

Profilaktyka reaktywacji zakażeń HBV – rekomendacje grupy roboczej profilaktyki reaktywacji HBV

Prophylaxis of HBV infection reactivation – recommendations of the working group for prevention of HBV reactivation

Article history:
Received: 23.07.2019
Accepted: 08.10.2019

Streszczenie

Reaktywacja zakażenia HBV jest istotnym problemem u chorych poddawanych terapiom, które poprzez działanie immunomodulujące wpływają na upośledzenie odporności przeciwwirusowej, takim jak: leczenie biologiczne (np. przeciwciała monoklonalne powodujące deplecję limfocytów CD20, przeciwciała anti-TNF), chemioterapia, leczenie immunosupresyjne (np. kortykosteroidy, cyklosporyna, azatiopryna). Ryzyko reaktywacji wiąże się również z nowymi terapiami stosowanymi w leczeniu nowotworów hematologicznych, takimi jak inhibitory kinaz tyrozynowych, inhibitory proteasomu czy przeciwciała anti-CD38, daratumumab. Populacją szczególnie zagrożoną są chorzy poddawani transplantacji komórek krwiotwórczych, w szczególności chorzy po transplantacji allogenicnej, u których prowadzone jest leczenie immunosupresyjne. W pracy przedstawiono epidemiologię, czynniki ryzyka reaktywacji oraz aktualne zasady postępowania dotyczące profilaktyki reaktywacji zakażenia HBV.

Abstract

Reactivation of HBV infection is a significant problem in patients undergoing therapies that impair the antiviral immunity through immunomodulation, such as: biological treatment like monoclonal antibodies depleting CD20+ lymphocytes, anti-TNF antibodies, chemotherapy, or immunosuppressive treatment like corticosteroids, cyclosporin, azathioprine. The risk of reactivation is also associated with new targeted therapies used in the treatment of hematological malignancies, such as tyrosine kinase inhibitors, proteasome inhibitors or anti-CD38 antibody, daratumumab. Population that is particularly vulnerable are patients undergoing stem cell transplantation, especially patients after allogeneic transplantation taking immunosuppressive treatment. In this position paper we present epidemiology, risk factors for HBV reactivation and current guidelines for prophylaxis.

© 2019 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine. Published by Sciendo. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

zakażenie HBV, reaktywacja, terapie zwiększające ryzyko reaktywacji, zasady profilaktyki

Keywords:

HBV infection, reactivation, therapies associated with increased risk of reactivation, guidelines for prophylaxis

WPROWADZENIE

Wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) jest jedną z głównych przyczyn przewlekłych chorób wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Według szacunków WHO na świecie żyje około 260 mln ludzi aktywnie zakażonych HBV, a około 2 miliardów ludzi mogło mieć kontakt z tym wirusem. Większość osób z przewlekłym lub utajonym zakażeniem HBV nie jest świadomych tego zakażenia. Z powyższych względów ryzyko reaktywacji HBV istotnie wzrasta w sytuacji, gdy osoby zakażone HBV otrzymują leczenie immunosupresyjne lub przeciwnowotworowe.

HBV w przebiegu cyklu replikacyjnego wytwarza w zakażonych hepatocytach stabilny minichromosom cccDNA, który jest matrycą do syntezy wirusowego DNA oraz białek. Pozostaje on w jądrze komórkowym zakażonych komórek przez wiele lat i jest niewrażliwy na stosowane aktualnie leczenie [1]. Wykazano obecność cccDNA nawet po utracie antygenu HBs i serokonwersji do anti-HBs, co

determinuje brak możliwości eliminacji zakażenia HBV. cccDNA stanowi matrycę do reaktywacji, nawet u chorych z przebyłym przed wielu laty wzw B.

Większość zakażonych HBV po miesiącach lub latach zakażenia uzyskuje stan kontroli immunologicznej, prowadzący do stabilizacji HBV-DNA na niskim poziomie, ograniczenia zmian zapalnych w wątrobie, a nawet utraty HBsAg. Za kontrolę immunologiczną zakażenia odpowiadają 3 główne mechanizmy: 1) efektywna swoista wobec HBV odpowiedź komórkowa ze strony limfocytów CD4 oraz CD8; 2) synteza przeciwciał przez limfocyty B oraz 3) mechanizmy odporności wrodzonej. Odpowiedź humoralna to przede wszystkim synteza przeciwciał przez limfocyty B, z których największe znaczenie mają przeciwciała anti-HBs w klasie IgG, posiadające właściwości neutralizujące wobec HBV. Mechanizmy odpornościowe w przebiegu zakażenia HBV są dostatecznie sprawne, by doprowadzić do kontroli immunologicznej, jednak niewystarczające, aby spowodować eliminację HBV z ustroju [2].

Małgorzata Pawłowska¹,
Robert Flisiak²,
Lidia Gil³,
Andrzej Horban⁴,
Iwona Hus^{5,6*},
Jerzy Jaroszewicz⁷,
Ewa Lech-Marańda⁸,
Jan Styczyński⁹

¹Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK Bydgoszcz

²Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

³Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im.

Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

⁵Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i

Transfuzjologii w Warszawie

⁶Zakład Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet

Medyczny w Lublinie

⁷Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁸Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii CM

UMK, Bydgoszcz

* Corresponding author: Iwona Hus, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, 02-766 Warszawa, ul. Indiry Gandhi 14, tel. 22 34 96 478; fax 22 34 96 176, e-mail: iwonach.hus@gmail.com

DEFINICJA I FAZY REAKTYWACJI HBV

Reaktywacja HBV jest to nagły, przynajmniej 100-krotny wzrost stężenia HBV DNA u osób z wcześniej wykrywalnym HBV DNA pod wpływem terapii immunosupresyjnej lub przeciwnowotworowej bądź wykrywalność HBsAg albo HBV-DNA u osób z obecnością przeciwciał anti-HBc, u których wcześniejsze badanie ich nie wykazywało.

Klinicznie istotny jest fakt, że reaktywacja HBV przebiega w 3 fazach. W pierwszej, na skutek utraty kontroli immunologicznej, dochodzi do wzrostu replikacji HBV DNA. Jest to faza bezobjawowa z uwagi na niecytopatyczny charakter HBV. Odczyn zapalny oraz martwica hepatocytów wyrażone podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz cechami upośledzenia funkcji wątroby (hiperbilirubinemia, koagulopatia, hiperamonemia), pojawiają się w 2. fazie, zwykle po ustaniu wpływu immunosupresji i przywróceniu funkcji układu odpornościowego. W tej fazie za uszkodzenie komórki wątrobowej są odpowiedzialne poza limfocytami T przede wszystkim komórki NK. W fazie 3., o ile nie rozwinie się nadostre zapalenie wątroby, dochodzi do zejścia procesu zapalnego poprzez uruchomienie procesów wytłumiania nadmiernej reakcji zapalnej i regeneracji (zdrowienia).

CZYNNIKI RYZYKA REAKTYWACJI ZAKAŻENIA HBV

Ryzyko reaktywacji zakażenia HBV zależne jest od wielu czynników, jest większe u chorych HBsAg(+) w porównaniu z HBsAg(-) (od 5 do 8 razy), u osób z wykrywalnym HBV DNA oraz u pacjentów z brakiem przeciwciał anti-HBs. Do innych czynników ryzyka należą starszy wiek (> 65. r.ż.), płeć męska, choroba podstawowa, a przede wszystkim rodzaj i czas stosowanego leczenia immunosupresyjnego [3, 4].

Reaktywacja zakażenia HBV jest szczególnie istotnym problemem u chorych poddawanych terapiom, które poprzez działanie immunomodulujące wpływają na upośledzenie odporności przeciwwirusowej, takim jak: chemioterapia, leczenie immunosupresyjne (np. kortykosteroidy, cyklosporyna, azatiopryna) czy leczenie biologiczne (np. przeciwciała monoklonalne powodujące deplecję limfocytów CD20, przeciwciała anti-TNF).

Patomechanizm reaktywacji HBV, poza czynnikami zależnymi od wirusa oraz gospodarza, zależy przede wszystkim od wpływu stosowanego leczenia biologicznego na mechanizmy kontroli immunologicznej zakażenia. Dla przykładu stosowanie przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi CD20 (np. rytuksymabu) powoduje niszczenie swoistych dla HBV limfocytów B, a w konsekwencji spadek liczby krążących przeciwciał anti-HBV, w tym też neutralizujących skierowanych przeciwko antygenowi HBs. Glikokortykosteroidy wpływają hamująco na syntezę cytokin przeciwwirusowych oraz na proliferację limfocytów. Podobnie inhibitory cytokin, chemokin i integryn powodują zaburzenia syntezy przeciwwirusowych cytokin przez aktywne limfocyty oraz inne komórki układu odpornościowego. Inhibitory kinaz tyrozynowych hamują aktywację oraz proliferację limfocytów poprzez wpływ na wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe. Nie dla wszystkich leków immunomodulacyjnych wyjaśniono patomechanizm potencjalnych reaktywacji HBV. Dla przykładu hamowanie szlaku TNF- α nie powinno wpływać istotnie na przebieg zakażeń wirusowych. Z drugiej strony

opisywano liczne przypadki reaktywacji HBV w przebiegu tego leczenia. Spekuluje się, że TNF- α może wykazywać działanie bezpośrednie przeciwwirusowe w stosunku do cccDNA, podobnie jak interferon- α poprzez wpływ na białka z grupy APOBEC [5].

EPIDEMIOLOGIA REAKTYWACJI ZAKAŻENIA HBV

Dokładna ocena częstości reaktywacji zakażenia HBV jest trudna z uwagi na różne definicje reaktywacji, brak odpowiedniego monitorowania serologicznego i wirusologicznego, różną długość czasu obserwacji oraz stosunkowo małe populacje opisane w większości publikacji. Znaczenie ma także różna częstość występowania zakażenia HBV w zależności od rejonu świata. Powyższe względy wpływają na bardzo dużą rozpiętość danych dotyczących częstości reaktywacji zakażenia HBV, niemniej jednak uważa się, że populacją szczególnie zagrożoną są chorzy na choroby hematologiczne. Zbiorcza analiza 55 badań, obejmująca 3640 chorych HBsAg(-)/anti-HBc(+) otrzymujących leczenie immunosupresyjne, wykazała, że częstość reaktywacji wynosiła 10,9% u pacjentów z chorobami hematologicznymi w porównaniu z 3,6% w przypadku innych chorób [6]. Ryzyko reaktywacji jest największe u chorych na chłoniaki, u których częstość reaktywacji bez stosowania profilaktyki wynosi 18-73% u chorych HBsAg(+) i 34-68% u chorych HBsAg(-)/anti-HBc(+) [7, 8, 9]. Wysoką częstość reaktywacji opisano również u chorych na ostre białaczki (chorzy HBsAg(+) 61%, chorzy HBsAg(-)/anti-HBc(+) 2,8-12,5%) oraz u chorych na szpiczaka plazmocytozy (HBsAg(+) 22%, HBsAg(-)/anti-HBc(+) 6,8-8%) [7].

