAg (+) > 6 μήνες
- HBeAg (-)
- anti-HBe (+)
- ALT αυξημένες μονίμως ή διαλειπόντως
- HBV-DNA >10^5 copies/mL
- Στοιχεία ενεργού φλεγμονής στο ήπαρ

Εικόνα 7. *Χαρακτηριστικά διάγνωσης χρονίας HBeAg (-) ηπατίτιδας.*

Προγνωστικοί παράγοντες

- Ηλικία
- Δραστηριότητα του ιού
- HDV ή HCV συλλοίμωξη
- Κατανάλωση αλκοόλης

Εικόνα 8. *Πιθανή εξέλιξη χρονίας HBV λοίμωξης και προγνωστικοί παράγοντες που παίζουν ρόλο σε αυτή.*

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ HBV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Το 3-5% των ασθενών με χρονία ηπατίτιδα από τον ιό B θα αναπτύξει κίρρωση, ετησίως. Προγνωστικοί παράγοντες εξέλιξης και ανάπτυξης ίνωσης-κίρρωσης είναι η ηλικία, η δραστηριότητα του ιού, η παρουσία γεφυροποιού νέκρωσης στον ηπατικό ιστό, η συλλοίμωξη με τον ιό δ (HDV) ή τον ιό C (HCV) και η κατανάλωση αλκοόλης.

Το 2-10% των ασθενών με κίρρωση θα εκδηλώσει ρήξη της αντιρρόπησης ετησίως. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση ενός ή περισσοτέρων από τα κάτωθι: ανάπτυξη ασκιτικής συλλογής (50%), ρήξη κιρσών οισοφάγου (9%), εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, αύξηση των επιπέδων της χολερυθρίνης (12%). Περισσότερες από 1 εκδηλώσεις εμφανίζονται σε >30% των ασθενών. Η 5ετής επιβίωση ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση είναι 14-35%, σε αντίθεση με την επιβίωση ασθενών με καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση που είναι 70-80%.

Η ετησία συχνότητα αυτόματης κάθαρσης του HBsAg είναι 1% και η κλινική πορεία εξαρτάται από το στάδιο της υποκείμενης ηπατικής βλάβης, είναι όμως γενικά πολύ καλή. Ως προς το θέμα της ανάπτυξης ΗΚΚ, μετά από την κάθαρση του HBsAg, εξαρτάται από την έναρξη ή μη της καρκινογένεσης σε σχέση με το χρόνο κάθαρσης του ιού.

Η ετησία επίπτωση ΗΚΚ είναι 0.5% σε HBsAg (+), 0.8% σε HBsAg (+) με χρονία ηπατίτιδα και 1.5-6.6% σε HBsAg (+) με κίρρωση. Το 60-90% των HBsAg (+) ασθενών με ΗΚΚ έχουν κίρρωση, και η αναλογία ανδρών/γυναικών είναι >20/1. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ είναι το φύλο, η ηλικία, η συλλοίμωξη με HCV και, ενδεχομένως, ο γονότυπος του HBV.

Η διάγνωση του ΗΚΚ βασίζεται στο συνδυασμό της aFP και των ευρημάτων των απεικονιστικών μεθόδων. Σε ασθενείς με κίρρωση η διάγνωση του ΗΚΚ τεκμηριώνεται με την παρουσία aFP >400ng και συμβατή απεικονιστική εικόνα σε μία απεικονιστική μέθοδο (αξονική ή μαγνητική τομογραφία). Σε ασθενείς με μικρότερες ή φυσιολογικές τιμές aFP, η διάγνωση του ΗΚΚ τεκμηριώνεται με τα συμβατά απεικονιστικά ευρήματα σε 2 διαφορετικές τεχνικές απεικόνισης. Σε 20-30% των ασθενών με ΗΚΚ η aFP είναι <10ng. Αύξηση της aFP παρατηρείται και στις εξάρσεις της λοίμωξης που συνοδεύονται από αναγεννητική δραστηριότητα και είναι συνήθως παροδική.

