

PRACA SPECJALNA

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku

Recommendations for the treatment of chronic viral hepatitis B in 2018 by Polish Group of Experts for HBV

Robert Flisiak, Waldemar Halota,
Jerzy Jaroszewicz, Jacek Juszczyk,
Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska,
Anna Piekarska, Krzysztof Simon,
Krzysztof Tomasiewicz,
Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Polska Grupa Ekspertów HBV

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. Robert Flisiak, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, e-mail: robert.flisiak@umb.edu.pl

STRESZCZENIE

Celem terapeutycznym w leczeniu osób zakażonych HBV – rzadko osiąganym, ale realistycznym – jest trwała eliminacja HBsAg, którą poprzedza utrata lub istotna supresja replikacji HBV. Prowadzi ona do zahamowania progresji włóknienia wątrobowego, normalizacji biochemicznych wskaźników uszkodzenia wątroby, redukcji ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego, a ponadto wydłuża przeżycie, zapobiega zakażeniu przeszczepionego narządu u chorych po zabiegach przeszczepiania, poprawia jakość życia, hamuje lub nawet cofa pozawątrobowe manifestacje zakażenia HBV oraz ogranicza rozprzestrzenianie się HBV w środowisku. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV na 2018 r. dostarczają informacji na temat kwalifikacji do leczenia, wyboru optymalnej terapii, monitorowania i czasu trwania leczenia, postępowania w przypadku niepowodzeń terapeutycznych, a także leczenia chorych z towarzyszącą zakażeniu HBV marskością i rakiem wątrobowokomórkowym. Zawierają także wytyczne dotyczące leczenia zakażeń HBV u dzieci, kobiet planujących ciążę lub będących już w ciąży. Uwzględniono w nich również profilaktykę przed- i poekspozycyjną, zapobieganie przenoszeniu HBV z matki na dziecko, a ponadto postępowanie po przeszczepieniu wątroby, podczas immunosupresji i w trakcie leczenia zakażeń HCV.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus zapalenia wątroby typu B, leczenie, diagnostyka, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby.

ABSTRACT

The therapeutic goal which is currently unfrequent but realistic in HBV infected patients is sustained HBsAg clearance. It is preceded by the loss or significant suppression of HBV replication and leads to inhibition of the progression of liver fibrosis, normalization of biochemical indicators of liver damage, reduction in the risk of hepatocellular carcinoma, prolongation of survival, prevention of HBV infection in the transplanted organ in post-transplant patients, enhancement of the quality of life, inhibition or reversal of extrahepatic changes associated with HBV infection, and halting of the spread of HBV infections. Recommendations of Polish Group of Experts for HBV for 2018 provide guidelines to assess treatment eligibility, choice of the first-line drug, monitoring and duration of treatment, management of treatment failure as well as therapy of HBV associated cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Moreover it contains advice for treatment of HBV infection in children, females planning pregnancy or pregnant. We also included recommendations for pre- and post-exposure prophylaxis, prevention of HBV transmission from mother to infant, after liver transplantation, on immunosuppressive therapy and during HCV treatment.

KEY WORDS: hepatitis B virus, therapy, diagnostics, chronic hepatitis, liver cirrhosis.

WSTĘP

Przyjmuje się, że 240 milionów ludzi na świecie jest nosicielami antygeny powierzchniowego (HBsAg) wirusa zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) [1]. Zakażenie HBV może przybierać różne postaci – od ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B), poprzez stan nieaktywnego nosicielstwa, w którym zwykle, lecz nie zawsze, stwierdza się obecność HBsAg, aż po przewlekłe WZW typu B, które może prowadzić do marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [2]. Ryzyko wystąpienia marskości wątroby w 5-letnim okresie u nieleczonych chorych z przewlekłym WZW typu B (PWZW typu B) wynosi 8–20%, a dekompensacji u chorych z marskością w kolejnych 5 latach – 20% [1]. Roczna częstość występowania HCC u chorych z marskością wątroby związaną z zakażeniem HBV mieści się w granicach 2–5% [1, 3, 4]. Współzakażenia wirusami zapalenia wątroby typu C (HCV) i D (HDV), a także ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) oraz czynniki hepatotoksyczne (głównie alkohol) mogą wpływać na przebieg zakażenia HBV [1]. U 95% chorych z PWZW typu B w Polsce zakażenie przebiega bez obecności antygeny HBe (HBeAg), co ma znaczenie przy ustalaniu rokowania, kwalifikacji do leczenia i wyborze optymalnej terapii [5]. Pewne znaczenie przy wyborze terapii może mieć również genotyp HBV. Spośród 10 znanych genotypów dominujący w Polsce jest genotyp A stwierdzany u 67% zakażonych, a na drugim miejscu znajduje się genotyp D wykrywany u 20% [5].

HISTORIA NATURALNA ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Typową cechą przewlekłego zakażenia HBV jest jego fazowość związana ze zmiennymi relacjami pomiędzy układem odpornościowym a wirusem [1, 6, 7]. W zarysie wyróżnia się fazy z aktywnym zapaleniem w wątrobie oraz fazy o małej aktywności choroby (*inflammatory vs. non-inflammatory*). Okresy te nie zawsze występują sekwencyjnie. Są to:

a) faza wysokiej replikacji z dodatnim HBeAg (wcześniej faza tolerancji immunologicznej) – w surowicy poza HBsAg jest obecny HBeAg, a HBV-DNA osiąga duże wartości (powyżej 10^6 IU/ml) w przypadku braku wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) lub jej niewielkiego wzrostu, przekraczającego 19 IU/ml u kobiet i 30 IU/ml u mężczyzn. 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 osób dorosłych okres ten, o wysokiej zakaźności, może

trwać krótko. Z wiekiem zwiększa się szansa na przejście do fazy immunoreaktywności;

