

Polska Grupa Ekspertów HBV

ZALECENIA TERAPEUTYCZNE NA ROK 2013: 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

Typową cechą przewlekłego zakażenia HBV jest jego fazowość związana ze zmiennymi relacjami pomiędzy układem odpornościowym a wirusem (1,2). Okresy te nie zawsze występują sekwencyjnie. Są to:

(a) Faza immunotolerancji. W surowicy, poza HBsAg jest obecny HBeAg, a HBV-DNA osiąga wysokie wartości (powyżej 10^6 IU/ml) przy braku lub niewielkim wzroście aktywności ALT. Zmiany zapalne i martwicze oraz włóknienie w bioptatach wątrobowych są niewielkie lub może ich w ogóle nie być. U zakażonych w późnym dzieciństwie i u dorosłych okres ten, o wysokiej zakaźności, może trwać krótko.

(b) Faza immunoreaktywności z dodatnim HBeAg. Jako powody jej wystąpienia podaje się zmiany w ekspresji antygenów HBV. Wartości HBV-DNA w surowicy są zmienne, lecz mniejsze w porównaniu z fazą poprzednią. Okresowo podwyższona jest aktywność ALT. W tkance wątrobowej zmiany martwiczo-zapalne są mierne lub nasilone, z mniej lub bardziej zaznaczonym włóknieniem (może ono narastać). Okres trwa miesiącami lub latami i może zakończyć się zanikiem HBeAg z wystąpieniem anty-HBe (2-15%). U ok. 1 - 4% pacjentów dochodzi do reserokonwersji z ponownym pojawieniem się HBeAg. Im częstsze są okresy zaostrzeń, tym bardziej nasila się włóknienie wątrobowe.

(c) Nieaktywne nosicielstwo HBV. Obecne są anty-HBe, liczba kopii HBV DNA jest niska, zwykle poniżej 2000 IU/mL, jednak czasem wyższa lub HBV DNA może być niewykrywalne. Aktywność ALT pozostaje w normie. Zmiany histopatologiczne zależą od częstości i „głębokości” zmian w okresie poprzednim. Stąd różne nasilenie włóknienia i zapalenia. Istnieje ryzyko rozwoju marskości i raka wątrobowo-komórkowego. Samoistny zanik HBs i pojawienie się anty-HBs oceniane jest na 1-3%/rok po wielu latach wykrywalności HBV DNA w surowicy. Stężenie HBsAg (dalej w tekście: określenie wyniku ilościowego HBsAg: qHBs) osiąga wartości

poniżej 1000 IU/mL, lecz ta wartość występuje także u osób z czynnym zakażeniem.

- (d) HBeAg-ujemne przewlekłe zapalenie wątroby.** Odpowiada pojęciu reaktywacji zakażenia. Występuje maksymalnie u ok. 25% osób/rok; u ok. 0,5% może dochodzić do niewydolności wątroby. Obecne są przeciwciała anty-HBe, a HBV-DNA wykazuje zmienne wartości, co dotyczy także aktywności ALT oraz wątrobowych zmiany martwiczo-zapalnych. Okresy zaostrzeń są przeplatane „wstawkami” remisji, co jest najważniejszą cechą tej fazy zakażenia.
- (e) Zakażenie utajone (HBsAg-ujemne)** najczęściej ma niewykrywalny HBV-DNA w surowicy z obecnością w wątrobie. W surowicy obecne są anty-HBc z lub bez anty-HBs. Stan immunosupresji może doprowadzić do wznowy replikacji wirusa z powodu jego episomalnej formy DNA, cccDNA HBV.

Cele terapii w kontekście patogenezy zakażenia i realnych możliwości interwencji leczniczej

Ostatecznym celem terapii przeciwwirusowej jest eradykacja HBV. Na obecnym etapie wiedzy i możliwości terapeutycznych jest ona nieosiągalna z powodu episomalnej postaci DNA HBV (*covalently closed circular DNA, ccc DNA*). Ccc DNA jest strukturą o bardzo dużej oporności na działanie środków przeciwwirusowych. Przetrawianie tej postaci HBV DNA jest odpowiedzialne za nawroty zakażenia (1).

Stężenie HBsAg w surowicy odzwierciedla zawartość transkrypcyjnego aktywnego cccDNA HBV w wątrobie w większym stopniu, aniżeli poziom replikacji HBV. Badanie to może zatem służyć do nieinwazyjnej oceny zawartości wirusowego DNA w wątrobie. Stopniowy spadek qHBsAg jest dobrym wykładnikiem skuteczności terapii oraz pozwala na wstępną ocenę wpływu stosowanego leczenia na ccc DNA, co może być istotnym elementem w procesie eradykacji HBV i zmienić w przyszłości ostateczny cel terapii przeciwwirusowej (1, 2).

Wobec braku możliwości eradykacji HBV obecnie podstawowym celem terapii jest uzyskanie pełnej supresji replikacji HBV – trwałego zaniku DNA HBV w surowicy, który jest potwierdzony testem PCR o wysokiej czułości (*real time* PCR), a także uzyskanie eliminacji antygeny HBs. Natomiast serokonwersja, polegająca na wytworzeniu przeciwciał anti-HBs, jest nadal zjawiskiem na tyle rzadkim (patrz wyżej) w związku z leczeniem przeciwwirusowym, iż obecnie nie powinna być traktowana jako ostateczny punkt docelowy terapii, choć jest bardzo pożądana. Jak to wprost określają rekomendacje EASL z r. 2012, „idealnym” celem leczenia jest trwale utrzymywanie się niewykrywalności HBsAg zarówno bez, jak i z serokonwersją do anti-HBs (2,3). Dotyczy to zarówno chorych HBeAg-dodatnich i HBeAg-ujemnych. Zanik lub istotne zahamowanie replikacji HBV prowadzi do:

