

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Βιολογικοί παράγοντες και ηπατίτιδες

Η ενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι σοβαρή κλινική επιπλοκή, με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα της ανοσοκαταστολής, που μπορεί να προληφθεί. Οφείλεται στην αποκατάσταση του ανοσιακού συστήματος έναντι ειδικών ιικών επιτόπων. Η χρήση των αναστολέων του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) είναι δραστητική έναντι των ρευματικών νοσημάτων και της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, αλλά παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες. Στη χρόνια HBV-λοίμωξη, ο TNF- $\alpha$  βοηθά στον περιορισμό του ιικού πολλαπλασιασμού. Η αναστολή του επιτρέπει στον HBV να πολλαπλασιάζεται ανεξέλεγκτα, εκτός εάν χορηγηθεί προφυλακτική αντι-ιική αγωγή έως και για 6–12 μήνες μετά το τέλος της ανοσοκατασταλτικής ή της ανοσοτροποποιητικής αγωγής. Η μορφή του αντι-TNF- $\alpha$  που παράγεται έχει σημασία. Η ινφλιξιμάμπη, επειδή αναστέλλει τόσο τον ελεύθερο όσο και το συνδεδεμένο TNF- $\alpha$ , καταστέλλει πιο δραστικά την ανοσιακή απάντηση σε σχέση με την ετανερσέπτη και την αδαλιμουμάμπη. Η μεγάλη αυτή καταστολή οδηγεί σε μεγαλύτερη ανοσιακή απάντηση μετά από την αποκατάστασή της. Οι ασθενείς με την ενεργοποίηση του HBV συχνά έχουν κακή εξέλιξη παρά τη χορήγηση λαμιβουδίνης ή, καλύτερα, των νεότερων και δραστικότερων αντι-ιικών φαρμάκων (εντεκαβίρη και τενοφοβίρη). Οι ασθενείς που λαμβάνουν επί μακρόν λαμιβουδίνη παρουσιάζουν κίνδυνο εκδήλωσης αντίστασης στο φάρμακο. Τα νεότερα αντι-ιικά εντεκαβίρη και τενοφοβίρη δεν παρουσιάζουν παρόμοιο πρόβλημα. Η μεγάλη και παρατεταμένη καταστολή των Β- και Τ-λεμφοκυττάρων με τη χρήση της ριτουξιμάμπης ή της αλεμτουζουμάμπης προκαλεί σοβαρή ενεργοποίηση του HBV σε ασθενείς με θετικό αντι-HBc και θετικό ή και αρνητικό HBsAg. Γενικά, η μακροχρόνια προφυλακτική αγωγή είναι προτιμότερη από την αντιμετώπιση μετά από την εκδήλωση της ενεργοποίησης. Πλήρης έλεγχος των ορολογικών δεικτών της HBV-λοίμωξης πρέπει να γίνεται πριν από τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής ή ανοσοτροποποιητικής αγωγής. Η αυξανόμενη χρήση του εμβολίου για τον HBV μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της λοίμωξης παγκόσμια. Πρόσφατες παρατηρήσεις επιβεβαιώνουν τη δραστητικότητα και την ασφάλεια χρήσης των αντι-TNF- $\alpha$  παραγόντων σε ρευματικές νόσους που συσχετίζονται με χρόνια ηπατίτιδα C. Η ριτουξιμάμπη αποτελεί δραστητική αγωγή της βαριάς ή ανθεκτικής αγγειίτιδας που συσχετίζεται με τον HCV. Όμως, απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται βιολογικοί παράγοντες σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μεταβολές στο βιοχημικό έλεγχο του ήπατος και στους τίτλους του ιικού φορτίου (ιαιμίας).

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπολογίζεται παγκόσμια ότι >2 δις άτομα έχουν εκτεθεί στον ιό και 300.000–350.000.000 άτομα πάσχουν από χρόνια λοίμωξη οφειλόμενη στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV).<sup>1–6</sup> Περισσότεροι από 1 εκατομμύριο θάνατοι ετήσια συνδέονται ευθέως με την HBV-λοίμωξη. Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της χρόνιας HBV-λοίμωξης υπολογίζεται σε τουλάχιστον 3%. Σε μελέτη στη Β. Ελλάδα, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο επιπολασμός της χρόνιας HBV-λοίμωξης βρέθηκε ότι ανερχόταν στο 5%.<sup>7</sup>

Σε συνθήκες ανοσοκαταστολής συμβαίνει ενεργοποίηση λανθανόντων DNA ιών (έρπης απλός, έρπης ζωστήρας, κυτταρομεγαλοϊός [CMV], ιός Epstein-Barr κ.λπ.). Σε αυτές τις συνθήκες εμφανίζεται ενεργοποίηση και του HBV.

### 2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ HBV ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ

Ο HBV δεν είναι κυτταροπαθογόνος στους ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Η ηπατοκυτταρική νέκρωση προκαλείται από καταστροφή των ηπατοκυττάρων από ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα (CD8+), τα οποία αναγνω-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(2):151–165  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(2):151–165

Σ.Π. Ντουράκης

Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,  
ΠΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Αθήνα

Biological agents and hepatitis

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αλεμτουζουμάμπη  
Αντι-TNF- $\alpha$  παράγοντες  
Ιός ηπατίτιδας Β  
Παράγοντας νέκρωσης του όγκου  
Ριτουξιμάμπη  
Χρόνια ηπατίτιδα Β  
Χρόνια ηπατίτιδα C

Υποβλήθηκε 10.5.2010

Εγκρίθηκε 13.5.2010

ρίζουν ιικά αντιγόνα (κυρίως HBcAg) και γλυκοπρωτεΐνες του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας ομάδας I (MHC class I) στην πρωτοπλασματική μεμβράνη.<sup>8</sup> Στην οξεία ηπατίτιδα Β, η ηπατοκυτταρική βλάβη ακολουθεί χρονολογικά μια αρχική φάση έντονου πολλαπλασιασμού του ιού και συμπίπτει με την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή. Ο HBV, ακόμη και μετά από την ίαση –αυτόματη ή με θεραπεία– της λοίμωξης (υποδηλώνεται από αρνητικό HBsAg, συνήθως με θετικό αντι-HBs, και από μη ανίχνευση του HBV DNA στον ορό και στο ήπαρ με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης, polymerase chain reaction [PCR]), δεν μπορεί να εκριζωθεί λόγω της παραμονής υπολειμματικού (επισωματικού) ιού στο ήπαρ (ως υπερελικωμένο DNA, covalently closed circular [ccc-DNA]) και σε εξωηπατικές θέσεις, που μπορεί να αναζωπυρωθεί σε συνθήκες ανοσοκαταστολής.<sup>9,10</sup>

Σε ανοσοκαταστολή, η μετάπτωση σε χρονιότητα της οξείας ηπατίτιδας Β είναι συχνότερη, ενώ η ενεργοποίηση χρόνιας ή παλαιότερης HBV-λοίμωξης είναι συχνή. Έτσι, οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (πίν. 1) ενδέχεται να παρουσιάσουν ενεργό πολλαπλασιασμό του HBV με ταχεία εξέλιξη της χρόνιας ηπατικής νόσου –λόγω χρόνιας ηπατοτοξικής δράσης του HBV– ή οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη, εξαιτίας έντονης κυτταροτοξικής λεμφοκυτταρικής ανοσιακής απάντησης έναντι του μεγάλου αριθμού ηπατοκυττάρων μολυσμένων από τον HBV (σύνδρομο αποκατάστασης του ανοσιακού συστήματος, immune reconstitution).<sup>11–17</sup> Ενεργοποίηση συμβαίνει πολύ σπανιότερα και σε ασθενείς με χρόνια HCV-λοίμωξη.

Παράγοντες κινδύνου για την ενεργοποίηση της χρόνιας HBV-λοίμωξης είναι το φύλο (άρρενες), η ηλικία (νεότεροι), η χρήση κορτικοειδών και η λοίμωξη από προπυρηνικά μεταλλαγμένο (HBeAg αρνητικό) HBV.<sup>18–27</sup> Το γεγονός της εντονότερης ενεργοποίησης σε άτομα που ελάμβαναν γλυκοκορτικοειδή (π.χ. με μη Hodgkin λέμφωμα κ.λπ.) αποδίδεται στο γεγονός ότι η χρήση κορτικοειδούς διεγείρει την περιοχή S του HBV γονιδιώματος, που δρα ως υποδοχέας του.<sup>28,29</sup> Σε κίνδυνο ενεργοποίησης του HBV βρίσκονται όλοι όσοι έχουν χρόνια λοίμωξη («ανενεργοί φορείς» και με ενεργό νόσο), ενώ σπανιότερα συμβαίνει σε ασθενείς με παλαιά περιορισθείσα λοίμωξη με αρνητικό αντιγόνο επιφανείας του ιού (HBsAg -), αντι-HBc (+), αντι-HBs (±)<sup>30</sup> ή σε λανθάνουσες (occult) λοιμώξεις.

Η λανθάνουσα HBV-λοίμωξη χαρακτηρίζεται από HBV αιμία (συνήθως  $10^2$ – $10^3$  γονιδιώματα/mL) χωρίς θετικό HBsAg, αλλά με περιορισμένο πολλαπλασιασμό του HBV στο ήπαρ και σε άλλα όργανα. Λόγω του χαμηλού τίτλου της αιμίας, η διάγνωσή της απαιτεί τη χρήση πολύ ευαίσθητης PCR. Η λανθάνουσα HBV-λοίμωξη είναι συχνότερη

**Πίνακας 1.** Ομάδες ανοσοκατασταλμένων ασθενών, στις οποίες εκδηλώνεται ενεργοποίηση της HBV-λοίμωξης.

#### Χημειοθεραπεία

Αιματολογικές κακοήθειες (συνηθέστερα)

Συμπαγείς όγκοι

#### Ανοσοκατασταλτική αγωγή/βιολογικές θεραπείες

Μεταμοσχευμένοι

(μυελός των οστών, συμπαγή όργανα-ήπαρ, νεφρός, καρδιά, πνεύμονας)

Αυτοάνοσα νοσήματα (ρευματικά, νόσος του Crohn, πολλαπλή σκλήρυνση)

Συλλοίμωξη με HIV

Υπογαμμασφαιριναιμία

σε ενδημικές περιοχές, κυρίως σε οροθετικά άτομα (με θετικό αντι-HBc με ή χωρίς αντι-HBs). Το 20% των ατόμων με λανθάνουσα HBV-λοίμωξη δεν παρουσιάζει κανέναν ορολογικό δείκτη έκθεσης στον HBV. Η αιτιολογία της λανθάνουσας HBV-λοίμωξης, που έχει αναγνωριστεί πλέον ευρύτερα, είναι πολυπαραγοντική και αποδίδεται σε εκτεταμένες μεταλλαγές στο ιικό γονιδίωμα ή σε ανοσιακή μειονεκτικότητα (οι αντιγονικοί επίτοποι του ιού μπορεί να είναι κρυμμένοι σε ανοσοσύμπλοκα ή να υπάρχει μείωση της αντιγονικής έκφρασης). Η λανθάνουσα HBV-λοίμωξη φαίνεται να έχει κλινική σημασία σε HCV-συλλοίμωξη και σε άτομα που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, ενώ συσχετίζεται παθογενετικά με την ηπατοκαρκινογένεση. Η λανθάνουσα HBV-λοίμωξη αποτελεί την αιτία μετάδοσης του ιού με μεταμόσχευση οργάνου ή με μετάγγιση από δότη χωρίς θετικό HBsAg.

