

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΙΟΥΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΚΑΙ Δ**

**Πρόταση Ομάδας Εργασίας Ε.Ο.Δ.Υ.**

(Γ. Παπαθεοδωρίδης, Γ. Γουλής, Σ. Μανωλακόπουλος, Γ.Ν. Νταλέκος)

*Ιούλιος 2024*

**Τροποποίηση με βάση σχόλια μελών Επιτροπής Ιογενούς Ηπατίτιδας  
Ε.Ο.Δ.Υ.**

**Τελικές τροποποιήσεις**

## **ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΙΟΥΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (HBV) ΚΑΙ Δ (HDV)**

### **A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ο ιός της ηπατίτιδας δ (HDV) είναι ένας μειονεκτικός ιός, αφού ο κύκλος ζωής του εξαρτάται από την παρουσία του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) και κυρίως από την παρουσία του επιφανειακού αντιγόνου του HBV (HBsAg), το οποίο ο HDV χρησιμοποιεί για την είσοδό του στο ηπατοκύτταρο και για τη διατήρηση της λοίμωξης. Ο HDV ανήκει στο γένος *Deltavirus* της οικογένειας *Kolmioniridae* και πολλαπλασιάζεται ανεξάρτητα από τον πολλαπλασιασμό του HBV. Ο ιός έχει μία αρνητικής κατεύθυνσης μονή RNA αλυσίδα με περίπου 1700 νουκλεοτίδια, που κωδικογραφεί μία δομική πρωτεΐνη (hepatitis D antigen, HDAg), η οποία κυκλοφορεί σε δύο ισομορφές: μικρή (S-HDAg) και μεγάλη πρωτεΐνη (L-HDAg) με 19 πρόσθετα αμινοξέα στο καρβοξυ-τελικό άκρο. Η S-HDAg πρωτεΐνη χρησιμοποιείται στον πολλαπλασιασμό του HDV και η L-HDAg στο σχηματισμό των ώριμων ιικών σωματιδίων. Ο HDV εισέρχεται στο ηπατοκύτταρο μέσω του ίδιου υποδοχέα που χρησιμοποιεί ο HBV [sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP)] μέσω της pre-S1 περιοχής της μεγάλης ισομορφής του HBsAg (L-HBsAg). Ο HDV μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη είτε ταυτόχρονα με τον HBV (HBV/HDV συλλοίμωξη) ή σε άτομα με προϋπάρχουσα χρόνια HBV λοίμωξη (HDV επιλοίμωξη).

Σε αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρονται συνοπτικά συστάσεις για ασθενείς με HBV+HDV λοίμωξη. Ασθενείς με τριπλή ή και τετραπλή HBV+HDV και HCV (ιός ηπατίτιδας C) και/ή HIV (ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) λοίμωξη αντιμετωπίζονται ως προς τους HBV+HDV σύμφωνα με τις παρούσες οδηγίες, ενώ ως προς τους HCV και HIV σύμφωνα με τις υπάρχουσες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες.

### **B. ΟΞΕΙΑ HDV ΛΟΙΜΩΞΗ (ΣΥΛΛΟΙΜΩΞΗ – ΕΠΙΛΟΙΜΩΞΗ)**

#### **B1. Επιδημιολογία**

Τα δεδομένα της επιδημιολογίας για την οξεία HDV λοίμωξη είναι περιορισμένα. Οι περισσότερες πληροφορίες προέρχονται από μικρές επιδημίες που αφορούσαν πληθυσμούς υψηλού κινδύνου και νοσηλευόμενους ασθενείς. Γενικώς, καταγράφεται σημαντική μείωση της επίπτωσης της οξείας HDV λοίμωξης

την τελευταία δεκαετία τόσο στον αναπτυγμένο όσο και στον αναπτυσσόμενο κόσμο πιθανότατα σχετιζόμενη με την ευρεία εφαρμογή του εμβολιασμού έναντι του HBV.