- hamowania postępu włóknienia wątroby lub nawet częściowego cofania się tego procesu;
- normalizacji biochemicznych wskaźników zapalenia wątroby; zahamowaniu replikacji HBV i ustąpieniu zapalenia wątroby zwykle towarzyszy normalizacja aktywności ALT i AST. W części przypadków może ona być nadal podwyższona z powodów innych niż zakażenie HBV (np. niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, NASH: *non-alcoholic steatohepatitis*);
- zmniejszenia ryzyka rozwoju raka wątrobowo-komórkowego (HCC: *hepatocellular carcinoma*); wiele prac wskazuje, że replikacja HBV, zwłaszcza na wysokim poziomie, jest jednym z czynników sprzyjających rozwojowi HCC; udokumentowano rzadsze występowanie HCC u osób skutecznie leczonych przeciwwirusowo;
- wydłużenia przeżywalności u większej liczby osób; skuteczne leczenie lub istotne i trwałe obniżenie poziomu wirusowego DNA HBV u osób z zaawansowaną chorobą lub marskością spowalnia postęp choroby/włóknienia zwiększając przeżywalność i wydłużając okres do rozwoju niewydolności wątroby i ewentualnie do przeszczepienia wątroby;
- zapobiegania reaktywacji zakażenia HBV u osób po przeszczepieniu wątroby z powodu marskości związanej z HBV; udokumentowano skuteczność leków przeciwwirusowych w przetrwaniu przeszczepu;
- poprawy jakości życia; poza korzystnym wpływem poprawy lub normalizacji funkcji wątroby na jakość życia, ostatnie lata przyniosły przekonujące dowody na wpływ choroby wątroby na stan psychiczny i funkcje poznawcze pacjentów;
- zahamowania lub cofnięcia się zmian pozawątrobowych, związanych z zakażeniem HBV;
- ograniczenia szerszenia się zakażeń HBV; zanik replikacji HBV lub wyraźne jego obniżenie zmniejsza zakaźność osoby HBsAg -dodatniej, co między innymi może mieć istotne znaczenie np. u pracownika ochrony zdrowia wykonującego badania inwazyjne.

Zarejestrowane leki

Lekami zarejestrowanymi w terapii zakażeń HBV są:

- Interferony (IFN):
 - naturalne,
 - alfa2a i alfa2b (IFN α 2a i IFN α 2b),
 - pegylowany alfa2a (PegIFN α 2a).
- Analogi (AN):
 - nukleozydowe: lamiwudyna (LMV), telbiwudyna (LdT) i entekawir (ETV),
 - nukleotydowe: adefowir (ADV) i tenofowir (TDF).

Ze względu na najwyższą skuteczność, wygodę i sposób podawania (raz w tygodniu), spośród IFN powinien być stosowany PegIFN α 2a. Natomiast spośród AN, ze względu na najsilniejsze działanie przeciwwirusowe oraz wysoką barierę genetyczną - ETV i TDF (1).

Kwalifikacja do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B

Kwalifikacja do leczenia pacjentów zarówno HBeAg-dodatnich jak i HBeAg-ujemnych wymaga wykazania obecności HBsAg przez co najmniej 6 miesięcy oraz spełnienia dwóch spośród trzech poniższych kryteriów ocenianych w tym samym czasie:

- 1) Wartość HBV DNA większa od 2000 IU/ml.
- 2) Aktywność ALT przekraczająca górną granicę normy.
- 3) Cechy zapalenia lub włóknienia wątroby o wartości przynajmniej 1^o wykazane w obrazie histopatologicznym (biopsja wątroby) w skali 5 stopniowej (od 0 do 4). Oceniając nasilenie włóknienia wątrobowego można uwzględnić nieinwazyjne metody wykorzystujące techniki elastograficzne lub biomarkery o potwierdzonej wiarygodności diagnostycznej. W przypadku gdy dostępne są wyniki uzyskane różnymi metodami, decydujący powinien być obraz histopatologiczny materiału uzyskanego z biopsji wątroby.

Pacjenci będący w fazie immunotolerancji zakażenia HBV (aktywność ALT w normie, HBV DNA >10⁷ IU/ml) zwłaszcza młodzi (poniżej 30 roku życia), bez klinicznych cech choroby wątroby i rodzinnego wywiadu w kierunku HCC nie wymagają biopsji wątroby (lub nieinwazyjnej oceny zaawansowania włóknienia) i nie powinni być leczeni. U takich osób należy oznaczać aktywność ALT w odstępach 3-6 miesięcznych. Dopiero jeżeli stwierdzi się zwiększenie aktywności ALT, należy wszcząć leczenie przeciwwirusowe. Osoby z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku HCC i/lub marskości wątroby o nieustalonej etiologii, powinny mieć wykonaną ocenę zapalenia i włóknienia

wątrobowego i w przypadku stwierdzenia cech typowych dla przewlekłego zapalenia wątroby, powinny zostać zakwalifikowane do leczenia.

Wybór leku rozpoczynającego terapię

Brak jest dowodów uzasadniających wybór różnej terapii pierwszolinowej u pacjentów HBeAg-dodatnich i HBeAg-ujemnych. Tak więc, niezależnie od statusu pacjenta w tym zakresie, lekiem pierwszego rzutu u przewlekle zakażonych HBV, dotychczas nie leczonych powinien być jeden z leków o najwyższej udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie w danej grupie. Spośród IFN powinien to być PegIFN α 2a, a z AN ETV lub TDF (1).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zatwierdzonej przez *European Medicines Agency* (EMA), rozpoczęcie leczenia LMV powinno być rozważane wyłącznie wtedy, gdy inne leki przeciwwirusowe o wyższej barierze genetycznej oporności są niedostępne lub nie powinny być użyte (4). LMV nie powinna być stosowana jako lek z wyboru ze względu na wysokie ryzyko selekcji szczepów opornych, sięgające po 5 latach 70% leczonych (1). Zjawisko to zawęża możliwości stosowania terapii ratunkowej z użyciem innych AN, a w konsekwencji ogranicza możliwości terapeutyczne zakażeń HBV. Poza tym wystąpienie oporności na LMV zwiększa ryzyko rozprzestrzeniania się szczepów HBV opornych na analogi nukleozydowe (1).