### 3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι παροξύνσεις της χρόνιας HBV-λοίμωξης κατά τη διάρκεια ή μετά από τη διακοπή της χημειοθεραπείας (Χ/Θ) νεοπλασμάτων έχουν περιγραφεί από το 1975, διεθνώς αλλά και στον τόπο μας.<sup>31–44</sup> Οι ενεργοποιήσεις αφορούν συχνότερα στις λεμφοϋπερπλαστικές νόσους και σπανιότερα στους συμπαγείς όγκους. Η ένταση της ανοσοκαταστολής έχει συσχετιστεί με την εξέλιξη της ενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με λέμφωμα και με καρκίνο του μαστού. Όμως, ακόμη και στη σύγχρονη εποχή, οι εν λόγω παροξύνσεις δεν έχουν τύχει της αναμενόμενης προσοχής από τους λειτουργούς υγείας διεθνώς αλλά ακόμη και στην Ελλάδα.<sup>45,46</sup> Η κλινική σημασία της ενεργοποίησης της χρόνιας ηπατίτιδας Β είναι μεγάλη, αφού οδηγεί σε ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις εάν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση της υποκείμενης νόσου λόγω πρόωρης διακοπής της βασικής αγωγής, ενώ μπορεί

να προληφθεί και να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με τα σύγχρονα αντι-ικικά φάρμακα, επιτρέποντας την περάτωση της θεραπείας χωρίς να παρουσιάζει αλληλεπιδράσεις με αυτή.<sup>47</sup> Οι συγκεκριμένες παροξύνσεις μπορεί να εξαφανίζονται την αναμενόμενη βελτίωση των αποτελεσμάτων της σύγχρονης χημειοθεραπείας.<sup>48</sup>

Ενεργοποίηση μετά από Χ/Θ νεοπλασμάτων με εκδήλωση ικτερικής ηπατίτιδας συμβαίνει σε 20–78% των περιπτώσεων ασθενών με χρόνια HBV-λοίμωξη και ηπατική ανεπάρκεια σε 52–63%. Η θνητότητα των ενεργοποιήσεων ανέρχεται σε 5–40%. Οι κίρρωτικοί ασθενείς βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο λόγω των περιορισμένων εφεδρειών του ήπατος. Επίσης, σε άτομα με αρνητικό HBsAg, θετικό αντι-HBc και συνήθως αντι-HBs, που υποβάλλονται σε έντονη Χ/Θ, μπορεί –στο 4%– να παρατηρηθεί προοδευτική μείωση του τίτλου των αντι-HBs και επάνοδος του HBsAg στον ορό. Επιπλέον, μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου από δότη με αρνητικό HBsAg, θετικό αντι-HBc και συνήθως αντι-HBs, το 44% των ληπτών παρουσιάζει HBV DNA ιαίμια και ηπατίτιδα.<sup>49–51</sup> Επίσης, μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών παρατηρείται ενεργοποίηση στο 50% των ασθενών, γεγονός που αποδίδεται στην έντονη χορηγούμενη ανοσοκαταστολή με Χ/Θ και ολόσωμη ακτινοβολία.<sup>52–63</sup> Στις συγκεκριμένες περιπτώσεις, η ενεργοποίηση παρουσιάζει συσχέτιση με τη χορήγηση κορτικοειδών, την απουσία αντι-HBs στο δότη –μόνο θετικό αντι-HBc– και την εκδήλωση νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή.<sup>64–67</sup> Σε αυτόλογες μεταμοσχεύσεις μυελού παρατηρείται ενεργοποίηση σπανιότερα.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β συμβαίνουν συνήθως 10–90 ημέρες μετά από τη διακοπή της ανοσοκαταστολής, αλλά μπορεί να παρατηρηθούν και κατά τη διάρκεια της. Έτσι, η οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη εκδηλώνεται συνήθως 2–4 εβδομάδες μετά από τον 1ο–5ο κύκλο της Χ/Θ. Η κλινική πορεία της ενεργοποίησης είναι απρόβλεπτη, αφού κυμαίνεται από την ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών μέχρι την ικτερική ηπατίτιδα (10%), που μπορεί να συνοδευτεί από εκδηλώσεις ηπατικής ανεπάρκειας (σημαντική διαταραχή της πήξης με μεγάλη παράταση του χρόνου προθρομβίνης, ασκίτικο υγρό, υπολευκωματιναιμία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια), ενώ παρουσιάζει θνητότητα έως 70%.<sup>68</sup>

#### 5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η σημαντική αύξηση των αμινοτρανσφερασών με

φυσιολογικό υπερηχογράφημα αποτελούν συνήθως την αρχική ένδειξη της παρόξυνσης. Εργαστηριακά, διαπιστώνεται θετικό HBsAg, HBV DNA ιαίμια και προοδευτική αύξηση του τίτλου του ποσοτικού προσδιορισμού (με ανοσοενζυμική μέθοδο σε μικροσωμάτια, ΜΕΙΑ) του αντι-HBc IgM. Τα αντι-HBc IgM αντισώματα ανιχνεύονται σε τίτλο που κυμαίνεται ανάλογα με τον ιικό πολλαπλασιασμό και με την ηπατική φλεγμονή. Το αποτέλεσμα αναφέρεται ως «θετικό» (ποιοτικός προσδιορισμός) στην οξεία ηπατίτιδα Β και «αρνητικό» σε όλες τις φάσεις της χρόνιας λοίμωξης (με σπάνιες εξαιρέσεις σημαντικών παροξύνσεων της). Ο τίτλος του αντι-HBc IgM είναι πολύ υψηλός στην οξεία ηπατίτιδα Β και μειώνεται προοδευτικά ανάλογα με το βαθμό περιορισμού του πολλαπλασιασμού του ιού, παρουσιάζοντας νέα αύξηση όταν ενεργοποιείται ο ιός. Οι τίτλοι του αντι-HBc IgM προσδιορίζονται και ποσοτικά, ενώ πρέπει να παρακολουθούνται στη χρόνια HBV-λοίμωξη.<sup>69,70</sup> Σε ασθενή με θετικό HBsAg και αυξημένες αμινοτρανσφεράσες, η παρουσία υψηλού τίτλου αντι-HBc IgM υποδηλώνει παρόξυνση της χρόνιας ηπατίτιδας. Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς μπορεί να μην παρατηρηθεί η αύξηση του τίτλου του αντι-HBc IgM.

Σε ιστολογική εξέταση της διά βελόνης βιοψίας του ήπατος διαπιστώνεται οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη σε έδαφος χρόνιας ηπατίτιδας Β.

#### 6. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Όταν η παρόξυνση είναι ικτερική, θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από τη διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος από την υποκείμενη νεοπλασματική νόσο, από την ηπατοτοξικότητα των φαρμάκων, την εκδήλωση αυτοάνοσης ηπατίτιδας και από τη χολοστατική συνδρομή που συνοδεύει τη σήψη, η οποία είναι συχνή στους συγκεκριμένους ασθενείς.

#### 7. ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ενεργοποίηση της χρόνιας ηπατίτιδας Β έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή (πίν. 2). Έτσι, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης χρονίως.<sup>71–74</sup> Από το 2003 έχουν παρατηρηθεί ανάλογες ενεργοποιήσεις μετά από χορήγηση αντισώματος έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (tumor necrosis factor [TNF-α], ινφλιξιμάμπη, ετανεροσέπτη) και μετά από άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

**Πίνακας 2.** Κίνδυνος ενεργοποίησης χρόνιας ηπατίτιδας Β σε ρευματικά νοσήματα με τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής.

*Μεγάλος κίνδυνος*

Κορτικοστεροειδή  
Μεθοτρεξάτη  
Λεφλουνομίδη  
Αντι-TNF-α  
Αντι-CD52 (αλεμτουζουμάμπη)  
Αντι-CD20 (ριτουξιμάμπη)

*Μικρός κίνδυνος*

Πρεδνιζολόνη <7,5 mg  
Σουλφασαλαζίνη  
Χρυσός  
Χλωροκίνη

Ο TNF-α βοηθά στον περιορισμό του HBV πολλαπλασιασμού, ενεργοποιώντας την κυτταροτοξική απάντηση έναντι του ιού. Η αναστολή της παραγωγής TNF-α βοηθά στον ανεμπόδιο πολλαπλασιασμό του HBV, που μετά την άρση της ανοσοκαταστολής και την αποκατάσταση της ανοσιακής επάρκειας θα οδηγήσει σε οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη. Η αρχική εκδήλωση της ενεργοποίησης του HBV γίνεται σε άλλοτε άλλη διάρκεια χρήσης του αντι-TNF-α (συνήθως 30–90 ημέρες μετά από την 3η έγχυση).<sup>75–86</sup> Η ενεργοποίηση εκδηλώνεται συνήθως με την ινφλιξιμάμπη σε σχέση με την αδαλιμουμάμπη και την ετανερσέπτη. Το γεγονός αποδίδεται σε φαρμακολογικές διαφορές, αφού η ινφλιξιμάμπη έχει εντονότερη δράση έναντι του TNF-α δρώντας ταυτόχρονα στον ευδιάλυτο και στο συνδεδεμένο με τις κυτταρικές μεμβράνες. Ενεργοποίηση μπορεί να παρατηρηθεί και σε ασθενείς με αρνητικό HBsAg, θετικό αντι-HBc με ή χωρίς αντι-HBs.<sup>87,88</sup> Στη διαφορική διάγνωση της ενεργοποίησης του HBV πρέπει να περιληφθεί η εκδήλωση αυτοάνοσης ηπατίτιδας από τη χρήση του αντι-TNF-α.<sup>89</sup>

Η χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι των Β-λεμφοκυττάρων (ριτουξιμάμπη [αντι-CD20] Mabthera®, αλεμτουζουμάμπη [αντι-CD52]), με ή χωρίς συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ενεργοποιεί τον HBV λόγω της έντονης και παρατεταμένης εξαφάνισης των Τ- και Β-λεμφοκυττάρων.<sup>90–101</sup> Στις περιπτώσεις αυτές, εκτός από τον HBV, έχει παρατηρηθεί ενεργοποίηση και άλλων ιών (π.χ. του μεγαλοκυτταροϊού,<sup>102</sup> του παρβοϊού-19<sup>103–105</sup> κ.λπ.). Με τη χρήση του αντι-CD20 (ριτουξιμάμπη), οι ενεργοποιήσεις είναι πολύ συχνές ακόμη και σε ασθενείς με παλιές αυτοπεριορισθείσες λοιμώξεις (μέχρι το 25% των ασθενών με αρνητικό HBsAg, θετικό αντι-HBc με ή χωρίς αντι-HBs). Οι συγκεκριμένες ενεργοποιήσεις μπορεί να εκδηλωθούν καθυστερημένα,

ενώ συχνά είναι πολύ σοβαρές κλινικά, παρουσιάζοντας σημαντική θνητότητα.<sup>106–111</sup>

## 8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ HBV ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ

Οι άμεσοι στόχοι της θεραπείας της χρόνιας HBV-ηπατίτιδας είναι η υποχώρηση των συμπτωμάτων του ασθενούς και της φλεγμονής του ηπατικού παρεγχύματος. Οι σχετικοί στόχοι επιτυγχάνονται με την καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού, που υποδηλώνεται από χαμηλά επίπεδα (<10 IU/mL) HBV DNA ιαίμας στον ορό, αρνητικό HBeAg –συνήθως θετικό αντι-HBe– και φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες. Βελτίωση της ιστολογίας αναμένεται σε ασθενείς με επίτευξη των παραπάνω στόχων.

