

Rekomendacje PGE HBV 2017 a obowiązujący program lekowy



Robert Flisiak

**Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

Forum Wirusologiczne, Łódź 20-21 kwietnia 2018

LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B (ICD-10 B 18.1)

ŚWIADCZENIOBIORCY

1. Kryteria kwalifikacji

1.1. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 lat, chorzy na przewlekle wirusowe zapalenie wątroby typu B, charakteryzujący się obecnością HBV DNA w surowicy oraz antygenu HBs przez czas dłuższy niż 6 miesięcy oraz spełniający dwa spośród trzech poniższych kryteriów:

1) poziom wirerii HBV DNA powyżej 2000 IU/mL dla osób HBe (-) i powyżej 20 000 IU/mL dla osób HBe (+);
2) aktywność AIAT przekraczająca górną granicę normy w co najmniej trzech oznaczeniach wykonanych w okresie nie krótszym niż trzy miesiące i nie dłuższym niż 12 miesięcy;
3) zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzające rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby.
W uzasadnionych przypadkach (marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizm, żylaki przełyku, naczyniakowatość, hemofilia i inne skazy krwotoczne) po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego, w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględnić badanie elastograficzne.

1.2. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy z marskością wątroby oraz z wykrywalnym HBV DNA niezależnie od poziomu transaminaz (świadczeniobiorcy z niewyrównaną marskością wątroby są leczeni w trybie pilnym, z zastrzeżeniem ust. 4 pkt 1).

- 1) Wartość HBV DNA większa od 2000 IU/ml.
- 2) Aktywność ALT przekraczająca górną granicę normy.
- 3) Stwierdzenie zaawansowania choroby wątroby poprzez ocenę histologiczną materiału uzyskanego z biopsji wątroby lub elastografię (*shear wave elastography* lub *transient elastography*) wątroby pozwalającą na pomiar sztywności tkanki wątrobowej wyrażony w kPa. Należy jednak pamiętać o różnych progach odcięcia w porównaniu z innymi schorzeniami wątroby, w tym z wywołanym 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 zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana). Jej wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające.

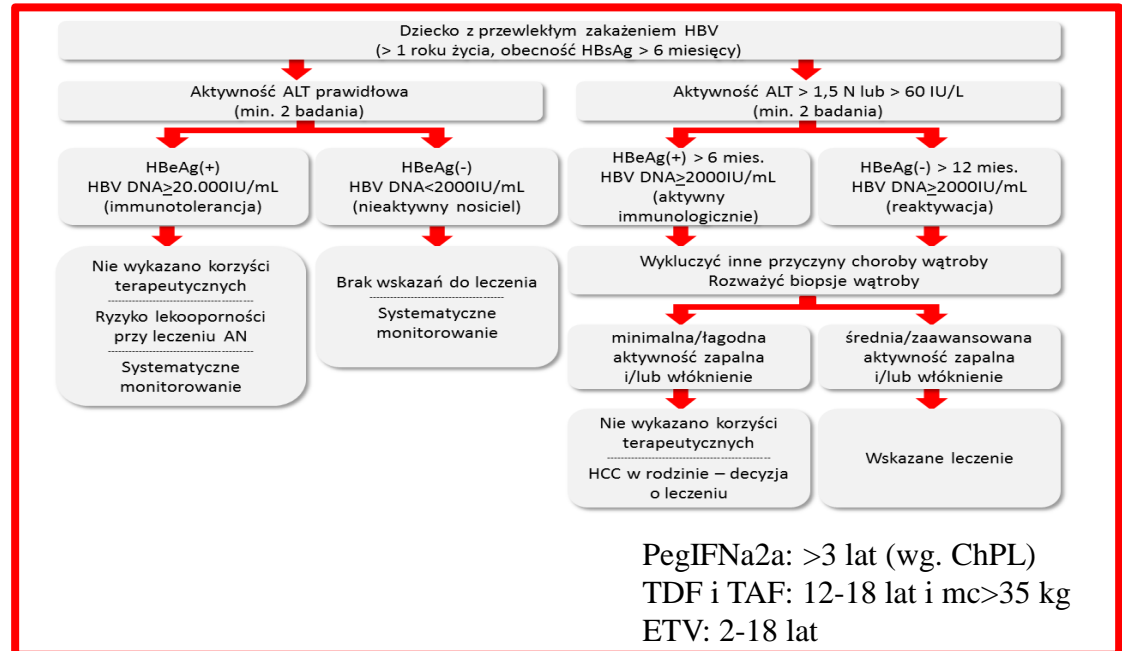
1.3. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy oczekujący na przeszczep narządowy niezależnie od poziomu wirēmii HBV DNA i stwierdzonego poziomu aktywności ATAT