Jak to udowodniono, PegIFN α 2a wykazuje szczególnie skuteczną skuteczność w przewlekłych zakażeniach typu B wywołanych dominującym w Polsce (77%) genotypem A (5). Poza tym, leczenie PegIFN α 2a ma zdefiniowany czas trwania (6,7). Tak więc, biorąc pod uwagę oba ww. argumenty, optymalnym postępowaniem wydaje się być rozpoczęcie leczenia właśnie tym lekiem. Dotyczy to wszystkich chorych bez przeciwwskazań do 48-tygodniowej interferonoterapii (6,7). W przypadku wykazania bezcelowości terapii PegIFN α 2a w trakcie jej trwania, względnie stwierdzenia jej nieskuteczności po planowym zakończeniu, u chorych spełniających nadal kryteria kwalifikacji, należy zastosować ETV lub TDF. Należy jednak pamiętać, że PegIFN α 2a jest przeciwwskazany w niewyrównanej marskości wątroby, w związku z czym w tej grupie chorych zaleca się AN.

Monitorowanie terapii interferonem

Leczenie PegIFN α 2a należy prowadzić przez 48 tygodni, chyba że w trakcie terapii spełnione zostaną niżej podane kryteria jej zaprzestania wynikające z braku odpowiedzi na leczenie, która powinna być kontrolowana poprzez oznaczanie wartości HBV DNA i qHBsAg w 12 i 24 tygodniu terapii (patrz niżej).

Kryteria zaprzestania (bezcelowości, z ang. *futility*) leczenia PegIFN α 2a są następujące:

- a) U chorych HBeAg-dodatnich (8):
 - zakażonych genotypem A lub D - gdy po 12 tygodniach nie stwierdza się obniżenia qHBsAg;
 - zakażonych genotypem B lub C - gdy po 12 tygodniach qHBsAg ma wartość powyżej 20000 IU/mL;
 - niezależnie od genotypu lub jeżeli genotyp jest nieznan - gdy po 12 tygodniach nie doszło do zmniejszenia wartości HBV DNA o przynajmniej $2 \log_{10}$, lub wówczas gdy po 24 tygodniach qHBsAg jest większe aniżeli 20 tys. IU/mL.
- b) U chorych HBeAg-ujemnych, niezależnie od genotypu (1,9):
 - jeżeli po 12 tygodniach brak jest jakiegokolwiek zmniejszenia stężenia qHBsAg;
 - lub
 - jeżeli po 12 tygodniach nie doszło do zmniejszenia wartości HBV DNA o przynajmniej $2 \log_{10}$.

W powyższych sytuacjach należy przerwać terapię PegIFN α 2a i wdrożyć jak najszybciej leczenie AN o wysokiej aktywności przeciwwirusowej (ETV lub TDF), także w przypadku prawidłowych wartości HBV DNA i ALT.

Ze względu na prawdopodobne odległe w czasie efekty leczenia IFN, obniżenie wartości HBV DNA poniżej 2000 IU/mL bezpośrednio po zakończeniu terapii powinno być uznane za minimalny cel interferonoterapii. Jeżeli po planowym zakończeniu leczenia uzyskano tak zdefiniowaną odpowiedź - pacjent powinien mieć co 6 miesięcy oznaczane: aktywność ALT, HBV DNA i HBsAg (metodą jakościową). Wykazanie wzrostu ALT i/lub HBV DNA ponad wartości kwalifikujące do leczenia, powinno być podstawą do podjęcia terapii AN o wysokiej aktywności przeciwwirusowej (ETV lub TDF). Brak jest podstaw naukowych uzasadniających ewentualną reterapię IFN. W przypadku zaniku HBsAg pacjent powinien mieć oznaczane anty-HBs.

Monitorowanie i czas leczenia AN (1)

Podstawą uznania terapii jako skutecznej jest supresja replikacji HBV poniżej progu wykrywalności w surowicy krwi (zgodnie ze współczesnymi standardami przyjmuje się jako odpowiednią do takiej oceny wartość HBV DNA poniżej 15 IU/ml). W przeważającym odsetku przypadków jest to uznawane za równoważne z ustąpieniem aktywności biochemicznej oraz histopatologiczną poprawą nasilenia procesu chorobowego.

W przebiegu leczenia systematycznie śledzimy wartości HBV DNA w surowicy krwi oraz aktywność ALT (2-4 razy w roku). Kryteriami skutecznej terapii jest wykazanie serokonwersji w układzie HBeAg/anty-HBe, w następnej kolejności eliminacja HBsAg; a najbardziej pożądana jest – serokonwersja do anty-HBs.

W przypadku stosowania AN brakuje jednoznacznych kryteriów zakończenia terapii. U chorych HBe-

Ag-dodatnich powszechnie przyjmuje się, iż zanik HBeAg i pojawienie się anti-HBe utrzymujące się przez kolejnych 12 miesięcy terapii u chorych z prawidłową aktywnością ALT i wiramią nie przekraczającą 2000 IU/ml może upoważniać do zakończenia leczenia. Po jego zaprzestaniu należy systematycznie (2-4 razy w roku) wykonywać badania w kierunku HBV DNA HBeAg/anti-HBe w surowicy krwi ze względu na ryzyko re-serokonwersji. HBsAg oznacza się co 12 miesięcy od pojawienia się anti-HBe.

U pacjentów HBeAg-ujemnych jedynym serologicznie kryterium skutecznej terapii jest zanik HBsAg i/lub serokonwersja w tym układzie. Zdarza się to jednak rzadko. Praktycznie chorzy ci leczeni są lekami doustnymi nieprzerwanie, podobnie jak w przebiegu marskości wątroby. Wymagają oni oznaczania HBV DNA (w celu zmiany terapii w przypadku wykrywalnej wirerii, wartość powyżej 15 IU/mL) oraz HBsAg co 12 miesięcy (w celu ewentualnego zakończenia terapii). W przypadku eliminacji HBsAg można rozważyć kontynuację terapii do momentu pojawienia się anti-HBs.