Οι απώτεροι στόχοι της θεραπείας είναι η πρόληψη της ανάπτυξης κίρρωσης του ήπατος ή και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ),<sup>112</sup> η βελτίωση της επιβίωσης και η παρατεταμένη καταστολή του ιού, όπως υποδηλώνεται από αρνητικό HBsAg, θετικό αντι-HBs και από μη ανίχνευση του HBV DNA στον ορό και στο ήπαρ με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης. Ο περιορισμός του ιικού πολλαπλασιασμού μειώνει, αλλά δεν εξαφανίζει, τον κίνδυνο ηπατοκαρκινογένεσης,<sup>113</sup> ιδίως όταν συνοδεύεται από ορομετατροπή HBsAg σε αντι-HBs.<sup>114</sup> Ίσως τα επίπεδα του HBsAg να αντανάκλουν τη μείωση των ενδοηπατικών επιπέδων υπερελικωμένου DNA (covalently closed circular, ccc HBV DNA) ως αποτέλεσμα της ανοσιακής κάθαρσης των μολυσμένων ηπατοκυττάρων.<sup>115</sup> Έτσι, η απώλεια του HBsAg με ή χωρίς οροαναστροφή σε αντι-HBs συνοδεύεται από μακρά ύφεση αντίστοιχη με εκείνη της ηπατίτιδας C.<sup>116</sup>

Η μείωση της συγκέντρωσης του HBV DNA αποτελεί το πρώτο σημείο υποχώρησης της HBV-λοίμωξης, αυτόματης ή μετά από θεραπεία, ενώ προηγείται της εξαφάνισης του HBeAg. Η ιολογική ανταπόκριση (επίπεδα ιαίμας < όριο ευαισθησίας της αλυσωτής αντίδρασης της πολυμεράσης), σε συνδυασμό με τη βιοχημική και την ιστολογική ανταπόκριση που τη συνοδεύουν, υποδηλώνει τη μετάβαση του ασθενούς στη φάση της ενσωμάτωσης της φυσικής ιστορίας της χρόνιας λοίμωξης από τον HBV (του ανενεργού φορέα).<sup>117</sup>

Άμεση έναρξη της θεραπείας ενδείκνυται σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια, κίρρωση με κλινικές εκδηλώσεις, κίρρωση ή προχωρημένη ίνωση και ιαίμα (HBV DNA στον ορό) και σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν χημειοθεραπεία ή ανοσοκατασταλτική αγωγή.<sup>118</sup> Ένδειξη θεραπείας έχουν οι ασθενείς με HBV DNA >10<sup>4</sup> γονιδιώματα/mL=2.000 IU/mL, αύξηση της ALT και φλεγμονή ± ίνωση ιστολογικά. Δεν ενδείκνυται θεραπεία σε ασθενείς στη φάση της ανοσοανοχής (θετικό HBeAg,

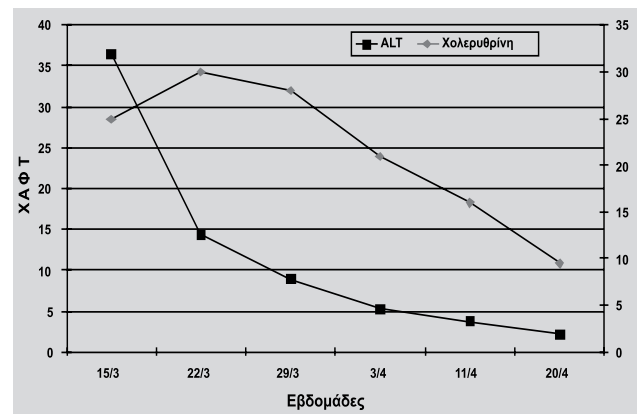
με πολύ υψηλά επίπεδα HBV DNA, ALT σε φυσιολογικά επίπεδα και ελάχιστη δραστηριότητα ιστολογικά), στους ανενεργούς φορείς (αρνητικό HBeAg, θετικό αντι-HBe, HBV DNA <2.000 IU/mL, ALT σε σταθερά φυσιολογικά επίπεδα, με ελάχιστη δραστηριότητα ιστολογικά) και στους ασθενείς με λανθάνουσα HBV-λοίμωξη (θετικό HBV DNA, αρνητικό HBsAg).<sup>119</sup>

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της χρόνιας HBV-λοίμωξης είναι η ιντερφερόνη-α και τα νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα. Η χρήση νουκλεοσιδικού (λαμιβουδίνη – Zeffix®, τελμπιβουδίνη – Sebivo®, εντεκαβίρη – Baraclude®)/νουκλεοτιδικού (αδεφοβίρη – Hepsera®, τενοφοβίρη – Viread®) ανάλογου γίνεται επί μακρόν, ιδιαίτερα σε ασθενείς χωρίς HBeAg, με κίνδυνο να αναδυθούν ανθεκτικά ιικά στελέχη που περιορίζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η ιντερφερόνη-α (IFN-α-κλασική: α2a Roferon A®, α2b Intron-A®, πεγκυλιωμένη: α-2α Pegasys®, α-2β PegIntron®) δεν προκαλεί ιική αντίσταση. Όμως, η IFN-α δεν χρησιμοποιείται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς λόγω έλλειψης δράσης και αυξημένης τοξικότητας εξαιτίας επίτασης της ηπατοκυτταρικής βλάβης (θεραπευτική ηπατίτιδα) και μυελοκαταστολής. Επίσης, η χρήση της μπορεί να επιπλακεί από εκδήλωση αυτοάνοσου νοσήματος.

Η συχνότητα εκδήλωσης της αντίστασης ποικίλλει ανάλογα με το αντι-ικό φάρμακο. Η θεραπεία με λαμιβουδίνη συσχετίζεται με εκδήλωση ιικής αντίστασης στο 70% των ασθενών στα 5 έτη, η αδεφοβίρη στο 29% στα 5 έτη, η εντεκαβίρη σε <1% στα 6 έτη (αλλά σε 57% στα 6 έτη σε ασθενείς με αντίσταση στη λαμιβουδίνη), η τελμπιβουδίνη στο 22% στα 2 έτη, ενώ δεν έχει διαπιστωθεί στα 3 έτη παρακολούθησης της θεραπείας με τενοφοβίρη. Οι επιπτώσεις της ανάδυσης των ανθεκτικών στελεχών περιλαμβάνουν την αύξηση της ιαιμίας (επίπεδα HBV DNA στον ορό), των τρανσαμινασών και των εκδηλώσεων ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο. Έτσι, η επιλογή του αντι-ικού φαρμάκου πρέπει να βασίζεται στη δραστηριότητά του στη μείωση της ιαιμίας και στην πιθανότητα ανάδυσης ανθεκτικών στελεχών. Σε ασθενείς όπου η θεραπεία δεν προκαλεί σημαντική μείωση του ιικού πολλαπλασιασμού, ο κίνδυνος ανάδυσης ανθεκτικών στελεχών είναι μεγαλύτερος. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της ιαιμίας τακτικά, για να εντοπίζεται έγκαιρα η ιολογική διαφυγή. Τα νεότερα ανάλογα (εντεκαβίρη, τενοφοβίρη) παρουσιάζουν ταχεία και μεγάλη αντι-ική δράση και μεγάλο γενετικό φραγμό (αριθμός μεταλλαγών για πρωτοπαθή αντίσταση). Σε ασθενείς με εκδήλωση αντίστασης στη λαμιβουδίνη προστίθεται τενοφοβίρη.<sup>120–125</sup>

Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β παλαιότερα εφαρμοζόταν, αναποτελεσματικά, διακοπή της χημειοθεραπείας με ή χωρίς έγκαιρη χορήγηση κορτικοειδούς, σε μια προσπάθεια ανακοπής της κυτταρόλυσης από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα.<sup>126–130</sup>

Από δεκαπενταετίας, σε ενεργοποιήσεις του HBV σε ασθενείς με ανοσοκατασταλτική ή ανοσοτροποποιητική θεραπεία, με ή χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, χορηγείται λαμιβουδίνη, με ή χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, χορηγείται λαμιβουδίνη, με ανταπόκριση στο 70% των περιπτώσεων, η οποία διατηρείται<sup>131–141</sup> (εικ. 1). Η θεραπεία είναι ασφαλής, χωρίς αλληλεπιδράσεις με την αγωγή της υποκείμενης νόσου, ενώ συνιστάται η έγκαιρη χορήγηση της, πριν από την εκδήλωση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Έγινε αναδρομική μετα-ανάλυση 14 κλινικών μελετών (2 τυχαίοποιημένες, 8 προοπτικές, 4 αναδρομικές παρατήρησης κοόρτης) με χρήση της λαμιβουδίνης σε ασθενείς που έλαβαν Χ/Θ. Οι μελέτες διεξήχθησαν στη νοτιοανατολική Ασία (12), την Τουρκία και το Ισραήλ, ενώ περιέλαβαν συνολικά 275 ασθενείς που έλαβαν λαμιβουδίνη και 475 μάρτυρες. Στις 9/14 μελέτες, η λαμιβουδίνη χορηγήθηκε όταν εκδηλώθηκε η οξεία παρόξυνση.<sup>142</sup> Ο κίνδυνος ενεργοποίησης του ιικού πολλαπλασιασμού, της οξείας αύξησης των τρανσαμινασών, της εκδήλωσης οξείας ηπατικής ανεπάρκειας και της πρόκλησης θανάτου λόγω της ηπατικής νόσου μειώθηκαν κατά 16, 14, 5 και 5 φορές, αντίστοιχα.<sup>14,33,143–146</sup> Ωστόσο, παρατηρήθηκε θνητότητα μέχρι 20% –σε κίρρωση 40%– παρά τη χορήγηση της λαμιβουδίνης.<sup>141,147–149</sup> Άλλο σημαντικό πρόβλημα είναι η ανάδυση μεταλλαγμένων στελεχών στη λαμιβουδίνη σε μακροχρόνια χορήγηση της.<sup>150</sup> Έτσι, σε όσους πρόκειται να λάβουν μακροχρόνια αντι-ική αγωγή συνιστάται η λήψη κάποιου από τα νεότερα αντι-ικά φάρμακα που παρουσιάζουν ισχυρή αντι-ική δράση με μικρότερα ποσοστά ανάδυσης ανθεκτικών στελεχών (τενοφοβίρη, εντεκαβίρη).<sup>151–153</sup> Η χρήση της τενοφοβίρης απαιτεί την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.



Εικόνα 1. Θεραπεία της HBV ενεργοποίησης με λαμιβουδίνη.