2. U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 18 lat stosuje się wyłącznie interferon rekombinowany alfa-2b.

3. Lekiem pierwszego rzutu w terapii pacjentów z przewlektym wirusowym zapaleniem wątroby typu B dotychczas nieleczonych są interferony stosowane w monoterapii, o ile nie ma przeciwwskazań do ich podania. Preferowanym interferonem ze względu na wyniki leczenia jest interferon pegylovany alfa-2a, a pozostałe interferony bierze się pod uwagę tylko w szczególnych sytuacjach, podanych w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.

4. Choroby lub stany wykluczające stosowanie interferonów

- 1) niewyrównana marskość wątroby;
- 2) ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa;
- 3) niewyrównana cukrzyca insulinozależna;
- 4) choroby o podłożu autoimmunologicznym, z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1);
- 5) niewyrównana nadczynność tarczycy;
- 6) retinopatia (po konsultacji okulisty);
- 7) padaczka (po konsultacji neurologicznej);
- 8) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;
- 9) ciąża lub karmienie piersią;
- 10) czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej);
- 11) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej);



... lekiem pierwszego rzutu u przewlekle zakażonych HBV, dotychczas nieleczonych, powinien być jeden z leków o najwyższej udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie w danej grupie. Spośród IFN powinien to być PegIFNa2a, a z AN - ETV, TDF lub TAF.

12) inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.

5. Kryteria wyłączenia z leczenia interferonem

- 1) brak odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia definiowanej jako zmniejszenie poziomu wirerii HBV DNA o co najmniej 1 log₁₀;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości lub nietolerancji na substancję czynną lub pomocniczą;
- 3) choroby lub stany wymienione w ust. 4 ujawnione w trakcie leczenia interferonem.

6.1. W przypadkach niemożności zastosowania interferonów lub ich nieskuteczności należy rozważyć stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydowych.

6.2. U pacjentów HBeAg (-) leczenie należy rozpocząć od entekawiru albo tenofowiru albo lamiwudyny, a u osób HBeAg (+) leczenie należy rozpocząć od adefowiru albo entekawiru albo tenofowiru.

6.3. Po pierwszych 12 tygodniach leczenia analogami nukleozydowymi lub nukleotydowymi należy ocenić ich skuteczność. Dla kontynuacji leczenia określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym konieczne jest obniżenie początkowych wartości wirerii HBV DNA co najmniej o 1 log₁₀.

6.4. W uzasadnionych przypadkach leczenie określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym może być kontynuowane do 24 tygodnia, do ponownej oceny skuteczności zgodnie z ust. 6.5.

W innych przypadkach należy zmienić lek po uzyskaniu wyniku lekooporności i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia.

6.5. Po 24 tygodniach terapii należy ponownie ocenić jej skuteczność poprzez ilościowe oznaczenie poziomu wirerii

Kryteria zaprzestania (bezcelowości, z ang. *futility*) leczenia PegIFNa2a 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 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 log₁₀, lub wówczas gdy po 24 tygodniach qHBsAg jest większe niż 20 tys. IU/mL.

b) U chorych HBeAg-ujemnych, niezależnie od genotypu [1, 15]:

- jeżeli po 12 tygodniach brak jest jakiegokolwiek zmniejszenia stężenia qHBsAg; lub
- jeżeli po 12 tygodniach nie doszło do zmniejszenia wartości HBV DNA o przynajmniej 2log₁₀.