- b) faza immunoreaktywności z dodatnim HBeAg – jako powody jej wystąpienia podaje się zmiany w ekspresji antygenów HBV oraz nasilenie odpowiedzi immunologicznych przeciwko HBV związanych z reakcją zapalną [8]. Wartości HBV-DNA w surowicy są zmienne, lecz mniejsze w porównaniu z poprzednią fazą. Okresowo podwyższona jest aktywność ALT ponad wartości przedstawione w punkcie a. W tkance wątrobowej zmiany martwiczo-zapalne są mierne lub nasilone, z mniej lub bardziej zaznaczonym włóknieniem (może ono narastać). Faza ta 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 przeciwciała anty-HBe, poziom HBV-DNA jest niski, zwykle poniżej 2000 IU/ml, jednak bywa wyższy lub HBV-DNA jest niewykrywalne. Aktywność ALT nie przekracza poziomu przedstawionego w punkcie a. Zmiany histopatologiczne zależą od częstości występowania i „głębokości” zmian w okresie poprzednim. Występują minimalne zmiany zapalne oraz włóknienie o różnym stopniu nasilenia. Istnieje ryzyko rozwoju marskości i HCC. Samoistny zanik HBs i pojawienie się anty-HBs ocenia się na 1–3% rocznie. Stężenie HBsAg (dalej w tekście: określenie wyniku ilościowego HBsAg – qHBs) osiąga wartości poniżej 1000 IU/ml w zakażeniu genotypem D, lecz zwykle jest większe u osób zakażonych najczęstszym w Polsce genotypem A [9];
- d) HBeAg-ujemne przewlekłe zapalenie wątroby – u ok. 10–30% chorych po serokonwersji HBeAg do anty-HBe utrzymuje się aktywny stan zapalny w wątrobie. Obecne są przeciwciała anty-HBe, a HBV-DNA wykazuje znaczną zmienność wartości – dotyczy aktywności ALT oraz zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie. Okresy zaostrzeń są przeplatane wstawkami remisji, co jest najważniejszą cechą tej fazy zakażenia. U większości chorych w tej fazie wykrywa się mutacje w genie *precore/core promoter* HBV, co wiąże się z niemożliwością syntezy antygeny HBe;
- e) zakażenie utajone (HBsAg-ujemne) – najczęściej przebiega z niewykrywalnym lub okresowo bardzo małym stężeniem HBV-DNA w surowicy i z jego obecnością w wątrobie. W surowicy są przeciwciała anty-HBc z anty-HBs lub bez anty-HBs. Utrata HBsAg wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju marskości wątroby i jej niewydolności, chociaż

ryzyko wystąpienia HCC nadal jest podwyższone w porównaniu z populacją ogólną. Stan immunosupresji może prowadzić do reaktywacji wirusa z powodu jego episomalnej formy DNA – cccDNA (*covalently closed circular DNA*) HBV.

CELE LECZENIA

Ostatecznym celem terapii przeciwwirusowej jest eradykacja HBV. Na obecnym etapie wiedzy i możliwościach terapeutycznych jest ona nieosiągalna z powodu episomalnej postaci cccDNA HBV, która jest strukturą o bardzo dużej oporności na działanie aktualnie dostępnych leków przeciwwirusowych. Przetrvanie tej postaci HBV-DNA odpowiada za nawroty zakażenia [1].

Za wartości transkrypcyjnego aktywnego cccDNA w surowicy odpowiada w większym stopniu stężenie HBsAg (qHBsAg) niż poziom replikacji HBV. Badanie to może więc służyć do nieinwazyjnej oceny zawartości wirusowego DNA w wątrobie. Stopniowe zmniejszanie się stężenia qHBsAg jest dobrym wykładnikiem skuteczności terapii. Pozwala na wstępną ocenę wpływu stosowanego leczenia na cccDNA, co może być istotnym elementem w procesie eradykacji HBV i zmienić w przyszłości ostateczny cel terapii przeciwwirusowej [1, 6].

W związku z brakiem możliwości eradykacji HBV obecnie podstawowym celem terapii jest uzyskanie pełnej supresji replikacji HBV – trwałego zaniku DNA-HBV w surowicy. Potwierdzeniem jest wynik testu PCR o wysokiej czułości (*real time PCR*), a także eliminacja antygenu HBs i wytworzenie przeciwciał anti-HBs. Celem leczenia zarówno chorych HBeAg-dodatnich, jak i HBeAg-ujemnych jest zatem trwałe utrzymywanie się niewykrywalności HBsAg połączone z serokonwersją do anti-HBs [10]. Poprzedzające osiągnięcie tego celu zanik replikacji HBV lub istotne jego zahamowanie powodują u większości chorych:

- hamowanie postępu włóknienia wątroby oraz jego cofanie się, na co wskazuje długoterminowa obserwacja osób leczonych skutecznie entekawirem i tenofowirem;
- normalizację biochemicznych wskaźników uszkodzenia wątroby; w części przypadków mogą one być nadal podwyższone z powodów innych niż zakażenie HBV [np. niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD)];
- zmniejszenie ryzyka rozwoju HCC; wiele prac wskazuje, że replikacja HBV, zwłaszcza na wysokim poziomie, jest jednym z czynników sprzyjających rozwojowi HCC; potwierdzono rzadsze występowanie HCC u osób skutecznie leczonych przeciwwirusowo;
- wydłużenie przeżywalności; trwałe obniżenie wirēmii HBV-DNA u osób z zaawansowaną chorobą lub

marskością spowalnia postęp choroby lub włóknienia, co zwiększa przeżywalność i zmniejsza ryzyko wystąpienia niewydolności wątroby i ewentualnej konieczności przeszczepienia wątroby;

- u osób po przeszczepieniu wątroby zapobieganie rozwojowi zakażenia HBV w przeszczepionym narządzie; udokumentowano skuteczność leków przeciwwirusowych w przetrwaniu przeszczepu;
- poprawę jakości życia; co jest wynikiem poprawy funkcji wątroby wpływającej na stan psychiczny i funkcje poznawcze pacjentów;
- zahamowanie lub cofnięcie się zmian pozawątrobowych związanych z zakażeniem HBV;
- ograniczenie szerzenia się zakażeń HBV; zanik replikacji HBV lub wyraźne jego obniżenie zmniejsza zakaźność osoby HBsAg-dodatniej.

LEKI STOSOWANE W TERAPII ZAKAŻEŃ WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Lekami zarejestrowanymi w Unii Europejskiej, z których większość jest refundowana w Polsce, stosowanymi w terapii zakażeń HBV są:

- interferony (IFN):
 - naturalne,
 - $\alpha 2a$ i $\alpha 2b$ (IFN- $\alpha 2a$ i IFN- $\alpha 2b$),
 - pegylowany $\alpha 2a$ (PEG-IFN- $\alpha 2a$);
- analogi (AN):
 - nukleozydowe: lamiwudyna (LMV), telbivudyna (LdT) i entekawir (ETV),
 - nukleotydowe: adefowir (ADV), dizoproksyl tenofowiru (TDF) oraz alafenamid tenofowiru (TAF).

Ze względu na najwyższą skuteczność, wygodę i sposób podawania (raz w tygodniu) spośród IFN powinien być stosowany PEG-IFN- $\alpha 2a$, natomiast pomimo ich rejestracji nie są zalecane INF naturalne i niepegylowane (IFN- $\alpha 2a$, IFN- $\alpha 2b$). Wśród AN rekomenduje się ETV, TDF i TAF z powodu najsilniejszego działania przeciwwirusowego oraz wysokiej bariery genetycznej, natomiast pozostałe AN nie są wskazane u pacjentów rozpoczynających terapię z uwagi na niską barierę genetyczną lub suboptymalną siłę działania przeciwwirusowego [1, 7, 11].

KWALIFIKACJA DO LECZENIA PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

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

- wartość HBV-DNA większa niż 2000 IU/ml,

2) aktywność ALT przekraczająca górną granicę normy,
3) stwierdzenie zaawansowania choroby wątroby poprzez ocenę histologiczną materiału uzyskanego z wycinka wątroby lub elastografię (*shear wave elastography* lub *transient elastography*) wątroby pozwalającą na pomiar sztywności tkanki wątrobowej wyrażonej w kPa. Należy jednak pamiętać o różnych progach odcięcia w porównaniu z innymi schorzeniami wątroby, w tym z zakażeniem HCV. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania elastograficznego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zaleca się wykonanie biopsji (jeśli nie jest ona przeciwwskazana). Jej wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające.