Leki z grupy AN charakteryzują się wysokim bezpieczeństwem dla pacjenta, co jest związane ze stosunkowo rzadkimi działaniami niepożądanymi. Wśród nich na plan pierwszy wysuwa się upośledzenie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z obniżonym klirens kreatyniny. Do leków o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym należą głównie analogi nukleotydowe (ADV i TDF). W przebiegu takiej terapii, konieczne jest okresowe badanie funkcji nerek (stężenie kreatyniny i fosforanów w surowicy krwi oraz klirens kreatyniny). W pierwszym roku leczenia badania te prowadzimy co 3 miesiące, a później dwa razy w roku.

W przypadku braku skutecznej odpowiedzi wirusologicznej wykonujemy badania lekooporności HBV (tabela nr I).

Tabela I. Warianty HBV a lekooporność (10)

Warianty HBV	Poziom wrażliwości (S – wrażliwy, I – zmniejszona wrażliwość, R – oporny)				
	LMV	LdT	ETV	ADV	TDF
Typ dziki	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

Rodzaje odpowiedzi wirusologicznej w przebiegu terapii (1):

- **skuteczna odpowiedź terapeutyczna** – ustąpienie wirerii HBV i HBsAg w surowicy krwi w przebiegu terapii (całkowita remisja choroby);
- **skuteczna odpowiedź wirusologiczna** – niewykrywanie wirerii HBV w przebiegu terapii;
- **częściowa odpowiedź wirusologiczna** – obniżenie wirerii HBV powyżej 1 log₁₀ IU/ml wartości wyjściowej i utrzymywanie się jej powyżej progu wykrywalności w przebiegu 6-miesięcznego przyjmowania leku. W przypadku leków o wysokiej barierze genetycznej leczenie to można kontynuować;
- **przełom wirusologiczny** – wzrost wirerii HBV o co najmniej 1 log₁₀ IU/ml w przebiegu wcześniejszej skutecznej terapii, spowodowany wyselekcjonowaniem mutantów lekoopornych HBV;
- **pierwotna lekooporność** – brak obniżenia wirerii o co najmniej 1 log₁₀ IU/ml wartości wyjściowej w przebiegu 3-miesięcznego przyjmowania leku, spowodowana zakażeniem lekoopornymi mutantami HBV.

Zarówno pierwotna lekooporność, jak i odpowiedź częściowa, czy przełom wirusologiczny mogą być błędnie diagnozowane w przypadkach nieprzebrzegania reżimu terapeutycznego przez pacjenta. Dotyczy to zwłaszcza chorych leczonych analogami o wysokiej barierze genetycznej.

Postępowanie przy niepowodzeniu terapeutycznym i oporności na AN

U pacjentów leczonych PegIFNα2, jeżeli po upływie 24 tygodni od zakończenia leczenia stwierdza się brak jego skuteczności - należy jak najszybciej wdrożyć terapię z wykorzystaniem AN o dużej sile działania: ETV lub TDF (1).

U pacjentów leczonych jednym AN w przypadku stwierdzenia lekooporności pierwotnej, (najczęściej obserwowanej w przypadku stosowania ADV, 10-20%), należy sprawdzić, czy pacjent przyjmuje lek zgodnie z zaleceniem. Jeżeli wykluczy się nieprzebrzeganie zasad stosowania leku, przeprowadza się badanie w kierunku ewentualnych mutacji. Wyjątkiem są chorzy u których stosowany jest ADV, ponieważ pierwotny brak jego skuteczności w ogromnej większości przypadków wynika ze zbyt niskiej zarejestrowanej dawki leku, a nie istniejących mutacji. W razie udowodnienia oporności na stosowany lek, należy zastąpić go innym AN o dużej sile działania. Dotyczy to wszystkich pacjentów, niezależnie od ich statusu w układzie HBeAg/anti-HBeAg. Rekomenduje się postępowanie według następujących zasad zamiany AN:

- zamiast LMV - TDF;
- zamiast ETV - TDF;
- zamiast TDF lub ADV – ETV (1).

U pacjentów leczonych jednym AN w przypadku stwierdzenia lekooporności wtórnej lub częściowej odpowiedzi wirusologicznej (tak jak poprzednio, dotyczy to wszystkich pacjentów, niezależnie od ich statusu w układzie HBeAg/anty-HBe), należy sprawdzić, czy pacjent przyjmuje lek zgodnie z zaleceniem. Jeżeli lek jest przyjmowany zgodnie z zaleceniem, zastępuje się do tej pory stosowany AN innym AN o dużej sile działania. Rekomenduje się postępowanie wg następujących zasad zamiany AN:

- zamiast LMV - TDF;
- zamiast ETV - TDF;
- zamiast TDF - ETV;
- zamiast ADV - ETV lub TDF (szczególnie jeśli pacjent wcześniej przyjmował LMV), (1);

Można rozważyć dodanie drugiego AN do już stosowanego u pacjentów wykazujących częściową odpowiedź wirusologiczną. Dotyczy to szczególnie osób z wysokimi wartościami HBV DNA przed leczeniem i z potwierdzonym istotnym zmniejszeniu wartości HBV DNA w trakcie leczenia. W celu uniknięcia oporności krzyżowej należy kojarzyć ze sobą wyłącznie analogi i nukleozydowy z nukleotydowym (NP. LMV+ADV, ETV+TDF), (1,11).

U pacjentów leczonych jednym AN ze stwierdzoną lekoopornością pierwotną, lub wtórną lub z częściową odpowiedzią wirusologiczną lub przełomem (niezależnie od układu HBeAg/anty-HBeAg), zawsze należy rozważyć możliwość leczenia PegIFN α 2a (1).

Leczenie marskości wątroby i HCC związanego z zakażeniem HBV

Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby, u których w przeszłości nie rozpoznawano dekompensacji funkcji wątroby (wodobrzusze, encefalopatia, krwawienia z przewodu pokarmowego), spełniający kryteria zaliczenia do kategorii A według Child-Pugh, niezależnie od wartości HBV DNA i aktywności ALT, powinni być leczeni ETV (w dawce 0,5mg) lub TDF. Terapia PegIFN α 2a jest u nich możliwa pod warunkiem jej bardzo uważnego monitorowania w celu wczesnego wykrycia objawów dekompensacji lub cech wskazujących na osiągnięcie kategorii B lub C wg kryteriów Child-Pugh. W takim wypadku terapia PegIFN α 2a powinna zostać jak najszybciej zastąpiona ETV lub TDF (1,12).