## **B2. Φυσική ιστορία**

Η οξεία λοίμωξη με HDV μπορεί να συμβεί α) ταυτόχρονα με οξεία λοίμωξη με HBV (**οξεία HBV+HDV συλλοίμωξη**), όταν το άτομο εκτεθεί σε μολυσματικό υλικό από ασθενή με HBV+HDV συλλοίμωξη, είτε β) σε ασθενή με προϋπάρχουσα χρόνια HBV λοίμωξη (**οξεία HDV επιλοίμωξη**). Η πορεία της οξείας HDV λοίμωξης κυμαίνεται ευρέως από ασυμπτωματική μέχρι σοβαρή οξεία ηπατίτιδα και ίσως κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια. Η οξεία HBV+HDV συλλοίμωξη συνήθως οδηγεί σε αυτόματη κάθαρση και των δύο ιών, ενώ η πιθανότητα μετάπτωσής της σε χρόνια HBV+HDV λοίμωξη είναι μόλις 5% στους ενήλικες. Η οξεία HDV επιλοίμωξη έχει βαρύτερη πορεία (ειδικά σε παρουσία και HCV λοίμωξης) και κατά κανόνα (>90%) μεταπίπτει σε χρόνια HBV+HDV λοίμωξη.

## **B3. Διάγνωση**

Η διάγνωση της οξείας HDV λοίμωξης βασίζεται στην ανίχνευση IgM αντισωμάτων έναντι του HDV (anti-HDV) (δεν γίνεται σε πολλά εργαστήρια) και συνήθως ορομετατροπή σε anti-HDV (αρχικά αρνητικό και στη συνέχεια θετικό anti-HDV) και ανιχνεύσιμο HDV RNA. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, σε οξεία HDV λοίμωξη, το IgM anti-HDV θετικοποιείται πρώιμα (συνήθως εντός 2 εβδομάδων μετά την έναρξη των συμπτωμάτων) και παραμένει θετικό για λίγους μήνες, ενώ η θετικοποίηση του anti-HDV μπορεί να γίνει καθυστερημένα, μετά από πάροδο αρκετών εβδομάδων, αλλά παραμένει θετικό για πολλά χρόνια ανεξάρτητα από τη μετάπτωση σε χρόνια λοίμωξη. Γι' αυτό, σε υποψία οξείας HDV λοίμωξης, ο έλεγχος για anti-HDV θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά από πάροδο 8-12 εβδομάδων, εφόσον το anti-HDV είναι αρχικά αρνητικό.

Ειδικότερα, η διάγνωση της οξείας HBV+HDV συλλοίμωξης βασίζεται σε ανίχνευση ορολογικών δεικτών οξείας HDV λοίμωξης, όπως αναφέρονται παραπάνω, και οξείας HBV λοίμωξης (θετικό IgM anti-HBc και συνήθως θετικό HBsAg), ενώ η διάγνωση της οξείας HDV επιλοίμωξης βασίζεται σε ανίχνευση ορολογικών δεικτών οξείας HDV λοίμωξης και χρόνιας HBV λοίμωξης (θετικό HBsAg και αρνητικό IgM anti-HBc).

Η κλινική ή συμπτωματική (συνήθως ικτερική) οξεία HDV λοίμωξη (**οξεία ηπατίτιδα D**) δεν διακρίνεται από οποιαδήποτε άλλη περίπτωση οξείας ηπατίτιδας. Μάλιστα, μερικές περιπτώσεις μπορεί να μην διαγιγνώσκονται και να χαρακτηρίζονται εσφαλμένα ως οξείες ηπατίτιδες B δεδομένης της ανίχνευσης ορολογικών δεικτών HBV λοίμωξης. Επομένως, η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας D στηρίζεται στην κλινική υποψία και κλινική εικόνα και επιβεβαιώνεται με την ανίχνευση ορολογικών δεικτών οξείας HDV λοίμωξης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς με γνωστή χρόνια HBV λοίμωξη που εμφανίζουν κλινική συνδρομή οξείας ηπατίτιδας (υψηλές τιμές τρανσαμινασών με ίκτερο) πρέπει να ελέγχονται για το ενδεχόμενο της οξείας HDV επιλοίμωξης.