Pacjenci HBeAg-dodatni będący w fazie wysokiej replikacji, zwłaszcza młodzi (poniżej 30. roku życia), bez klinicznych cech choroby wątroby i rodzinnego wywiadu w kierunku HCC nie wymagają biopsji wątroby i nie powinni być leczeni. U takich osób należy oznaczać aktywność ALT w odstępach 3-miesięcznych oraz okresowo włóknienie za pomocą metod nieinwazyjnych. Dopiero gdy stwierdzi się zwiększenie aktywności ALT lub cechy włóknienia wątroby, powinno się wszcząć leczenie przeciwwirusowe. U osób z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku HCC i/lub marskości wątroby o nieustalonej etiologii należy wykonać ocenę zapalenia i włóknienia wątrobowego. W przypadku stwierdzenia cech typowych dla przewlekłego zapalenia wątroby pacjenta należy niezwłocznie zakwalifikować do leczenia. Chorych z marskością wątroby leczy się niezależnie od poziomu wykrywalnego HBV-DNA.

Przed wyborem leku rozpoczynającego terapię konieczne jest badanie w kierunku współzakażenia HCV i HIV. W trakcie leczenia należy wykonać badanie IgG anty-HDV w każdym przypadku wzrostu lub utrzymywania się podwyższonej aktywności ALT.

WYBÓR LEKU ROZPOCZYNAJĄCEGO TERAPIĘ

Niezależnie od statusu pacjenta w układzie HBeAg lekiem pierwszego rzutu u osób przewlekle zakażonych HBV, dotychczas nieleczonych powinien być jeden z leków o najwyższej udowodnionej skuteczności i najwyższym bezpieczeństwie w danej grupie. Spośród IFN powinien to być PEG-IFN- α 2a, a spośród AN – ETV, TDF lub TAF [1, 7].

Lamiwudyna i ADV nie powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu ze względu na niską barierę genetyczną, niosącą ze sobą ryzyko selekcji szczepów opornych. Zjawisko to zawęży możliwości stosowania terapii ratunkowej z użyciem innych AN, a także ogra-

nicza możliwości terapeutyczne zakażeń HBV. Ponadto zwiększa ryzyko rozprzestrzeniania się szczepów HBV opornych na AN [1, 7].

Jak udowodniono, PEG-IFN- α 2a charakteryzuje się szczególną skutecznością w przewlekłych zakażeniach typu B wywołanych dominującym w Polsce (> 70%) genotypem A [5]. Poza tym leczenie PEG-IFN- α 2a ma zdefiniowany czas trwania [12, 13]. Ze względu na oba powyższe fakty optymalnym postępowaniem wydaje się rozpoczęcie terapii właśnie od tego leku. Dotyczy to wszystkich chorych bez przeciwwskazań do 48-tygodniowej interferonoterapii. W przypadku wykazania bezcelowości leczenia PEG-IFN- α 2a w trakcie jego trwania lub stwierdzenia jego nieskuteczności po planowym zakończeniu należy zastosować ETV, TDF lub TAF. Należy jednak pamiętać, że PEG-IFN- α 2a jest przeciwwskazany w niewyrównanej marskości wątroby, w związku z czym w tej grupie chorych w pierwszej kolejności należy stosować leki z grupy AN.

MONITOROWANIE TERAPII INTERFERONEM

Leczenie PEG-IFN- α 2a należy prowadzić przez 48 tygodni, chyba że w trakcie terapii zostaną spełnione podane poniżej 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 PEG-IFN- α 2a są następujące:

- a) u chorych HBeAg-dodatnich [14]:
 - 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 20 000 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 gdy po 24 tygodniach qHBsAg jest większe niż 20 000 IU/ml;
- b) u chorych HBeAg-ujemnych, niezależnie od genotypu [1, 15]:
 - jeśli po 12 tygodniach brakuje 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 PEG-IFN- α 2a i wdrożyć jak najszybciej leczenie AN o wysokiej aktywności przeciwwirusowej (ETV, TDF lub TAF), nawet gdy pacjent nie spełnia wyjściowych kryteriów kwalifikacji do leczenia.

W związku z tym, że efekty leczenia IFN w postaci eliminacji HBsAg i serokonwersji do anty-HBs zwykle występują wiele lat po zakończeniu terapii, zmniejszenie

wartości HBV-DNA poniżej 2000 IU/ml bezpośrednio po zakończeniu leczenia powinno być uznane za minimalny cel interferonoterapii. Jeżeli po planowym zakończeniu leczenia uzyskano tak zdefiniowaną odpowiedź, pacjent powinien mieć co 6 miesięcy oznaczane aktywności ALT, HBV-DNA i HBsAg. Stwierdzenie wzrostu aktywności ALT i/lub stężenia HBV-DNA jest w takiej sytuacji jednoznaczne z ponownym spełnieniem kryteriów kwalifikujących do leczenia i powinno być podstawą do podjęcia terapii AN o wysokiej aktywności przeciwwirusowej (ETV, TDF lub TAF). Nie ma podstaw naukowych uzasadniających ewentualną ponowną terapię IFN. W przypadku zaniku HBsAg pacjent powinien mieć oznaczany poziom przeciwciał anti-HBs, którego dalsze monitorowanie pozwala ustalić ryzyko ewentualnej serokonwersji powrotnej do HBsAg.

MONITOROWANIE I CZAS LECZENIA ANALOGAMI

Podstawą uznania terapii za skuteczną jest supresja replikacji HBV poniżej progu wykrywalności w surowicy (zgodnie ze współczesnymi standardami przyjmuje się jako odpowiednią do takiej oceny wartość HBV-DNA poniżej 15 IU/ml). Zwykle jest to zbieżne z poprawą biochemiczną i histologiczną w przebiegu choroby.

W trakcie leczenia należy systematycznie śledzić wartości HBV-DNA w surowicy oraz aktywność ALT (2–4 razy w roku). Kryterium skutecznej terapii jest stwierdzenie u chorych HBeAg-dodatnich serokonwersji w układzie HBe, a następnie eliminacji HBsAg z ewentualną serokonwersją do anti-HBs.

W przypadku stosowania AN brakuje jednoznacznych kryteriów zakończenia terapii. U chorych HBeAg-dodatnich powszechnie przyjmuje się, że zanik HBeAg i pojawienie się anti-HBe utrzymujące się przez 12 kolejnych miesięcy terapii przy prawidłowej aktywności ALT i wiremii nieprzekraczającej

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 ze względu na ryzyko reserokonwersji. HBsAg oznacza się co 12 miesięcy od pojawienia się anti-HBe.