Χρόνιος ανενεργός φορέας του HBV

Ως χρόνιος ανενεργός φορέας της HBV λοίμωξης χαρακτηρίζεται ο ασθενής που παρουσιάζει: α) HBsAg (+) για >6 μήνες, β) κατ' εξακολούθηση φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες (τουλάχιστον 3 μετρήσεις κάθε 1-3 μήνες τον πρώτο χρόνο), γ) χαμηλά επίπεδα HBV-DNA ορού (<100.000 copies/ml) και δ) απουσία κλινικο-εργαστηριακών ευρημάτων συμβατών με παρουσία χρονίας ηπατικής νόσου (π.χ. αγγειοματώδεις σπίλοι, ηπατικές παλάμες, υπερσπληνισμός κ.λπ.). Το όριο των 100.000 copies/ml έχει επιλεγεί αυθαίρετα, ενώ κατά κανόνα οι ασθενείς με χρονία ανενεργό φορεία του HBV διαθέτουν πολύ χαμηλότερα επίπεδα HBV-DNA (<30.000 copies/ml).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΡΟΛΟΓΙΚΗ - ΙΟΛΟΓΙΚΗ

Η ανίχνευση της πρωτεΐνης της επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας B (HBsAg, "Αυστραλιανό αντιγόνο") στον ορό είναι πολύ ευαίσθητη (ανιχνεύεται σε επίπεδα 0,02-1 ng/ml) και η παρουσία του HBsAg για >6 μήνες υποδηλώνει χρονία HBV λοίμωξη. Το anti-HBs είναι IgG αντίσωμα και η ανίχνευσή του σε συνδυασμό με την παρουσία anti-HBc σημαίνει ίαση και ανοσία για επαναμόλυνση. Η παρουσία μόνο anti-HBs σημαίνει επιτυχή εμβολιασμό.

Το HBeAg παριστά την πρωτεΐνη του πυρηνοκαψιδίου του ιού. Συνοδεύεται από ιαιμία σε υψηλό τίτλο (>100.000), εκφράζοντας ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού και αυξημένη μεταδοτικότητα. Το anti-HBe είναι IgG αντίσωμα έναντι του HBeAg και η παρουσία του εκφράζει χαμηλό πολλαπλασιασμό του φυσικού στελέχους του ιού. Το τελευταίο δεν ισχύει για τον προπυρηνικά μεταλλαγμένο ιό που δε δύναται να παράγει HBeAg. Το HBcAg δεν ανιχνεύεται στον ορό, αλλά μόνο στο ήπαρ με ανοσοϊστοχημεία και συσχετίζεται θετικά με την ιαιμία και τον ιϊκό πολλαπλασιασμό. Το anti-HBc (ολικό ή IgG) είναι αντίσωμα έναντι του HBcAg και υπάρχει στην οξεία, χρονία και παλαιά λοίμωξη από τον HBV. Ο ποιοτικός προσδιορισμός του anti-HBc IgM δίνει αποτέλεσμα "θετικό" στην οξεία ηπατίτιδα Β.

Οι τίτλοι του anti-HBc IgM ("ποσοτικός" προσδιορισμός) προσδιορίζονται με ανοσοενζυμική μέθοδο σε IMX αναλυτή και αποτελούν χρήσιμο δείκτη ενεργότητας του ιού στη χρονία λοίμωξη. Ο προσδιορισμός του HBV-DNA γίνεται με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (polymerase chain reaction - PCR) και η ιαιμία συσχετίζεται με την ενεργότητα του ιού. Η διάκριση των ανενεργών φορέων από τους πάσχοντες από ενεργό ηπατοκυτταρική βλάβη με anti-HBe με βάση την ιαιμία δεν είναι σαφής. Έχει προταθεί το όριο των 10^5, αλλά πιθανόν να είναι πολύ μικρότερο (10^3).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στόχοι θεραπείας

Οι άμεσοι στόχοι της θεραπείας της χρονίας HBV ηπατίτιδας είναι η ύφεση των συμπτωμάτων του ασθενούς, όταν υπάρχουν και η υποχώρηση της φλεγμονής στο ήπαρ. Οι στόχοι αυτοί επιτυγχάνονται με την καταστολή του ιϊκού πολλαπλασιασμού [HBV-DNA <100.000 γονιδιώματα/ml και παρουσία HBeAg (-) / anti-HBe (+)] (ιολογική ανταπόκριση) και την ομαλοποίηση των ALT/AST (βιοχημική ανταπόκριση). Οι απώτεροι στόχοι της θεραπείας είναι η εκρίζωση του HBV, η πρόληψη της ανάπτυξης κίρρωσης ή/και ΗΚΚ και η βελτίωση της επιβίωσης. Η εκρίζωση του HBV υποδηλώνεται με HBsAg (-), συνήθως anti-HBs (+) και HBV-DNA (-) στον ορό και στο ήπαρ με PCR. Όμως, είναι αμφίβολο εάν μπορεί να εκριζωθεί ο HBV, λόγω της παραμονής υπολειμματικού ενσωματωμένου ιού στο ήπαρ και σε εξωηπατικές θέσεις, που μπορεί να αναζωπυρωθεί σε συνθήκες ανοσοκαταστολής.