## **Γ. ΧΡΟΝΙΑ HBV+HDV ΛΟΙΜΩΞΗ**

### **Γ1. Επιδημιολογία**

Πρόσφατες μετα-αναλύσεις στο γενικό πληθυσμό παγκοσμίως αναφέρουν επιπολασμό του anti-HDV μεταξύ 0,11% και 0,98%, ενώ ο αντίστοιχος επιπολασμός στους HBsAg θετικούς ασθενείς κυμαίνεται μεταξύ 4,5% και 13% με αυξανόμενη τάση μεταξύ εκείνων που παρακολουθούνται από ηπατολογικά ιατρεία. Εντούτοις, πρέπει να τονισθεί ότι τόσο ο επιπολασμός όσο και η επίπτωση της νόσου υποεκτιμώνται, καθώς ο απαραίτητος έλεγχος στους HBsAg θετικούς ασθενείς συχνά παραλείπεται. Στη χώρα μας, πρόσφατη ανάλυση (2023) της Ελληνικής ομάδας HERACLIS έδειξε ότι ο μέσος anti-HDV επιπολασμός σε HBsAg θετικούς ασθενείς που παρακολουθούνται σε ειδικά ηπατολογικά κέντρα είναι 5,8% με ευρεία όμως διακύμανση μεταξύ των κέντρων, ενώ έλεγχος για anti-HDV είχε πραγματοποιηθεί στο ήμισυ περίπου των HBsAg θετικών ασθενών γεγονός που υποδηλώνει την πιθανή σημαντική υποεκτίμηση του προβλήματος. Η οροθετικότητα για anti-HDV συσχετιζόταν με νεαρότερη ηλικία, παρεντερική χρήση τοξικών ουσιών, γέννηση στο εξωτερικό, προχωρημένη ηπατική νόσο και τη γεωγραφική περιοχή του ηπατολογικού κέντρου.

### **Γ2. Φυσική ιστορία**

Η εξέλιξη των ασθενών με **χρόνια HBV+HDV λοίμωξη** είναι συνήθως δυσμενέστερη από εκείνη των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη. Ειδικότερα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με χρόνια HBV+HDV λοίμωξη αναπτύσσουν συχνότερα **χρόνια ηπατίτιδα (ΧΗ) Β+Δ** (αυξημένα επίπεδα

τρανσαμινασών και HDV RNA ορού) και πιο γρήγορα κίρρωση, αν και περιπτώσεις ασθενών με χρόνια HBV+HDV λοίμωξη και ήπια εξέλιξη έχουν επίσης αναφερθεί. Η εξέλιξη της λοίμωξης μπορεί να επηρεάζεται από την επιδημιολογία της σε διάφορες περιοχές και ίσως από τους επικρατούντες γονότυπους του HDV. Η περιορισμένη ενημέρωση και ο μη συστηματικός έλεγχος για HDV σε όλα τα HBsAg θετικά άτομα οδηγεί συχνά σε καθυστερημένη διάγνωση και συνεπώς σε διάγνωση σε προχωρημένα στάδια ηπατικής βλάβης.

Δείκτες και παράγοντες ταχείας εξέλιξης της ηπατικής βλάβης σε χρόνια HBV+HDV λοίμωξη είναι οι επίμονα αυξημένες τιμές τρανσαμινασών και γGT, το προχωρημένο στάδιο ίνωσης κατά την αρχική εκτίμηση, η επίμονη HDV ιαιμία, τα υψηλά επίπεδα HBV DNA ορού, συλλοιμώξεις και παρουσία άλλων παραγόντων χρόνιας ηπατικής βλάβης, όπως κατάχρηση αλκοόλ, στεατωτική νόσος ήπατος κλπ.

### **Γ3. Διάγνωση**

Η διάγνωση της χρόνιας HDV λοίμωξης βασίζεται στην ανίχνευση του HDV RNA ορού, που πρέπει να γίνεται σε όλους τους anti-HDV θετικούς ασθενείς. Η ανίχνευση του HDV RNA ορού όμως εκτελείται σε λίγα εργαστήρια στη χώρα μας και οι μέθοδοι προσδιορισμού του δεν είναι καλά προτυποποιημένες και δεν έχουν την ίδια ευαισθησία, οπότε μπορεί να υπάρχουν διακυμάνσεις των επιπέδων HDV RNA ορού ανάλογα με το εργαστήριο. Οι ασθενείς με ανιχνεύσιμο HDV RNA ορού πρέπει να ελέγχονται για παρουσία HBeAg/anti-HBe και για επίπεδα HBV DNA ορού, καθώς και για παρουσία αντισωμάτων έναντι του HCV (anti-HCV), ιού ηπατίτιδας Α (anti-HAV) και HIV (anti-HIV). Τα επίπεδα HBV DNA ορού είναι κατά κανόνα χαμηλά σε ασθενείς με χρόνια HBV+HDV λοίμωξη, αν και υπάρχουν περιπτώσεις τέτοιων ασθενών με σχετικά υψηλά επίπεδα HBV DNA ορού.