U pacjentów HBeAg-ujemnych jedynym serologicznym kryterium skutecznej terapii jest eliminacja HBsAg z następczą serokonwersją do anti-HBs. W związku z tym, że zdarza się to rzadko, praktycznie chorzy są leczeni AN nieprzerwanie. Wymagają oni co 12 miesięcy oznaczania HBV-DNA (w celu rozważenia zmiany terapii w przypadku wykrywalnej wiremii) oraz HBsAg/anti-HBs (w celu ewentualnego zakończenia terapii). W przypadku eliminacji HBsAg należy rozważyć kontynuowanie terapii do momentu pojawienia się anti-HBs.

Leki z grupy AN charakteryzują się wysokim bezpieczeństwem, a spośród działań niepożądanych najpoważniejszym jest upośledzenie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z obniżonym klirensiem kreatyniny. Do leków o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym należą głównie AN nukleotydomowe (ADV i TDF) z wyłączeniem TAF. Podczas terapii w tej grupie chorych konieczne jest okresowe badanie funkcji nerek (stężenie i klirens kreatyniny oraz stężenie fosforanów w surowicy). W pierwszym roku leczenia badania te prowadzi się co 3 miesiące, a później 2 razy w roku. Dawkowanie leków z grupy AN powinno być oparte na klirensie kreatyniny zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych. W przypadku upośledzenia funkcji nerek związanej z ADV lub TDF leczenie należy zmienić na ETV lub TAF [11, 16, 17].

W razie braku skutecznej odpowiedzi wirusologicznej wykonuje się badania lekooporności HBV, interpretując jej wyniki zgodnie z tabelą 1.

W trakcie stosowania AN można obserwować następujące rodzaje odpowiedzi na leczenie:

TABELA 1. Warianty HBV związane z lekoopornością [49, 50]

Warianty HBV	Poziom wrażliwości				
	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

S – wrażliwy, I – zmniejszona wrażliwość, R – oporny.

- **pełna odpowiedź** – niewykrywalne HBV-DNA i serokonwersja do anty-HBs;
- **odpowiedź wirusologiczna** – niewykrywalne HBV-DNA, ale obecny HBsAg;
- **częściowa odpowiedź wirusologiczna** – zmniejszenie stężenia HBV-DNA o ponad $1 \log_{10}$ IU/ml w stosunku do wartości wyjściowej i utrzymanie się jej powyżej progu wykrywalności w przebiegu 6-miesięcznego przyjmowania leku. W przypadku leków o wysokiej barierze genetycznej leczenie to należy kontynuować;
- **przełom wirusologiczny** – wzrost stężenia HBV-DNA o co najmniej $1 \log_{10}$ IU/ml u chorego z wcześniej niewykrywalną wiramią podczas terapii; zwykle jest to spowodowane wyselekcjonowaniem lekoopornych szczepów HBV i w takiej sytuacji odpowiada pojęciu **wtórnej lekooporności**;
- **pierwotna lekooporność** – brak obniżenia wiramii o co najmniej $1 \log_{10}$ IU/ml w stosunku do wartości wyjściowej w trakcie 3-miesięcznego przyjmowania leku; jest to spowodowane zakażeniem szczepami HBV, wśród których przeważają warianty lekooporne. Zarówno pierwotna lekooporność, jak i częściowa odpowiedź wirusologiczna lub przełom wirusologiczny mogą być błędnie diagnozowane w przypadkach nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta.

POSTĘPOWANIE PRZY NIEPOWODZENIU TERAPEUTYCZNYM I OPORNOŚCI NA ANALOGI

Jeżeli u pacjentów leczonych PEG-IFN- $\alpha 2$ po upływie 24 tygodni od zakończenia terapii stwierdza się brak jego skuteczności, należy jak najszybciej wdrożyć terapię AN o dużej sile działania, takimi jak ETV, TDF lub TAF [1, 7].

U pacjentów leczonych AN w przypadku stwierdzenia lekooporności pierwotnej powinno się sprawdzić, czy leki są przyjmowane zgodnie z zaleceniami. Jeśli wykluczy się nieprzestrzeganie zasad stosowania leku, przeprowadza się badanie w kierunku obecności substytucji odpowiedzialnych za oporność. 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/anty-HBeAg. Rekomenduje się postępowanie wg następujących zasad zamiany AN:

- LMV powinno się zastąpić TDF lub TAF,
- ETV należy zastąpić TDF lub TAF,
- ADV, TDF lub TAF powinno się zastąpić ETV.

U pacjentów leczonych jednym AN w przypadku stwierdzenia lekooporności wtórnej lub częściowej odpowiedzi wirusologicznej (podobnie jak poprzednio, dotyczy to wszystkich pacjentów, niezależnie od ich statusu w układzie HBeAg/anty-HBe) należy spraw-

dzić, czy pacjent przyjmuje lek zgodnie z zaleceniem oraz czy nie doszło do nadkażenia lub współzakażenia wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV). Jeżeli lek jest przyjmowany zgodnie z zaleceniem, zastępuje się dotychczas stosowany AN innym AN o dużej sile działania. Rekomenduje się postępowanie wg następujących zasad zamiany AN:

- LMV należy zastąpić TDF lub TAF,
- ETV powinno się zastąpić TDF lub TAF,
- TDF lub TAF należy zastąpić ETV,
- ADV powinno się zastąpić ETV, TDF lub TAF.

Można rozważyć dodanie drugiego AN do już stosowanego u pacjentów wykazujących częściową odpowiedź wirusologiczną. Dotyczy to szczególnie osób z dużymi wartościami HBV-DNA przed leczeniem i z potwierdzonym istotnym zmniejszeniem wartości HBV-DNA w trakcie leczenia. W praktyce zaleca się kojarzenie ETV i TDF [16, 17].

U pacjentów leczonych jednym AN ze stwierdzoną lekoopornością pierwotną lub wtórną, z częściową odpowiedzią wirusologiczną, względnie z przełomem (niezależnie od układu HBeAg/anty-HBeAg) zawsze należy rozważyć możliwość leczenia PEG-IFN- $\alpha 2a$.

Pacjenci przyjmujący leki zgodnie z zaleceniem z wykrywalną, lecz niską wiramią (< 100 IU/ml) w trakcie leczenia AN mogą kontynuować dotychczasową terapię.

Należy pamiętać, że po zaprzestaniu leczenia AN może dojść do zaostrzenia choroby, dlatego konieczne jest monitorowanie przez 6 miesięcy po odstawieniu leku stanu klinicznego, aktywności ALT, a w przypadku jej wzrostu również HBV-DNA.

LECZENIE MARSKOŚCI WĄTROBY I RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO ZWIĄZANEGO Z ZAKAŻENIEM WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Pacjenci z marskością wątroby i wykrywalnym HBV-DNA w surowicy, niezależnie od aktywności ALT, powinni być pilnie leczeni ETV (w dawce 0,5 mg), TDF lub TAF [18]. Chorych przed przeszczepieniem i po przeszczepieniu wątroby należy pilnie i bezterminowo leczyć ETV (w dawce 1 mg) lub TDF. Wymagana jest staranna kontrola biochemiczna w celu wczesnego rozpoznania ewentualnych powikłań metabolicznych.

