

Reaktivacija hepatitis B virusa (HBV) u djece

Ovaj vodič je sažetak najnovijih preporuka za optimalnu profilaksu i liječenje reaktivacije hepatitis B virusne infekcije u djece koja su na imunosupresivnoj, citotoksičnoj ili biološkoj terapiji te djece sa stečenim imunodeficijencijama.¹ Cjepivo protiv HBV-a je najučinkovitiji način sprečavanja HBV infekcije.

Što je reaktivacija HBV infekcije?

Reaktivacija HBV infekcije je poznata komplikacija imunosupresivne, citotoksične ili biološke terapije,^{2,3} koja rezultira iznenadnim i brzim porastom razine HBV DNA ili *de novo* nastalom HBV DNA viremijom neovisno o razini alanin aminotferaze i HBsAg serokonverzije. Reaktivacija se javlja kod poremećaja ravnoteže između HBV i imunskog sustava domaćina, što dovodi do slabijeg imunološkog odgovora u domaćina.



Reaktivacija HBV-a se sve češće prepoznaje, ali isto također učestalo ostaje i klinički neprepoznat problem



Klinički tijek HBV reaktivacije je nepredvidljiv i kreće se od blagog hepatitisa pa sve do smrti ili potrebe za transplantacijom jetre



Nedostaje sustavni pristup i preporuke za zbrinjavanje pacijenata koji su razvili ili su u riziku da razviju HBV reaktivaciju



Reaktivaciju HBV infekcije moguće je spriječiti odnosno liječiti primjenom odgovarajućih antivirusnih lijekova



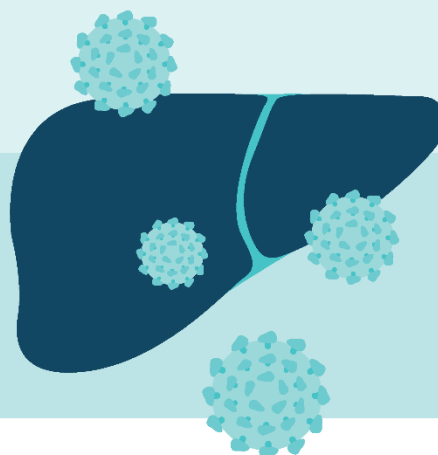
Pojačana svijest o riziku reaktivacije HBV infekcije ključna je za pravilan terapijski pristup



Svi pacijenti s umjerenim ili visokim rizikom od reaktivacija HBV-a trebali bi primiti profilaksu





Entecavir ili tenofovir su lijekovi izbora za profilaksu odnosno preventivnu terapiju HBV reaktivacije





Klinički – terapijski postupnik u liječenju reaktivacije HBV infekcije

Kliničko pitanje 	Preporuka 
Trebaju li djeca, kod koje se planira terapija imunosupresivnim citotoksičnim lijekovima ili biološkom terapijom, učiniti probir na HBV prije početka liječenja i kojim dijagnostičkim testovima?	Probir na HBV infekciju treba rutinski raditi svoj djeci koja su u riziku od reaktivacije HBV, a uključuje HBsAg, anti-HBs i anti-HBc.
Treba li se cijepiti protiv HBV-a i kada?	Cjepivo protiv HBV-a je najefikasniji način prevencije HBV infekcije. ^{4,5} Sva djeca i adolescenti koji su negativni na HBsAg, anti-HBc i anti-HBs trebali bi biti cijepljeni protiv HBV-a što je prije moguće prije početka imunosupresivne citotoksične ili biološke terapije.
Kako se rizik reaktivacije HBV infekcije može stratificirati kod djece?	Zbog nedostataka podataka u pedijatrijskoj populaciji, rizik od rizik HBV reaktivacije u djece i adolescenata se ekstrapolira iz istraživanja adultne populacije i dijeli se u visoki rizik (ako je rizik od HBV reaktivacije >10%), umjereni rizik (ako je rizik od reaktivacije 1%-10%), i niski rizik (ako je rizik od reaktivacije <1%). Pacijenti kod kojih se planira transplantacije koštane srži, matičnih stanica ili solidnih organa su u visokom riziku od HBV reaktivacije
Kada treba započeti antivirusu profilaksu?	Za djecu i adolescente koji su u visokom i umjerenom riziku od reaktivacije trebalo bi započeti prije početka imunosupresivne, citotoksične ili biološke terapije.
Kada se preporuča samo praćenje I profilaktička terapija?	Praćenje razine HBV DNA i aminotferaza te brza profilaktička terapija preporučuje se u djece I adolescenata kada je rizik HBV infekcije nizak (<1%)
Što je terapija izbora?	Antivirusni lijekovi s visokom otpornošću na rezistenciju (entecavir i tenofovir) preporučuju se umjesto lamivudina za profilaksu, preventivno liječenje te za liječenje HBV reaktivacije u pacijenata na imunosupresivnoj, citotoksičnoj ili biološkoj terapiji.
Koliko dugo treba trajati antivirusna profilaksa?	Duljina trajanja trebala bi biti najmanje 6 mjeseci nakon završetka imunosupresivne, citotoksične ili biološke terapije. Trajanje antivirusne treba biti produljeno na 12 mjeseci kada je u pitanju visokorizična terapija, primjerice terapija monoklonskim protutijelima u pacijenata u kojih se planira transplantacija koštane srži, ili matičnih stanica