### **Γ4. Συστάσεις ελέγχου**

Όλοι οι ασθενείς με θετικό HBsAg πρέπει να ελέγχονται για παρουσία anti-HDV ανεξάρτητα από επίπεδα ALT και HBV DNA ορού.

Σε όλους τους ασθενείς με χρόνια HBV+HDV λοίμωξη πρέπει:

α) να λαμβάνεται προσεκτικό ατομικό ιστορικό, οικογενειακό ιστορικό ηπατικής νόσου και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) και να πραγματοποιείται προσεκτική αντικειμενική εξέταση.

β) να γίνεται γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος ηπατικής λειτουργίας, χρόνος προθρομβίνης, έλεγχος ορολογικών δεικτών του HBV (HBeAg/anti-HBe, IgM anti-HBc) καθώς και έλεγχος επιπέδων HDV RNA και HBV DNA ορού.

γ) να γίνεται έλεγχος για παρουσία anti-HCV, anti-HIV και anti-HAV. Οι ασθενείς θα πρέπει να εμβολιάζονται έναντι του HAV, εφόσον βρεθούν αρνητικοί για anti-HAV.

δ) να γίνεται υπερηχογράφημα άνω κοιλίας.

ε) να γίνεται εκτίμηση του σταδίου της νόσου με ελαστογραφία και/ή βιοψία ήπατος.

Οι ασθενείς με χρόνια HBV+HDV λοίμωξη πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση οινοπνεύματος, να μην καπνίζουν, να διατηρούν καλό σωματικό βάρος και να αντιμετωπίζουν άλλους παράγοντες ηπατικής βλάβης.

Οι ασθενείς με χρόνια HBV+HDV λοίμωξη πρέπει να συστήνουν έλεγχο για HBV λοίμωξη σε όλους τους 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενείς τους (γονείς, αδέρφια, παιδιά) και τους ερωτικούς συντρόφους τους. Τα ανήλικα παιδιά και οι ερωτικοί σύντροφοι θα πρέπει να εμβολιάζονται έναντι του HBV, εφόσον δεν έχουν ανοσία.

Όλοι οι ασθενείς με HBV+HDV κίρρωση (αντιρροπούμενη και μη) ή σοβαρή ίνωση, καθώς και οι ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ πρέπει να ελέγχονται ανά 6μηνο με υπερηχογράφημα άνω κοιλίας, με ή χωρίς μέτρηση επιπέδων άλφα εμβρυϊκής σφαιρίνης, με στόχο την έγκαιρη διάγνωση πιθανού ΗΚΚ.

Οι ασθενείς με χρόνια HBV+HDV λοίμωξη που δεν ξεκινούν θεραπεία πρέπει να παραμένουν σε κλινικο-εργαστηριακή παρακολούθηση ανά 6-12 μήνες.

## **Δ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

### **Δ1. Ενδείξεις θεραπευτικής παρέμβασης**

Δεν υπάρχει θεραπεία για την οξεία HDV λοίμωξη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να παραπέμπονται σε Μονάδα Μεταμόσχευσης Ήπατος.

Όλοι οι ασθενείς με χρόνια HBV+HDV λοίμωξη (θετικό HDV RNA ορού) και κυρίως όσοι έχουν ΧΗ Β+Δ με ή χωρίς κίρρωση είναι υποψήφιοι για θεραπεία. Οι ασθενείς με HBV+HDV μη αντιρροπούμενη κίρρωση πρέπει να παραπέμπονται για αξιολόγηση σε Μονάδα Μεταμόσχευσης Ήπατος.

### **Δ2. Στόχοι θεραπευτικής παρέμβασης**

Πρωταρχικός στόχος της θεραπείας στη ΧΗ Β+Δ είναι η βελτίωση της μακροχρόνιας έκβασης των ασθενών και κυρίως της επιβίωσης χωρίς μεταμόσχευση ήπατος.