Pacjenci z niewyrównaną funkcją wątroby (w kategorii B lub C wg Childa-Pugha), z wywiadem dekomensacji funkcji wątroby, jak również chorzy przed przeszczepieniem i po przeszczepieniu wątroby z wykrywalnym HBV-DNA kwalifikują się do pilnego, bezterminowego leczenia ETV (w dawce 1,0 mg) lub TDF, niezależnie od aktywności ALT. W tej grupie chorych nie należy stosować PEG-IFN- $\alpha 2a$. Pacjenci z HCC i wykrywalnym HBV-DNA powinni być leczeni ETV lub TDF [18, 19].

LECZENIE OSTREGO ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B O CIĘŻKIM PRZEBIEGU

Brakuje jednoznacznych wyników kontrolowanych badań nad efektywnością terapii AN ostrego zapalenia wątroby typu B o ciężkim przebiegu (w tym piorunującym). Leczenie AN można rozważyć, gdy możliwe jest przeszczepienie wątroby [20, 21].

Terapię AN należy rozpoczynać lekami o dużej aktywności przeciwwirusowej i wysokiej barierze genetycznej, czyli ETV, TDF lub TAF [1]. Zasadniczym elementem postępowania powinno być podjęcie działań zmierzających do przeszczepienia wątroby.

Mogą występować trudności w rozróżnieniu pomiędzy ostrym lub nadostym zapaleniem wątroby typu B a reaktywacją przewlekłego zapalenia wątroby typu B. W takich przypadkach rekomenduje się również jak najszybsze włączenie leczenia AN, które ma jednak niewielki wpływ na zmniejszenie wczesnej śmiertelności [22, 23].

LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U DZIECI

W związku z wprowadzeniem w Polsce w 1996 r. obowiązkowych szczepień przeciwko zakażeniu HBV u wszystkich noworodków, w grupach wiekowych do 18. roku życia rejestruje się pojedyncze przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B).

Podstawowe zasady leczenia przewlekłego WZW typu B u nastolatków powyżej 14. roku życia są identyczne jak u osób dorosłych. W UE zarejestrowane jest leczenie PEG-IFN- α 2a, który cechuje się wysoką skutecznością u dzieci [24]. Jednak aktualnie w Polsce refundowana

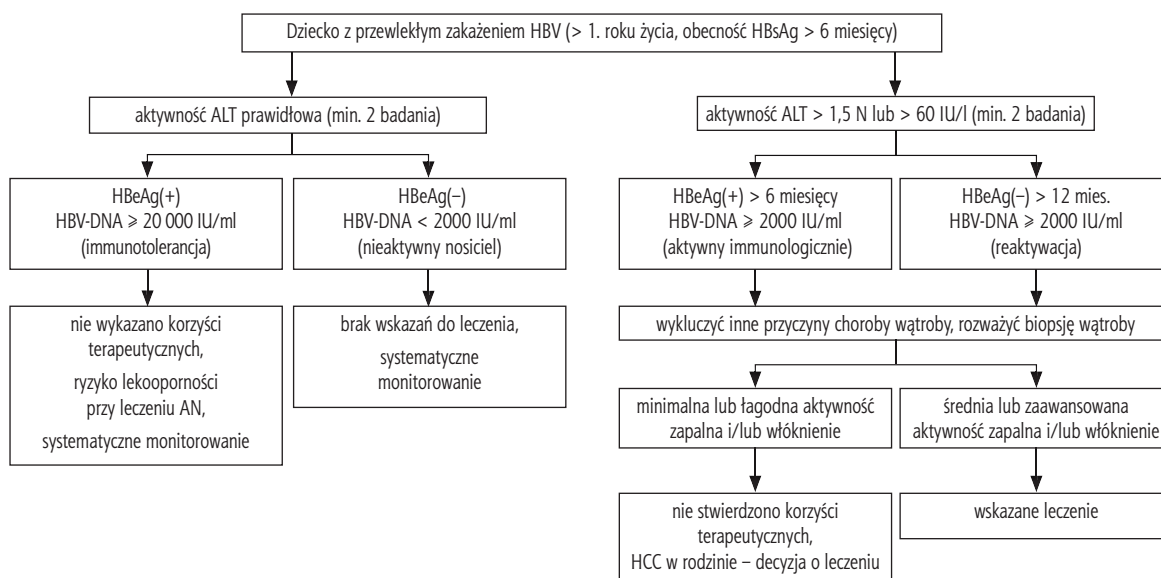
jest wyłącznie terapia interferonem rekombinowanym α 2b. W badaniach klinicznych potwierdzono dobrą tolerancję i wysoką efektywność TDF w supresji wirerii HBV i normalizacji aktywności ALT u nastolatków. Dizoproksyl tenofowiru i TAF zostały zarejestrowane w UE do stosowania u dzieci w wieku 12–18 lat i o masie ciała co najmniej 35 kg. Wysoką skuteczność i bezpieczeństwo u dzieci w wieku 2–18 lat potwierdzono także dla ETV, który jest zarejestrowany w UE u pacjentów w tej grupie wiekowej z wyrównaną chorobą wątroby [25–27].

Sugeruje się stosowanie terapii przeciwwirusowej u dzieci z obecnym antygenem HBe w wieku 2–18 lat w przypadku podwyższonej aktywności ALT oraz wykrywalnej wirerii HBV-DNA. Nie zaleca się leczenia przeciwwirusowego u dzieci z obecnym antygenem HBe w wieku 2–18 lat z utrzymującą się prawidłową aktywnością ALT, niezależnie od stężenia wirerii HBV. Postępowanie w przewlekłym zakażeniu HBV u dzieci (poniżej 14. roku życia), które zostało przedstawione na rycinie 1, powinno obejmować:

- oznaczenie wirerii HBV i qHBsAg w celu identyfikacji nosicieli nieaktywnych,
- 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 przesądzą o kwalifikacji do leczenia [28].

Do stanów wymagających szczególnego rozważenia decyzji o rozpoczęciu leczenia dziecka zakażonego HBV należą:

- pogorszenie funkcji wątroby,
- marskość wątroby,



RYCINA 1. Algorytm dotyczący postępowania z dzieckiem poniżej 14. roku życia zakażonym HBV [51]

- kłębkowe zapalenie nerek o etiologii HBV,
- profilaktyka nawrotu zakażenia HBV w przeszczepionej wątrobie,
- biorcy przeszczepów od dawców anti-HBc-dodatnich,
- immunosupresja lub chemioterapia,
- współwystępowanie HBV i HIV, HBV i HCV, HBV i HDV,
- występowanie HCC w rodzinie.

Przewlekłe zakażenie HBV nie jest przeciwwskazaniem do karmienia piersią.

LECZENIE PRZECIWWIRUSOWE PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U KOBIET PLANUJĄCYCH CIĄŻĘ

Kobieta zakażona HBV powinna decyzję o zaiscieniu w ciąży 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 należy przeprowadzać u każdej kobiety w ciąży. Jeżeli wynik jest ujemny, badanie powinno się powtórzyć przed porodem, tj. w ostatnim trymestrze ciąży. Jeśli natomiast wynik badania HBsAg jest dodatni, należy niezwłocznie zbadać stężenie HBV-DNA [29].