## 9. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ HBV ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΕΩΝ

Η ενεργοποίηση της χρόνιας ηπατίτιδας Β υποδηλώνει ευκαιριακή λοίμωξη (όπως Epstein-Barr, ασπέργιλλο, CMV, *Pneumocystis jirovecii* κ.λπ.). Η πρόληψή της με αντι-ϊικό φάρμακο αντιστοιχεί στην πρόληψη της φυματώσεως με την ισονιαζίδη. Η πρόληψη της ενεργοποίησης με την αποφυγή χρήσης του βιολογικού παράγοντα ή της Χ/Θ οδηγεί σε σοβαρό περιορισμό της αποτελεσματικότητας της θεραπείας της υποκείμενης νόσου.<sup>23,154-156</sup> Έτσι, για τον κίνδυνο αδυναμίας ελέγχου της ενεργοποίησης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, συνιστάται η αντι-ϊική αγωγή να χορηγείται προληπτικά, με έναρξη πριν από την ανοσοκαταστολή (καλύτερα) ή μόλις διαπιστωθεί αύξηση της ιαμίας. Συνιστάται η αγωγή να αρχίζει να χορηγείται 2-4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της Χ/Θ ή γενικότερα της ανοσοκατασταλτικής/ανοσοτροποποιητικής αγωγής και να συνεχίζεται έως 6-12 μήνες μετά από το τέλος της Χ/Θ ή της ανοσοκατασταλτικής/ανοσοτροποποιητικής αγωγής. Ωστόσο, έχει διαπιστωθεί παρόξυνση με τη διακοπή της αντι-ϊικής αγωγής όταν τα επίπεδα της ιαμίας πριν από την έναρξη της Χ/Θ ήταν >2.000 IU/mL<sup>157</sup> (πίν. 3). Έτσι, στους εν λόγω ασθενείς συνιστάται η συνέχιση της αντι-ϊικής αγωγής μακροχρόνια, μέχρι να εκπληρωθούν οι στόχοι της θεραπείας που αφορούν σε κάθε ασθενή με χρόνια ηπατίτιδα Β και υψηλό πολλαπλασιασμό του ιού. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντι-CD20 (ριτουξιμάμπη), η προληπτική αντι-ϊική αγωγή πρέπει να συνεχίζεται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (18-24 μήνες).<sup>158</sup>

Η πρόληψη της ενεργοποίησης με αντι-ϊικά φάρμακα επιτρέπει την περάτωση της χημειοθεραπείας/ανοσοκατασταλτικής/ανοσοτροποποιητικής αγωγής δίχως την ενεργοποίηση της χρόνιας ηπατίτιδας Β.<sup>159-161</sup> Η προληπτική χορήγηση λαμβουδίνης σε ογκολογικούς ασθενείς με θετικό HBsAg, οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία, μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα από την ηπατική νόσο.<sup>162-176</sup> Με βάση τη μετα-ανάλυση που αναφέρθηκε παραπάνω, για κάθε 15 ασθενείς που λαμβάνουν προληπτικά λαμβουδίνη ένας σώζεται από θάνατο λόγω ηπατικής ανεπάρκειας.

Σε νοσήματα όπου χρησιμοποιήθηκαν βιολογικοί παράγοντες για την πρόληψη της ενεργοποίησης της χρόνιας ηπατίτιδας Β, αρχικά χρησιμοποιήθηκε η λαμβουδίνη και η αδεφοβίρη.<sup>75,177</sup> Σε παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική/ανοσοτροποποιητική αγωγή (π.χ. για ρευματοειδή αρθρίτιδα), η προληπτική αντι-ϊική αγωγή χορηγείται διά βίου. Λόγω της ανάγκης που υφίσταται για μακροχρόνια θεραπεία και του προβλήματος της ιικής αντίστασης συνιστάται η χρήση των νεοτέρων αντι-ϊικών φαρμάκων (τενοφοβίρη, εντεκαβίρη).<sup>178</sup> Σε περιπτώσεις όπου η αναγκαία διάρκεια χορήγησης του αντι-ϊικού φαρμάκου είναι <12 μήνες,

**Πίνακας 3.** Προληπτική χορήγηση αντι-ϊικών φαρμάκων σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

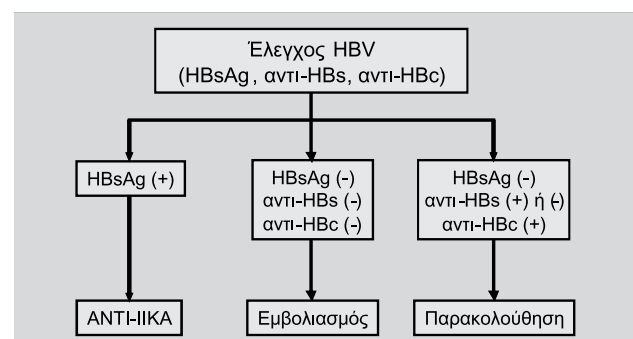


μπορεί να χρησιμοποιηθούν και η λαμβουδίνη με την τελαμιβουδίνη.

Τα ανοσοκατασταλμένα άτομα πρέπει να ελέγχονται για ορολογικούς δείκτες χρόνιας HBV-λοίμωξης<sup>151</sup> (πίν. 4). Οι συστάσεις για έναρξη προφυλακτικής αγωγής σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν χημειοθεραπεία για καρκίνο ή ανοσοκατασταλτική/ανοσοτροποποιητική θεραπεία είναι σαφείς.<sup>84,179</sup> Οι παράγοντες της αποτυχίας πρόληψης των ενεργοποιήσεων του HBV σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς είναι ο μεγάλος πολλαπλασιασμός του HBV, η μη χρήση αντι-ϊικής αγωγής, η κακή συμμόρφωση στη θεραπεία, αλλά κυρίως το γεγονός ότι δεν έγινε προληπτικός έλεγχος.<sup>180,181</sup>

Σε ασθενείς με παλιά περιορισθείσα λοίμωξη (αρνητικό HBsAg, θετικό αντι-HBc, με ή χωρίς αντι-HBs) και με σημαντική φαρμακευτική ανοσοκαταστολή –μετά από χρήση αντι-CD20 (ριτουξιμάμπη), αντι-CD52 (αλεμουζουμάμπη), αντι-TNF (α-ινφλιξιμάμπη), μεταμοσχεύσεις συμπαγών

**Πίνακας 4.** Έλεγχος σε όλους τους ασθενείς που είναι ή πρόκειται να καταστούν ανοσοκατασταλμένοι.



οργάνων κ.λπ.– συνιστάται τακτική παρακολούθηση και συχνός, ανά 1–3 μήνες, έλεγχος του ορού για HBsAg και ιαμία (HBV DNA). Η παρακολούθηση για την εμφάνιση του HBsAg είναι πολύ φθηνότερη και εξίσου αποτελεσματική με εκείνη της ιαμίας, η οποία είναι πολύ ακριβότερη.

Σε άτομα που δεν έχουν εκτεθεί στον HBV, συνιστάται προφυλακτικός εμβολιασμός –εάν είναι δυνατόν πριν από την έναρξη της ανοσοκαταστολής για καλύτερα αποτελέσματα– με έλεγχο της ανταπόκρισης.

## 10. ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορεί να μειώσουν προσωρινά τη βαρύτητα της χρόνιας HCV ηπατίτιδας, αν και αυξάνουν τον ιικό πολλαπλασιασμό και τους τίτλους της HCV RNA ιαμίας.<sup>182</sup> Η διακοπή της ανοσοκαταστολής μπορεί να επιδεινώσει οξέως τη χρόνια ηπατίτιδα C, αν και πολύ σπανιότερα απ' ό,τι τη χρόνια ηπατίτιδα B.<sup>183</sup>

Στόχος της θεραπείας της χρόνιας HCV-ηπατίτιδας είναι η εκρίζωση του ιού, που προκαλεί βελτίωση της κλινικής και της ιστολογικής εικόνας της νόσου (υποχώρηση της φλεγμονής και της ίνωσης) και αναστολή της εξέλιξης σε κίρρωση ή ΗΚΚ. Η θεραπεία των κίρρωτικών ασθενών αυξάνει την επιβίωση και μειώνει (αλλά δεν εξαφανίζει)<sup>184</sup> την πιθανότητα εκδήλωσης ΗΚΚ, αφού αντιμετωπίζεται επιτυχώς η φλεγμονή και περιορίζεται η διαρκής αναγέννηση του ηπατικού παρεγχύματος.

Η απουσία ιαμίας με πολύ ευαίσθητη μέθοδο μοριακής βιολογίας (PCR, με ευαισθησία <50 IU/L) 6 μήνες μετά από το τέλος της θεραπείας χαρακτηρίζεται ως μόνιμη (παρατεταμένη) ανταπόκριση (sustained virological response, SVR). Η επίτευξη SVR εκφράζει την εκρίζωση του ιού, αφού συνοδεύεται από εξαφάνιση των ενδοηπατικών μορφών του ιικού πολλαπλασιασμού και υποδηλώνει την ίαση της χρόνιας HCV-λοίμωξης.<sup>185–188</sup>

Τα δραστικά φάρμακα της χρόνιας ηπατίτιδας C είναι η ιντερφερόνη-α (IFN-α) και η ριμπαβιρίνη, που παρουσιάζουν αντι-ϊική και ανοσοτροποποιητική δράση. Έχουν χρησιμοποιηθεί τέσσερις τύποι κλασικής IFN-α: Η α2b (Intron-A®), η α2a (Roferon®), η n1 (φυσική ή λεμφοβλαστοειδής, Wellferon®) και η con1 (συναινετική [consensus], Infergen®), χωρίς ουσιαστικές κλινικές διαφορές.<sup>189</sup> Η σύνδεση του μορίου της κλασικής IFN-α με το μεγαλομόριο της πολυαιθυλενικής γλυκόλης (PEG) οδήγησε στο σχηματισμό ενώσεων με τροποποιημένη φαρμακοκινητική (PEG-IFN α2b, PegIntron σε δόση 1,5 μg/kg/εβδομάδα και PEG-IFN α2a, Pegasys®, σε δόση 180 μg εβδομαδιαία). Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα των δύο μορφών PEG-IFN.<sup>190</sup>

Η PEG-IFN είναι ακριβή, χορηγείται μόνο παρεντερικά και παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι δόσο-εξαρτώμενες και μπορεί να αποβούν σοβαρές. Οι πλέον συνήθεις παρουσιάζονται τις πρώτες ημέρες –πυρετός, κακουχία, μυαλγίες, κεφαλαλγία, ναυτία– ενώ υποχωρούν με τη συνέχιση της αγωγής και τη χορήγηση ακεταμινοφαίνης ή και ινδομεθακίνης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται αργότερα –αλωπεκία, κατάθλιψη, δυσχέρεια συγκέντρωσης, ευερεθιστότητα– είναι πιο ενοχλητικές και μπορεί να οδηγήσουν σε διακοπή της θεραπείας. Κατάθλιψη εκδηλώνεται συχνότερα μετά από χορήγηση IFN-α σε χρόνια ηπατίτιδα C, πιθανόν λόγω συμμετοχής του ίδιου του ιού. Σε κάθε περίπτωση, η εκδήλωση κατάθλιψης πρέπει να αντιμετωπίζεται με κατάλληλη αγωγή (αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης). Η μυελοτοξικότητα της PEG-IFN (ουδετεροπενία, θρομβοπενία) είναι πλέον έκδηλη σε κίρρωτικούς ασθενείς που παρουσιάζουν υπερσπληνισμό. Σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της PEG-IFN, συνήθως σε κίρρωτικούς ασθενείς, είναι οι λοιμώξεις, που ενδεχομένως να αποβούν απειλητικές για τη ζωή. Επίσης, η ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων είναι σχετικά συχνή και μπορεί να συνοδεύεται από κλινικό σύνδρομο (υποθυρεοειδισμός, θρομβοπενία κ.λπ.). Η IFN-α πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που πάσχουν από καλά αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (στάδιο Child-Pugh I).