Chorzy przed i po przeszczepieniu wątroby, powinni być bezterminowo leczeni ETV (w dawce 1mg) lub TDF. Wymaga to bardzo starannej kontroli biochemicznej w celu wczesnego rozpoznania ewentualnych powikłań metabolicznych.

Pacjenci z niewyrównaną funkcją wątroby, a więc w kategorii B lub C wg Child-Pugh, a także z wywiadem dekompensacji funkcji wątroby, jak również chorzy przed i po przeszczepieniu wątroby, kwalifikują się do bezterminowego leczenia ETV (w dawce 1,0 mg)

lub TDF, niezależnie od wartości HBV DNA i aktywności ALT. W tej grupie chorych nie należy stosować PegIFN α 2a (11,12).

Pacjenci z HCC przy każdej wartości HBV DNA, powinni być leczeni ETV lub TDF. Możliwe jest również leczenie chorych z HCC PegIFN α 2a, co dotyczy zarówno pacjentów bez marskości, jak i z marskością, o ile spełniają kryteria kategorii A wg Child-Pugh (1,12,13).

Leczenie ostrego zakażenia HBV o ciężkim przebiegu

Brak jest jednoznacznych wyników kontrolowanych badań nad efektywnością terapii AN ostrych zapaleń wątroby typu B o ciężkim przebiegu (w tym piorunującym). Leczenie AN można rozważyć wyłącznie u tych chorych z jednoczesną oceną możliwości przeszczepienia wątroby (1).

Decydując się na terapię AN, należy ją rozpoczynać lekami o dużej aktywności przeciwwirusowej i wysokiej barierze genetycznej, czyli ETV lub TDF (1). Jednak zasadniczym elementem postępowania powinno być podjęcie działań zmierzających do przeszczepienia wątroby.

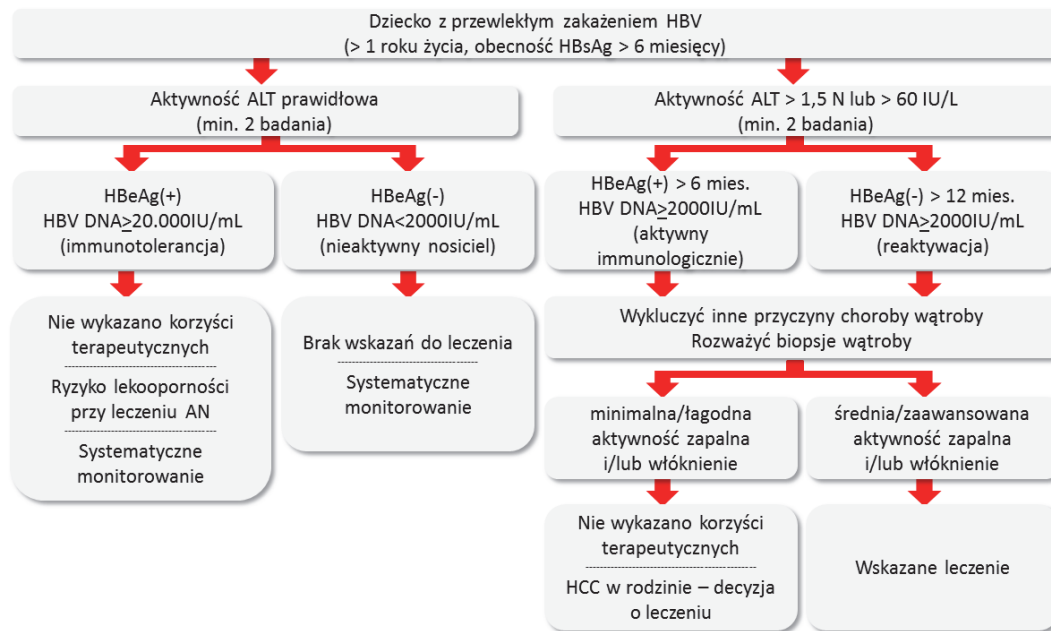
Mogą występować trudności w rozróżnieniu pomiędzy nadoстрыm zapaleniem wątroby typu B, a reaktywacją przewlekłego zapalenia wątroby typu B (WK1). W takich przypadkach rekomendowane jest również jak najszybsze włączenie leczenia AN, które ma jednak niewielki wpływ na zmniejszenie wczesnej śmiertelności (14,15).

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby u dzieci

W związku z wprowadzeniem w Polsce w 1996 roku obowiązkowych szczepień przeciwko zakażeniu HBV u wszystkich noworodków, w najmłodszych grupach wiekowych (do 14 roku życia) rejestruje się zaledwie pojedyncze przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B). Natomiast w grupie nastolatków (15-19 lat) zapadalność w roku 2011 wynosiła 7,77/100.000 i znacznie przekraczała zapadalność ogólną (w 2011 roku 4,11/100.000), (16).

Podstawowe zasady leczenia przewlekłego WZW B u nastolatków (powyżej 14 roku życia) są analogiczne do leczenia dorosłych. PegIFN α 2a i ETV znajdują się aktualnie w trakcie badań klinicznych, natomiast badania własne wskazują na ich wysoką efektywność w tej grupie pacjentów (17,18). W badaniach klinicznych potwierdzono dobrą tolerancję i wysoką efektywność TDF w supresji wirerii HBV i normalizacji aktywności ALT u nastolatków (12-18 lat), (19).

Postępowanie w przewlekłym zakażeniu HBV u dzieci (poniżej 14 roku życia), które zostało przedstawione na rycinie 1 (ryc. 1, poniżej) powinno obejmować:



Ryc.1. Algorytm postępowania z dzieckiem poniżej 14 roku życia zakażonym HBV (20)

- oznaczenie wirerii HBV i qHBsAg celem identyfikacji nosicieli nieaktywnych (1);
- systematyczne monitorowanie co 6 miesięcy aktywności ALT, wirerii HBV, stężenia AFP oraz wykonywanie USG wątroby w celu wczesnego rozpoznania HCC. Podwyższona aktywność ALT, stężenie AFP > 10 ng/ml, stężenie HBV DNA > 2000 IU/mL, obecność zmian histopatologicznych w wątrobie oraz choroby wątroby w rodzinie przesadzają o kwalifikacji do leczenia (20).

