

Poznań 21 stycznia, 2010 roku

*Polska Grupa Ekspertów HBV*

## ZALECENIA TERAPEUTYCZNE NA ROK 2010: LECZENIE PRZECIWWIRUSOWE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

*Jacek Juszczyk (Przewodniczący),**Anna Boroń-Kaczmarek, Janusz Cianciara, Robert Flisiak, Andrzej Gładysz, Waldemar Halota, Wiesław Kryczka, Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska, Krzysztof Simon*

1. Eradykacja HBV jest prawdopodobnie nieosiągalna z powodu episomalnej postaci HBV DNA, tj. cccDNA.
2. Głównym celem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B jest, niezależnie od stosowanego leku, doprowadzenie do spowolnienia, zahamowania lub – cofnięcia się zmian zapalnych, a także – choćby częściowo – włóknienia, a więc zapobieganie rozwojowi marskości wątroby i raka wątrobowo-komórkowego, poprawa jakości życia i jego przedłużenie oraz ograniczenie szerzenia zakażeń HBV.

Celami pośrednimi, pozwalającymi na uzyskanie celów głównych, są: supresja HBV DNA, normalizacja aktywności aminotransferaz, zanik HBeAg i pojawienie się anti-HBe (u osób z dodatnim antygenem e w surowicy) oraz zanik HBsAg i wykrywalność anti-HBs. W zależności od stopnia zaawansowania zmian u pacjentów poddawanych terapii - cele szczegółowe zależą od ich statusu. U pacjentów z marskością wyrównaną - celem terapii jest zahamowanie progresji do marskości niewyrównanej. U chorych z marskością niewyrównaną, u których istnieją przeciwwskazania do przeszczepienia wątroby, głównym celem leczenia przeciwwirusowego jest wydłużenie czasu przeżycia.

3. Obecnie w leczeniu zakażeń HBV zarejestrowanymi lekami są: interferon alfa2a i alfa2b (IFN-alfa), interferon pegylowany - PegIFN-alfa2a oraz analogi nukleoz(t)ydowe (AN): adefowir, entekawir, lamiwudyna, telbivudyna (obecnie w Polsce niedostępna), tenofowir.
4. W podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy wziąć pod uwagę następujące kryteria: wielkość wirerii, aktywność ALT, zmiany histopatologiczne (biopsja wątroby pozostaje nadal tzw. „złotym standardem” diagnostycznym) lub ocenę zaawansowania włóknienia uznanymi metodami nieinwazyjnymi, wiek pacjenta i jego preferencje co do wyboru metody terapii. Ponadto w kwalifikowaniu do terapii należy uwzględnić istotne kliniczne objawy pozawątrobowe

(błoniasto-kłębuszkowe zapalenie nerek, *vasculitis* i inne) oraz przeciwwskazania (głównie interferon) i lekooporność (głównie adefowir i lamiwudyna).

### Zasady szczegółowe

1). W leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B dotychczas nieleczonych - powinno się stosować w monoterapii PegIFN-alfa2a, a spośród AN w pierwszym rzędzie entekawir i tenofowir. Wymienione AN mają największy potencjał hamowania replikacji HBV oraz wysoką barierę oporności. W kwalifikowaniu do leczenia PegIFN-alfa2a (szczególnie polecanego u pacjentów w młodym wieku, HBe dodatnich) należy uwzględniać czynniki zwiększające prawdopodobieństwo dobrej odpowiedzi. Są to: względnie niska wartość wirerii (HBV DNA <10<sup>7</sup> IU/mL, aktywność ALT > 3-krotność górnej granicy normy i wyraźnie zaznaczona aktywność zmian zapalnych w wątrobie (wskazane jest wykonanie biopsji wątroby). W planowaniu leczenia należy zawsze uwzględniać, w razie niepowodzenia terapii PegIFN-alfa2a, możliwość zastosowania AN, jak również postępowania odwrotnego.

2). Kwalifikacja do leczenia wymaga spełnienia dwóch spośród poniższych kryteriów:

- (a) wartości HBV DNA większe od 2 000 IU/mL (około 10 000 kopii/mL)
- (b) aktywności ALT przekraczającej górną granicę normy w przynajmniej trzech oznaczeniach wykonanych w okresie nie krótszym, niż trzy miesiące i nie dłuższym, aniżeli 12 miesięcy,
- (c) zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzających rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby. W ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego preferowaną metodą jest biopsja wątroby; można także uwzględniać nieinwazyjne, biochemiczne i elastoechograficzne metody badania o potwierdzonej w piśmiennictwie wiarygodności diagnostycznej.

Do leczenia kwalifikują się pacjenci z klinicznymi zmianami pozawątrobowymi. W przypadku chorych będących w fazie immunotolerancji zakażenia

HBV (aktywność ALT w normie, HBV DNA równa lub większa  $10^7$  IU/mL) podejmowanie leczenia nie jest wskazane. Należy jednak rozważyć możliwość leczenia, biorąc pod uwagę wyniki biopsji wątroby wskazujące na zmiany odpowiadające przewlekłemu zapaleniu wątroby.

3). Za pełną odpowiedź na leczenie uważamy niestwierdzenie obecności HBV DNA w surowicy krwi dostępną najbardziej czułą met. PCR w czasie realnym po 48 tyg. leczenia analogami nukleoz(t)ydowymi i po 24 tygodniach od zakończenia leczenia preparatami IFN alfa.