Πρόσθετοι στόχοι, που κατά κανόνα αυξάνουν την πιθανότητα επίτευξης του πρωταρχικού στόχου, είναι η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής και βιοχημικής ανταπόκρισης, ιδεατά μετά τη διακοπή της θεραπείας ή έστω υπό θεραπεία.

### **Δ3. Ορισμοί ανταπόκρισης**

Η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να διακριθεί σε ιολογική, ορολογική, βιοχημική και συνδυασμένη (**Πίνακας 1**). Η ανταπόκριση μπορεί να εκτιμηθεί κατά τη διάρκεια, στο τέλος και μετά το τέλος της θεραπείας.

**Ιολογική ανταπόκριση** θεωρείται η επίτευξη μειωμένου κατά  $\geq 2 \log_{10}$  IU/mL ή μη ανιχνεύσιμου HDV RNA ορού. Η ιολογική ανταπόκριση χαρακτηρίζεται ως **πλήρης** στις περιπτώσεις όπου επιτυγχάνεται μη ανιχνεύσιμο HDV RNA ορού και **μερική** όταν υπάρχει μείωση HDV RNA ορού μεταξύ 1 μέχρι  $< 2 \log_{10}$  IU/mL. **Καμία ιολογική ανταπόκριση** χαρακτηρίζεται η απουσία μείωσης HDV RNA ορού κατά  $> 1 \log_{10}$  IU/mL

**Ορολογική ανταπόκριση** θεωρείται η επίτευξη κάθαρσης του HBsAg, με ή χωρίς ανάπτυξη anti-HBs. Κατά κανόνα, συνοδεύεται από πλήρη ιολογική ανταπόκριση.

**Βιοχημική ανταπόκριση** χαρακτηρίζεται η επίτευξη φυσιολογικής τιμής ALT ( $\leq 40$  IU/L).

**Συνδυασμένη ανταπόκριση** χαρακτηρίζεται η επίτευξη ταυτόχρονης ιολογικής και βιοχημικής ανταπόκρισης.

### **Δ4. Θεραπευτικά σχήματα**

#### *Δ4.1. Θεραπεία για HDV*

**Ιντερφερόνη-άλφα (IFNα)**. Η μόνη θεραπεία που χρησιμοποιούνταν μέχρι το 2020 στην Ελλάδα για ασθενείς με ΧΗ Β+Δ είναι η IFNα (IFNα-2b: Intron<sup>®</sup>A, IFNα-2a: Roferon<sup>®</sup>-A) και ειδικότερα τις τελευταίες δύο δεκαετίες η **πεγκυλιωμένη IFNα-2a (Peg-IFNα-2a, Pegasys<sup>®</sup>)**. Η IFNα δεν έχει επίσημα εγκριθεί για τη θεραπεία της ΧΗ Β+Δ, αλλά η χρήση της βασίζεται στην έγκρισή της για τη θεραπεία της ΧΗ Β. Διάφορες μελέτες ομάδων ασθενών έχουν δείξει όφελος στις μείζονες εκβάσεις των ασθενών με ΧΗ Β+Δ που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με IFNα, ενώ υπάρχουν

και ανάλογα αποτελέσματα από δύο πιο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες με χρήση Peg-IFNα-2a.

Η Peg-IFNα-2a στη ΧΗ Β+Δ χορηγείται ως μία υποδόρια ένεση των 180 μg την εβδομάδα, συνήθως για 48 εβδομάδες. Το ποσοστό συνδυασμένης ανταπόκρισης κυμαίνεται μεταξύ 25-35% στο ένα έτος μετά τη διακοπή 12μηνιαίας θεραπείας, αλλά μειώνεται με την περαιτέρω παρακολούθηση αφού μπορεί να υπάρξουν και καθυστερημένες υποτροπές. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Peg-IFNα-2a μπορεί να παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων HBsAg ορού, αλλά <5% θα επιτύχουν κάθαρση του HBsAg. Η μείωση των επιπέδων HBsAg ορού σε ασθενείς με ΧΗ Β+Δ υπό Peg-IFNα-2a θεωρείται προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία. Σε ασθενείς που ανέχονται τη θεραπεία και έχουν κάποια ιολογική ανταπόκριση και/ή μείωση των επιπέδων HBsAg ή ανταποκρίνονται υπό θεραπεία και υποτροπιάζουν μετά τη διακοπή της, η χορήγηση Peg-IFNα-2a μπορεί να συνεχισθεί επί μακρόν.