Leczenie przeciwciałami wywołującymi deplecję limfocytów B wiąże się z wysokim ryzykiem reaktywacji niezależnie od statusu HBV, przy czym najwięcej danych dotyczy przeciwciała monoklonalnego anti-CD20, rytuksymabu, który stosowany jest w leczeniu chłoniaków B-komórkowych od 1997 r. Obecnie rytuksymab podawany jest w wielu wskazaniach pozarejestacyjnych w leczeniu chorób autoimmunologicznych (cytopenie autoimmunologiczne, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń trzewny układowy, łuszczyca, kłębkowe zapalenie nerek) zapalnych (choroba Leśniowskiego-Crohna, stwardnienie rozsiane), choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, odrzucania przeszczepów narządowych oraz poprzecznej choroby limfoproliferacyjnej. W metaanalizie 15 badań, obejmującej 1312 chorych na chłoniaki HBcAg-/anti-HBc(+) leczonych immunochemioterapią z rytuksymabem, częstość reaktywacji wynosiła 9% (zakres 0% do 41%), przy różnych definicjach reaktywacji. Częstość ta była wyższa w badaniach prospektywnych (17%) w porównaniu z retrospektywnymi (7%) [10]. Zdaniem autorów dane z badań prospektywnych są bardziej zbliżone do rzeczywistego ryzyka z uwagi na dokładniejszą definicję reaktywacji, ściślejsze monitorowanie i dłuższy czas obserwacji. Reaktywacja może wystąpić w każdym czasie, zarówno w trakcie, jak i po zakończeniu immunochemioterapii, zwykle nie wcześniej niż po 2-3 cyklach (mediana między 6. a 12. miesiącem po ostatniej dawce rytuksymabu) do około 2 lat po zakończeniu leczenia [11]. Ryzyko reaktywacji związane z zastosowaniem nowych przeciwciał anti-CD20 (obinutuzumab) jest podobne jak w przypadku rytuksymabu.

Istotne ryzyko reaktywacji wiąże się również z leczeniem chorób o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia na temat reaktywacji zakażenia HBV u chorych leczonych inhibitorami proteasomu (np. bortezomib) oraz inhibitorami kinaz tyrozynowych: BCR-ABL (np. imatynib, dazatynib, nilotynib), JAK-1/2 (ruksolitynib), BTK (ibrutylinib). Szczególnie wysokie ryzyko reaktywacji dotyczy chorych po transplantacji narządów lub komórek krwiotwórczych, zwłaszcza allogenicznym.

Pacjenci poddawani transplantacji komórek krwiotwórczych (*hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT) stanowią populację wysokiego ryzyka reaktywacji zakażenia HBV, która może prowadzić do zagrażających życiu powikłań (piorunujące zapalenie wątroby, włókniejące cholestazyjne zapalenie wątroby). Dotyczy to w szczególności chorych po allogenicznej HSCT (allo-HSCT), u których prowadzone jest leczenie immunosupresyjne, a wśród czynników ryzyka reaktywacji wymienia się wiek > 50 lat oraz chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft versus host disease* – GVHD) [12, 13]. Chorzy kwalifikowani do HSCT oraz ich dawcy powinni obowiązkowo podlegać skriningowemu badaniu obejmującemu HBsAg, anty-HBs, anty-HBc oraz HBV-DNA przed przeszczepieniem. Pozwala to na wyodrębnienie chorych wysokiego ryzyka (obecny HBsAg i/lub HBV-DNA, i/lub anty-HBc, i/lub anty-HBs, jeśli brak informacji o szczepieniu) oraz dawców wysokiego ryzyka (dodatnie HBV-DNA, HBsAg, anty-HBc, anty-HBs jeśli brak informacji o szczepieniu). Analizy retrospektywne wskazują, że ryzyko reaktywacji odnosi się do 40-60% chorych HBsAg i/lub anty-HBc-dodatnich przed transplantacją.

Stopień ryzyka wystąpienia reaktywacji HBV związanej z rodzajem zastosowanej terapii i mechanizmu jej działania w istotnym stopniu wpływa na wybór metody postępowania. Z tego względu leki stosowane w terapii immunosupresyjnej, w tym terapie biologiczne i przeciwnowotworowe, dzieli się na leki o wysokim, średnim i niskim ryzyku reaktywacji HBV u chorych z jawnym (HBsAg-dodatnim) lub utajonym (HBsAg-ujemnym, anty-HBc-dodatnim) zakażeniem HBV [14, 15, 16].