U kobiet zakażonych HBV, które planują ciążę w najbliższej przyszłości, lecz nie mają cech zaawansowanego włóknienia wątroby (F3 lub F4), najbardziej racjonalne jest odroczenie terapii do czasu urodzenia dziecka, natomiast u kobiet z zaawansowanym włóknieniem, które planują ciążę w najbliższej przyszłości, najwłaściwsze jest leczenie PEG-IFN- α 2a w okresie poprzedzającym zajście w ciążę. Obowiązkiem lekarza jest poinformowanie o konieczności stosowania w czasie leczenia skutecznych metod antykoncepcji. W przypadku przeciwwskazań do leczenia PEG-IFN- α 2a powinno się rozpocząć leczenie TDF lub LdT (zarejestrowana w Polsce, lecz niedostępna).

LECZENIE PRZECIWWIRUSOWE PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U KOBIET W CIĄŻY

Interferony są przeciwwskazane do stosowania w ciąży. Lamiwudyna, ETV i ADV znajdują się wśród leków należących do kategorii C na liście FDA, a więc takich, których nie badano u kobiet w ciąży. Telbivudyna i TDF zostały zaliczone do kategorii B, co znaczy, że wprawdzie badań klinicznych u kobiet w ciąży nie przeprowadzono, ale zebrane informacje kazuistyczne lub pochodzące z obserwacji klinicznych nie wykazały szkodliwego działania na płód. Ryzyko stosowania

ETV i TAF w ciąży nie jest znane. W związku z powyższym preferowanym lekiem jest TDF ze względu na lepszy profil oporności i bezpieczeństwo w ciąży. Dotyczy to także kobiet, u których zakażenie HBV wykryto po raz pierwszy w czasie ciąży [30].

Jeżeli w trakcie leczenia anti-HBV kobieta zajdzie w ciążę, rekomenduje się następujące postępowanie:

- 1) należy wstrzymać leczenie PEG-IFN- α 2a lub innym IFN, jeżeli było stosowane,
- 2) jeśli pacjentka była leczona AN innym niż TDF, powinno się zastąpić je TDF,
- 3) decyzja o ewentualnym kontynuowaniu terapii lub jej modyfikacji zależy od stopnia zaawansowania choroby wątroby; przy włóknieniu na poziomie F3 lub F4 należy kontynuować terapię przeciwwirusową AN, a przy włóknieniu F0–F2 wskazania do leczenia przeciwwirusowego powinny być ponownie przeanalizowane.

Jeżeli kobieta w ciąży ze względu na niską wiramię HBV (HBV-DNA < 2000 IU/ml) i/lub niezaawansowane włóknienie wątroby nie ma włączonego leczenia przeciwwirusowego albo jeśli terapia została przerwana z powodu ciąży, to powinna ona pozostawać pod kontrolą hepatologa z uwagi na możliwość zaostrzenia procesu chorobowego.

PROFILAKTYKA ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U DZIECKA

Ryzyko transmisji wertykalnej zakażenia HBV wynosi 5–15%. Do większości zakażeń wertykalnych dochodzi w okresie okołoporodowym. Głównym czynnikiem ryzyka transmisji jest wielkość replikacji HBV. U każdej kobiety zakażonej HBV należy na przełomie drugiego i trzeciego trymestru ciąży oznaczyć stężenie HBV-DNA. W przypadku wysokiej wirēmii (> 200 000 IU/ml) zaleca się:

- podawanie AN w trzecim trymestrze ciąży – lekiem preferowanym jest TDF (klasa B wg FDA),
- rozważenie rozwiązania ciąży poprzez elektywne cięcie cesarskie.

Niezależnie od stężenia HBV-DNA u kobiety w ciąży, każdy noworodek matki zakażonej HBV powinien w pierwszych 12 godzinach życia otrzymać immunoglobulinę anti-HBV oraz pierwszą dawkę szczepionki anti-HBV, a kolejne zgodnie ze schematem 0–1.–6. miesiąc. Dla noworodków urodzonych z masą ciała poniżej 2000 g rekomenduje się 4 dawki szczepionki w schemacie 0–1.–2.–12. miesiąc. W tej grupie dzieci wskazana jest kontrola skuteczności szczepień – u każdego dziecka matki zakażonej HBV należy w 9. miesiącu życia oznaczyć obecność HBsAg, anti-HBs oraz anti-HBc w klasie IgG. U niezakażonych niemowląt nieodpowiadających na szczepienie rekomenduje się dodatkową serię szczepień w schemacie 0–1.–6. mie-

siąc i ponowne oznaczenie anty-HBs w ciągu 1–2 miesięcy po ostatniej dawce szczepionki [31–34].

PROFILAKTYCZNA TERAPIA U OSÓB ZAKAŻONYCH WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B PO PRZESZCZEPIENIU WĄTROBY

Wszyscy chorzy przed przeszczepieniem wątroby w ramach kwalifikacji powinni być zbadani w kierunku obecności HBsAg, anty-HBs i anty-HBc. Osoby seronegatywne należy zaszczepić przeciwko HBV w okresie poprzedzającym przeszczepienie wątroby, a skuteczność szczepienia ocenić poprzez pomiar anty-HBs po drugiej lub trzeciej dawce szczepionki w zależności od pilności przeszczepienia i dostępności narządu [35, 36]. W przypadku nieskuteczności podstawowego schematu szczepień powinno się rozważyć niestandardowe schematy szczepień. U każdego chorego oczekującego na przeszczepienie wątroby z jakimkolwiek dowodem serologicznym na kontakt z wirusem HBV (również pacjenci HBsAg-ujemni) należy oznaczyć wiramię [35–37].

Każdy chory zakwalifikowany do przeszczepienia z wykrywalnym HBV-DNA, niezależnie od poziomu wirēmii HBV, powinien rozpocząć leczenie AN jeszcze przed przeszczepieniem i wdrożeniem terapii immunosupresyjnej. Takie postępowanie należy stosować również u chorych HBsAg-ujemnych, u których stwierdza się obecność HBV-DNA.

U osób z utajonym zakażeniem HBV (u których stwierdza się obecność przeciwciał anty-HBc-total, przy jednoczesnej niewykrywalności HBsAg i HBV-DNA) zapobieganie reaktywacji zakażenia HBV powinno obejmować podawanie surowicy anty-HBs (HBIG) w okresie okołoprzeszczepowym i stosowanie AN przez cały okres immunosupresji. Jeżeli dawca był anty-HBc-dodatni, AN należy stosować do końca życia, a jeśli był ujemny – to przez rok po przeszczepieniu. W przypadku biorców niezakażonych HBV, niezależnie od statusu anty-HBs, którzy otrzymali przeszczep od dawcy anty-HBc-dodatniego, konieczne jest zastosowanie immunoglobuliny przeciwko HBV (HBIG) w okresie okołoprzeszczepowym i nieprzerwana profilaktyka z zastosowaniem AN. Spośród AN optymalnym wyborem są ETV lub TDF [38–40].