Τα κύρια πλεονεκτήματα της θεραπείας με Peg-IFNα-2a είναι η συνήθως συγκεκριμένη διάρκεια θεραπείας με πιθανότητα μακροχρόνιας ανταπόκρισης μετά τη διακοπή της, ενώ μειονεκτήματά της είναι η μικρή σχετικά πιθανότητα μακροχρόνιας ανταπόκρισης, οι αντενδείξεις χρήσης της και οι σχετικά συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με αποτέλεσμα την κακή ποιότητα ζωής και την ανάγκη για συχνή παρακολούθηση των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της Peg-IFNα είναι η γριπώδης συνδρομή, η καταβολή, οι συναισθηματικές διαταραχές (ευερεθιστότητα, κατάθλιψη) και η καταστολή του μυελού (ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τη θεραπεία ασθενών με ψυχιατρικές παθήσεις (ειδικά σοβαρή κατάθλιψη), αυτοάνοσα νοσήματα, πτωχά ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη, όπου κατά κανόνα η χορήγηση Peg-IFNα-2a αντενδείκνυται. Η Peg-IFNα-2a μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση, αλλά αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

**Bulevirtide (BLV).** Η BLV, που έχει πρόσφατα εγκριθεί για τη θεραπεία της ΧΗ Β+Δ, είναι ένα συνθετικό πολυπεπτίδιο που αποτελείται από 47 αμινοξέα της pre-S1 περιοχής του HBsAg, το οποίο αναστέλλει τη σύνδεση του HBsAg με τον NTCP. Συνεπώς, σε ΧΗ Β+Δ, η BLV αναστέλλει τη μόλυνση μη μολυσμένων

ηπατοκυττάρων, αλλά όχι την ενδοηπατοκυτταρική διασπορά του HDV και το διχασμό των ήδη μολυσμένων ηπατοκυττάρων.

Η εγκεκριμένη δόση της BLV είναι 2 mg την ημέρα χορηγούμενα με υποδόρια ένεση. Η BLV έχει εγκριθεί για ασθενείς με ΧΗ Β+Δ, με ή χωρίς αντιρροπούμενη κίρρωση, αλλά στην κλινική πράξη έχει ήδη χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς σε αρχικά στάδια μη αντιρροπούμενης κίρρωσης (Child-Pugh στάδιο Β). Η ασφάλεια και ανοχή της θεραπείας με BLV είναι ευνοϊκότερες σε σχέση με τη θεραπεία με Peg-IFNα-2a. Ειδικότερα, μικρό ποσοστό των ασθενών υπό BLV μπορεί να αναφέρει ήπια συμπτώματα, όπως κόπωση, ναυτία, κεφαλαλγία, ζάλη ή να παρουσιάσει ήπια μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων, ενώ σχετικά πιο συχνές είναι οι τοπικές αντιδράσεις στα σημεία των ενέσεων, που επίσης είναι ήπιες και σπάνια απαιτούν κάποια αντιμετώπιση. Δεδομένου ότι η BLV αναστέλλει τη δράση του NTCP, που είναι ο μεταφορέας εισόδου των χολικών οξέων στα ηπατοκύτταρα, η θεραπεία με BLV σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων χολικών οξέων στον ορό, που είναι δοσοεξαρτώμενη, συνήθως ασυμπτωματική και συχνά παροδική.

Η θεραπεία με BLV φαίνεται ότι επιτυγχάνει ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση στην πλειονότητα (>50%) των ασθενών κατά το πρώτο έτος, ενώ η πιθανότητα ανταπόκρισης αυξάνει κατά το δεύτερο έτος θεραπείας. Κατά κανόνα, ακόμη και ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση φαίνεται να έχουν όφελος από τη θεραπεία με BLV, αφού επιτυγχάνουν μείωση των επιπέδων HDV RNA ορού και/ή της ALT. Βάσει του μηχανισμού δράσης της, η θεραπεία με BLV δεν επηρεάζει τα επίπεδα HBsAg ορού και δεν επιτυγχάνει κάθαρση του HBsAg ή του HDV. Επομένως, εκτιμάται ότι θα υπάρχει πολύ υψηλή πιθανότητα υποτροπής μετά τη διακοπή της, τουλάχιστον μετά από 2-3 έτη θεραπείας. Γι'αυτό, η BLV χορηγείται κυρίως ως μακροχρόνια θεραπεία με άγνωστη διάρκεια.