Θεραπευτικά σχήματα

HBeAg (+) χρονία HBV λοίμωξη

• ***Κλασική ή πεγκυλιωμένη ΙΦΝ (Peg-IFNa)***

Η χορήγηση κλασικής ΙΦΝ σε δόση 3-10MU για διάστημα 3-6 μηνών συσχετίζεται με απώλεια του HBeAg σε ποσοστό 24% (8.3-30.4%) και εμμένουσα βιοχημική ύφεση σε ποσοστό 26% (18-34%). Η θεραπεία με Peg-IFNa-2α 180μg/εβδομάδα, για 24 εβδομάδες, επιφέρει απώλεια του HBeAg, μείωση του HBV-DNA (<500.000copies/ml) και ομαλοποίηση της ALT, σε ποσοστό 28% στο τέλος της παρακολούθησης των 24 εβδομάδων, μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η συνδυασμένη θεραπεία Peg-IFNa (2α ή 2β) και λαμιβουδίνης δεν προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα από τη μονοθεραπεία με Peg-IFNa.

• ***Λαμιβουδίνη***

Η ορομετατροπή HBeAg σε anti-HBe με τη χορήγηση λαμιβουδίνης είναι της τάξεως του 17-20% τον 1ο χρόνο θεραπείας, 27% τον 2ο, 40% τον 3ο, 47% τον 4ο και 50% τον 5ο χρόνο. Η αύξηση αυτή της πιθανότητας ορομετατροπής, δυστυχώς, συνοδεύεται από αύξηση της ανάδυσης μεταλλαγμένου στελέχους του ιού (YMDD, ανθεκτικό στη λαμιβουδίνη), που είναι της τάξεως του 14% τον 1ο χρόνο και 69% τον 5ο χρόνο.

• ***Αδεφοβίρη***

Η διπιβαλική αδεφοβίρη στην HBeAg (+) χρονία HBV λοίμωξη προκαλεί απώλεια του HBeAg σε ποσοστό 23% τον 1ο χρόνο, 46% τον 2ο χρόνο και 53% τον 3ο χρόνο και ορομετατροπή σε anti-HBe σε ποσοστό 14%, 33%, και 46% αντίστοιχα. Στην περίπτωση χορήγησης αδεφοβίρης η πιθανότητα ανάπτυξης διαφυγής είναι 3% μετά τον 2ο χρόνο χορήγησης του φαρμάκου. Σε HBeAg (+) ασθενείς που έχουν αναπτύξει διαφυγή στη λαμιβουδίνη χορηγείται αδεφοβίρη.

• ***Εντεκαβίρη***

Η χορήγηση του νεότερου νουκλεοσιδικού αναλόγου επέφερε στον 1ο χρόνο ορομετατροπή του HBeAg σε ποσοστό 21% και μη ανιχνεύσιμο HBV-DNA (<300copies/ml) σε ποσοστό 67%.

HBeAg (-) χρονία HBV λοίμωξη

• ***Κλασική ΙΦΝ***

Ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας με ΙΦΝ επιτυγχάνεται σε ποσοστό 40-90%, αλλά υποτροπή εμφανίζεται σε ποσοστό 30-90%. Συνολικά παραμένουσα ανταπόκριση (ιολογική και βιοχημική) μετά από 2-4 χρόνια παρακολούθησης είναι της τάξεως του 10-15% σε ασθενείς που λαμβάνουν 4-6 μήνες θεραπεία με δόσεις 9-10MU και 22-30% σε ασθενείς που λαμβάνουν 5MU για χρονικό διάστημα 12 και 24 μηνών. Σε ένα ποσοστό που φθάνει το 32% των ασθενών που ευρίσκονται σε παραμένουσα ανταπόκριση παρατηρείται κάθαρση του HBsAg.

• ***Peg-IFNa***

Η Peg-IFNa-2α 180μg/εβδομάδα με ή χωρίς λαμιβουδίνη αξιολογήθηκε σε σύγκριση με μονοθεραπεία με λαμιβουδίνη για διάστημα 12 μηνών σε ασθενείς με χρονία HBeAg (-) λοίμωξη. Τα αποτελέσματα 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας έδειξαν: α) βιοχημική ανταπόκριση σε ποσοστό 59% για την Peg-IFN, 60% για την Peg-IFN + λαμιβουδίνη και 44% για τη λαμιβουδίνη και β) ιολογική ανταπόκριση (HBV-DNA <20.000copies/ml) 43%, 44% και 29%, αντίστοιχα. Απώλεια του HBsAg παρατηρήθηκε σε μικρό ποσοστό ασθενών πού έλαβαν θεραπεία με Peg-IFN +/- λαμιβουδίνη, αλλά σε κανέναν ασθενή πού έλαβε μονοθεραπεία με λαμιβουδίνη.