W powyższej sytuacji należy przerwać terapię PegIFNa2a i wdrożyć jak najszybciej leczenie AN o wysokiej aktywności przeciwwirusowej (ETV, TDF lub TAF) nawet wówczas gdy pacjent nie spełnia wyjściowych kryteriów kwalifikacji do leczenia

pierwotna lekooporność – brak obniżenia wirerii o co najmniej 1 log₁₀ IU/ml w stosunku do wartości wyjściowej w trakcie 3-miesięcznego przyjmowania leku; jest to spowodowane zakażeniem szczepami HBV wśród których dominują warianty lekooporne. (...) 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. (...) Pacjenci przyjmujący leki zgodnie z zaleceniem z wykrywalną, lecz niską wirerią (<100 IU/ml) w trakcie leczenia AN - mogą kontynuować dotychczasową terapię.

HBV DNA. W wypadku niewykrywalnego HBV DNA leczenie należy kontynuować do osiągnięcia punktu końcowego leczenia. W innym wypadku należy rozważyć zmianę leku po uzyskaniu wyniku wirogramu i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia, stosując monoterapię jednym z leków opisanym w programie.

6.6. U świadczeniobiorców HBeAg (-), uprzednio nieleczonych, poddanych terapii lamiwudyną, u których stwierdza się spadek wirerii HBV DNA w 24 tygodniu powyżej 1 log₁₀ można kontynuować podawanie leku do osiągnięcia niewykrywalnego HBV DNA w 48 tygodniu.

7. W uzasadnionych przypadkach, zwłaszcza po wyczerpaniu opcji terapeutycznych lub nieuzyskaniu nieoznaczalnej wirerii HBV DNA należy rozważyć leczenie interferonem.

Ponadto w przypadkach stwierdzenia oporności na leki stosowane w monoterapii, wyczerpaniu opcji terapeutycznych i nieuzyskaniu nieoznaczalnej wirerii HBV DNA należy rozważyć wdrożenie terapii skojarzonej analogiem nukleotydowym i nukleozydowym, po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego i krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.

8. Określenie czasu leczenia w programie

8.1. Leczenie można zakończyć u osób leczonych dłużej niż rok, po stwierdzeniu:

- 1) serokonwersji w układzie "s" lub
 - 2) dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach co najmniej 3 miesięcy.
- Badania wykonuje się w medycznym laboratorium diagnostycznym posiadającym odpowiedni certyfikat jakości

8.2. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i po przeszczepach narządowych terapię należy stosować bez ograniczeń czasowych.

W przypadku stosowania AN brakuje jednoznacznych kryteriów zakończenia terapii.

U chorych **HBeAg-dodatnich** powszechnie przyjmuje się, iż zanik HBeAg i pojawienie się anti-HBe utrzymujące się przez kolejnych 12 miesięcy terapii przy prawidłowej aktywności ALT i wirerii nie przekraczającej 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 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 następową serokonwersją do anti-HBs. W związku z tym, że zdarza się to rzadko, praktycznie chorzy leczeni są AN nieprzerwanie. Wymagają oni co 12 miesięcy oznaczania HBV DNA (w celu rozważenia zmiany terapii w przypadku wykrywalnej wirerii) oraz HBsAg/anti-HBs (w celu ewentualnego zakończenia terapii). W przypadku eliminacji HBsAg należy rozważyć kontynuację terapii do momentu pojawienia się anti-HBs.

LECZENIE WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U ŚWIADCZENIOBIORCÓW PO PRZESZCZEPACH LUB U ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z CHŁONIAKAMI, LECZONYCH RYTUKSYMABEM (ICD-10 B 18, W TYM B 18.0, B 18.1, B 18.8, B 18.9; B 19 W CAŁOŚCI; C 82; C 83; Z 94)

ZAKRES
ŚWIADCZENIOBIORCY
1. Kryteria kwalifikacji
1.1 Do programu kwalifikują się świadczeniobiorcy po zabiegu transplantacji narządu, u których wykrywa się przeciwciała anti-HBc total, a nie stwierdza się HBs Ag i HBV DNA.
1.2. Do programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z rozpoznaniem chłoniaka, leczeni rytuksymabem, z wykrywalnymi przeciwciałami HBc total (HBs Ag ujemny, HBV DNA ujemny) i wykrywalnymi przeciwciałami HBc total (HBs Ag dodatni, HBV DNA ujemny).
2. Określenie czasu leczenia w programie
U pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem, leczonych rytuksymabem, lamiwudyna stosowana jest przez okres leczenia rytuksymabem oraz nie dłużej niż trzy miesiące od jego zakończenia.
W przypadku pacjentów po przeszczepach, terapię można stosować bez ograniczeń czasowych.

