

W Poznaniu, 9 maja 2009 roku

Polska Grupa Ekspertów HBV. Zalecenia terapeutyczne na rok 2009:

Leczenie

przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B

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

Zasady ogólne

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, uzyskanie trwałego zaniku HBV, a następnie eliminacja HBsAg. Są to podstawowe wymogi zapobiegania takim skutkom infekcji HBV, jak marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy. W zależności od stopnia zaawansowania zmian u pacjentów poddawanych terapii - cele szczegółowe zależą od ich statusu. U chorych z zapaleniem przewlekłym bez marskości - leczenie anty-HBV powinno doprowadzić do zahamowania, spowolnienia lub – optymalnie - regresji zmian zapalnych i włóknienia wątroby. Natomiast u pacjentów z marskością wyrównaną - celem terapii jest zahamowanie jej 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. Cele pośrednie, to:
 - a) Normalizacja biochemicznych wskaźników zapalenia wątroby.
 - b) U chorych HBeAg(+) serokonwersja do anty-HBe.
 - c) Ograniczenie szerzenia się zakażeń HBV.
 - d) Zwiększenie i wydłużenie przeżywalności.
 - e) Poprawa jakości życia.
- 4) Obecnie zarejestrowane są leki: interferon alfa2a i alfa2b, pegylowany (PegIFN)-alfa2a oraz analogi nukleoz(t)ydowe (AN) adefowir, entekawir, lamiwudyna, telbiwudyna i tenofovir.

- 5) W podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy wziąć pod uwagę następujące kryteria: wielkość wirerii, aktywność ALT, zmiany histopatologiczne lub ocenę zaawansowania włóknienia metodami nieinwazyjnymi, wiek pacjenta i jego preferencje co do wyboru metody terapii. Ponadto - należy uwzględnić istotne kliniczne objawy pozawątrobowe (błoniasto-kłębuszkowe zapalenie nerek, *vasculitis* i inne) oraz przeciwwskazania (głównie interferon) i lekooporność (głównie lamiwudyna).

Zasady szczegółowe

- 1) W terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B dotychczas nie leczonych - powinno się stosować w monoterapii PegIFN-alfa2a, a spośród AN, entekawir, tenofowir lub telbivudynę; dwa pierwsze z tu wymienionych mają największy potencjał hamowania replikacji HBV oraz wysoką barierę oporności. W kwalifikowaniu do leczenia PegIFN-alfa2a (szczególnie polecanego u pacjentów w niezaawansowanym wieku) należy uwzględnić czynniki zwiększające prawdopodobieństwo dobrej odpowiedzi; są to: względnie niska wartość wirerii (HBV DNA < 10⁷ log IU/mL, aktywność ALT > 3-krotność górnej granicy normy i wyraźnie zaznaczona aktywność zmian zapalnych w wątrobie. W planowaniu leczenia należy zawsze uwzględnić, w razie niepowodzenia terapii PegIFN-alfa2a, możliwość zastosowania AN, jak również postępowania odwrotnego.
- 2) Kwalifikacja do leczenia wymaga spełnienia dwóch spośród trzech 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, aniżeli trzy miesiące i nie dłuższym, aniżeli 12 miesięcy,
 - (c) zmian histologicznych w wątrobie potwierdzających rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby. W ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględnić nieinwazyjne, biochemiczne i elastoechograficzne metody badania o potwierdzonej naukowo wiarygodności diagnostycznej.
- 3) Niepowodzenie terapeutyczne na AN definiujemy jako mniejsze niż 10-krotne (tj. o 1 log), obniżenie wartości wyjściowych HBV DNA w 12 tygodniu leczenia (pierwotny brak odpowiedzi na leczenie) lub jako pojawienie się HBV DNA u pacjenta, u którego w trakcie dotychczasowej terapii uzyskano ujemne wyniki HBV DNA, co może być wynikiem nie przyjmowania leków zgodnie z zaleceniami lub wiąże się z wystąpieniem oporności na leki. W przypadku podejrzenia lekooporności u pacjentów leczonych AN, dla jej potwierdzenia, konieczne jest przeprowadzenie badania w kierunku swoistych mutacji.
- 4) Pacjenci leczeni dotychczas lamiwudyną, w razie pojawienia się oporności HBV na ten lek powinni być, po odstawieniu lamiwudyny, leczeni tenofowirem lub PegIFN-alfa2a, a jeżeli są one niedostępne – entekawirem lub adefowirem. Można także rozważyć skojarzone leczenie lamiwudyną i adefowirem.

- 5) U pacjentów leczonych dotychczas entekawirem lub adefowirem w przypadku niepowodzenia terapeutycznego (definicja w punkcie 4) należy dokonać zmiany leczenia na monoterapię tenofowirem lub PegIFN-alfa2a.
- 6) U pacjentów, którzy jako terapię pierwotną otrzymali PegIFN-alfa2a, w przypadku stwierdzenia jej nieskuteczności w 24 tygodnie po zakończeniu, należy jak najszybciej rozpocząć reterapię z wykorzystaniem AN lub ponownie PegIFN-alfa2a z zastosowaniem procedur kwalifikacyjnych.
- 7) Czasu trwania leczenia AN nie można arbitralnie określić w związku z ryzykiem nawrotu replikacji HBV po zaprzestaniu terapii. Jednakże należy przyjąć jako zasadę, że należy ją 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.
- 8) 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.
- 9) Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby, zaliczeni do kategorii A wg Child-Pugh, niezależnie od wartości wiremii, powinni być leczeni entekawirem lub tenofowirem w monoterapii.
- 10) 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.
- 11) 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 dynamiczną (z kontrastem) tomografię komputerową (wczesne wykrywanie raka wątrobowo-komórkowego).
- 12) Brak jest jednoznacznych wyników kontrolowanych badań nad efektywnością terapii AN ciężkich, ostrych zapaleń wątroby typu B.
- 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) należy rozpocząć leczenie AN. Leczenie kontynuuje się do czasu zakończenia chemioterapii lub innej terapii immunosupresyjnej i uzyskania ujemnego wyniku w badaniu surowicy na obecność HBV DNA, przeprowadzonego dwukrotnie w odstępie 12 tygodni, stosując najczulszą, komercyjnie dostępną, metodę oznaczania HBV DNA.
- 14) Żaden z leków przeciwwirusowych z wymienionych w tych zaleceniach, nie posiada kategorii A wg FDA do stosowania w ciąży. W bardzo wyjątkowych sytuacjach można zastosować leki zakwalifikowane przez FDA do kategorii B, a więc gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.