**Συνδυασμός Peg-IFNα-2a και BLV.** Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το συνδυασμό Peg-IFNα-2a και BLV, που ίσως χρησιμοποιείται από κάποιους ειδικούς με στόχο την αύξηση της πιθανότητας μακροχρόνιας ανταπόκρισης μετά τη διακοπή συγκεκριμένης διάρκειας (1-2 ετών) θεραπείας.

#### *Δ4.2. Θεραπεία για HBV*

Τα αμιγώς αντικά φάρμακα για τον HBV είναι αναποτελεσματικά εναντίον του HDV. Ανεξάρτητα από τη θεραπεία για τον HDV, η χρήση **αντιικού για τον HBV**, ενός από τα αντικά με υψηλό γενετικό φραγμό [εντεκαβίρη (ETV), δισοπροξεική φουμαρική τενοφοβίρη (TDF) ή αλαφεναμιδική τενοφοβίρη (TAF)] εξαρτάται από τον πολλαπλασιασμό του HBV και τη σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Ειδικότερα, συστήνεται χορήγηση ενός αντιικού δισκίου για τον HBV την ημέρα σε όλους τους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ανεξάρτητα από τα επίπεδα HBV DNA ορού, στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού και στους ασθενείς με ΧΗ Β+Δ χωρίς κίρρωση που έχουν HBV DNA ορού >2000 IU/mL. Το αντιικό για τον HBV κατά κανόνα προστίθεται στη θεραπεία για τον HDV.

## **Δ5. Παρακολούθηση ασθενών υπό θεραπεία και μετά τη διακοπή της θεραπείας**

### *Δ5.1. Παρακολούθηση για θεραπεία με Peg-IFNα-2α*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Peg-IFNα-2α θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο α) κατά τη διάρκεια της θεραπείας: γενική αίματος και ALT/AST ανά μήνα, TSH ανά 3 μήνες, HBeAg/anti-HBe στους 6 και 12 μήνες (μόνο για HBeAg θετικούς) και επίπεδα HDV RNA και HBV DNA ορού στους 6 και 12 μήνες και β) μετά τη διακοπή της θεραπείας: ALT/AST στους 3, 6, 9, 12 μήνες και ανά 6 μήνες στη συνέχεια και επίπεδα HDV RNA και HBV DNA ορού (HBeAg/anti-HBe μόνο για αρχικά HBeAg θετικούς) στους 6 και 12 μήνες και ανά 12 μήνες στη συνέχεια. Ασθενείς με πλήρη ιολογική (μη ανιχνεύσιμο HDV RNA και HBV DNA ορού) θα πρέπει να ελέγχονται για παρουσία HBsAg ανά 12 μήνες.

### *Δ5.2. Παρακολούθηση για θεραπεία με BLV*

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με BLV θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο με α) κατά τη διάρκεια της θεραπείας: ALT/AST ανά 3 μήνες και HBeAg/anti-HBe (εφόσον είναι αρχικά HBeAg-θετικοί), HDV RNA και HBV DNA ορού ανά 6 μήνες και β) μετά τη διακοπή της θεραπείας: ALT/AST στους 1, 3, 6, 9, 12 μήνες και ανά 6 μήνες στη συνέχεια και επίπεδα HDV RNA και HBV DNA ορού (HBeAg/anti-HBe μόνο για αρχικά HBeAg θετικούς) στους 1, 3, 6 και 12 μήνες και ανά 12 μήνες στη συνέχεια. Ασθενείς με πλήρη ιολογική (μη ανιχνεύσιμο HDV RNA και HBV DNA ορού) θα πρέπει να ελέγχονται για παρουσία HBsAg ανά 12 μήνες.