Wysokie ryzyko (> 10%) reaktywacji HBV stwarzają:

- leki wywołujące deplecję limfocytów B (rytuksymab, ofatumumab, ustekinumab, obinutuzumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab, tiuksetan),
- antracykliny (doksorubicyna, epirubicyna),
- glikokortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo w wysokich dawkach (prednizon > 10 mg/kg dziennie, przez > 4 tygodnie),
- inhibitory TNF-alfa o silnym działaniu (infliksymab, adalimumab, certolizumab, golimumab),
- chemoembolizacja przektętnicza wątroby (TACE) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.

Średnie ryzyko (1-10%) reaktywacji HBV u osób HBsAg-dodatnich powodują:

- inhibitory TNF-alfa o słabszym działaniu (etanercept),
- inhibitory cytokin (abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, wedolizumab),
- inhibitory kalcineuryny (cyklosporyna, takrolimus),
- inhibitory kinazy tyrozynowej (imatynib, nilotynib),

- inhibitory proteasomu (bortezomib),
- inhibitory deacetylazy histonów (romidepsyna),
- glikokortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo w średnich dawkach (prednizon < 10 mg dziennie przez < 4 tygodnie).

Niskie ryzyko (< 1%) reaktywacji HBV u osób HBsAg-dodatnich wiąże się ze stosowaniem:

- antymetabolitów (azatiopryna, metotreksat, 6-merkaptopuryna),
- glikokortykosteroidów w małych dawkach ogólnoustrojowych lub miejscowo.

Ryzyko reaktywacji u chorych HBsAg-ujemnych, anty-HBc-dodatnich jest w przypadku wyżej wymienionych leków zwykle niższe, za wyjątkiem leków wywołujących deplecję limfocytów B, gdzie jest ono również wysokie jak w przypadku chorych HBsAg-dodatnich.

PROFILAKTYKA

W profilaktyce reaktywacji HBV i w leczeniu ujawnionego w trakcie immunosupresji zakażenia HBV zalecane jest stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydomowych (AN) o silnym działaniu. Do grupy tej należą: entekawir (ETV), dizoproksyl tenofowiru (TDF) oraz alafenamid tenofowiru (TAF). Ze względu na słabsze działanie przeciwwirusowe i ryzyko selekcji szczepów opornych, lamiwudyna oraz inne AN (adefowir, telbivudyna) nie są rekomendowane, ale mogą być stosowane w sytuacji braku możliwości zastosowania ETV, TDF lub TAF.

Entekawir jest lekiem o wyższej skuteczności niż lamiwudyna w zapobieganiu reaktywacji HBV. W prospektywnym badaniu obejmującym 121 chorych na DLBCL, leczonych według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosamid, adriblastyna, winkrystyna, prednizon), częstość reaktywacji HBV, zapalenia wątroby i przerwania leczenia była istotnie niższa u chorych, u których stosowano entekawir w porównaniu z lamiwudyną odpowiednio 6,6% vs 30%; 0% vs 13,3%; 1,6 vs 18,3% [17]. W przekrojowym badaniu Kim i wsp. częstość reaktywacji HBV była istotnie niższa przy zastosowaniu profilaktyki entekawirem w porównaniu z lamiwudyną (6,3 vs 39,3%) [18]. W metaanalizie badań klinicznych GOYA i GALLIUM czynnikiem zmniejszającym ryzyko reaktywacji zakażenia HBV (10,8% vs 2,1%) u chorych HBsAg(-)/anty-HBc(+) była profilaktyka, przy czym u większości stosowano entekawir. W ostatnich latach opublikowano również dane dotyczące skuteczności tenofowiru w profilaktyce reaktywacji zakażenia HBV. Buti i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie kliniczne IV fazy, w którym wykazano istotnie niższą częstość reaktywacji u HBsAg(-)/anty-HBs(+) chorych na chłoniaki leczonych immunochemioterapią z rytuksymabem, którzy w profilaktyce otrzymywali tenofowir w porównaniu z leczeniem wyprzedzającym (0% vs 10,7%; $p = 0,09$) [19].

Metaanaliza dostępnych badań porównujących efektywność różnych leków w profilaktyce reaktywacji HBV u chorych poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych wykazała mniejszą liczbę zdarzeń w przypadku stosowania entekawiru niż lamiwudyny, odpowiednio 1,9% vs 11,5%. Nie ma natomiast danych dotyczących profilaktyki telbivudyną, adenofowirem i tenofowirem w grupie chorych z HSCT [12].

REKOMENDOWANE POSTĘPOWANIE

U wszystkich potencjalnych kandydatów do terapii zwiększających ryzyko reaktywacji należy oznaczyć HBsAg, anti-HBc-total, anti-HBs, a w przypadku wykrywalnego HBsAg dodatkowo HBV DNA. Badania te należy wykonać przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej, najlepiej bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania mogącego skutkować zastosowaniem takiej terapii w przyszłości. Dalsze postępowanie jest zależne od wyników wymienionych powyżej badań.