Η ριμπαβιρίνη είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της γουανίνης που παρουσιάζει δράση έναντι ποικίλων DNA και RNA ιών (αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, ιός πυρετού Lassa, Hanta-ιοί κ.λπ.), περιλαμβανομένων και των ιών της οικογένειας των flavi-ιών (μακρικοί συγγενείς του HCV). Η ριμπαβιρίνη αναστέλλει τις κυτταροκίνες τύπου Th2 που παράγονται από τα μακροφάγα –παράγοντας νέκρωσης του όγκου, ιντερλευκίνη-1 και -4 κ.λπ.– και προάγει την τύπου Th1 ανοσιακή απάντηση. Η χορήγηση ριμπαβιρίνης στη χρόνια HCV-λοίμωξη προκαλεί βιοχημική ανταπόκριση αλλά όχι ιολογική ή ιστολογική.<sup>191,192</sup> Χρησιμοποιείται για ενίσχυση του αποτελέσματος της θεραπείας με IFN-α λόγω αύξησης της αντι-ϊικής δράσης και κυρίως πρόληψης των υποτροπών.

Η μονοθεραπεία με κλασική IFN-α πέτυχε SVR σε ποσοστό 6–16% των ασθενών. Κλινικές δοκιμές μονοθεραπείας και με τις δύο μορφές PEG-IFN έδειξαν διπλάσια SVR σε σχέση με τη μονοθεραπεία με IFN-α. Ο συνδυασμός της IFN-α με ριμπαβιρίνη αύξησε την SVR σε ποσοστό 38%.

Η σύγχρονη θεραπεία της ηπατίτιδας C γίνεται με το συνδυασμό PEG-IFN-α και ριμπαβιρίνης, που επιτυγχάνει τα καλύτερα έως τώρα αποτελέσματα (γενικά SVR στο 55%).<sup>193–197</sup> Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας επίτευξης SVR είναι ο γονότυπος

του ιού, που συσχετίζεται και με την αναγκαία δόση της ριμπαβιρίνης. Η ημερήσια δόση ριμπαβιρίνης (Rebetol® και Copegus® σε δισκία των 200 mg σε δύο δόσεις την ημέρα, ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής) εξατομικεύεται με βάση το γονότυπο (800 mg ημερησίως για τους γονότυπους 2 και 3) και το βάρος του ασθενούς (σε <75 kg 1.000 mg/ημερησίως και σε >75 kg 1.200 mg την ημέρα για τους γονότυπους 1 και 4). Συνιστάται η χορήγηση της θεραπείας να διαρκέσει 48 εβδομάδες για λοίμωξη με γονότυπους 1 και 4 (SVR 50%) και 24 εβδομάδες για τους γονότυπους 2 και 3 (SVR 80–90%). Ο γονότυπος 2 έχει καλύτερη ανταπόκριση απ' ό,τι ο 3 (SVR 93% έναντι 79%).<sup>198</sup>

Οι εξωηπατικές εκδηλώσεις της ηπατίτιδας C αντι-μετωπίζονται με αντι-ιική αγωγή. Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και κρουσφαιριναιμία, η αντι-ιική αγωγή οδηγεί σε εξάλειψη της ιαιμίας, βελτίωση της αγγειίτιδας και μείωση του κρουοκρίτη, του τίτλου του ρευματοειδούς παράγοντα και της κρεατινίνης του ορού. Έως το 60% των ασθενών ίαται. Σε βαριά εκδήλωση κρουσφαιριναιμίας, με προσβολή ζωτικών οργάνων (νευρικό σύστημα, νεφροί), μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ανοσορρυθμιστική θεραπεία (συγχρόρηση ανοσοκατασταλτικών ή και πλασμαφαίρεση) χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα.

Ο TNF-α ενισχύει τη φλεγμονή, ευνοεί την εκδήλωση κρουσφαιριναιμίας και μειώνει την ανταπόκριση στη θερα-

πεία. Οι αντι-TNF-α παράγοντες πιθανόν να βελτιώνουν την ανταπόκριση στη σύγχρονη αντι-ιική αγωγή. Οι σχετικοί παράγοντες, όπως συμβαίνει και με την κυκλοσπορίνη, μπορεί να συγχωρηθούν.<sup>88</sup>

Επίσης, η ριτουξιμάμπη (αντι-CD20) μπορεί να βοηθήσει, σε συνδυασμό με την αντι-ιική αγωγή, ασθενείς με κρουσφαιριναιμία που συσχετίζεται με τη χρόνια ηπατίτιδα C.<sup>199</sup> Έχει διαπιστωθεί πλήρης κλινική ανταπόκριση στο 80%, ανοσολογική ανταπόκριση στο 67% και ίαση στο 55% των περιπτώσεων. Επίσης, διαπιστώθηκε μερική κλινική ανταπόκριση στο 15% και ανοσολογική ανταπόκριση στο 33%. Η χρήση μόνο της ριτουξιμάμπης παρείχε χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης (πλήρης κλινική ανταπόκριση 58%, ανοσολογική 46%). Στις περιπτώσεις εκείνες όπου διαπιστωθεί υποτροπή της αγγειίτιδας στους 12 μήνες, μπορούν να επαναχορηγηθούν τα φάρμακα.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες και πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C, μπορεί να συγχωρηθεί θεραπεία για την ηπατική νόσο, εάν η υποκείμενη νόσος επιτρέπει τη χρήση ιντερφερόνης (κίνδυνος εκδήλωσης αυτοάνοσης νόσου). Σε περιπτώσεις που δεν χορηγείται αντι-ιική αγωγή, απαιτείται τακτική παρακολούθηση των βιοχημικών εξετάσεων του ήπατος (τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη) και των επιπέδων της ιαιμίας.

## ABSTRACT

### Biological agents and hepatitis

S.P. DOURAKIS

*Second Department of Medicine, "Hippokration" General Hospital, Medical School, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(2):151–165*

Hepatitis B virus (HBV) reactivation is a serious but preventable clinical complication of immunosuppression, with substantial morbidity and mortality, caused by immune reconstitution of specific immunity to specific viral epitopes. Tumor necrosis factor-α (TNF-α) inhibition has emerged as a potent treatment for rheumatic and inflammatory bowel disease, but it is not without significant risks. TNF-α is readily produced in chronic HBV infection, and viral clearance is dependent on the amount available. TNF-α inhibition may facilitate uncontrolled HBV replication unless anti-viral prophylaxis is used for at least 6–12 months after the cessation of immunosuppression. The type of TNF-α used could make a difference. Infliximab, because of its effect on membrane-bound and soluble TNF-α, may be a more potent suppressor of the cellular immune response than etanercept and adalimumab. This suppression may lead to a disproportionate immune response on reconstitution. Patients with severe reactivation may have a fatal outcome despite treatment with either lamivudine or preferably newer more potent antivirals (entecavir or tenofovir). Some patients requiring a longer duration of lamivudine therapy are at risk of developing drug resistance. The newer agents entecavir or tenofovir should be used in such cases. Severe HBV infection reactivation following profound and durable B and T cell depletion induced by treatment with rituximab or alemtuzumab has been reported in patients with either HBsAg positive, or HBsAg negative and anti-HBc positive infection. In general, long-term prophylactic anti-HBV therapy is a more effective strategy than giving treatment after development of reactivation. A full HBV serolog-



ic profile must be obtained from all patients receiving intensive immunosuppressive or immunomodulatory therapy. Increasing use of the HBV vaccine may help to reduce the disease burden worldwide. Recent evidence confirms the efficacy and safety of anti-TNF- $\alpha$  agents in hepatitis C virus (HCV) associated rheumatic disorders. Rituximab is an effective treatment of severe and or refractory HCV-related vasculitis. Caution is recommended when prescribing biological therapies to patients with chronic hepatitis C. Patients should be closely monitored for changes in liver function tests or viral blood titers.

**Key words:** Alemtuzumab, Anti-TNF- $\alpha$  agents, Chronic hepatitis B, Chronic hepatitis C, Hepatitis B virus, Rituximab

## Βιβλιογραφία

1. LOK AS, McMAHON BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2009, 50:1–36
2. LOK AS, McMAHON BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009, 50:661–662
3. GANEM D, PRINCE AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004, 350:1118–1129
4. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009, 50:227–242
5. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Τι νεότερο στη θεραπεία των ιογενών ηπατιτίδων. *Ιατρική* 2008, 93:199–218
6. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Στο: *Κλινική ηπατολογία*. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 2005:72–81
7. ΚΩΣΤΟΓΛΟΥ-ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Ι, ΓΕΡΟΔΗΜΟΣ Χ, ΔΑΔΗΡΑΣ Ν, ΜΠΑΤΣΙΛΑ Ε, ΚΟΥΤΣΙΚΑ Ε, ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ Γ ΚΑΙ ΣΥΝ. Επιπολασμός της λοίμωξης ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στη Βόρεια Ελλάδα. 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα, 2009, περίληψη 124
8. CHISARI FV, FERRARI C. Hepatitis B virus immunopathology. *Springer Semin Immunopathol* 1995, 17:261–281
9. REHERMANN B, FERRARI C, PASQUINELLI C, CHISARI FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996, 2:1104–1108
10. MURAKAMI Y, MINAMI M, DAIMON Y, OKANOUE T. Hepatitis B virus DNA in liver, serum and peripheral blood mononuclear cells after clearance of serum hepatitis B virus surface antigen. *J Med Virol* 2004, 72:203–214
11. MARKOVIC S, DROZINA G, VOVK M, FIDLER-JENKO M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepatogastroenterology* 1999, 46:2925–2930
12. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ, ΤΖΕΜΑΝΑΚΗΣ Ε, ΚΑΛΟΤΑΙΡΑΚΗΣ Α, ΦΙΛΙΩΤΟΥ Α, ΚΑΦΙΡΗ Γ, ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ ΣΙ. Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα Β μετά από χημειοθεραπεία. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2000, 17:404–407
13. LOK AS, LIANG RH, CHIU EK, WONG KL, CHAN TK, TODD D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991, 100:182–188
14. YEO W, JOHNSON PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006, 43:209–220
15. YEO W, CHAN PK, ZHONG S, HO WM, STEINBERG JL, TAM JS ET AL. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: A prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000, 62:299–307
16. ALEXOPOULOS CG, VASLAMATZIS M, HATZIDIMITRIOU G. Prevalence of hepatitis B virus marker positivity and evolution of hepatitis B virus profile, during chemotherapy, in patients with solid tumours. *Br J Cancer* 1999, 81:69–74
17. CHENG JC, LIU MC, TSAI SY, FANG WT, JER-MIN JIAN J, SUNG JL. Unexpectedly frequent hepatitis B reactivation by chemoradiation in postgastrectomy patients. *Cancer* 2004, 101:2126–2133
18. STEINBERG JL, YEO W, ZHONG S, CHAN JH, TAM JS, CHAN PK ET AL. Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for solid tumours: Precore/core mutations may play an important role. *J Med Virol* 2000, 60:249–255
19. JANG JW, CHOI JY, BAE SH, KIM CW, YOON SK, CHO SH ET AL. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004, 41:427–435
20. YEO W, ZHONG S, CHAN PK, HO WM, WONG HT, CHAN AS ET AL. Sequence variations of precore/core and precore promoter regions of hepatitis B virus in patients with or without viral reactivation during cytotoxic chemotherapy. *J Viral Hepat* 2000, 7:448–458
21. PICARDI M, PANE F, QUINTARELLI C, DE RENZO A, DEL GIUDICE A, DE DIVITIIS B ET AL. Hepatitis B virus reactivation after fludarabine-based regimens for indolent non-Hodgkin's lymphomas: High prevalence of acquired viral genomic mutations. *Haematologica* 2003, 88:1296–1303
22. HUI CK, BOWDEN S, JACKSON K, AU WY, FONG DY, LIE AK ET AL. Clinical significance of intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients who received cytotoxic chemotherapy. *Blood* 2005, 105:2616–2617
23. CHENG AL, HSIUNG CA, SU IJ, CHEN PJ, CHANG MC, TSAO CJ ET AL. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003, 37:1320–1328
24. OHTSU T, SAI T, OKA M, SUGAI Y, TOBINAI K. Activation of hepatitis B virus infection by chemotherapy containing glucocorticoid in hepatitis B virus carriers with hematological malignancies. *Jpn J Clin Oncol* 1991, 21:360–365
25. YEO W, ZEE B, ZHONG S, CHAN PK, WONG WL, HO WM ET AL. Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004, 90:1306–1311

26. LIAW YF. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol* 1998, 13:14–20
27. ZHONG S, YEO W, SCHRODER C, CHAN P, WONG WL, HO WM ET AL. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Viral Hepat* 2004, 11:55–59
28. VENTO S, CAINELLI F, LONGHI MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: An unresolved issue. *Lancet Oncol* 2002, 3:333–340
29. TUR-KASPA R, BURK RD, SHAUL Y, SHAFRITZ DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, 83:1627–1631
30. LEUNG NW, TAM JS, LAU GT, LEUNG TW, LAU WY, LI AK. Hepatitis B virus DNA in peripheral blood leukocytes. A comparison between hepatocellular carcinoma and other hepatitis B virus-related chronic liver diseases. *Cancer* 1994, 73:1143–1148
31. THOMAS HC. Acute liver decompensation on withdrawal of cytotoxic chemotherapy and immunosuppressive therapy in hepatitis B carriers: Implications for the treatment of chronic HBV carriers. *Q J Med* 1989, 73:873–874
32. GALBRAITH RM, EDDLESTON AL, WILLIAMS R, ZUCKERMAN AJ. Fulminant hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975, ii:528–530
33. KOHRT HE, OUYANG DL, KEEFFE EB. Systematic review: Lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 24:1003–1016
34. WANDS JR, CHURA CM, ROLL FJ, MADDREY WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975, 68:105–112
35. LIANG RHS, LOK ASF, LAI CL, CHAN TK, TODD O, CHIU EKW. Hepatitis B infection in patients with lymphomas. *Hematol Oncol* 1990, 8:261–270
36. PINTO PC, HU E, BERNSTEIN-SINGER M, PINTER-BROWN L, GOVINDARAJAN S. Acute hepatic injury after the withdrawal of immunosuppressive chemotherapy in patients with hepatitis B. *Cancer* 1990, 65:878–884
37. SOH LT, ANG PT, SNG I, CHUA EJ, ONG YW. Fulminant hepatic failure in non-Hodgkin lymphoma patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 1992, 28A:1338–1339
38. THUNG SN, GERBER MA, KLION F, GILBERT H. Massive hepatic necrosis after chemotherapy withdrawal in a hepatitis B virus carrier. *Arch Intern Med* 1985, 145:1313–1314
39. BIRD GL, SMITH H, PORTMANN B, ALEXANDER GJ, WILLIAMS R. Acute liver decompensation on withdrawal of cytotoxic chemotherapy and immunosuppressive therapy in hepatitis B carriers. *Q J Med* 1989, 73:895–902
40. LAU JY, LAI CL, LIN HJ, LOK AS, LIANG RH, WU PC ET AL. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of chemotherapy in lymphoma patients. *Q J Med* 1989, 73:911–917
41. HOOFNAGLE JH, DUSHEIKO GM, SCHAFFER DF, JONES EA, MICETICH KC, YOUNG RC ET AL. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* 1982, 96:447–449
42. KUMAGAI K, TAKAGI T, NAKAMURA S, SAWADA U, KURA Y, KODAMA F ET AL. Hepatitis B virus carriers in the treatment of malignant lymphoma: An epidemiological study in Japan. *Ann Oncol* 1997, 8(Suppl 1):107–109
43. NAKAMURA Y, MOTOKURA T, FUJITA A, YAMASHITA T, OGATA E. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987–1991. *Cancer* 1996, 78:2210–2215
44. WONG GC, TAN P, GOH YT, NG HS, CHONG R, LEE LH. Exacerbation of hepatitis in hepatitis B carriers following chemotherapy for haematological malignancies. *Ann Acad Med Singapore* 1996, 25:500–503
45. TRAN T, OH M, POORDAD F, MARTIN P. Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: Survey of current oncology practices. Program and Abstracts of the 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, Massachusetts, 2007, Abstract 988
46. YEO W, CHANTC, LEUNG NW, LAM WY, MO FK, CHU MT ET AL. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009, 27:605–611
47. MARZANO A, ANGELUCCI E, ANDREONE P, BRUNETTO M, BRUNO R, BURRA P ET AL. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007, 39:397–408
48. CHESON BD, HORNING SJ, COIFFIER B, SHIPP MA, FISHER RI, CONNORS JM ET AL. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999, 17:1244
49. LAU GK, LEUNG YH, FONG DY, AU WY, KWONG YL, LIE A ET AL. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002, 99:2324–2330
50. WEBSTER A, BRENNER MK, PRENTICE HG, GRIFFITHS PD. Fatal hepatitis B reactivation after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989, 4:207–208
51. KNÖLL A, PIETRZYK M, LOSS M, GOETZ WA, JILG W. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: Low risk of HBV reactivation. *Transplantation* 2005, 79:1631–1633
52. STRASSER SI, McDONALD GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: A guide to patient and donor management. *Blood* 1999, 93:1127–1136
53. CHEN PM, FAN S, LIU JH, CHIOU TJ, HSIEH SR, LIU RS ET AL. Reactivation of hepatitis B virus in two chronic GVHD patients after transplant. *Int J Hematol* 1993, 58:183–188
54. MARTIN BA, ROWE JM, KOUIDES PA, DIPERSIO JF. Hepatitis B reactivation following allogeneic bone marrow transplantation: Case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 1995, 15:145–148
55. KOSTARIDOU S, LADIS V, KATTAMIS A, LARAS A, HADZIYANNIS SJ. HBeAg-negative hepatitis B in a previously thalassemic patient during immunosuppressive therapy for chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 1998, 22:919–921
56. Li VOLTI S, PIZZARELLI G, GALIMBERTI M, Di GREGORIO F, ROMEO MA, LUCARELLI G ET AL. Clinical and biochemical reactivation of HBV infection in a thalassemic patient after bone marrow transplantation. *Infection* 1998, 26:58–60
57. PICARDI M, SELLERI C, DE ROSA G, RAIOLA A, PEZZULLO L, ROTOLI B. Lamivudine treatment for chronic replicative hepatitis B virus infection after allogeneic bone marrow transplantation.

- Bone Marrow Transplant* 1998, 21:1267–1269
58. NORDBO SA, SKAUG K, HOLTER E, WAAGE A, BRINCH L. Reactivation of hepatitis B virus infection in an anti-HBc and anti-HBs positive patient after allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* 2000, 65:86–87
  59. HASHINO S, NOZAWA A, IZUMIYAMA K, YONEZUMI M, CHIBA K, KONDO T ET AL. Lamivudine treatment for reverse seroconversion of hepatitis B 4 years after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002, 29:361–363
  60. CHEN PM, FAN S, LIU CJ, HSIEH RK, LIU JH, CHUANG MW ET AL. Changing of hepatitis B virus markers in patients with bone marrow transplantation. *Transplantation* 1990, 49:708–713
  61. IWAI K, TASHIMA M, ITOH M, OKAZAKI T, YAMAMOTO K, OHNO H ET AL. Fulminant hepatitis B following bone marrow transplantation in an HBsAg-negative, HBsAb-positive recipient; reactivation of dormant virus during the immunosuppressive period. *Bone Marrow Transplant* 2000, 25:105–108
  62. SAKAMAKI H, SATO Y, MORI SI, OHASHI K, TANIKAWA S, AKIYAMA H ET AL. Hepatitis B virus reactivation in a patient with chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2001, 74:342–346
  63. GOYAMA S, KANDA Y, NANNYA Y, KAWAZU M, TAKESHITA M, NIINO M ET AL. Reverse seroconversion of hepatitis B virus after hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2002, 43:2159–2163
  64. DHÉDIN N, DOUVIN C, KUENTZ M, SAINT MARC MF, REMAN O, RIEUX C ET AL. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: A retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998, 66:616–619
  65. SETH P, ALRAJHI AA, KAGEVI I, CHAUDHARY MA, COLCOL E, SAHOVIC E ET AL. Hepatitis B virus reactivation with clinical flare in allogeneic stem cell transplants with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002, 30:189–194
  66. ONOZAWA M, HASHINO S, IZUMIYAMA K, KAHATA K, CHUMA M, MORI A ET AL. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005, 79:616–619
  67. KNÖLL A, BOEHM S, HAHN J, HOLLER E, JILG W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004, 33:925–929
  68. LALAZAR G, RUNDD, SHOVAL D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with hematological malignancies. *Br J Haematol* 2007, 136:699–712
  69. HADZIYANNIS SJ, HADZIYANNIS AS, DOURAKIS S, ALEXOPOULOU A, HORSCH A, HESS G. Clinical significance of quantitative anti-HBc IgM assay in acute and chronic HBV infection. *Hepatology* 1993, 40:588–592
  70. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ, ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΟΥ Ε, DEUTSCH M, ΤΖΕΜΑΝΑΚΗΣ Ε, ΣΙΝΑΝΗ Χ, ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ ΣΙ. Διάγνωση της ενεργοποίησης του ιού ηπατίτιδας Β μετά από χημειοθεραπεία με τον ποσοτικό προσδιορισμό του αντι-HBc IgM. *Ιατρική* 1998, 73:431–434
  71. HAGIYAMA H, KUBOTA T, KOMANO Y, KUROSAKI M, WATANABE M, MIYASAKA N. Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004, 22:375–376
  72. ITO S, NAKAZONO K, MURASAWA A, MITA Y, HATA K, SAITO N ET AL. Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* 2001, 44:339–342
  73. FLOWERS MA, HEATHCOTE J, WANLESS IR, SHERMAN M, REYNOLDS WJ, CAMERON RG ET AL. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. *Ann Intern Med* 1990, 112:381–382
  74. CHAKRAVARTY EF. Viral infection and reactivation in autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2008, 58:2949–2957
  75. ROUX CH, BROCCO O, BREUIL V, ALBERT C, EULLER-ZIEGLER L. Safety of anti-TNF-α therapy in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45:1294–1297
  76. MILLONIG G, KERN M, LUDWICZEK O, NACHBAUR K, VOGEL W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006, 12:974–976
  77. MICHEL M, DUVOUX C, HEZODE C, CHERQUI D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2003, 30:1624–1625
  78. ESTEVE M, SARO C, GONZÁLEZ-HUIX F, SUAREZ F, FORNÉ M, VIVER JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: Need for primary prophylaxis. *Gut* 2004, 53:1363–1365
  79. OSTUNI P, BOTSIOS C, PUNZI L, SFRISO P, TODESCO S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:686–687
  80. ONIANKITAN O, DUVOUX C, CHALLINE D, MALLAT A, CHEVALIER X, PAWLOTSKY JM ET AL. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004, 31:107–109
  81. WENDLING D, AUGÉ B, BETTINGER D, LOHSE A, LE HUEDE G, BRESSON-HADNI S ET AL. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:788–789
  82. UENO Y, TANAKA S, SHIMAMOTO M, MIYANAKA Y, HIYAMA T, ITO M ET AL. Infliximab therapy for Crohn's disease in patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2005, 50:163–166
  83. ANELLI MG, TORRES DD, MANNO C, SCIOSCIA C, IANNONE F, COVELLI M ET AL. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis Rheum* 2005, 52:2519–2520
  84. ROBINSON H, WALKER-BONE K. Anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis among patients with chronic hepatitis B infection. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48:448–450
  85. CALABRESE LH, ZEIN NN, VASSILOPOULOS D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: Assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006, 65:983–989
  86. RUTGEERTS P, VERMEIRE S, VAN ASSCHE G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009, 136:1182–1197
  87. GARCIA-VIDAL C, RODRIGUEZ-FERNÁNDEZ S, TEJÓN S, ESTEVE M,