4). Niepowodzenie leczenia może być związane z:

a. lekoopornością pierwotną (pierwotne niepowodzenie terapeutyczne)-mniejsze niż 10-krotne (1 log) obniżenie początkowych wartości HBV DNA w 12 tygodniu leczenia;

b. częściową odpowiedź wirusologiczną – większe niż 10-krotne (1 log) obniżenie wartości HBV DNA, które jest jednak nadal wykrywalne w 24 tyg. leczenia;

c. lekoopornością wtórną – większy, aniżeli 10-krotny wzrost wartości HBV DNA w porównaniu z najniższą zarejestrowaną wartością HBV DNA w trakcie leczenia. W przypadku podejrzenia lekooporności u pacjentów leczonych AN, dla jej potwierdzenia konieczne jest przeprowadzenie badania w kierunku swoistych mutacji, po uprzednim upewnieniu się, iż pacjent przyjmuje leki zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie podejrzenia o niestosowanie się pacjenta do zaleceń, wskazane jest przeprowadzenie oznaczenia wirerii.

5). U pacjentów, którzy uprzednio byli leczeni PegIFN-alfa2, w przypadku stwierdzenia nieskuteczności w 24 tygodniu po zakończeniu terapii, należy jak najszybciej wdrożyć leczenie z wykorzystaniem AN o dużej sile działania.

6). W przypadku stwierdzenia lekooporności pierwotnej, lekooporności wtórnej lub częściowej odpowiedzi wirusologicznej podczas monoterapii AN, należy zastąpić dany lek innym AN, najlepiej o dużej sile działania (entekawir lub tenofowir) lub rozpocząć leczenie PegIFN-alfa2a. Stosowanie preparatów IFN alfa2 lub PegIFN-alfa2a nie powoduje mutacji prowadzących do selekcji szczepów opornych.

7). Jeśli stwierdzi się częściową odpowiedź wirusologiczną podczas leczenia AN - można dodać drugi AN, nie powodujący selekcji mutantów HBV tego rodzaju jak AN stosowany do tej pory, lub podjąć próbę leczenia PegIFN-alfa2a.

8). Czasu trwania leczenia AN nie można arbitralnie określić w związku z ryzykiem nawrotu replikacji HBV po zaprzestaniu terapii, tak więc leczenie prawdopodobnie trzeba prowadzić bezterminowo. Jednakże należy przyjąć jako zasadę, że terapię należy prowadzić do eliminacji HBsAg. Pierwsze oznaczenie HBV DNA powinno być wykonane po 12 tyg. leczenia, a następnie

co 24 tyg. lub w przypadku wyłomu biochemicznego. 9). Leczenie Peg-IFN-alfa-2a należy prowadzić nie krócej, aniżeli przez 48 tygodni, a kontrolować jego skuteczność, poprzez oznaczenie HBV DNA, po raz pierwszy po 24 tygodniach od rozpoczęcia terapii.

10). Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby, zaliczeni do kategorii A wg Child-Pugh, niezależnie od wartości wirerii, powinni być leczeni entekawirem lub tenofowirem w monoterapii. Możliwe jest też leczenie PegIFN-alfa2a pod warunkiem bardzo uważnego monitorowania przebiegu leczenia.

11). Pacjenci zaliczeni do klasy B i C wg Child-Pugh lub z wywiadem niewyrównania funkcji wątroby, a także chorzy przed i po przeszczepieniu wątroby, powinni być bezterminowo leczeni entekawirem lub tenofowirem w warunkach bardzo starannej kontroli biochemicznej w celu wczesnego rozpoznania ewentualnych powikłań metabolicznych.

12). Niezależnie od wyżej przedstawionych zasad terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B, każdy pacjent HBsAg-dodatni musi mieć co 24 tygodnie wykonane oznaczenie AFP oraz ultrasonograficzne badanie wątroby. W przypadku wykrycia zmiany ogniskowej należy wykonać trójfazowe badanie kontrastowe CT, rezonans z kontrastem lub USG z kontrastem.

13). U osób, u których planuje się lub już rozpoczęto chemioterapię lub stosowanie innych leków immunosupresyjnych, z wykazaną obecnością HBsAg lub tylko anty-HBc (nawet przy niewykrywalnym HBV DNA) konieczne jest rozpoczęcie leczenia AN. Leczenie prowadzi się przez cały czas chemioterapii lub innej terapii immunosupresyjnej i kontynuuje, aż do uzyskania ujemnego wyniku w badaniu surowicy na obecność HBV DNA, przeprowadzonego dwukrotnie w odstępie 12 tygodni.

14). Brak jest jednoznacznych wyników kontrolowanych badań nad efektywnością terapii AN ciężkich, ostrych zapaleń wątroby typu B.

15). Żaden z leków przeciwwirusowych z wymienionych w tych zaleceniach, nie posiada kategorii A wg FDA (*Federal Drug Administration, USA*) do stosowania w ciąży. W bardzo wyjątkowych sytuacjach można zastosować leki zakwalifikowane przez FDA do kategorii B lub C, jeżeli korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu (np. telbivudynę lub lamiwudynę). Zasady te należy szczegółowo przedstawić ciężarnej. Wskazania do terapii przeciwwirusowej u ciężarnej powinien oceniać zespół, w skład którego wchodzi co najmniej jeden lekarz-specjalista chorób zakaźnych i jeden ginekologii i położnictwa.

16). Noworodki, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki anty-HBV i immunoglobulinę anty-HBs mogą być karmione piersią. Natomiast nie ma jednoznacznych ocen, co do karmienia piersią przez matki leczone anty-HBV.