• ***Λαμιβουδίνη έπ' αόριστον***

Η ανάπτυξη μεταλλαγμένων στελεχών στην πολυμεράση του ιού αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα στη μακροχρόνια χορήγηση της λαμιβουδίνης. Το 60%-70% των ασθενών στην 3ετία αναπτύσσει ανθεκτικά στελέχη που, αργά η γρήγορα, οδηγούν σε βιοχημική και ιολογική διαφυγή και επιβάρυνση της ιστολογικής εικόνας. Από την άλλη, υπάρχει ένα 30% των ασθενών που παραμένει σε ύφεση μετά από 4-5 έτη συνεχούς χορήγησης λαμιβουδίνης. Το πρόβλημα της διαφυγής του ιού έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία στις περιπτώσεις κιρρωτικών ασθενών με οριακή ηπατική λειτουργία. Ευτυχώς όχι συχνά (15% των περιπτώσεων) η διαφυγή προκαλεί έντονη βιοχημική έξαρση με αποτέλεσμα τη ρήξη της αντιρρόπησης της υποκείμενης νόσου. Στις περιπτώσεις διαφυγής του ιού στη λαμιβουδίνη, η επιλογή είναι η χορήγηση ή ακόμα καλύτερα η συγχορήγηση (ιδιαίτερα στην ⇨

ΟΜΑΔΕΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕ ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ

- Ομοφυλόφιλοι
- Ετεροφυλόφιλοι ερωτικοί σύντροφοι ασθενών με χρονία HBV λοίμωξη [HBsAg(+)]
- Ετεροφυλόφιλοι με πολλαπλούς (≥3) ερωτικούς συντρόφους
- Χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών
- Αιμοκαθαιρόμενοι
- Εργαζόμενοι σε επαγγέλματα υγείας
- Τρόφιμοι και προσωπικό ιδρυμάτων χρονίως πασχόντων ή πνευματικά καθυστερημένων
- Φυλακισμένοι και προσωπικό φυλακών
- Πολυμεταγγιζόμενοι και αιμορροφιλικοί

Εικόνα 9. *Πληθυσμιακές ομάδες με υψηλό κίνδυνο για λοίμωξη από HBV, που πρέπει να εμβολιάζονται.*

περίπτωση ασθενούς με κίρρωση) της αδεφοβίρης, που δρα αποτελεσματικά στα ανθεκτικά στη λαμιβουδίνη στελέχη αλλά και στο φυσικό στέλεχος του ιού.

• ***Διπιβαλική αδεφοβίρη έπ' αόριστον***

Η χορήγηση αδεφοβίρης για 2-3 χρόνια έδειξε ιολογική ανταπόκριση (μη ανιχνεύσιμο HBV-DNA με PCR) 71% και 77%, αντίστοιχα και βιοχημική ανταπόκριση 72% και 67%, αντίστοιχα. Η συχνότητα, ευτυχώς, της ανάπτυξης μεταλλαγών στην αδεφοβίρη είναι 0% τον 1ο χρόνο, 3% το 2ο χρόνο και 11% τον 3ο χρόνο θεραπείας. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι τα ανθεκτικά στελέχη του ιού στην αδεφοβίρη είναι ευαίσθητα στη λαμιβουδίνη.

• ***Εντεκαβίρη***

Η χορήγηση του νεότερου αυτού νουκλεοσιδικού αναλόγου επέφερε στον 1 χρόνο θεραπείας μη ανιχνεύσιμο HBV-DNA (300copies/ml) στο 90% των ασθενών και ομαλοποίηση των ALT/AST στο 78%.

ΠΡΟΛΗΨΗ - ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Β

Η εφαρμογή προγραμμάτων μαζικού εμβολιασμού αποτελεί την καλύτερη στρατηγική πρόληψης της λοίμωξης από τον HBV και δραματικής μείωσης των επιπλοκών της λοίμωξης αυτής. Τα εμβόλια είναι ιδιαίτερα ασφαλή και αποτελεσματικά και παράγονται με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA.

Σε υγιή άτομα το εμβόλιο χορηγούμενο σε 3 δόσεις των 10μg (0, 1 και 6 μήνες) προκαλεί επαρκή απάντηση στο 94% των ατόμων. Δεν ενδείκνυται εμβολιασμός σε άτομα με anti-HBc (+) και/ή anti-HBs (+), γι' αυτό και απαιτείται προέλεγχος για να μην γίνεται άσκοπος εμβολιασμός.