Anti-HBV lijekovi

Niti jedan od trenutno dostupnih anti-HBV lijekova ne može se smatrati dovoljno efikasnim za liječenje ili eradikaciju HBV-a.

Trenutno su dostupne dvije različite klase anti-HBV lijekova: imunomodulatori i nukleotidni analozi (NA).⁶ Interferon (IFN) α i pegilirani (PEG) IFN α su imunomodulatori koji se mogu primijeniti u određenom trajanju s ciljem indukcije imunološki posredovane kontrole HBV infekcije kako bi se postigla dugotrajna supresija replikacije virusa i nakon liječenja⁶. NA se karakteriziraju kao lijekovi koji imaju niski (lamivudin, adefovir, telbivudin) ili visoki (tenofovir i entecavir) genetski potencijal za rezistenciju.

Tenofovir i entecavir nemaju značajne međusobne interakcije i imaju odlične sigurnosne profile,^{7,8} što ih čini prikladnima za dugotrajnu primjenu.

Rizik od reaktivacije HBV na temelju vrste terapije, stratificiran ovisno o karakteristikama pacijenta

Vrsta lijeka	HBsAg pozitivan i anti-HBc negativan	HBsAg negativan i anti-HBc pozitivan sa ili bez anti-HBs
Monoklonska protutijela	visoki rizik	visoki rizik
Antraciklinski derivati	visoki rizik	umjeren rizik
Kortikosteroidi	od ekstremno niskog do visokog rizika *	umjeren i niski rizik*
Inhibitori faktora tumorske nekroze α (snažniji)	visoki rizik	umjeren rizik
Inhibitori faktora tumorske nekroze α (slabiji)	umjeren rizik	niski rizik
Drugi citokinski ili integrinski inhibitori	umjeren rizik	umjeren rizik
Inhibitori tirozin kinaze	umjeren rizik	umjeren rizik
Inhibitori proteazoma	umjeren rizik	umjeren rizik
Drugi tradicionalni imunosupresivni agenti	niski rizik	niski rizik
Inhibitori deacetilaze histona	umjeren rizik	umjeren rizik
Inhibitori imunofilina	umjeren rizik	umjeren rizik
Sistemska kemoterapija	umjeren rizik	umjeren rizik

* ovisno o dozi i trajanju liječenja



Liječenje specifičnih slučajeva



Preporuke za liječenje reaktivacije HBV kod transplantacije jetre:

HBsAg-pozitivni primatelji jetrenog transplantata s mjerljivom HBV DNA u serumu trebaju započeti antivirusnu terapiju što prije odnosno prije početka transplantacije s ciljem da se postigne nemjerljiva razina HBV DNA za vrijeme transplantacije.

HBsAg-pozitivni primatelj jetre bi trebao post-transplantacijski biti liječen kombinacijom HB imunoglobulina i doživotnom terapijom entecavirom, tenofovir disoproksil fumaratom ili tenofovir alafenamidom za prevenciju recidiva HBV-a. HB imunoglobulini mogu se prekinuti (5-7 dana) nakon transplantacije kod pacijenata koji imaju nizak rizik od recidiva.