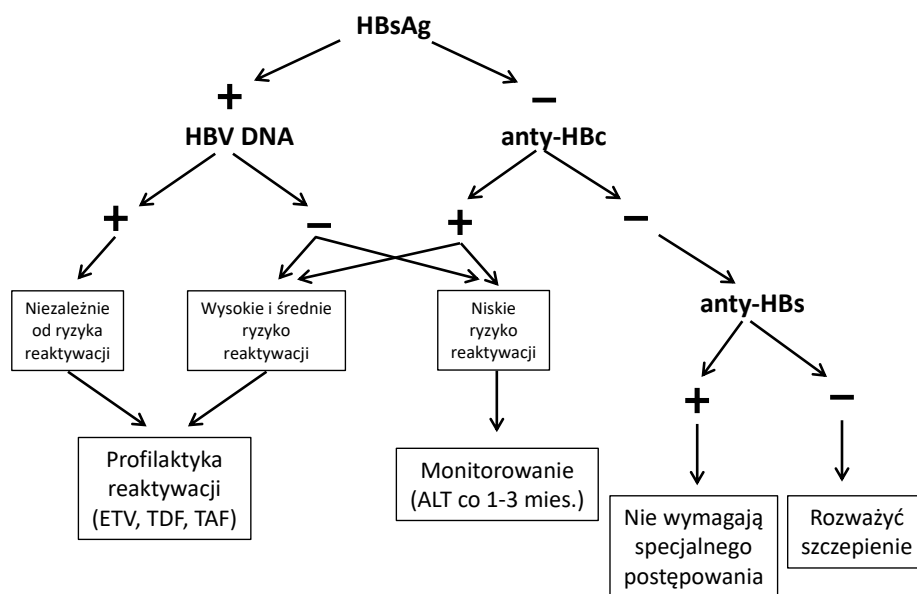
- U chorych bez obecności któregokolwiek z wymienionych powyżej 3 serologicznych wskaźników zakażenia HBV należy rozważyć przeprowadzenie szczepienia przeciw wzw B. Szczepienie powinno być przeprowadzone najlepiej przed, a jeżeli to niemożliwe, to w 3 miesiące po zakończeniu leczenia w schemacie 0-1-6 miesięcy, a w przypadkach naglących w schemacie 0-1-2-12 miesięcy. U pacjentów onkohematologicznych oraz z innymi wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności w wieku powyżej 20 lat rekomendowane jest podanie szczepionki w zwiększonej dawce (40 µg) w schemacie 0-1-2-6 miesięcy. Wskazana jest ocena skuteczności szczepienia 4-6 tygodni po ostatniej dawce. Schemat tzw. przyspieszony (1-7-21 dni) wykazuje się niską skutecznością na poziomie nieprzekraczającym 30%, w związku z tym nie jest polecany u chorych z deficytami odporności.
- Chorzy z ustalonym rozpoznaniem zakażenia HBV otrzymujący AN powinni kontynuować tę terapię, o ile zapewnia ona niewykrywalność HBV DNA. W przeciwnym wypadku należy rozważyć zmianę leczenia zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami terapii zakażeń HBV [20].
- Osoby HBsAg-dodatnie w przypadku wykrycia HBV DNA powinny otrzymywać profilaktycznie AN niezależnie od poziomu ryzyka reaktywacji HBV. Stosowanie AN należy rozpocząć jak najwcześniej przed włączeniem terapii immunosupresyjnej, której optymalnym

czasem rozpoczęcia jest moment niewykrywalności HBV DNA. Jednak uzyskanie niewykrywalności HBV DNA nie może być powodem odroczenia terapii immunosupresyjnej. W trakcie terapii immunosupresyjnej należy oznaczać HBV DNA w odstępach nie dłuższych niż 3 miesiące. Profilaktyka z zastosowaniem AN powinna być kontynuowana przez cały okres leczenia, a następnie przez przynajmniej 18 miesięcy po jego zakończeniu. Przez kolejne 12 miesięcy po zakończeniu profilaktyki reaktywacji HBV chorzy powinni być monitorowani poprzez ocenę stężenia HBV DNA w odstępach maksymalnie 3-miesięcznych.

- Chorzy HBsAg-dodatni bez wykrywalnego HBV DNA oraz HBsAg-ujemni/anti-HBc-dodatni, u których planowana jest terapia lekiem/lekami o wysokim lub średnim ryzyku reaktywacji, powinni również rozpocząć stosowanie profilaktyki reaktywacji HBV z wykorzystaniem AN według zasad przedstawionych powyżej.
- U chorych niewymagających profilaktyki reaktywacji HBV (HBsAg-dodatni bez wykrywalnego HBV DNA oraz HBsAg-ujemni/anti-HBc-dodatni leczeni preparatami o niskim ryzyku reaktywacji) w trakcie terapii immunosupresyjnej należy monitorować aktywność ALT co 1-3 miesiące. W przypadku stwierdzenia wzrostu aktywności ALT należy wykonać oznaczenie HBV DNA, a następnie jak najszybciej wdrożyć leczenie AN o szybkim działaniu (ETV, TDF, TAF). W przypadku spodziewanego dłuższego czasu oczekiwania na wynik badania HBV DNA można rozważyć włączenie AN wkrótce po stwierdzeniu wzrostu aktywności ALT.

Aktualne rekomendacje międzynarodowe dotyczące chorych poddawanych autologicznej lub allogenicznej HSCT są następujące [21]:

- Pacjenci HBsAg-dodatni, niezależnie od poziomu wirerii HBV powinni otrzymać leczenie entekawirem lub lamiwudyną.



Ryc. 1. Postępowanie w zależności od ryzyka reaktywacji i statusu serologiczno-wirusologicznego
Fig. 1. Suggested approach depending on the risk of reactivation and serological and virological status

Leczenie należy rozpocząć co najmniej tydzień przed procedurą transplantacyjną i kontynuować przez co najmniej 1 rok po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego. Decyzja o czasie trwania leczenia powinna być podejmowana indywidualnie, a u chorych po allo-HSCT może nawet trwać bezterminowo.

