

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

POLSKA GRUPA EKSPERTÓW HBV
ZALECENIA TERAPEUTYCZNE NA ROK 2008
(LECZENIE PRZECIWWIRUSOWE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO
ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B)

ZASADY OGÓLNE

1. Eradykacja HBV jest prawdopodobnie nieosiągalna z powodu episomalnej postaci HBV DNA, tj. cccDNA
2. Głównym celem leczenia jest, niezależnie od stosowanego leku, uzyskanie trwałej supresji replikacji HBV do poziomu umożliwiającego zahamowanie, spowolnienie oraz regresję zmian zapalnych i włóknienia wątroby oraz ochrona przed karcynogenezą w związku z zakażeniem HBV.
3. Cele pośrednie, to:
 - a) Normalizacja biochemicznych wskaźników zapalenia wątroby.
 - b) U chorych HBsAg(+), HBeAg(+) serokonwersja do anti-HBe i serokonwersja do anti-HBs.
 - c) U chorych HBsAg(+), HBeAg(-) serokonwersja do anti-HBs.
 - d) Ograniczenie szerzenia się zakażeń HBV.
 - e) Zwiększenie i wydłużenie przeżywalności.
 - f) Poprawa jakości życia.
- 4) Obecnie zarejestrowane są leki: interferon alfa2a i alfa2b, pegylowany (PegIFN)-alfa2a oraz analogi nukleoz(t)ydowe (AN) adefowir, entekawir, lamiwudyna i telbivudyna.
- 5) W podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy wziąć pod uwagę następujące kryteria: wielkość wiremii, status w układzie „e”, aktywność ALT, zmiany histopatologiczne, istotne kliniczne objawy pozawątrobowe (jak błoniasto-kłębuszkowe zapalenie nerek, *vasculitis* i inne) oraz przeciwwskazania (głównie interferon) i lekooporność (głównie lamiwudyna).

ZASADY SZCZEGÓLWE

1. W terapii pacjentów dotychczas nie leczonych powinno się stosować PegIFN-alfa2a w monoterapii. Natomiast spośród AN, także w monoterapii: adefowir, entekawir, lamiwudynę lub telbivudynę.

2. Kwalifikacja do leczenia wymaga wartości HBV-DNA równego lub większego od 20,000 IU/mL u pacjentów HBeAg(+) oraz równego lub większego od 2,000 IU/mL u pacjentów HBeAg(-) z aktywnością ALT powyżej górnej granicy normy, bez konieczności wykonania biopsji wątroby.
3. U chorych z wartością HBV DNA powyżej 20 000 IU/mL (HBeAg (+) lub powyżej 2000 IU/mL HBeAg (-) z prawidłową aktywnością ALT - podstawą wdrożenia leczenia jest występowanie znaczących zmian histopatologicznych w wątrobie. Dokładne określenie stopnia zaawansowania zmian histopatologicznych nie jest celowe, zważywszy na znane ograniczenia w interpretacji wyników.
4. U chorych z aktywnością ALT przekraczającą wartości referencyjne (biorąc pod uwagę co najmniej trzy oznaczenia w przedziale trzech miesięcy) i/lub znacznym nasileniem zmian histopatologicznych w wątrobie, przy dodatnim wyniku badania HBV DNA, niezależnie od jego stężenia, należy wdrożyć leczenie przeciwwirusowe.
5. Pacjenci leczeni dotychczas lamiwudyną, w razie stwierdzenia oporności na ten lek, powinni kontynuować leczenie przez dołączenie do lamiwudyny adefowiru, lub zastosować u nich monoterapię entekawirem, telbivudyną lub PegIFN-alfa2a. W razie występowania oznak wskazujących na lekooporność (punkt 6) należy przeprowadzić badanie w tym kierunku.
6. Oporność na AN definiujemy jako 10-krotny wzrost, tj. o 1 log IU/mL, w stosunku do najniższego wyniku HBV-DNA, osiągniętego w trakcie leczenia lub brak odpowiedzi na leczenie (tzw. oporność I rzędu na AN). Należy wówczas stosować zasady przedstawione w punkcie 5 odnoszące się do dotychczasowego leczenia lamiwudyną, a u leczonych innym AN stosowany do tej pory lek zastąpić innym AN lub ponownie przeanalizować możliwość leczenia PegIFN-alfa2a. Zastosowanie nowego AN w miejsce poprzedniego nie wyklucza możliwości pojawienia się mutantów na niego opornych.
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 je prowadzić przez 48 tyg. pod kontrolą dynamiki wirerii HBV z zastosowaniem najbardziej czulej, komercyjnie dostępnej metody oznaczania HBV DNA, do uzyskania trwałej supresji HBV DNA lub wystąpienia oporności. Pierwsze oznaczenie HBV DNA powinno być wykonane po 12 tyg. leczenia, a następnie co 24 tyg.
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. Wystąpienie reaktywacji zakażenia po uprzednim uzyskaniu ujemnego wyniku HBV DNA, przy zastosowaniu takiej samej metody oznaczania, lub nieskuteczności leczenia PegIFN-alfa-2a, jest podstawą do podjęcia *de novo* procedur kwalifikacyjnych, zgodnie z powyżej przedstawionymi zasadami.
10. Niezależnie od wyżej przedstawionych zasad terapii, każdy pacjent HBsAg-dodatni musi mieć co 24 tygodnie wykonane oznaczenie AFP oraz ultrasonograficzne badanie wątroby (wczesne wykrywanie raka wątrobowo-komórkowego).
11. Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby, zaliczeni do kategorii A wg *Child-Pugh*, niezależnie od statusu w układzie „e” i wartości wirerii, powinni być leczeni adefowirem, entekawirem lub PegIFN-alfa2a. Stosowanie telbivudyny (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi) wymaga zachowania szczególnej ostrożności. 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 adefowirem lub entekawirem.

12. U osób, u których planuje się lub już rozpoczęto chemioterapię lub stosowanie innych leków immunosupresyjnych, z wykazaną obecnością HBV DNA (niezależnie od wartości) należy jak najszybciej rozpocząć leczenie AN. Leczenie należy kontynuować 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 najzulszą, komercyjnie dostępną, metodę oznaczania HBV DNA.
13. Żaden z leków przeciwwirusowych z wymienionych w tych zaleceniach, nie posiada kategorii A wg FDA do stosowania w ciąży. W związku z tym ciężarne nie powinny być nimi leczone. W bardzo wyjątkowych sytuacjach można zastosować leki zakwalifikowane przez FDA do kategorii B, a więc gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu; należy kierować się wówczas odpowiednimi informacjami o leku, dostarczonymi przez jego wytwórcę.

Otrzymano: 15.02.2008 r.

Adres do korespondencji:

Prof.dr hab.Jacek Juszczyk
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
UM w Poznaniu
ul.Św.Wincentego 2,61-003 Poznań
Tel. 0 61 879-02-56
e-mail: juszczyk@post.pl