Każdy z chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia, z wykrywalnym HBV DNA (...) powinien rozpocząć leczenie AN jeszcze przed przeszczepieniem i rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej. U osób z utajonym zakażeniem HBV (...obecność anti-HBc-total, przy niewykrywalności HBsAg i HBV DNA) zapobieganie reaktywacji zakażenia HBV powinno obejmować podawanie surowicy anti-HBs (HBIG) w okresie okołoprzeszczepowym i stosowanie AN przez cały okres immunosupresji. Jeżeli dawca był anti-HBc dodatni AN należy stosować do końca życia, a jeżeli był ujemny to przez rok po przeszczepieniu. W przypadku biorców niezakażonych HBV, niezależnie od statusu anti-HBs, którzy otrzymali przeszczep od dawcy anti-HBc dodatniego, konieczne jest zastosowanie HBIG w okresie okołoprzeszczepowym i nieprzerwana profilaktyka z zastosowaniem AN.

Kandydaci do tego rodzaju terapii powinni mieć oznaczone HBsAg i anti-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(+) bez wykrywalnego HBV DNA oraz HBsAg(-), u których stwierdza się obecność anti-HBc-total, planowani do terapii o wysokim lub średnim ryzyku reaktywacji powinni również rozpocząć stosowanie AN przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej.

Spośród AN optymalnym wyborem są ETV lub TDF

LECZENIE WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U ŚWIADCZENIOBIORCÓW PO PRZESZCZEPACH LUB U ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z CHŁONIAKAMI, LECZONYCH RYTUKSYMABEM (ICD-10 B 18, W TYM B 18.0, B 18.1, B 18.8, B 18.9; B 19 W CAŁOŚCI; C 82; C 83; Z 94)

ZAKRES
ŚWIADCZENIOBIORCY
1. Kryteria kwalifikacji 1.1 Do programu kwalifikują się świadczeniobiorcy po zabiegu transplantacji narządu, u których wykrywa się przeciwciała anty-HBc total, a nie stwierdza się HBs Ag i HBV DNA. 1.2. Do programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z rozpoznaniem chłoniaka, leczeni rytuksymabem, z wykrywalnymi przeciwciałami HBc total (HBs Ag ujemny, HBV DNA ujemny) i wykrywalnymi przeciwciałami HBc total (HBs Ag dodatni, HBV DNA ujemny).
2. Określenie czasu leczenia w programie U pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem, leczonych rytuksymabem, lamiwudyna stosowana jest przez okres leczenia rytuksymabem oraz nie dłużej niż trzy miesiące od jego zakończenia. W przypadku pacjentów po przeszczepach, terapię można stosować bez ograniczeń czasowych.

Lekami stwarzającymi najwyższe ryzyko reaktywacji HBV (częstość >10%) są: rytuksymab, ofatumumab, ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab, doksorubicyna, epirubicyna, prednizon (powyżej 10mg dziennie przez ponad 4 tyg.), infliksimab, adalimumab, certolizumab, golimumab. Średnie ryzyko reaktywacji (częstość 1-10%) stwarzają: etanercept, abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab, imatinib, nilotinib, bortezomib, romidepsin, glikokortykosteroidy (prednizon do 10mg dziennie przez 4 tyg.), doksorubicyna, epirubicyna, cyklosporyna, takrolimus. Niskie ryzyko reaktywacji (częstość <1%) wiąże się ze stosowaniem: metotreksatu, azatiopryny, 6-merkaptopuryny, niskich dawek glikokortykosteroidów