- Pacjenci anty-HBc-dodatni powinni otrzymać profilaktykę przeciwwirusową przez co najmniej 18 miesięcy po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego. Zaleca się kontynuację profilaktyki do czasu rekonstrukcji immunologicznej ($CD4+ > 200-400$ komórek/ mm^3). W przypadku zakończenia profilaktyki zaleca się monitorowanie wirerii HBV przewlekłe.
- Pacjenci poddawani allo-HSCT od dawcy anty-HBc-dodatniego powinni otrzymać przewlekłe profilaktykę przeciwwirusową.
- Chorzy poddawani HSCT powinni być szczepieni przeciwko wzw typu B, a stężenie przeciwciał anty-HBs powinno być monitorowane po przeszczepieniu. Stosuje się szczepionkę rekombinowaną od 6. miesiąca po przeszczepieniu. Obowiązuje podanie 3 dawek w schemacie 0-1-2 miesięcy oraz w razie konieczności (miano anty-HBs < 10 IU/ml) dawki przypominającej $20 \mu g$ lub $40 \mu g$ 18 miesięcy po HSCT (12 miesięcy po pierwszej dawce) z kontrolą miano po podaniu 4. dawki.
- Zaleca się szczepienie dawców w przypadku HBV-dodatniego biorcy.

Czas trwania profilaktyki i leczenia przeciwwirusowego u chorych po HSCT nie jest jednoznacznie zdefiniowany, ponieważ zależy od stosowania leków immunosupresyjnych i od jakości rekonstrukcji immunologicznej, jednak powinien wynosić ponad 12 miesięcy. Ryzyko selekcji opornych odmian wirusa w czasie długotrwałej profilaktyki lamiwudyną jest w tej grupie szczególnie wysokie (60%), wydaje się więc, że leki nowych generacji powinny wykazywać większą skuteczność. Zaburzenia immunologiczne obserwowane po allo-HSCT wpływają jednak także na obniżenie efektywności nowych leków przeciwwirusowych w tej grupie chorych: zmniejszenie liczby HBV-specyficznych limfocytów $CD8+$, zmniejszona produkcja interferonu gamma, zwiększone stężenie interleukiny 10 i liczby limfocytów $CD19+$ [22].

ASPEKTY PEDIATRYCZNE

W latach 1978-1996 odsetek dzieci z chorobami hematologicznymi i onkologicznymi zakażonych wirusem HBV wynosił w Polsce 44,7% [23]. Przekładało się to na gorsze wyniki leczenia onkologicznego, większą liczbę powikłań bezpośrednich i odległych. U części pacjentów nie było możliwości kontynuacji chemioterapii ze względu na powikłania hepatologiczne. W większości ośrodków hematoonkologii dziecięcej stopniowo wprowadzono programy biernej i czynnej profilaktyki zakażeń HBV w trakcie chemioterapii intensywnej i podtrzymującej. Spowodowało to redukcję częstości zakażeń HBV w tej populacji do 7,1% [23, 24]. W międzyczasie, od 1993 r. w Polsce stopniowo wprowadzano obowiązkowe szczepienia noworodków i niemowląt: w wybranych województwach od 1993 r., a w całym kraju od 1996 r. Dodatkowo, w 2000 r. rozpoczęto szczepienia 14-latków urodzonych w 1986 r.

Najnowsze dane obejmujące wszystkie ośrodki dziecięce z okresu 2012-2017 wskazują, że częstość zakażeń HBV na oddziałach onkologii i hematologii dziecięcej wynosi 0,02% (1/5628), a na pediatrycznych oddziałach HSCT około 0,1% (1/971).

DIAGNOSTYKA I MONITOROWANIE ZAKAŻEŃ HBV U DZIECI DIAGNOZOWANYCH I PODDAWANYCH LECZENIU ONKOLOGICZNEMU

Rutynowo u wszystkich dzieci w Polsce przy rozpoznaniu choroby nowotworowej oznaczany jest HBsAg, a u części dzieci również stężenie przeciwciał anty-HBs. Poszerzona diagnostyka serologiczna i/lub molekularna HBV jest wykonywana w przypadku wskazań klinicznych lub biochemicznych. U pacjenta przed HSCT (niezależnie od wieku) wymagane są następujące badania markerów HBV: antygen HBs, przeciwciała anty-HBs, anty-HBc całkowite i HBV-DNA. U dawcy komórek krwiotwórczych wykonywane są badania: HBsAg, Anty-HBc (Total i IgM) oraz HBV-DNA.

SZCZEPIENIA U DZIECI Z OSTRYMI BIAŁACZKAMI PODDAWANYCH CHEMIOTERAPII

Aktualne europejskie rekomendacje (European Conference on Infections in Leukemia – ECIL) dotyczące dzieci z ostrymi białaczkami rekomendują szczepienia przeciwko zakażeniu HBV w trakcie chemioterapii indukcyjnej i reindukcyjnej jedynie w ośrodkach o dużym ryzyku transmisji HBV. Jednocześnie w okresie 3-6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii podtrzymującej rekomenduje się podanie dawki przypominającej szczepionki przeciwko HBV u wszystkich dzieci szczepionych w okresie niemowlęcym oraz pełnego cyklu szczepień u dzieci wcześniej nieszczepionych, zgodnie z rekomendacjami krajowymi [25].