BADANIA PRZESIEWOWE W CELU WCZESNEGO WYKRYWANIA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO

Zakażenia HBV i HCV są obecnie uznawane za najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia HCC, zwłaszcza u chorych z marskością wątroby, którzy są zagrożeni rozwojem HCC nawet po eliminacji zakażenia.

U chorych z marskością wątroby ryzyko rozwoju HCC zmniejsza się po upływie 4 lat od uzyskania stabilnej supresji wirēmii [41]. Dlatego u osób zakażonych wirusami zapalenia wątroby typu B lub C należy koniecznie wykonać badania przesiewowe [badania ultrasonograficzne (USG) wątroby co 6 miesięcy], zwłaszcza u chorych z marskością wątroby. W przypadku stwierdzenia zmiany ogniskowej w wątrobie o średnicy mniejszej niż 1 cm wykonuje się badanie USG co 3 miesiące, a w przypadku zwiększenia rozmiarów lub zmiany jej charakteru chorego powinno się skierować na czterofazowe badanie metodą tomografii komputerowej (TK) lub rezonans magnetyczny (NMR) [4, 42, 43]. Jeżeli zmiana ogniskowa w powtarzanych badaniach jest stabilna po roku obserwacji, można powrócić do kontroli przeprowadzanej w odstępach 6-miesięcznych. Jeśli w przesiewowym badaniu USG stwierdza się guz ≥ 1 cm, przeprowadza się czterofazowe, dynamiczne badanie TK lub NMR. Wzmoczone unaczynienie guza uwidocznione w fazie tętnicznej z następczym wypłukaniem kontrastu w fazie żyłnej świadczy o rozpoznaniu HCC. Gdy obraz radiologiczny nie spełnia tych kryteriów, zwłaszcza przy zmianach o średnicy 1–2 cm, wykonuje się biopsję zmiany. Ze względu na znaczne trudności w różnicowaniu guzka dysplastycznego od wczesnej postaci HCC ocenę powinien przeprowadzać doświadczony patolog.

PROFILAKTYKA REAKTYWACJI ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U OSÓB Z PLANOWANĄ LUB ROZPOCZĘTĄ TERAPIĄ IMMUNOSUPRESYJNĄ, W TYM BIOLOGICZNĄ, LUB CHEMIOTERAPIĄ PRZECIWNOWOTWOROWĄ

Reaktywacja HBV jest definiowana jako nagły, przynajmniej 100-krotny wzrost stężenia HBV-DNA u osób z wcześniej wykrywalnym HBV-DNA lub ponowna wykrywalność HBV-DNA u osób, które nie miały wykrywalnej wirēmii przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej, biologicznej lub chemioterapii przeciwnowotworowej [44].

Lekami, które stwarzają najwyższe ryzyko reaktywacji HBV (> 10%), są: rytuksymab, ofatumumab, ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab, doksorubicyna, epirubicyna, prednizon (powyżej 10 mg dziennie przez ponad 4 tygodnie), infliksymab, adalimumab, certolizumab, golimumab. Średnie ryzyko reaktywacji (1–10%) powodują: etanercept, abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, wedolizumab, imatinib, nilotinib, bortezomib, romidepsin, glikokortykosteroidy (prednizon do 10 mg dziennie przez 4 tygodnie), doksorubicyna, epirubicyna, cyklosporyna, takrolimus. Niskie ryzyko reakty-

wacji (< 1%) wiąże się ze stosowaniem: metotreksatu, azatiopryny, 6-merkaptopuryny, małych dawek glikokortykosteroidów [44].

U kandydatów do tego rodzaju terapii należy oznaczyć HBsAg i anty-HBc-total przed jej rozpoczęciem. Osoby HBsAg-dodatnie muszą mieć oznaczony HBV-DNA i w razie wyniku dodatniego powinny otrzymywać AN przez cały okres leczenia i przynajmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu, a w przypadku leków o wysokim ryzyku reaktywacji czas ten należy wydłużyć do 12 miesięcy [44, 45]. Chorzy HBsAg-dodatni bez wykrywalnego HBV-DNA oraz HBsAg-ujemni ze stwierdzoną obecnością anty-HBc-total, u których planowana jest terapia o wysokim lub średnim ryzyku reaktywacji, powinni również rozpocząć stosowanie AN przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej. W trakcie terapii należy oznaczać HBV-DNA i aktywność ALT co 3 miesiące, niezależnie od tego, czy AN jest jednocześnie stosowany. U chorych nieotrzymujących AN (leczeni preparatami o niskim ryzyku reaktywacji) w razie wykrycia obecności HBV-DNA powinno się jak najszybciej wdrożyć leczenie AN. W przypadku spodziewanego dłuższego czasu oczekiwania na wynik badania HBV-DNA należy rozważyć włączenie AN wkrótce po stwierdzeniu wzrostu aktywności ALT. Optymalnymi AN w stanach zagrażających reaktywacją HBV są ETV lub TDF. U osób anty-HBs-ujemnych, u których planowane są powyższe terapie, należy rozważyć przeprowadzenie szczepienia przeciwko HBV [45].

PROFILAKTYKA REAKTYWACJI ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B W TRAKCIE TERAPII ZAKAŻEN WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Jak wynika z publikacji kazuistycznych, leki bezpośrednio działające przeciwwirusowo (*directly acting antivirals* – DAA) u osób współzakażonych HCV i HBV mogą wywoływać zagrażającą życiu reaktywację zakażenia HBV. Pierwsze przypadki stwierdzono głównie w Azji i wiązały się one przeważnie z niedostatecznym monitorowaniem zakażenia HBV [46–51].

Uzasadnia to konieczność wykonania badania HBsAg, a w przypadku chorych z zaburzeniami odporności (immunosupresja, terapia biologiczna, zakażenie HIV itd.) dodatkowo badania obecności anty-HBc-total u każdego pacjenta kwalifikowanego do terapii DAA. W świetle aktualnych danych osoby immunokompetentne z obecnymi przeciwciałami anty-HBc-total, ale bez stwierdzanego HBsAg nie wymagają specjalnego monitorowania przed terapią zakażenia HCV i w jej trakcie. U wszystkich chorych z obecnością HBsAg, a także u osób z zaburzeniami odporności, u których stwierdza się izolowaną obec-

ność anty-HBc-total, przed rozpoczęciem terapii HCV konieczne jest oznaczenie HBV-DNA, a w trakcie leczenia monitorowanie aktywności ALT w odstępach 2–4-tygodniowych wg następujących zasad:

- jeżeli przed leczeniem zakażenia HCV nie jest wykrywane HBV-DNA, a aktywność ALT jest prawidłowa, to w przypadku wzrostu aktywności ALT w trakcie terapii DAA powyżej górnej granicy normy należy natychmiast zlecić badanie HBV-DNA i nie czekając na jego wynik, włączyć równoległe do terapii DAA leczenie AN nukleozydowym lub nukleotydydowym;
- jeśli przed terapią zakażenia HCV nie jest wykrywane HBV-DNA, a aktywność ALT przekracza górną granicę normy i nie obniża się w 4 pierwszych tygodniach stosowania DAA, należy powtórnie wykonać badanie HBV-DNA i powtarzać je do końca terapii. W przypadku pojawienia się wirerii HBV powinno się włączyć równoległe do terapii DAA leczenie AN nukleozydowym lub nukleotydydowym;
- jeżeli przed leczeniem zakażenia HCV wykrywa się HBV-DNA, to miesiąc przed włączeniem terapii DAA należy rozpocząć podawanie AN nukleozydowego lub nukleotydydowego;
- jeśli pacjent przed włączeniem DAA był leczony z powodu zakażenia HBV, leczenie powinno być kontynuowane równoległe z terapią DAA.