Stany wymagające szczególnego rozważenia decyzji o rozpoczęciu leczenia dziecka zakażonego HBV:

- pogorszenie funkcji wątroby,
- marskość wątroby,
- kłębkowe zapalenie nerek etiologii HBV,
- profilaktyka nawrotu zakażenia HBV w wątrobie przeszczepionej,
- biorcy przeszczepów od dawców anti-HBc (+),
- immunosupresja/ chemioterapia,
- koinfekcja HBV/HIV, HBV/HCV, HBV/HDV,
- występowanie HCC w rodzinie.

Przewlekle zakażenie HBV nie jest przeciwwskazaniem do karmienia piersią.

Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego zapalenia wątroby u kobiet planujących ciążę

Kobieta zakażona HBV, decyzję o zajściu w ciążę powinna poprzedzić poradą u lekarza – specjalisty chorób zakaźnych. Rozmowa powinna dotyczyć wskazań lub ich braku do leczenia przeciwwirusowego anti-HBV, jak również przedstawienia bezpieczeństwa leczenia prowadzonego w trakcie przyszłej ciąży.

Badanie HBsAg powinno być przeprowadzone u każdej ciężarnej. Jeżeli wynik jest ujemny, badanie to należy powtórzyć przed porodem, tj. w ostatnim trymestrze ciąży. Decyzja o rozpoczęciu leczenia anti-HBV u kobiety w wieku prokreacyjnym lub w ciąży wymaga uwzględnienia następujących faktów (21):

- U kobiet objętych specjalistyczną opieką lekarską, które planują ciążę w najbliższej przyszłości, lecz u których nie stwierdzono zaawansowanego włóknienia wątroby, najbardziej racjonalne jest odroczenie terapii do czasu urodzenia dziecka.
- U kobiet z zaawansowanym włóknieniem, które planują ciążę w najbliższej przyszłości najważniejsze jest leczenie PegIFN α 2a do czasu potwierdzenia zajścia w ciążę (do obowiązku lekarza należy poinformowanie o konieczności stosowania w czasie leczenia skutecznych metod antykoncepcji). W przypadku przeciwwskazań do leczenia PegIFN α 2a należy rozpocząć leczenie TDF lub LdT (zarejestrowana w Polsce, lecz niedostępna).

Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego zapalenia wątroby u kobiet w ciąży

- PegIFN α 2a a także IFN alfa2a i IFN alfa2b są przeciwwskazane w ciąży.
- AN: LMV, ETV, ADV znajdują się wśród leków umieszczonych na liście FDA jako należące do kategorii C; LdT i TDF – kategorii B.
- Ryzyko stosowania ETV w ciąży nie jest znane.
- Preferowanym lekiem jest TDF z uwagi na lepszy profil oporności i bezpieczeństwo w ciąży. Jeżeli w trakcie leczenia anti-HBV kobieta zajdzie w ciążę, rekomenduje się następujące postępowanie:

- 1) należy wstrzymać leczenie PegIFN α 2a lub innym IFN;
- 2) jeśli pacjentka była leczona AN innym, aniżeli TDF, należy wdrożyć terapię TDF;
- 3) decyzja o ewentualnym kontynuowaniu terapii lub modyfikacji leczenia powinna być uzależniona od stopnia zaawansowania choroby wątroby, tj. przy zaawansowanym włóknieniu (F3, F4) – dalsze leczenie przeciwwirusowe AN. Przy włóknieniu F1, F2 – wskazania do leczenia przeciwwirusowego powinny być ponownie przeanalizowane.

Uwaga: Jeżeli ciężarna zakażona HBV z uwagi na niską wiramię HBV (HBV-DNA < 200 IU/mL) i/lub niezaawansowane włóknienie wątroby pozostaje bez leczenia przeciwwirusowego, względnie jeżeli terapia została przerwana z uwagi na ciążę, to powinna ona pozostawać pod kontrolą hepatologa z uwagi na możliwość zaostrenia procesu chorobowego zwłaszcza po porodzie (1, 22).

Profilaktyka zakażenia HBV dziecka

- Dziecko urodzone przez matkę zakażoną HBV powinno być objęte profilaktyką czynno – bierną (swoista surowica anti-HBsAg i szczepionka przeciwko HBV) poczynając od pierwszej doby życia.
- Jeżeli u matki stwierdza się wysoką wiramię (HBV-DNA >10⁶ IU/mL) to ryzyko odmatczynej transmisji wirusa wzrasta >10% pomimo prawidłowej profilaktyki czynno-biernej. W tej sytuacji należy rozważyć chemioprofilaktykę z zastosowaniem LMV względnie TDF lub LdT w ostatnim tryestrze ciąży. Celem takiego postępowania jest ochrona dziecka przed zakażeniem [23].
- Jeżeli AN podawany jest tylko w celach profilaktycznych, terapię należy zakończyć w okresie trzech miesięcy po porodzie (21).

Profilaktyczna terapia u chorych HBV-dodatnich po przeszczepieniu wątroby

Wszyscy chorzy przed przeszczepieniem wątroby, w ramach badań kwalifikacyjnych powinni być zbadani w kierunku obecności HBsAg, anti-HBs i anti-HBc. Osoby seronegatywne powinny być zaszczepione przeciw zakażeniu HBV w okresie poprzedzającym przeszczepienie, a jego skuteczność powinna być oceniona poprzez pomiar anti-HBs (24,25). W przypadku nieskuteczności podstawowego schematu szczepień, należy rozważyć niestandardowe schematy szczepień. Każdy chory, oczekujący na przeszczepienie wątroby, z jakimkolwiek dowodem serologicznym na kontakt z wirusem HBV (również HBsAg ujemni) powinien mieć oznaczoną wiramię HBV DNA (24,25,26).