Report FDA - reaktywacja utajonego zakażenia HBV związana z leczeniem DAA

Table 2. Baseline HBV/HCV Viral Characteristics and DAA Received

Case Number (Reference)	HCV Genotype	HBV Genotype	HBsAg	HBsAb	HBcAb	HBeAg	HBeAb	HBV DNA Level, copies/mL*	DAA	Country of Report
1	1a	NR	NR	NR	NR	Negative	Positive	2700 (elevated)	Viekira Pak (AbbVie)/RBV	United States
2 (42)	1b	NR	Positive	NR	Positive	Negative	Positive	2.5 log ₁₀ (elevated)	DCV/ASV	Japan
3	NR	NR	NR	NR	NR	Negative	Positive	Undetectable	DCV/ASV	Japan
4	1b	NR	Positive	NR	NR	Negative	Positive	3.9 log ₁₀ (elevated)	DCV/ASV	Japan
5 (29)	1a	NR	NR	NR	NR	Negative	Positive	2300 (elevated)	SIM/SOF	United States
6 (29)	1a	NR	Negative	Negative	Positive	NR	NR	Undetectable	SIM/SOF	United States
7 (26)	1	NR	Negative	Negative	Positive	NR	NR	Undetectable	SIM/SOF/RBV	United States
8	3a	NR	Positive	NR	NR	NR	NR	244 (elevated)	SOF/RBV	Portugal
9 (38)	4	D	Negative	Negative	Positive	Negative	Positive	Undetectable	LDV/SOF	France
10 (28)	NR	NR	Positive	NR	NR	NR	NR	Undetectable	LDV/SOF	United States
11	NR	NR	NR	NR	Positive	NR	NR	Undetectable	LDV/SOF	Japan
12 (43)	1	B	Positive	NR	NR	Negative	Positive	Undetectable	SIM/PEG/RBV	Japan
13	1	A	Positive	NR	NR	Negative	Positive	Undetectable	SOF/RBV	Japan
14	NR	B	Positive	NR	NR	NR	NR	1.3 log ₁₀ (elevated)	LDV/SOF	Japan
15	1b	B	Positive	NR	NR	Negative	Positive	2.7 log ₁₀ (elevated)	DCV/ASV	Japan
16	NR	C	Positive	NR	NR	NR	NR	Undetectable	LDV/SOF	Japan
17	1a	NR	Positive	NR	Positive	Negative	Negative	Undetectable	DCV/SOF/RBV	Australia
18	NR	NR	NR	NR	NR	Negative	Positive	3.6 log ₁₀ (elevated)	LDV/SOF/RBV	Japan
19	1b	NR	Positive	NR	NR	Negative	Positive	<2.1 log ₁₀ †	DCV/ASV	Japan
20	1b	NR	Positive	NR	NR	Negative	Positive	Undetectable	DCV/ASV	Japan
21	1	NR	NR	NR	NR	Negative	Negative	Undetectable	DCV/ASV	Japan
22	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	<2.1 log ₁₀ †	DCV/ASV	Japan
23	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Undetectable	DCV/ASV	Japan
24	NR	C	NR	NR	NR	Negative	NR	3.3 log ₁₀ (elevated)	DCV/ASV	Japan
25	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Undetectable	DCV/ASV	Japan
26	NR	B	NR	NR	NR	NR	NR	<2.1 log ₁₀ †	LDV/SOF	Japan
27	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Undetectable	LDV/SOF	Japan
28	NR	NR	Negative	NR	NR	NR	NR	NR	LDV/SOF/RBV	France
29 (44)	1b	NR	Positive	NR	NR	NR	Positive	Undetectable	LDV/SOF	China

ASV = asunaprevir; DAA = direct-acting antiviral agent; DCV = daclatasvir; HBcAb = hepatitis B core antibody; HBeAb = hepatitis B e antibody; HBeAg = hepatitis B e antigen; HBsAb = hepatitis B surface antibody; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus; LDV = ledipasvir; NR = not reported; PEG = pegylated interferon; RBV = ribavirin; SIM = simeprevir; SOF = sofosbuvir.

* Values interpreted as undetectable only if specifically stated as such in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System report. Values expressed by a numeral, provided without units, and/or not specifically stated as undetectable were interpreted as elevated/detectable.

† Values preceded by "<" were regarded as uninterpretable if not specifically stated as undetectable.

Ryzyko reaktywacji u osób z izolowaną obecnością anty-HBc

Badania w dużych grupach immunokompetentnych osób zakażonych HCV, u których przed leczeniem DAA stwierdzano izolowaną obecność anty-HBc

	Liczba badanych z izolowanym anty-HBc	liczba reaktywacji
Yanny BT et al, 2018	127	0
Sulkowski MS et al, 2016	103	0
Wang C et al, 2017	124	0
Loggi E et al, 2017	42	0
Mucke VT et al, 2017	263	0
Yeh ML et al, 2017	57	0

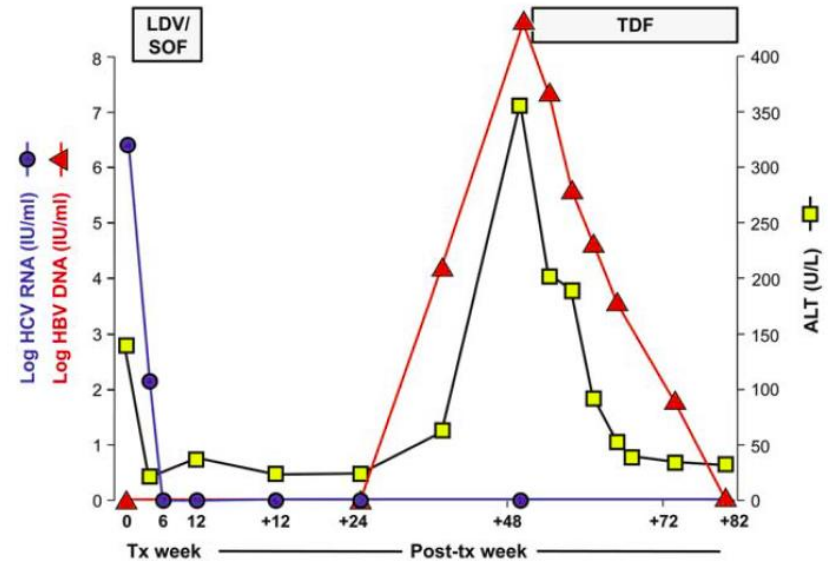
1418

0

Reaktywacja HBV przy izolowanym anty-HBc

38 tygodni po DAA zastosowanym z powodu nawrotu HCV po OLTx

...a case of late HBV reactivation, 38wk after DAA-based treatment (2015) of recurrent hepatitis C in an antibody against hepatitis B core antigen (anti-HBc)-positive LT recipient (2011). Immunosuppressive treatment was unchanged over the last year and consisted of tacrolimus (trough levels 5-6 mg/L) and prednisone 5mg qd.



	Donor	Recipient					
	LT	LT	Pre-Tx	EOT	Post-Tx wk 25	Post-Tx wk 38	Post-Tx wk 50
HBsAg	neg.	neg.	NA	neg.	neg.	pos.	pos.
Anti-HBs	NA	neg.	NA	neg.	neg.	neg.	neg.
HBeAg	NA	neg.	NA	neg.	neg.	neg.	pos.
Anti-HBe	NA	neg.	NA	neg.	neg.	neg.	pos.
Anti-HBc	neg.	pos.	NA	pos.	NA	NA	pos.
HBV DNA (log IU/mL)	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	4.3	8.6
HCV RNA (log IU/mL)	neg.	6.7	6.5	neg.	neg.	neg.	neg.