Anti-HBc pozitivan i HBsAg negativni primatelj jetrenog transplantata trebao bi doživotno primati terapiju entecavirom, tenofovir disoproksil fumaratom ili tenofovir alafenamidom.

HBsAg-negativni pacijenti koji primaju jetru od anti-HBc pozitivnog donora bi trebali primati doživotnu antivirusnu profilaksu sa entecavirom, tenofovir disoproksil fumaratom or tenofovir alafenamidom.

Anti-HBc and HBsAg negativni primatelji od anti-HBc pozitivnih primatelja bi trebali biti cijepljeni ili bi trebali primiti dodatnu ("booster") dozu kada je anti-HBs títat <10mIU/ml, zajedno s antivirusnom terapijom



Preporuke za prevenciju reaktivacije

kod djece koja idu na transplantaciju koštane srži

Ovi pacijenti trebaju se smatrati visokorizičnima za reaktivaciju HBV.⁹ Preporučuje se da se antivirusna profilaksa započne kod:

- anti-HBc pozitivna primatelji koštane srži bez obzira na njihov HBsAg status (pozitivan ili negativan)
- HBsAg i anti HB2 negativni pacijenti koji primaju alo transplantat koštane srži od anti-HBc pozitivnih donora.



Preporuke za terapiju HBV reaktivaciju u ostalih transplantiranih pacijenata (ne-jetrenih):

HBsAg-pozitivni primatelj solidnog organa (ne-jetrenog) bi trebao primati doživotnu antivirusnu terapiju entecavir, tenofovir disoproksil fumaratom ili tenofovir alafenamidom.

Anti-HBc pozitivni i HBsAg negativni primatelj solidnog organa (ne-jetrenog) bi trebao primati terapiju sa entecavirom, tenofovir disoproksil fumaratom ili tenofovir alafenamidom 6-12 mjeseci nakon transplantacije za vrijeme perioda intenzivne imunosupresije

Anti-HBc i anti-HBs negativna primatelj solidnog organa (ne-jetrenog) od anti-HBc pozitivnog i HBsAg negativnog donora bi trebali biti liječeni s entecavirom, tenofovir disoproksil fumaratom ili tenofovir alafenamidom slijedećih 6-12 mjeseci.

Cijepljenje anti-HBc i HBsAg negativnih primatelja sa dodatnom (booster) dozom kada je títar <10mIU/ml se preporučuje.



Preporuke za prevenciju reaktivacije

Kod djece sa stečenim imunodeficijencijama

Kod odraslih i djece s HIV-om i HBV koinfekcijom, koji su u povećanom riziku za progresiju jetrene fibroze, ciroze i hepatocelularnog karcinoma, preporučuje se da:

- sva HIV-pozitivna djeca s koinfekcijom HBV trebaju započeti antiretroviralnu terapiju, bez obzira na broj CD4 stanica
- pacijenti s HIV-om i HBV koinfekcijom trebali bi biti liječeni s tenofovir disoproksil fumaratom ili tenofovir alafenamid baziranim antivirusnim protokolom.

Reference

1. Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, et al. Management of Hepatitis B Virus Infection and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation in Children With Acquired Immunodeficiencies or Undergoing Immune Suppressive, Cytotoxic, or Biological Modifier Therapies JPN 2020, Volume 70, Number 4, 527-538
2. 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.
3. 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(1):2159; quiz e16-7.
4. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Hepatitis B. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:401-28
5. Robinson CL Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years—United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65(4):86-7.
6. Dusheiko G Treatment of MBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. Liver Int 2013;33(5):137-50.
7. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. Hepatology 2012;56(6):2018-26.
8. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatology 2016;63(2):377-87.
9. 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(12):935-40.

Disclaimer

ESPGHAN is not responsible for the practices of physicians and provides guidelines and position papers as indicators of best practice only. Diagnosis and treatment are at the discretion of physicians.

This advice guide is produced and published by the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and authored by members of the society's Hepatology Committee.

This advice guide is an adaptation of original guidelines published by ESPGHAN, as available at www.espghan.org ESPGHAN take no responsibility for the accuracy of translation or any changes made in this adaptation.