Ο έλεγχος ως προς τη λήψη αντιικού για τον HBV (ETV, TDF, TAF) ακολουθεί τις συστάσεις που περιλαμβάνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες για τον HBV. Γενικώς, ο έλεγχος μπορεί να είναι στενότερος και με πρόσθετες εξετάσεις ανάλογα με την κρίση του θεράποντος ιατρού και ειδικά σε ασθενείς με επίμονα ανιχνεύσιμο HDV DNA ορού, αύξηση ALT/AST και/ή προχωρημένη ηπατική νόσο. Ασθενείς με HBV+HDV κίρρωση και πιθανόν με σοβαρή ίνωση πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο επιτήρησης για ΗΚΚ με υπερηχογράφημα άνω κοιλίας ( $\pm$ AFP) κάθε 6 μήνες, αφού ο κίνδυνος για ΗΚΚ εξακολουθεί να υφίσταται.

### **Ε. ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ HBV/HDV ΜΕΤΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ**

Όλοι οι ασθενείς με χρόνια HBV+HDV λοίμωξη που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση ήπατος πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με αντικό φάρμακο υψηλού γενετικού φραγμού (ETV, TDF, TAF) μέχρι τη μεταμόσχευση. Αμέσως μετά τη μεταμόσχευση ήπατος συστήνεται η χορήγηση συνδυασμού ειδικής HBV ανοσοσφαιρίνης (HBIG) με αντικό φάρμακο υψηλού γενετικού φραγμού για πρόληψη υποτροπής HBV $\pm$ HDV λοίμωξης στο μόσχευμα. Ως προς το αντικό φάρμακο μετά τη μεταμόσχευση, είναι προτιμότερη η χρήση ETV ή TAF, δεδομένου του έστω μικρού κινδύνου νεφροτοξικότητας από TDF. Ανεξαρτήτως αντικού φαρμάκου, η νεφρική λειτουργία όλων των μεταμοσχευμένων ασθενών πρέπει να παρακολουθείται στενά λόγω και της ταυτόχρονης λήψης αναστολέων καλσινευρίνης.

Η βέλτιστη δοσολογία και διάρκεια χορήγησης της HBIG δεν έχουν καθορισθεί. Αρκετά μεταμοσχευτικά κέντρα χορηγούν HBIG σε δόση 1.000-10.000 IU ενδοφλέβια (IV) κατά την ανηπατική φάση της μεταμόσχευσης και στη συνέχεια 600-1.000 IU IV ή ενδομυϊκά (IM) ημερησίως μέχρι την 7<sup>η</sup> ημέρα, μετά εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες και μετά μηνιαίως μέχρι τους 3-6 μήνες. Μετά τους πρώτους 3-6 μήνες, η χορήγηση HBIG γίνεται αναλόγως των επιπέδων anti-HBs με στόχο επίπεδα >100 mIU/mL, ενώ αυξάνουν τα δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η HBIG θα μπορούσε να διακοπεί μετά τους πρώτους 6-12 μήνες, οπότε οι ασθενείς θα παραμένουν σε πρόληψη μόνον με ETV ή TAF χωρίς κίνδυνο υποτροπής της HDV λοίμωξης στο μόσχευμα.

**Πίνακας 1.** Ορισμοί ανταπόκρισης στη θεραπεία χρόνιας ηπατίτιδας Β+Δ

<b>Ιολογική ανταπόκριση</b>	Μειωμένο κατά $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL ή μη ανιχνεύσιμο HDV RNA ορού
<b>Πλήρης ιολογική ανταπόκριση</b>	Μη ανιχνεύσιμο HDV RNA ορού
<b>Μερική ιολογική ανταπόκριση</b>	Μείωση HDV RNA ορού μεταξύ 1 μέχρι $< 2 \log_{10}$ IU/mL
<b>Καμία ιολογική ανταπόκριση</b>	Όχι μείωση HDV RNA ορού κατά $> 1 \log_{10}$ IU/mL
<b>Ορολογική ανταπόκριση</b>	Κάθαρση HBsAg, με ή χωρίς ανάπτυξη anti-HBs
<b>Βιοχημική ανταπόκριση</b>	Φυσιολογική ALT ( $\leq 40$ IU/L).
<b>Συνδυασμένη ανταπόκριση</b>	Ταυτόχρονη ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση