

*Robert Flisiak, Jerzy Jaroszewicz*

## ZALECENIA LECZENIA PRZEWLEKŁYCH ZAPALEŃ WĄTROBY TYPU B. CZY ŚWIAT NAM UCIEKŁ?

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Akademii Medycznej w Białymstoku  
Kierownik Kliniki: Robert Flisiak

*Przewlekle zapalenie wątroby typu B jest nadal poważnym problemem diagnostycznym i terapeutycznym wynikającym między innymi z ograniczonej skuteczności dostępnego leczenia. W pracy podsumowano informacje zawarte w opublikowanych rekomendacjach towarzystw hepatologicznych (EASL, AASLD, APASL) i niezależnych grup hepatologicznych oraz programach terapeutycznych NFZ.*

*Słowa kluczowe: HBV, zapalenie wątroby, leczenie*

*Key words: HBV, hepatitis, treatment*

### WSTĘP

Począwszy od 2002 r. liczba rejestrowanych rocznie w Polsce zakażeń HCV przekracza liczbę zakażeń HBV. Pomimo to sytuacja chorych na przewlekle wirusowe zapalenie wątroby typu B (pwzw typu B) pozostaje nadal poważnym problemem terapeutycznym. Dzieje się tak, ponieważ obecnie zarejestrowane w Polsce leki nie gwarantują satysfakcjonujących wyników terapeutycznych. Leki te zapewniają po roku terapii eliminację HBV-DNA i normalizację ALT (minimalne i tylko zastępcze kryterium eliminacji zakażenia) u co najwyżej 67% chorych (entekawir), a zanik HBeAg u nie więcej niż 30% (interferon pegylowany  $\alpha 2a$ ). Z drugiej strony system programów lekowych realizowany w Polsce ogranicza dostęp do nowych leków, często nawet tych już zarejestrowanych. W wyniku tego w Polsce nadal najczęściej w leczeniu pwzw typu B stosuje się lamiwudynę, której główną zaletą jest niska cena, a wadą indukowanie lekoopornych mutacji HBV (po roku u 14% chorych, a po 5 latach u 69%). Rzadziej stosuje się w leczeniu interferon pegylowany (PEG-IFN)  $\alpha 2a$ , który wprowadzie nie wyzwała lekooporności, ale działania uboczne i stosunkowo wysoka cena ograniczają jego zastosowanie.

Adefowir i entekawir w znacznie mniejszym stopniu niż lamiwudyna prowokują lekooporność, ale pomimo że są zarejestrowane, ich dostępność w Polsce ogranicza brak odpowiednich programów lekowych NFZ. Telbivudyna zarejestrowana już w USA, będzie wkrótce dostępna również do leczenia chorych w większości państw europejskich. Kolejne

analogi nukleozydów i nukleotydów (AN) są w końcowych stadiach badań klinicznych, co oznacza, że w najbliższym czasie tenofowir, klawudyna, emtrycytabina i torcytabina mogą powiększyć grupę leków tylko teoretycznie dostępnych dla chorych na pzwz typu B.

Stworzenie warunków finansowania nowych metod terapeutycznych często jest uzależniane od przygotowania przez grupy ekspertów odpowiednich zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych. W odniesieniu do terapii pzwz typu B na świecie największą wagę mają opracowania trzech regionalnych towarzystw hepatologicznych: europejskiego (EASL - European Association for the Study of the Liver) z roku 2002, amerykańskiego (AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases) z roku 2004 i 2007 oraz azjatyckiego (APASL - Asian Pacific Association for the Study of the Liver) z roku 2005 (1-4). W związku z długimi procedurami aktualizacji w ramach towarzystw (nowa wersja EASL jest spodziewana w roku 2008), pojawiły się również inicjatywy niezależnych grup hepatologicznych opracowujących nowoczesne algorytmy postępowania, takie jak na przykład autorstwa *Keeffe* i wsp. w USA (5).

### KRYTERIA KWALIFIKACJI DO LECZENIA

Wcześniejsze rekomendacje dla chorych z pzwz typu B, zarówno HBeAg(+) jak i HBeAg(-), za podstawowe kryterium kwalifikacyjne uznawały wzrost aktywności ALT powyżej dwukrotnej wartości górnej granicy normy ( $2 \times \text{ULN}$ ), przy jednoczesnym stężeniu HBV-DNA w surowicy przekraczającym  $10^5$  kopii/mL, co odpowiada 20 000 IU/mL. Według rekomendacji APASL chorzy z aktywnościami ALT poniżej  $2 \times \text{ULN}$  lub powyżej  $5 \times \text{ULN}$  powinni być poddani obserwacji i monitorowaniu aktywności ALT. Z kolei według najnowszych, pochodzących z roku 2007, rekomendacji AASLD w przypadku pacjentów HBeAg(-) stężenie HBV-DNA może być 10-krotnie niższe (2000 IU/mL), ponadto dopuszczalne jest zakwalifikowanie do leczenia pacjenta z niższą aktywnością ALT, jeżeli biopsja wątroby ujawni umiarkowane zmiany zapalne lub znaczne włóknienie.

Bardziej liberalny jest algorytm *Keeffe* i wsp. (5), według których leczenie należy zawsze rozpoczynać, jeżeli stwierdzi się podwyższone aktywności ALT i stężenie HBV-DNA u chorych HBeAg(+) przekraczające 20 000 IU/mL (ok.  $1 \times 10^5$  kopii/mL), a u HBeAg(-) 2 000 IU/mL (ok.  $1 \times 10^4$  kopii/mL). Chorzy tacy nie wymagają biopsji wątroby. Natomiast ocena histologiczna wątroby ma decydujące znaczenie, gdy aktywności ALT utrzymują się w granicach normy, nawet jeżeli stwierdza się wysokie stężenia HBV-DNA. Chorzy z prawidłową aktywnością ALT i stężeniem HBV-DNA poniżej przedstawionych wcześniej wartości granicznych nie powinni być kwalifikowani do leczenia, lecz monitorowani w pierwszym roku obserwacji co 3 miesiące, a potem co 6-12 miesięcy w celu określenia stabilności procesu chorobowego. Jednak nawet w tej grupie wg *Keeffe* i wsp. można rozważyć rozpoczęcie leczenia w przypadku stwierdzenia „znaczących” zmian histologicznych.

Chorzy zakażeni HBV ze stwierdzoną marskością wątroby, zgodnie z zaleceniami EASL podlegają tym samym zasadom co chorzy z pzwz typu B. Natomiast według APASL, przy kwalifikacji do leczenia takich chorych, wystarczy wykazanie stężenia HBV-DNA powyżej  $10^5$  kopii/mL, niezależnie od aktywności ALT. Natomiast według AASLD ta grupa chorych może być zawsze kwalifikowana do leczenia niezależnie od statusu HBeAg i od aktywności ALT, gdy stężenie HBV-DNA w surowicy przekracza 2 000 IU/mL, w przypadku niższej wiremii - jeżeli podwyższona jest aktywność ALT.

Według programów terapeutycznych NFZ (2007) przy kwalifikacji chorych z pzwz typu B wymagane jest wykazanie aktywności ALT powyżej 1 x ULN, przy stężeniu HBV-DNA przekraczającym  $10^5$  kopii/mL w przypadku HBeAg(+) lub  $10^4$  kopii/mL w przypadku HBeAg(-). To ostatnie stężenie HBV-DNA jest również wartością minimalną przy kwalifikowaniu do leczenia chorych z marskością wątroby. Jednak NFZ dopuszcza włączenie do leczenia pacjentów z marskością wątroby z niższymi stężeniami HBV-DNA, jeżeli stwierdza się podwyższone aktywności ALT lub rozpoznanie marskości zostanie potwierdzone histologicznie.

### ZALECANE LEKI

EASL nie uwzględniło PEG-IFN $\alpha$ 2a, który w czasie tworzenia tych rekomendacji nie był zarejestrowany w leczeniu pzwz-B. Oba towarzystwa dopuszczały jednak stosowanie interferonów alfa rekombinowanych (IFN $\alpha$ 2a i IFN $\alpha$ 2b). Natomiast PEG-IFN $\alpha$ 2a znalazł się już w rekomendacjach APASL, a od roku 2006 również w programie NFZ. W standardach wszystkich towarzystw uwzględniono możliwość leczenia nie tylko lamiwudyną ale również adefowirem. Ponadto APASL zaleca ich stosowanie jako leków z wyboru u chorych z HBV-DNA  $>10^5$  kopii/mL i ALT  $>5$ xULN. Pewną ciekawostką jest umieszczenie w zaleceniach APASL  $\alpha_1$ -tymozyny, której zastosowanie w leczeniu pzwz typu B nie jest rekomendowane poza Azją. W tym miejscu należy zwrócić uwagę na fakt, że programy lekowe NFZ dotychczas nie uwzględniają adefowiru, pomimo że znalazł się on już w 2002 r. w europejskich rekomendacjach EASL.

Według opublikowanego w 2006 r. algorytmu *Keefe* i wsp. równoprawnymi lekami pierwszego rzutu powinny być: adefowir, entekawir i PEG-IFN $\alpha$ 2a niezależnie od statusu HBeAg. Przy czym adefowir i entekawir powinny być preferowane u chorych z wysoką aktywnością zakażenia, a PEG-IFN $\alpha$ 2a u chorych z genotypem A. W związku z wykazaną w dużych badaniach klinicznych wyższą skutecznością entekawiru i PEG-IFN $\alpha$ 2a od lamiwudyny, nie jest ona zalecana z powodu indukowania lekooporności (6-9). Również według opublikowanych w roku 2007 zaleceń AASLD lamiwudyna nie jest rekomendowana jako lek pierwszego rzutu u chorych dotychczas nieleczonych (3). Tymczasem obowiązujące w Polsce standardy sprawiają, że u nas najczęściej stosowanym lekiem w pzwz typu B jest lamiwudyna.

Chorzy z marskością wątroby, według wszystkich trzech towarzystw powinni być leczeni wyłącznie z wykorzystaniem AN. Tylko EASL dopuszczał w tej grupie możliwość stosowania interferonu alfa u chorych z wyrównaną funkcją wątroby. Dodatkowo rekomendacje AASLD oraz *Keefe* i wsp rozważają celowość ewentualnego stosowania terapii skojarzonej z wykorzystaniem przynajmniej dwóch AN w celu zminimalizowania ryzyka lekooporności, której wystąpienie może stworzyć zagrożenie życia u tych chorych.

### DAWKOWANIE I CZAS TERAPII

EASL zaleca stosowanie rekombinowanych IFN $\alpha$ , zarówno u chorych HBeAg(+) jak i HBeAg(-) w stosunkowo wysokich dawkach 5 MU/dobę lub 9-10 MU 3 razy w tygodniu. Czas leczenia chorych HBeAg(+) wynosi od 4 do 6 miesięcy, natomiast dla HBeAg(-)

EASL zaleca od 12 do 24 miesięcy. Rekomendacje APASL, nie określają dawek leków, a czas terapii ustalają w podobnych przedziałach czasowych. Dawkowanie IFN $\alpha$  wymagane przez NFZ jest zbliżone do standardów europejskich. Należy jednak podkreślić, że interferony rekombinowane są obecnie stosunkowo rzadko stosowane u chorych na pzwz B, ze względu na dostępność interferonów pegylowanych, a więc zalecenia te należy traktować jako nieaktualne. Z dwóch dostępnych na rynku preparatów, rejestrację w leczeniu zakażeń HBV posiada tylko PEG-IFN $\alpha$ 2a, który według uwzględniających go rekomendacji APASL powinien być stosowany przez 6 miesięcy u chorych HBeAg(+) i 12 miesięcy u chorych HBeAg(-). Podobny schemat postępowania jest wymagany przez NFZ. Jednak należy zwrócić uwagę, że w rejestracyjnych badaniach klinicznych PEG-IFN $\alpha$ 2a był stosowany przez 48 tygodni niezależnie od statusu HBeAg i z tego powodu ostatnie rekomendacje AASLD zalecają właśnie taki czas terapii (3, 7, 8).

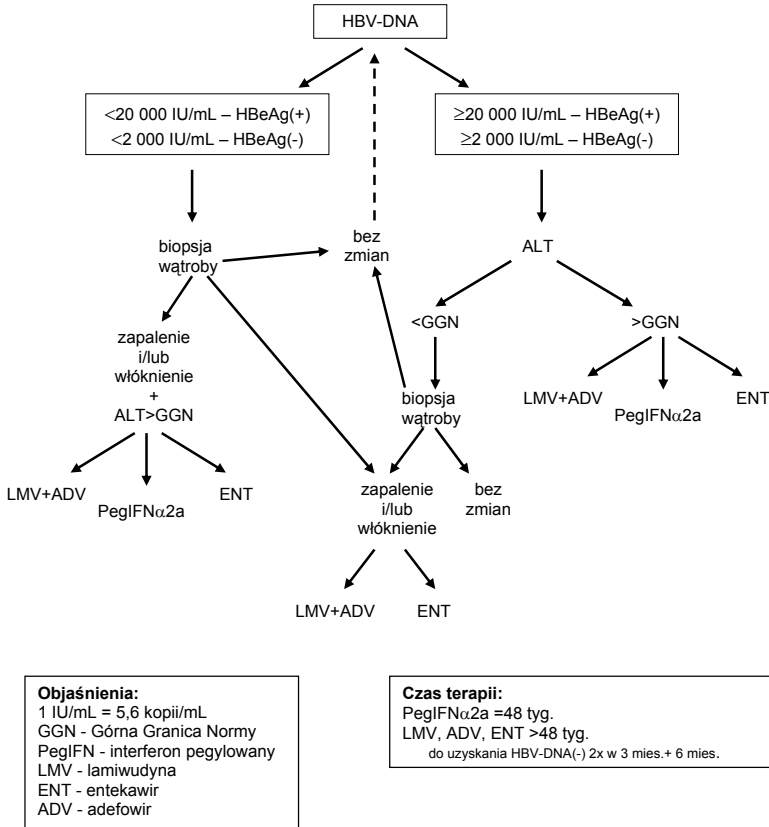
Dawki dobowe AN są jednakowe we wszystkich cytowanych rekomendacjach i dla lamiwudyny wynoszą 100mg, adefowiru - 10mg, a dla entekawiru – 0,5mg niezależnie od statusu HBe. Pełna zgodność zaleceń jest również jeżeli chodzi o minimalny czas terapii, która powinna trwać przynajmniej jeden rok. EASL nie określiło jednoznacznych kryteriów zakończenia terapii, co wynikało ze stanu wiedzy w roku 2002. Według AASLD oraz *Keeffe* i wsp. leczenie AN powinno trwać przynajmniej jeden rok i być przerwane najwcześniej po 6 miesiącach po stwierdzeniu serokonwersji HBeAg. Natomiast u chorych HBeAg(-) AASLD zaleca terapię przez przynajmniej rok, pozostawiając decyzji lekarza ostateczny czas jej trwania. W rekomendacjach AASLD pojawia się zalecenie „nałożenia” terapii adefowirem na stosowaną wcześniej lamiwudynę u chorych z marskością wątroby. Według APASL chorzy HBeAg(+) powinni być leczeni AN do momentu uzyskania serokonwersji HBeAg i eliminacji HBV-DNA potwierdzonej dwukrotnym badaniem w odstępie przynajmniej 6 miesięcy. W przypadku chorych HBeAg(-) APASL zaleca przerwanie terapii po wyeliminowaniu HBV-DNA z jednoczesną normalizacją ALT, wykazaną trzykrotnie w okresie 6 miesięcy.

Zgodnie z programem terapeutycznym, NFZ, leczenie lamiwudyną (adefowir i entekawir nie są włączone do programu) należy przerwać po stwierdzeniu mutacji YMDD lub 10-krotnego wzrostu stężenia HBV-DNA. Niestety zalecenie to nie wiąże się ze wskazaniem alternatywnego leczenia, a zastosowanie innych leków w sytuacji braku nowych programów lekowych jest w większości przypadków możliwością wyłącznie teoretyczną.