W momencie rozpoznania ostrej białaczki konieczność włączenia chemioterapii powoduje czasową rezygnację ze wszystkich szczepień ochronnych. Podczas intensywnej chemioterapii prewencja zakażeń HBV obejmuje politykę instytucjonalną polegającą na izolacji pacjenta, stosowaniu zasad dezynfekcji, sprzętu jednorazowego, immunoglobulin, zasad przetaczania preparatów krwi; częściowo funkcjonuje również odporność i pamięć immunologiczna nabyta w wyniku wcześniejszych szczepień.

U dzieci urodzonych od matek HBV-dodatnich zalecany jest w takiej sytuacji przyspieszony schemat szczepień ($20 \mu g$ rekombinowanej szczepionki HBV w dniach 0-14-28 plus 1-2 dawek dodatkowych), co zapewnia skuteczność u 23-35% dzieci [25].

Ostatnią i najdłuższą fazą chemioterapii ostrych białaczek u dzieci jest leczenie podtrzymujące (do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia). Ocenia się, że po jego zakończeniu odsetek serokonwersji HBV utrzymuje się jedynie u 46% dzieci, ale pamięć immunologiczna – u ponad 80% dzieci [25]. Pozwala to na rozpoczęcie programu rewakynacji w okresie 3-6 miesięcy po zakończeniu leczenia onkologicznego, zwłaszcza u dzieci zarówno z ostrą białaczką limfoblastyczną, jak i mieloblastyczną.

REKOMENDACJE

1. U dzieci z dużym ryzykiem transmisji HBV rekomenduje się przyspieszony schemat szczepień (3-5 dawek), wdrożony w chwili rozpoznania choroby nowotworowej. Dodatkowe podanie HBIG może zwiększyć ochronę przed zakażeniem HBV.
2. W okresie 3-6 miesięcy pacjenci z ostrymi białaczkami, którzy wcześniej otrzymali pełny cykl szczepień przeciwko HBV, po zakończeniu leczenia onkologicznego powinni przyjąć dawkę przypominającą szczepionki przeciwko HBV, niezależnie od stężenia przeciwciał anti-HBs.
3. W okresie 3-6 miesięcy pacjenci z ostrymi białaczkami, którzy wcześniej nie byli szczepieni przeciwko HBV, po zakończeniu leczenia onkologicznego powinni rozpocząć i otrzymać pełny cykl szczepień przeciwko HBV, zgodnie z rekomendacjami krajowymi.
4. W okresie 3-6 miesięcy pacjenci z ostrymi białaczkami, którzy wcześniej otrzymali niepełny cykl szczepień przeciwko HBV, po zakończeniu leczenia onkologicznego powinni otrzymać brakującą liczbę szczepień przeciwko HBV, bez powtarzania przyjętych już dawek [25].

SZCZEPIENIA U DZIECI PODDAWANYCH TRANSPLANTACJI KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Aktualne europejskie rekomendacje (ECIL7) dotyczące wszystkich pacjentów (również dzieci) niezakażonych HBV, w tym u wszystkich, którzy byli szczepieni przeciwko HBV, rekomendują pełny cykl szczepień przeciwko HBV w okresie 6-12 miesięcy po HSCT, zgodnie z krajowymi rekomendacjami [26].

Szczepienia przeciwko HBV po HSCT mają potrójny cel: a) zgodnie z rekomendacjami krajowymi, zapewnić ochronę pacjenta w sytuacji, gdy w wyniku HSCT utracił odporność po wcześniejszych szczepieniach; b) zabezpieczyć pacjenta przed zakażeniem w przypadku dawcy anti-HBc-pozytywnego; c) obniżyć ryzyko odwrotnej serokonwersji u pacjentów uprzednio zainfekowanych HBV. Pomimo faktu, że dawca przekazuje swoją immunogenność anti-HBV, a biorca był uprzednio szczepiony przeciwko HBV, po HSCT połowa pacjentów traci swoją odporność w ciągu 6 miesięcy, a 90% w okresie 5 lat [26].

Odsetek serokonwersji u pacjentów szczepionych po HSCT wynosi 64% i jest gorszy w przypadku przewlekłej choroby GVHD, lecz nie w przypadku zastosowanej podczas transplantacji deplecji T-komórkowej lub podawanego rytuksymabu (w okresie o medianie 16 miesięcy). Nie ma danych dotyczących zastosowania podwyższonej dawki szczepionki (40-80 µg) u pacjentów po HSCT. Dawca anti-HBc-pozytywny (nawet, jeśli jest HBV DNA-negatywny) może przekazać zakażenie HBV biorcy. W takiej sytuacji

rekomenduje się szczepienie biorcy przed HCT: przyspieszony cykl szczepień (0-10-21 dni), który skutkuje odpowiedzią u 70% zdrowych osób. U pacjentów uprzednio zakażonych HBV leczonych lekami przeciwwirusowymi dodatkowe zastosowanie szczepienia może zabezpieczyć przed odwrotną serokonwersją.