- RODRÍGUEZ-CARBALLEIRA M, LACASA JM ET AL. Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: The importance of screening in prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009, 28:331–337
88. LI S, KAUR PP, CHAN V, BERNEY S. Use of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: A retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol* 2009, 28:787–791
89. SHALE MJ, SEOW CH, COFFIN CS, KAPLAN GG, PANACCIONE R, GHOSH S. Review article: Chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010, 31:20–34
90. CZUCZMAN MS, GRILLO-LÓPEZ AJ, WHITE CA, SALEH M, GORDON L, LoBUGLIO AF ET AL. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999, 17:268–276
91. SKRABS C, MÜLLER C, AGIS H, MANNHALTER C, JÄGER U. Treatment of HBV-carrying lymphoma patients with rituximab and CHOP: A diagnostic and therapeutic challenge. *Leukemia* 2002, 16:1884–1886
92. OSTERBORG A, DYER MJ, BUNJES D, PANGALIS GA, BASTION Y, CATOVSKY D ET AL. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H treatment in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1997, 15:1567–1574
93. VAN DER KOLK LE, BAARS JW, PRINS MH, VAN OERS MH. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 2002, 100:2257–2259
94. LAW JK, HO JK, HOSKINS PJ, ERB SR, STEINBRECHER UP, YOSHIDA FM. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: Potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma* 2005, 46:1085–1089
95. SARRECCHIA C, CAPPELLI A, AIELLO P. HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBcAb. *J Infect Chemother* 2005, 11:189–191
96. IANNITTO E, MINARDI V, CALVARUSO G, MULE A, AMMATUNA E, Di TRAPANI R ET AL. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol* 2005, 74:254–258
97. WESTHOFF TH, JOCHIMSEN F, SCHMITTEL A, STOFFLER-MELICKE M, SCHAFFER JH, ZIDEK W ET AL. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003, 102:1930
98. DERVITE I, HOBER D, MOREL P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001, 344:68–69
99. TSUTSUMI Y, TANAKA J, KAWAMURA T, MIURA T, KANAMORI H, OBARA S ET AL. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2004, 83:58–60
100. LUNDIN J, KIMBY E, BJÖRKHOLM M, BROLIDEN PA, CELSING F, HJALMAR V ET AL. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002, 100:768–773
101. JÄGER G, NEUMEISTER P, BREZINSCHER R, HÖFLER G, QUEHENBERGER F, LINKESCH W ET AL. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as consolidation of first-line CHOP chemotherapy in patients with follicular lymphoma: A phase II study. *Eur J Haematol* 2002, 69:21–26
102. SUZAN F, AMMOR M, RIBRAG V. Fatal reactivation of cytomegalovirus infection after use of rituximab for a post-transplantation lymphoproliferative disorder. *N Engl J Med* 2001, 345:1000
103. LAZDINA U, ALHEIM M, NYSTRÖM J, HULTGREN C, BORISOVA G, SOMINSKAYA I ET AL. Priming of cytotoxic T cell responses to exogenous hepatitis B virus core antigen is B cell dependent. *J Gen Virol* 2003, 84:139–146
104. SHARMA VR, FLEMING DR, SLONE SP. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. *Blood* 2000, 96:1184–1186
105. CROWLEY B, WOODCOCK B. Red cell aplasia due to parvovirus b19 in a patient treated with alemtuzumab. *Br J Haematol* 2002, 119:279–280
106. HUI CK, CHEUNG WW, ZHANG HY, AU WY, YUENG YH, LEUNG AY ET AL. Kinetics and risk of *de novo* hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006, 131:59–68
107. ELTERT T, VEHRESCHILD JJ, GRIBBEN J, CORNELI OA, ENGERT A, HALLEK M. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann Hematol* 2009, 88:121–132
108. PEI SN, CHEN CH, LEE CM, WANG MC, MA MC, HU TH ET AL. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: A serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol* 2010, 89:255–262
109. FUKUSHIMA N, MIZUTA T, TANAKA M, YOKOO M, IDE M, HISATOMI T ET AL. Retrospective and prospective studies of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma with occult HBV carrier. *Ann Oncol* 2009, 20:2013–2017
110. WU JM, HUANG YH, LEE PC, LIN HC, LEE SD. Fatal reactivation of hepatitis B virus in a patient who was hepatitis B surface antigen negative and core antibody positive before receiving chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Gastroenterol* 2009, 43:496–498
111. HANBALI A, KHALED Y. Incidence of hepatitis B reactivation following rituximab therapy. *Am J Hematol* 2009, 84:195
112. FATTOVICH G, BORTOLOTTI F, DONATO F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008, 48:335–352
113. LIAW YF, SUNG JJ, CHOW WC, FARRELL G, LEE CZ, YUEN H ET AL. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004, 351:1521–1531
114. FATTOVICH G, GIUSTINA G, REALDI G, CORROCHER R, SCHALM SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1997, 26:1338–1342
115. PERRILLO RP. Hepatitis B surface antigen quantification as a current-day paradox: Obtaining the gold in the face of diminishing returns. *Hepatology* 2009, 49:1063–1065
116. GHANY MG, STRADER DB, THOMAS DL, SEEFF LB, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Diagnosis, man-

- agement, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology* 2009, 49:1335–1374
117. LIAW YF, CHU CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009, 373:582–592
  118. SORRELL MF, BELONGIA EA, COSTA J, GAREEN IF, GREM JL, INADOMI JM ET AL. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009, 150:104–110
  119. LIAW YF, LEUNG N, KAO JH, PIRATVISUTH T, GANE E, HAN KH ET AL. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2008 update. *Hepatology* 2008, 48:263–283
  120. PELIZZARI AM, MOTTA M, CARIANI E, TURCONI P, BORLENGHI E, ROSSI G. Frequency of hepatitis B virus mutant in asymptomatic hepatitis B virus carriers receiving prophylactic lamivudine during chemotherapy for hematologic malignancies. *Hematol J* 2004, 5:325–328
  121. GAUTHIER J, BOURNE EJ, LUTZ MW, CROWTHER LM, DIENSTAG JL, BROWN NA ET AL. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Infect Dis* 1999, 180:1757–1762
  122. ALLEN MI, DESLAURIERS M, ANDREWS CW, TIPPLES GA, WALTERS KA, TYRRELL DL ET AL. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998, 27:1670–1677
  123. FONTAINE H, VALLET-PICHARD A, CHAIX ML, CURREI G, SERPAGGI J, VERKARRE V ET AL. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency. *Transplantation* 2005, 80:1086–1092
  124. PÉREZ-ROLDÁN F, GONZÁLEZ-CARRO P, VILLAFÁÑEZ-GARCÍA MC. Adefovir dipivoxil for chemotherapy-induced activation of hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2005, 352:310–311
  125. SCHIFF ER, LAI CL, HADZIYANNIS S, NEUHAUS P, TERRAULT N, COLOMBO M ET AL. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003, 38:1419–1427
  126. HSU CH, HSU HC, CHEN HL, GAO M, YEH PY, CHEN PJ ET AL. Doxorubicin activates hepatitis B virus (HBV) replication in HBV-harboring hepatoblastoma cells. A possible novel mechanism of HBV reactivation in HBV carriers receiving systemic chemotherapy. *Anticancer Res* 2004, 24:3035–3040
  127. TER BORG F, SMORENBURG S, DE MAN RA, RIETBROEK RC, CHAMULEAU RAFM, JONES EA. Recovery from life-threatening, corticosteroid-unresponsive, chemotherapy-related reactivation of hepatitis B associated with lamivudine therapy. *Dig Dis Sci* 1998, 43:2267–2270
  128. HOOFNAGLE JH, DAVIS GL, PAPPAS SC, HANSON RG, PETERS M, AVIGAN MI ET AL. A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis. Report of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1986, 104:12–17
  129. LAU JY, BIRD GL, GIMSON AE, ALEXANDER GJ, WILLIAMS R. Treatment of HBV reactivation after withdrawal of immunosuppression. *Lancet* 1991, 337:802
  130. PERRILLO RP. The use of corticosteroids in conjunction with antiviral therapy in chronic hepatitis B with ongoing viral replication. *J Hepatol* 1986, 3(Suppl 2):S57–S64
  131. DIENSTAG JL, PERRILLO RP, SCHIFF ER, BARTHOLOMEW M, VICARY C, RUBIN M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995, 333:1657–1661
  132. YEO W, STEINBERG JL, TAM JS, CHAN PK, LEUNG NW, LAM KC ET AL. Lamivudine in the treatment of hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy. *J Med Virol* 1999, 59:263–269
  133. AL-TAIE OH, MÖRK H, GASSEL AM, WILHELM M, WEISSBRICH B, SCHEURLEN M. Prevention of hepatitis B flare-up during chemotherapy using lamivudine: Case report and review of the literature. *Ann Hematol* 1999, 78:247–249
  134. AHMED A, KEEFFE EB. Lamivudine therapy for chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:249–251
  135. MUTIMER D, NAOUMOV N, HONKOP P, MARINOS G, AHMED M, DE MAN R ET AL. Combination alpha-interferon and lamivudine therapy for alpha-interferon-resistant chronic hepatitis B infection: Results of a pilot study. *J Hepatol* 1998, 28:923–929
  136. LIAW YF. Treatment of chronic hepatitis B: A need for consensus. *J Gastroenterol Hepatol* 1999, 14:1–2
  137. LAI CL, CHIEN RN, LEUNG NW, CHANG TT, GUAN R, TAI DI ET AL. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998, 339:61–68
  138. DAI MS, WU PF, SHYU RY, LU JJ, CHAO TY. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration. *Liver Int* 2004, 24:540–546
  139. DOONG SL, TSAI CH, SCHINAZI RF, LIOTTA DC, CHENG YC. Inhibition of the replication of hepatitis B virus *in vitro* by 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine and related analogues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88:8495–8499
  140. LIAO CA, LEE CM, WU HC, WANG MC, LU SN, ENG HL. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2002, 116:166–169
  141. CLARK FL, DRUMMOND MW, CHAMBERS S, CHAPMAN BA, PATTON WN. Successful treatment with lamivudine for fulminant reactivated hepatitis B infection following intensive therapy for high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998, 9:385–387
  142. LOOMBA R, ROWLEY A, WESLEY R, LIANG TJ, HOOFNAGLE JH, PUCINO F ET AL. Systematic review: The effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008, 148:519–528
  143. MARTYAK LA, TAQAVI E, SAAB S. Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: A meta-analysis. *Liver Int* 2008, 28:28–38
  144. LUBEL JS, TESTRO AG, ANGUS PW. Hepatitis B virus reactivation following immunosuppressive therapy: Guidelines for prevention and management. *Intern Med J* 2007, 37:705–712
  145. SAAB S, DONG MH, JOSEPH TA, TONG MJ. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: A decision analysis model. *Hepatology* 2007, 46:1049–1056
  146. KATZ LH, FRASER A, GAFTER-GVILI A, LEIBOVICI L, TUR-KASPA R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: Systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008, 15:89–102
  147. KONDILI LA, OSMAN H, MUTIMER D. The use of lamivudine for patients with acute hepatitis B (a series of cases). *J Viral Hepat* 2004, 11:427–431