### CZY ŚWIAT NAM UCIEKŁ?

Jeżeli porównamy przedstawione rekomendacje i algorytmy postępowania z programami terapeutycznymi NFZ, to odnosimy wrażenie, że te ostatnie pochodzą jeszcze z ubiegłego stulecia, bo nie uwzględniają zastosowania adefowiru i entekawiru. Dlatego w ostatnich miesiącach „Polska Grupa Ekspertów HBV” zaproponowała rekomendacje leczenia pzwz typu B (10). Ilustrację graficzną zawartego w nich sposobu kwalifikowania chorych do leczenia przedstawiono na rycinie 1. Jeżeli NFZ zainteresuje się tym dokumentem, to możemy mieć nadzieję, że świat nam nie ucieknie, przynajmniej jeżeli chodzi o leczenie zakażeń HBV.

W codziennej praktyce nie należy jednak mylić rekomendacji z wymogami NFZ. Taki błąd w warunkach polskich może skończyć się karami finansowymi i sprawą sądową. Więc, po co tworzymy rekomendacje i standardy, skoro nie można ich potem realizować?



Rycina 1. Kwalifikacja do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B według rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów HBV

Figure 1. Criteria for patients selection for treatment of chronic viral hepatitis B according to recommendations by Polish Group of HBV Experts

Odpowiedź jest prosta. To do ekspertów należy pokazanie najlepszych możliwości terapeutycznych, czyli tego, czego chory ma prawo oczekiwać od państwa deklarującego bezpłatny i nieograniczony finansowo dostęp do opieki zdrowotnej. Oczywiście jest, że w takim wypadku eksperci ustawią poprzeczkę wysoko. Wy tłumaczenie, dlaczego nie można nad nią przeskoczyć, należy do instytucji finansującej świadczenia zdrowotne, a nie do lekarzy.

*R Flisiak, J Jaroszewicz*

TREATMENT RECOMMENDATIONS OF CHRONIC HEPATITIS B.  
 DID THE WORLD OUTFRONS US?

SUMMARY

Chronic viral hepatitis B still remains serious diagnostic and therapeutic problem, that is mostly related to insufficient efficacy of available treatment options. This is the main reason of search for new

recommendations and algorithms for optimizing procedures of patients selection and treatment. In this article we summarize informations collected from published recommendations of hepatologic scientific societies (EASL, AASLD, APASL) and independent groups of hepatologists, as well as therapeutic programs of Polish National Health Fund (NFZ). Principal criteria for patients selection include sera HBV-DNA concentration and alanine aminotransferase activity, but in some cases additional evaluation of histologic activity in liver biopsy can be necessary. Currently available medication used for HBV infection treatment are: adefovir, entecavir, lamivudine and pegylated interferon alfa 2a. The last two are most frequently prescribed in Poland, whereas use of adefovir and entecavir is limited due to lack of appropriate therapeutic programs covered by NFZ.

## PIŚMIENNICTWO

1. The EASL Jury. EASL international consensus conference on hepatitis B. Consensus statement (Long version). *J Hepatol* 2003; 39: s3-s25.
2. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857-61.
3. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
4. Liaw Y-F, Leung N, Guan R, i in. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver International* 2005; 25: 472-89.
5. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SHB, i in. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 936-62.
6. Chang T, Gish R, DeMan R i in. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1000-10.
7. Lau G, Piratvisuth S, Luo KX, i in. Peginterferon alfa-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352, 26: 2682-95.
8. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, i in. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17.
9. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, i in. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen – positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-16.
10. Juszczyk J, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, Flisiak R, Gładysz A, Halota W, Kryczka W, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K. Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów HBV. *Medycyna Praktyczna* 2007, 3: 106-9.

Otrzymano 17.10.2007 r.

### Adres autorów:

Prof. dr hab. Robert Flisiak  
Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AMB  
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14  
tel.: 085 7409481, fax: 085 7434613  
e-mail: flisiakr@poczta.onet.pl