Każdy z chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia, z wykrywalnym HBV DNA, niezależnie od

poziomu wirerii HBV, powinien rozpocząć leczenie AN jeszcze przed przeszczepieniem i początkiem terapii immunosupresyjnej. Takie postępowanie należy więc stosować również u chorych HBsAg ujemnych, u których stwierdzana jest obecność HBV DNA lub anti-HBc. U uprzednio nieleczonych chorych z niską wiramię (HBV DNA <2000 IU/mL) można rozważyć leczenie LMV (26). Chorzy z wyższą wiramię powinni być leczeni ETV lub TDF, a w przypadku uprzedniego leczenia AN z uwzględnieniem oceny lekooporności (25,27,28,29).

Chorzy zakażeni HBV, HBsAg-ujemni, anti-HBc-dodatni, z nieoznaczalną wiramię HBV DNA w chwili przeszczepienia, niezależnie od statusu anti-HBs, powinni od dnia przeszczepienia wątroby otrzymywać profilaktykę LMV bez ograniczeń czasowych (26,29).

U osób z utajonym zakażeniem HBV w chwili przeszczepienia, zapobieganie reaktywacji zakażenia HBV powinno obejmować systematyczne podawanie surowicy anti-HBs (HBIG) i kontynuację leczenia AN. Intensywność i drogę podania HBIG należy uzależnić od wyjściowej wirerii HBV, statusu serologicznego i cech lekooporności HBV (26,29,30,31).

W przypadku biorców niezakażonych HBV, niezależnie od statusu anti-HBsAg, którzy otrzymali przeszczep od dawcy anti-HBc dodatniego, konieczne jest zastosowanie HBIG i nieprzerwana profilaktyka z zastosowaniem AN (30,31).

Badania przesiewowe w celu wczesnego wykrywania HCC

Zakażenia HBV i HCV są obecnie uznawane za najważniejsze czynniki ryzyka HCC. Dlatego u zakażonych wirusami B i C zapalenia wątroby konieczne jest wykonywanie badań przesiewowych w formie przeprowadzanych co 6 miesięcy badań USG wątroby. Analiza ostatnich badań wykazała brak dostatecznej czułości i swoistości alfa-fetoproteiny (AFP) w diagnostyce HCC (32,33). Nie zmienia to faktu przydatności oznaczeń AFP przy kwalifikacji do leczenia zabiegowego oraz oceny jego skuteczności. Przy stwierdzeniu zmiany ogniskowej w wątrobie o średnicy mniejszej niż 1 cm wykonuje się USG co 3 miesiące, a w przypadku zwiększenia rozmiarów lub zmiany jej charakteru, należy chorego skierować na czterofazowe badanie TK lub NMR (32,33). Gdy guzek, w powtarzanych badaniach jest stabilny, można powrócić do kontroli przeprowadzanych w odstępach 6- miesięcznych. Jeżeli w przesiewowym badaniu USG stwierdzamy guz \geq 1 cm, wykonujemy wspomniane czterofazowe, dynamiczne badanie TK lub NMR. Wzmoczone unaczynienie guza uwidocznione w fazie tętnicznej z następowym wypłukaniem kontrastu w fazie żylny pozwala na rozpoznanie HCC. W sytuacji, gdy obraz radiologiczny nie spełnia tych kryteriów wykonujemy biopsję zmiany. Ze

względu na znaczne trudności w różnicowaniu guzka dysplastycznego od wczesnej postaci HCC ocenę powinien przeprowadzać doświadczony patolog, zawsze z zastosowaniem markerów molekularnych (glypican 3, shock protein 70, syntetaza glutaminowa).

Profilaktyka reaktywacji zakażenia HBV u osób z planowaną lub rozpoczętą chemioterapią lub innymi lekami immunosupresyjnymi

Wszyscy kandydaci do ww. leczenia powinni mieć oznaczone HBsAg i anty-HBc. Osoby HBsAg-dodatnie muszą mieć oznaczony HBV DNA i w razie wyniku dodatniego, niezależnie od wartości – powinni otrzymywać AN przez cały okres leczenia i 12 miesięcy po jego zakończeniu. Skuteczne jest stosowanie LMV, lecz obecnie zaleca się ADV lub TDF. Osoby HBsAg-ujemne, anty-HBc – dodatnie bez wykrywalnego HBV DNA, niezależnie od obecności lub braku anty-HBs powinny mieć oznaczane HBV DNA i aktywność ALT co 1-3 miesiące. Terapię AN wdraża się po wykryciu HBV DNA. Niektóre grupy eksperckie zalecają stosowanie LMV u wszystkich pacjentów HBsAg-ujemnych, anty-HBc – dodatnich. U osób seronegatywnych w kierunku HBV zaleca się szczepienia anty-HBV (1).

Profilaktyka zakażeń zawodowych HBV

W przypadku pracownika HBsAg-dodatniego wykonującego procedury, w czasie których istnieje ryzyko narażenia pacjenta na kontakt z materiałem zakaźnym powinien mieć on oznaczony status serologiczny w układzie HBeAg/anty-HBe oraz wiramię HBV. Jeżeli stwierdzi się HBeAg dodatni a wartość HBV DNA jest powyżej 10^4 kopii/ml, to osoby takie nie powinny wykonywać procedur obarczonych ryzykiem ekspozycji pacjenta na swą krew. Badanie wirēmii HBV u osób HBeAg-dodatnich powinno być wykonywane co 3 miesiące, a u pracowników HBeAg-ujemnych z wiramię $<10^4$ kopii/ml – przynajmniej raz do roku). Zakażenie HBV nie może być powodem odmowy zatrudnienia, czy też powodem zwolnienia z pracy pracownika medycznego. Pracownik może nie wyrazić zgody na wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV w czasie kwalifikacji do pracy. Odmowa wykonania badań nie może być podstawą do wyciągania konsekwencji służbowych. W przypadku narażenia pacjenta na krew lub inny materiał biologiczny zakażonego pracownika, konieczne jest pilne wdrożenie procedury postępowania po narażeniu na zakażenie HBV.