Η απάντηση στον εμβολιασμό (έλεγχος 1-3 μήνες μετά την 3η δόση) διακρίνεται σε: α) καλή (anti-HBs >100IU/L), β) χαμηλή (anti-HBs =10-100IU/l) και γ) κακή (anti-HBs μη ανιχνεύσιμα ή <10IU/l). Η απάντηση και ο τίτλος των anti-HBs αντισωμάτων εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες που περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, την ηλικία και την ανοσολογική επάρκεια του ατόμου. Τίτλος αντισωμάτων anti-HBs >10IU/L μετά από εμβολιασμό θεωρείται προστατευτικός έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β. Στα άτομα που δεν έχουν αναπτύξει αντισώματα με το κλασικό σχήμα, επανάληψη του εμβολιασμού με διπλή δόση είναι δυνατόν να είναι αποτελεσματική σε ποσοστό περίπου 20%.

Σχεδόν το 90% των εμβολιασθέντων ατόμων παρουσιάζουν ανιχνεύσιμα επίπεδα anti-HBs 5 χρόνια μετά από τον εμβολιασμό. Η απώλεια ανιχνεύσιμων anti-HBs μετά από εμβολιασμό δε σημαίνει απώλεια της ανοσίας. Η ανοσιακή μνήμη παραμένει άθικτη εξασφαλίζοντας 100% προστασία έναντι του ιού σε άτομα που ανέπτυξαν αρχικά τίτλο anti-HBs >10IU/L μετά από εμβολιασμό. Επομένως, μετά από επιτυχή εμβολιασμό δε χρειάζονται επαναληπτικές δόσεις εμβολίου. Εξαίρεση αποτελούν οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς, στους οποίους συνιστάται έλεγχος του τίτλου των anti-HBs κάθε 6-12 μήνες και η χρήση επαναληπτικών δόσεων με στόχο τη διατήρηση σε επίπεδα >100IU/L.

Παρακολούθηση ανενεργών φορέων

Ο έλεγχος και η παρακολούθηση ασθενούς με χρονία HBV λοίμωξη και φυσιολογικές ALT/AST περιλαμβάνει:

1. αρχική αξιολόγηση της δραστηριότητας του ιού και της παρουσίας υποκείμενης ηπατικής νόσου,
2. παρακολούθηση των ALT/AST ανά 3μηνο τον 1ο χρονο και
3. έλεγχο των ALT/AST ανά 6μηνο, μετά τον 1ο χρόνο και αξιολόγηση του τίτλου των IgM anti-HBc αντισωμάτων. Η ανεύρεση τίτλου IgM anti-HBc αντισωμάτων >0.400 που παραμένει υψηλός για διάστημα >6 μηνών, αποτελεί δείκτη ανοσιακής αντίδρασης και ένδειξη ενεργοποίησης του ιού, που είναι δυνατόν να παραβλεφθεί λόγω πιθανής βραχυχρόνιας αύξησης των αμινοτρανσφερασών.

Μικρό ποσοστό ασυμπτωματικών φορέων του HBV (<5%) παρουσιάζει ιστολογική εικόνα ανενεργού ίνωσης ή κίρρωσης, βλάβη που έχει δημιουργηθεί στη φάση της κάθαρσης του ιού. Η πιθανότητα ενεργοποίησης του ιού σε ασθενείς με μη ενεργό νόσο είναι 20%.

Προληπτικός έλεγχος για ΗΚΚ

Οι ασθενείς με κίρρωση πρέπει να υποβάλλονται υποχρεωτικά σε μέτρηση της α1-εμβρυϊκής σφαιρίνης και σε υπερηχογράφημα ήπατος ανά 6μηνο (μέσος χρόνος διπλασιασμού του ΗΚΚ). Σε περίπτωση ύποπτης εστίας απαιτείται η διενέργεια ελικοειδούς (spiral) αξονικής τομογραφίας ή/και μαγνητικής τομογραφίας, απαραίτητα με έγχυση σκιαγραφικού ή παραμαγνητικής ουσίας αντίστοιχα.

Βιβλιογραφία

1. Lee W. Hepatitis B virus infection. N Eng J Med 1997; 337:1.733-1.745.
2. Lok A, McMachon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2001; 31:1.225-41.
3. Hadziyannis S. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. Viral Hep Rev 1995; 1:7-36.
4. Proceedings of the European Association for the Study of the Liver (EASL) International Consensus Conference on Hepatitis B. September 14-16, 2002. Geneva, Switzerland. J Hepatol 2003; 39(Suppl 1):S1-235.
5. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 130:678-686.
6. Keefe EB, Dieterich DT, Han SB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:936-962.