Rekomenduje się oznaczenie stężenia przeciwciał anti-HBs 6 miesięcy po HCT oraz 1-2 miesiące po 3. dawce szczepionki. U osób nieodpowiadających na szczepienia (anti-HBs < 10 IU/l), można rozważyć powtórzenie pełnego cyklu szczepień, jednak nie ma danych dotyczących skuteczności takiego postępowania.

Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej rekomenduje rozpoczęcie szczepień przeciwko HBV u pacjentów 6-12 miesięcy zarówno po allo- jak i po auto-HCT, jednocześnie ze szczepieniem przeciwko błonicy (ze zwiększoną zawartością antygenu błoniczego), tężcowi, krztuścowi (szczepionka acelularna), meningokokom i wirusowi brodawczaka ludzkiego (niezależnie od płci), u pacjenta bez objawów GVHD. Pacjent powinien spełniać następujące warunki: bezwzględna liczba limfocytów 750/µl, okres co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki anti-CD20, bez substytucji immunoglobulin (nie dotyczy szczepienia przeciwko grypie). Dodatkowo, u pacjentów po allo-HSCT – bez aktywnej przewlekłej GVHD o dużym nasileniu (nawet z dwulekową terapią immunosupresyjną) [27].

Szczepienie przeciwko HBV powinni otrzymać wszyscy pacjenci w okresie 6-12 miesięcy zarówno po allo-, jak i po auto-HSCT: 3 dawki w przypadku stężenia anti-HBs < 10 IU/l lub 1 dawkę, jeśli stężenie anti-HBs > 10 IU/l (choć ECIL nie rekomenduje szczepienia w tej grupie chorych) [27].

Wkład autorów / Authors' contributions

MP koncepcja pracy.

Wszyscy Autorzy brali udział w pisaniu pracy. Wkład poszczególnych Autorów: MP – 10%, RF – 20%, LG – 10%, AH – 10%, IH – 20%, JJ – 10%, EL-M – 10%, JS – 10%.

Konflikt interesu / Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie / Financial support

Nie występuje.

Etyka / Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo References

- [1] Ko C, Chakraborty A, Chou WM, et al. Hepatitis B virus genome recycling and de novo secondary infection events maintain stable cccDNA levels. *J Hepatol* 2018;69(6):1231–41.
- [2] Ferrari C. HBV and the immune response. *Liver Int* 2015; Suppl 1:121–8.
- [3] Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170–80.
- [4] Law MF, Ho R, Cheung CK, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. *World J Gastroenterol* 2016;22(28):6484–500.
- [5] Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: Current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology* 2017;152(6):1297–1309.
- [6] Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F, et al. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Ann Gastroenterol* 2018;31:480–90.
- [7] Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol* 2016;22(2):219–37.
- [8] Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47(3):844–53.
- [9] Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742–9.
- [10] Tang Z, Li X, Wu S, et al. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients with undetectable serum HBV DNA after treatment with rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *Hepatol Int* 2017;11(5):429–33.
- [11] Nakaya A, Fujita S, Satake A, et al. Delayed HBV reactivation in rituximab-containing chemotherapy: How long should we continue anti-virus prophylaxis or monitoring HBV-DNA? *Leuk Res* 2016;50:46–9.
- [12] Siyahian A, Malik SU, Mushtaq A, et al. Prophylaxis for Hepatitis B virus reactivation in the era drug resistance and newer antivirals: A systematic review and meta-analysis. *Biol Bone Marrow Transplant* 2018;24:1483–9.
- [13] Seto WK, Chan T, Hwang Y, et al. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A prospective Study. *Hepatology* 2017;65:1451–61.
- [14] Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology* 2017;152(6):1297–309.
- [15] Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy *Gastroenterology* 2015;148:221–44.
- [16] Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215–19.
- [17] Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(23):2521–30.
- [18] Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013;49(16):3486–96.
- [19] Buti M, Manzano ML, Morillas RM, et al. Randomized prospective study evaluating tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis against hepatitis B virus reactivation in anti-HBc-positive patients with rituximab-based regimens to treat hematologic malignancies: The Preblin study. *PLoS One* 2017;12(9):e0184550.
- [20] Flisiak R, Halota W, Jaroszewicz J, et al. Zalecenia leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w roku 2018 Polskiej Grupy Ekspertów HBV. *Terapia* 2018;12:55–63.
- [21] Sarmati L, Andreoni M, Antonelli G, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy of hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation – a position paper. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:935–40.
- [22] Kimura M, Nishikawa K, Sakamaki H, et al. Reduced therapeutic effect of antiviral drugs in patients with hepatitis B virus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Hepatology Res* 2018;48(6):469–78.
- [23] Styczyński J, Kruszewska N, Wysocki M. Przegląd systematyczny i meta-analiza epidemiologii, profilaktyki i terapii zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B i C w polskich ośrodkach onkologii dziecięcej. *Med Wieku Rozwoj* 2008;12:1056–61.
- [24] Kruszewska N, Styczyński J. Impact of mandatory vaccination program against HBV on epidemiology of HBV and HCV infections in children with malignancies. *Med Biol Sci* 2008;22:39–42.
- [25] Mikulska M, Cesaro S, De Lavallade H, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19:e188–e199.
- [26] Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19:e200–e212.
- [27] Kołtan S, Urbańczyk A, Dębski R, et al. Szczepienia ochronne u dzieci po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej na podstawie wytycznych 7th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL7). *Standardy Med Pediatr* 2018;15:496–505.