Profilaktyka przedekspozycyjna. Poza pracownikami służby zdrowia oraz uczniami i studentami szkół/uczelni medycznych szczepieniu przeciw WZW B powinny być również poddane osoby narażone na zakażenie w związku z wykonywaniem obowiązków służbowych: policjanci, strażacy, służba więzienna, żołnierze wyjeżdżający na misje, pracownicy służb komunalnych

i inni. Wskazana jest ocena odpowiedzi poszczepiennej co najmniej 4 tygodnie po podaniu ostatniej dawki. Zgodnie z Kodeksem Pracy pracodawca ma obowiązek zapewnienia pracownikom bezpiecznego miejsca pracy. **Profilaktyka poekspozycyjna.** Rodzaj profilaktyki poekspozycyjnej jest uzależniony od stanu uodpornienia osoby ekspozowanej oraz statusu serologicznego źródła ekspozycji. W ramach kwalifikacji do profilaktyki zakażenia HBV źródła ekspozycji należy wykonać oznaczenie HBsAg (po wcześniejszym uzyskaniu zgody), osobie ekspozowanej: HBsAg oraz jeśli była wcześniej szczepiona – miano anty-HBs. Szczepienie należy rozpocząć jak najszybciej (nie później niż 7 dni od ekspozycji), immunoglobulinę anty-HBs podać – zgodnie z charakterystyką produktu, zazwyczaj nie później niż 72 godziny. W przypadku ekspozycji osoby wrażliwej na zakażenie na materiał biologiczny od osoby z czynnym zakażeniem HBV lub o nieznanym statusie serologicznym, wskazane jest oznaczenie markerów zakażenia HBV (HBsAg, anty-HBc IgM) 6, 12 i 24 tygodnie od ekspozycji (34).

PIŚMIENNICTWO:

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167 – 185.
2. Juszczyk J. *Hepatitis B: patogeneza i terapia*. Poznań: Termedia Wydaw Med 2010 : 37-56
3. Levrero M, Pollicino T, Peterson J et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009; 51: 581 – 592.
4. Zeffix. Charakterystyka Produktu Leczniczego; <http://www.ema.europa.eu>
5. Deterding K, Constantinescu I, Nedelcu FD et al. Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe. *J Med Virol* 2008; 80: 1707-11.
6. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Engl J Med* 2005; 352: 2682-2695.
7. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129.
8. Sonneveld M, Hansen BE, Piratvisuth T, et al. Response guided peginterferon therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels: a pooled analysis of 803 patients. *Hepatology* 2012; 56: Suppl., Abstr. 23.
9. Buster EH, Baak BC, Bakker CM et al. The 2012 revised Dutch national guidelines for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Nether J Med* 2012; 70: 381-385.
10. Zoulim F, Locarnini S: Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009; 137: 1593-1608.

11. Simon K, Diclescu M, Janssen HL, et al. The ENTEBE study: safety and efficacy of entecavir plus tenofovir in adults with chronic hepatitis B and previous nucleo(t)ide treatment failure. *J Hepatol* 2012;56: Abs 542.
12. Liaw YF. Impact of hepatitis B therapy on the long-term outcome of liver disease: *Liv Intern* 2011;31:Supl 1:117-121.
13. Hosaka T, Fumitaka S, Kobayashi M et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection, *Hepatology* 2013; Accepted Article', 10.1002/hep.26180
14. Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:662-669.
15. Zhang XQ, Jiang L, You JP, et al. Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure. *Hepatol Res* 2011; 41:46-53.
16. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny: Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku. Warszawa: PZH 2012.
17. Pawłowska M, Halota W, Smukalska E, et al. HBV DNA suppression during entecavir treatment in previously treated children with chronic hepatitis B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012, 31: 571-574.
18. Pawłowska M, Halota W, Kozielewicz D et al. Virological response to treatment with peginterferon alfa-2a in adolescents with chronic hepatitis B. *Acta Biochimica Polonica* 2012, Paper in Press 2012_267, 59, www.actabp.pl.
19. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012; 56: 2018-2026.
20. Jonas MM, Block JM, Haber BA et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patients selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010, 52: 2192-2205.
21. Bzowej N H: Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rev* 2010; 9: 197-204.
22. Lok ASF, McMahon BJ: Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50:1- 36.
23. Han G, Jiang H, Zhao W et al. Comparison of telbivudine use in the 2nd and 3rd trimester of pregnancy in preventing vertical transmission in highly viremic chronic hepatitis B (CHB) mothers, *J Hepatol* 2012; 56: Suppl 2, Abstr 513.
24. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012; 56:189-97.
25. Masgala A, Nikolopoulos G, Tsiodras S, et al. Antiviral drugs in the prophylaxis of HBV infection. *Curr Med Chem* 2012; 355: 940-946.
26. Loomba R, Rowley AK, Wesley R, et al. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6: 696.
27. Cholongitas E, Vasiliadis T, Antoniadis N et al. Hepatitis B prophylaxis post liver transplantation with newer nucleos(t)ide analogues after hepatitis B immunoglobulin discontinuation. *Transpl Infect Dis* 2012; 14:479-487.
28. Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridis GV. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2011; 17:1176-1190.
29. Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI: A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 2008; 48:1460.
30. Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM et al.: Prevention of de novo hepatitis B with adefovir dipivoxil in recipients of liver grafts from hepatitis B core antibody-positive donors. *Liver Transpl* 2012;18:834-848.
31. Degertekin B, Han SH, Keeffe EB, et al. Impact of virologic breakthrough and HBIG regimen on hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10:1823.
32. Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guideline. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology* 2011,53:1020-1022.
33. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM: OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13; (www.thelancet.com/oncology)
34. Rymer W, Beniowski M, Mularska E. Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV. W: Horban A, Podlasiński R, Cholewińska G i in, red. *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV, Zalecenia PTN AIDS.* Warszawa-Wrocław: Polskie Towarzystwa Naukowe AIDS; 2012: 422-431.

Adres do korespondencji:

Prof. Jacek Juszczyk

e-mail: Juszczyk@post.pl