PROFILAKTYKA PRZEDEKSPOZYCYJNA

Poza pracownikami ochrony zdrowia oraz uczniami i studentami szkół lub uczelni medycznych szczepieniu przeciwko WZW typu B powinny być poddane również osoby narażone na zakażenie w związku z wykonywaniem obowiązków służbowych (m.in. policjanci, strażacy, służba więzienna, żołnierze wyjeżdżający na misje, pracownicy służb komunalnych). 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 zależy od stanu uodpornienia osoby ekspozowanej oraz statusu serologicznego źródła ekspozycji. W ramach kwalifikacji do profilaktyki zakażenia HBV u osoby będącej potencjalnym źródłem ekspozycji należy wykonać oznaczenie HBsAg (po wcześniejszym uzyskaniu zgody). U osoby ekspozowanej oznacza się HBsAg, a jeśli była wcześniej szczepiona, również miano anty-HBs. Szczepienie powinno się rozpocząć jak najszybciej (nie później niż 7 dni od ekspozycji), a immunoglobulinę anty-HBs

podać zgodnie z charakterystyką produktu, zazwyczaj nie później niż 72 godziny od ekspozycji. U osób nieszczepionych należy przeprowadzić cykl szczepień oraz podać jedną dawkę HBIG, a u osób szczepionych z poziomem anty-HBs < 10 mIU/ml – podać jedną dawkę szczepionki i jedną dawkę HBIG. 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.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-98.
- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47-58.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S35-50.
- EASL-EORT clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
- Świdarska M, Pawłowska M, Mazur W, et al. Distribution of HBV genotypes in Poland. *Clin Exp Hepatol* 2015; 1: 1-4.
- Juszczak J. Hepatitis B. Patogeneza i terapia. Termedia, Poznań 2010; 37-56.
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 261-83.
- Bertoletti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol* 2015; 12: 258-63.
- Jaroszewicz J, Pawłowska M, Tomasiewicz K, et al. Genotype A HBV-persistent infection is associated with high serum HBsAg concentration in treatment naïve patients. *Hepatology* 2014; 60 Suppl. 1: 1692.
- Leverro M, Pollicino T, Peterson J et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009; 51: 581-92.
- Liu Y, Miller MD, Kitrinis KM. Tenofovir alafenamide demonstrates broad cross-genotype activity against wild-type HBV clinical isolates and maintains susceptibility to drug-resistant HBV isolates in vitro. *Antiviral Res* 2017; 139: 25-31.
- 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: 2682-95.
- 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: 123-9.
- Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013; 58: 872-80.
- Buster EHCJ, 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: 381-5.
- Buti M, Tsai N, Petersen J, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1457-64.
- Zoulim F, Białkowska-Warzecha J, Diculescu MM, et al. Entecavir plus tenofovir combination therapy for chronic hepatitis B in patients with previous nucleos(t)ide treatment failure. *Hepatol Int* 2016; 10: 779-88.
- Liaw YF. Impact of hepatitis B therapy on the long-term outcome of liver disease. *Liv Intern* 2011; 31 Suppl. 1: 117-21.
- Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58: 98-107.
- Wiegand J, Wedemeyer H, Franke A, et al. German Hep-Net Acute Hepatitis B (GAHB) Study Group. Treatment of severe, nonfulminant acute hepatitis B with lamivudine vs placebo: a prospective randomized double-blinded multicentre trial. *J Viral Hepat* 2014; 21: 744-50.
- Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int* 2012; 32: 544-53.
- Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 662-9.
- 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.
- Pawłowska M, Halota W, Kozieliwicz D, et al. Virological response to treatment with peginterferon alfa-2a in adolescents with chronic hepatitis B. *Acta Biochim Pol* 2012; 59: 587-91.
- 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: 571-4.
- 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: 2018-26.
- Jonas MM, Chang MH, Sokal E, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 377-87.
- Jonas MM, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63: 307-18.
- Bzowej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rev* 2010; 9: 197-204.
- Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. China study group for the mother-to-child transmission of hepatitis B, tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* 2016; 374: 2324-34.
- Pawłowska M, Pniewska A, Pilarczyk M, et al. Prophylaxis of vertical HBV infection. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1361-8.
- Brown RS, Mc Mahon BJ, Lok ASF, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63: 319-33.
- Sellier PO, Maylin S, Bercot B, et al. Prospective interventional study of tenofovir in pregnancy to prevent vertical transmission of hepatitis B in highly viremic women. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 259-63.
- Ko SC, Schillie S, Walker T, et al. Hepatitis B vaccine response among infants born to hepatitis B surface antigen-positive women. *Vaccine* 2014; 32: 2127-33.
- Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012; 56: 189-97.

36. Masgala A, Nikolopoulos G, Tsiodras S, et al. Antiviral drugs in the prophylaxis of HBV infection. *Curr Med Chem* 2012; 355: 940-6.
37. 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: 696-700.
38. Jimenez-Perez M, González-Grande R, Mostazo Torres J, et al. Management of hepatitis B virus infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12083-90.
39. Roche B, Roque-Afonso AM, Nevens F, et al. Rational basis for optimizing short and long-term hepatitis B virus prophylaxis post liver transplantation: role of hepatitis B immune globulin. *Transplantation* 2015; 99: 1321-34.
40. Colombo M, Iavarone M. Role of antiviral treatment for HCC prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 771-81.
41. Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015; 121: 3631-8.
42. Bruix J, Sherman M. AASLD practice guidelines. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
43. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: e11-22.
44. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies and future directions. *Gastroenterology* 2017; 152: 1297-309.
45. Tavakolpour S, Alavian SM, Sali S. Hepatitis B reactivation during immunosuppressive therapy or cancer chemotherapy, management, and prevention: a comprehensive review-screened. *Hepat Mon* 2016; 16: e35810.
46. Yeh ML, Huang CF, Hsieh MH, et al. Reactivation of hepatitis B in patients of chronic hepatitis C with hepatitis B virus infection treated with direct acting antivirals. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 1754-62.
47. Ende AR, Kim NH, Yeh MM, et al. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9: 164.
48. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug administration adverse event reporting system. *Ann Intern Med* 2017; 166: 792-8.
49. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009; 137: 1593-608.
50. Lapiński TW, Pogorzelska J, Flisiak R. HBV mutations and their clinical significance. *Adv Med Sci* 2012; 57: 18-22.
51. 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: 2192-205.