148. TILLMANN HL, HADEM J, LEIFELD L, ZACHOU K, CANBAY A, EISENBACH C ET AL. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B: A multicenter experience. *J Viral Hepatol* 2006, 4:256–263
149. YEO W, CHAN PK, CHAN HL, MO FK, JOHNSON PJ. Hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy-enhanced viral replication precedes overt hepatitis. *J Med Virol* 2001, 65:473–477
150. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Το πρόβλημα της ιικής αντίστασης στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2009, 26:295–306
151. LIANG R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009, 113:3147–3153
152. NATHAN DM, ANGUS PW, GIBSON PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: Guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006, 21:1366–1371
153. UCHIYAMA M, TAMAI Y, IKEDA T. Entecavir as prophylaxis against hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for lymphoma. *Int J Infect Dis* 2010, 14:e265–e266
154. CHENG AL. Steroid-free chemotherapy decreases the risk of hepatitis flare-up in hepatitis B virus carriers with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1996, 87:1202
155. SHIMIZU D, NOMURA K, MATSUMOTO Y, UEDA K, YAMAGUCHI K, MINAMI M ET AL. Hepatitis B virus reactivation in a patient undergoing steroid-free chemotherapy. *World J Gastroenterol* 2004, 10:2301–2302
156. LOK AS, WU PC, LAI CL, LAU JY, LEUNG EK, WONG LS ET AL. A controlled trial of interferon with or without prednisolone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992, 102:2091–2097
157. HUI CK, CHEUNG WW, AU WY, LIE AK, ZHANG HY, YUENG YH ET AL. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005, 54:1597–1603
158. DAI MS, WU PF, LU JJ, SHYU RY, CHAO TY. Preemptive use of lamivudine in breast cancer patients carrying hepatitis B virus undergoing cytotoxic chemotherapy: A longitudinal study. *Support Care Cancer* 2004, 12:191–196
159. UCHIDA N, GONDO H, HIMEJI D, KAJI Y, SATA M, NIHO Y. Lamivudine therapy for a hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive leukemia patient receiving myeloablative chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000, 26:1243–1245
160. KAWAI Y, IKEGAYA S, HATA M, KAWAHITO M, IMAMURA S, YOSHIDA A ET AL. Successful lamivudine therapy for post-chemotherapeutic fulminant hepatitis B in a hepatitis B virus carrier with non-Hodgkin's lymphoma: Case report and review of the literature. *Ann Hematol* 2001, 80:482–484
161. TER BORG F, SMORENBURG S, DE MAN RA, RIETBROEK RC, CHAMULEAU RA, JONES EA. Recovery from life-threatening, corticosteroid-unresponsive, chemotherapy-related reactivation of hepatitis B associated with lamivudine therapy. *Dig Dis Sci* 1998, 43:2267–2270
162. LAU GK, HE ML, FONG DY, BARTHOLOMEUSZ A, AU WY, LIE AK ET AL. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002, 36:702–709
163. LAU GK, YIU HH, FONG DY, CHENG HC, AU WY, LAI LS ET AL. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003, 125:1742–1749
164. ROSSI G, PELIZZARI A, MOTTA M, PUOTI M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HBsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001, 115:58–62
165. CHAN TM, FANG GX, TANG CS, CHENG IK, LAI KN, HO SK. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology* 2002, 36:1246–1252
166. LEAW SJ, YEN CJ, HUANG WT, CHEN TY, SU WC, TSAO CJ. Preemptive use of interferon or lamivudine for hepatitis B reactivation in patients with aggressive lymphoma receiving chemotherapy. *Ann Hematol* 2004, 83:270–275
167. OZGUROGLU M, BILICI A, TURNA H, SERDENGECTI S. Reactivation of hepatitis B infection with cytotoxic therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 2004, 21:67–72
168. NAGAMATSU H, ITANO S, NAGAOKA S, AKIYOSHI J, MATSUGAKI S, KUROGI J ET AL. Prophylactic lamivudine administration prevents exacerbation of liver damage in HBe antigen positive patients with hepatocellular carcinoma undergoing transhepatic arterial infusion chemotherapy. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:2369–2375
169. LIM LL, WAI CT, LEE YM, KONG HL, LIM R, KOAY E ET AL. Prophylactic lamivudine prevents hepatitis B reactivation in chemotherapy patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16:1939–1944
170. YEO W, HO WM, HUI P, CHAN PK, LAM KC, LEE JJ ET AL. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 88:209–215
171. PERSICO M, DE MARINO F, RUSSO GD, MORANTE A, ROTOLI B, TORRELLA R ET AL. Efficacy of lamivudine to prevent hepatitis reactivation in hepatitis B virus-infected patients treated for non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002, 99:724–725
172. SHIBOLET O, ILAN Y, GILLIS S, HUBERT A, SHOVAL D, SAFADI R. Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. *Blood* 2002, 100:391–396
173. IDILMAN R, ARAT M, SOYDAN E, TÖRÜNER M, SOYKAN I, AKBULUT H ET AL. Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies. *J Viral Hepat* 2004, 11:141–147
174. LEE GW, RYU MH, LEE JL, OH S, KIM E, LEE JH ET AL. The prophylactic use of lamivudine can maintain dose-intensity of adriamycin in hepatitis-B surface antigen (HBsAg)-positive patients with non-Hodgkin's lymphoma who receive cytotoxic chemotherapy. *J Korean Med Sci* 2003, 18:849–854
175. YEO W, CHAN PK, HO WM, ZEE B, LAM KC, LEI KI ET AL. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004, 22:927–934
176. LI YH, HE YF, JIANG WQ, WANG FH, LIN XB, ZHANG L ET AL. Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hep-

- atitis in hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma. *Cancer* 2006, 106:1320–1325
177. ZINGARELLI S, AIRÒ P, FRASSI M, BAZZANI C, SCARSI M, PUOTI M. Prophylaxis and therapy of HBV infection in 20 patients treated with disease modifying antirheumatic drugs or with biological agents for rheumatic diseases. *Reumatismo* 2008, 60:22–27
178. SANCHEZ MJ, BUTI M, HOMS M, PALACIOS A, RODRIGUEZ-FRIAS F, ESTEBAN R. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab. *J Hepatol* 2009, 51:1091–1096
179. CARROLL MB, BOND MI. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum* 2008, 38:208–217
180. BEBB O, APPLEBY VJ, SOUTHERN P, HELLIWELL P, MOREEA S. Hepatitis B prevalence and flare in Asian patients with rheumatoid arthritis treated with disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy – should all high risk patients be tested for HBV prior to DMARD therapy? *Hepatology* 2009, 50(Suppl):928A
181. STINE J, CHARALAMBOPOULOS J, KHOKHAR OS, SHANMUGAM V, LEWIS JH. Trends amongst rheumatologists' knowledge of hepatitis B reactivation with immunosuppression – does it matter where and how long you're worked? *Hepatology* 2009, 50(Suppl):512A
182. FONG TL, VALINLUCK B, GOVINDARAJAN S, CHARBONEAU F, ADKINS RH, REDEKER AG. Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994, 107:196–199
183. GRUBER A, LUNDBERG LG, BJÖRKHOLM M. Reactivation of chronic hepatitis C after withdrawal of immunosuppressive therapy. *J Intern Med* 1993, 234:223–225
184. KOBAYASHI S, TAKEDA T, ENOMOTO M, TAMORI A, KAWADA N, HABU D ET AL. Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy: A multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. *Liver Int* 2007, 27:186–191
185. MARCELLIN P, BOYER N, GERVAIS A, MARTINOT M, POUTEAU M, CASTELNAU C ET AL. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997, 127:875–881
186. CAMMÀ C, GIUNTA M, ANDREONE P, CRAXÌ A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: An evidence-based approach. *J Hepatol* 2001, 34:593–602
187. BAFFIS V, SHRIER I, SHERKER AH, SZILAGYI A. Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1999, 131:696–701
188. LAUER GM, WALKER BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001, 345:41–52
189. FELD JJ, HOOFNAGLE JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005, 436:967–972
190. McHUTCHISON JG, LAWITZ EJ, SHIFFMAN ML, MUIR AJ, GALLER GW, McCONE J ET AL. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009, 361:580–593
191. LAU JY, TAM RC, LIANG TJ, HONG Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002, 35:1002–1009
192. BROK J, GLUUD LL, GLUUD C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C infection: A Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:842–847
193. DIENSTAG JL, McHUTCHISON JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006, 130:231–264
194. STRADER DB, WRIGHT T, THOMAS DL, SEEFF LB, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004, 39:1147–1171
195. MANNS MP, McHUTCHISON JG, GORDON SC, RUSTGI VK, SHIFFMAN M, REINDOLLAR R ET AL. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 2001, 358:958–965
196. FRIED MW, SHIFFMAN ML, REDDY KR, SMITH C, MARINOS G, GONÇALES FL Jr ET AL. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002, 347:975–982
197. HADZIYANNIS SJ, SETTE H Jr, MORGANTR, BALAN V, DIAGO M, MARCELLIN P ET AL. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004, 140:346–355
198. ZEUZEM S, HULTCRANTZ R, BOURLIERE M, GOESER T, MARCELLIN P, SANCHEZ-TAPIAS J ET AL. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004, 40:993–999
199. TERRIER B, SAADOUN D, SÈNE D, SELLAM J, PÉRARD L, COPPÉRÉ B ET AL. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis: A long-term follow-up study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 2009, 60:2531–2540

*Corresponding author:*

S.P. Dourakis, 2nd Department of Medicine, "Hippokraton" General Hospital, Medical School of Athens, Athens, Greece  
e-mail: spdour@med.uoa.gr