Reaktywacja (?) HBV przy izolowanym anty-HBc

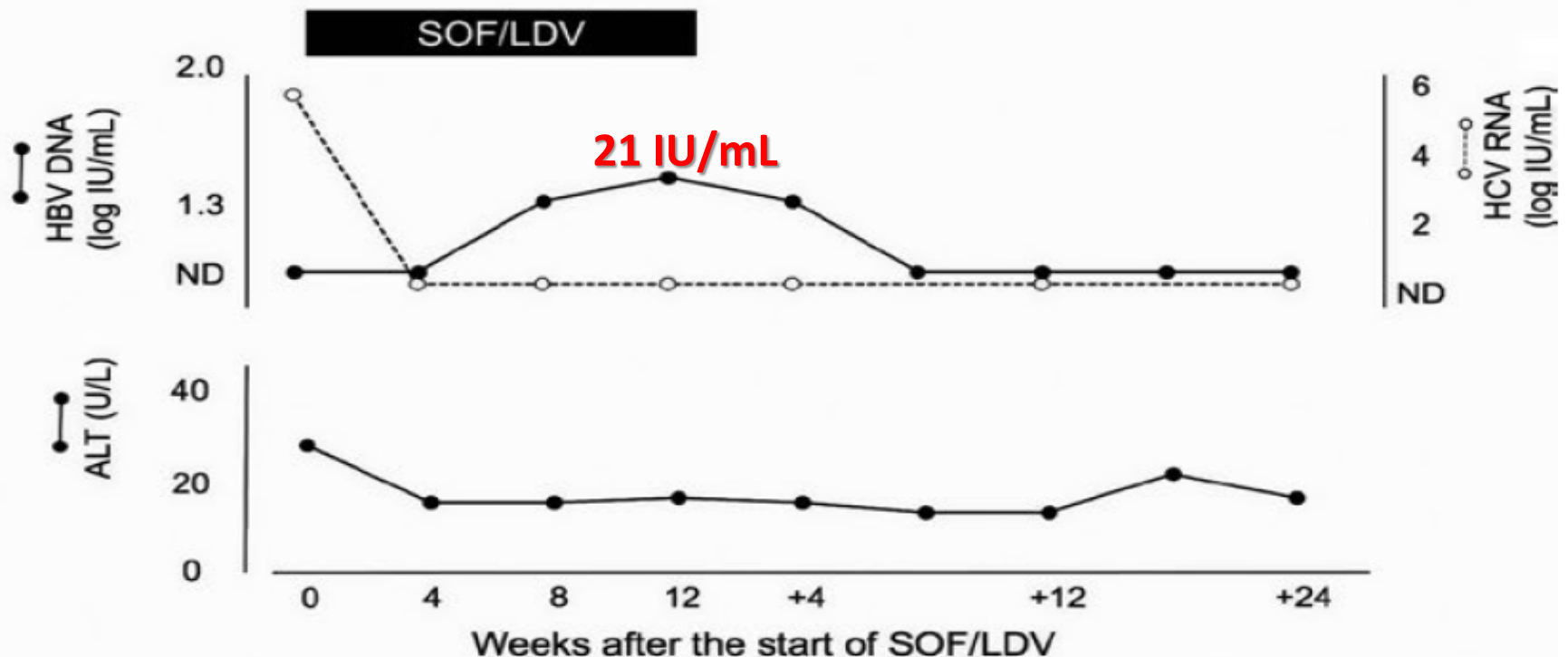
u 88-latka po przeszczepieniu nerki w trakcie leczenia DAA

88-year-old male post kidney transplant

HCV (Genotype; 1b, viral load; 6.0 log/mL)

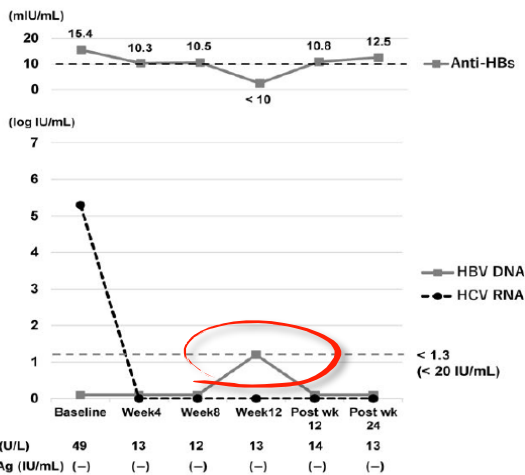
HBV (viral load; under detection levels, anti-HBs; below 10 IU/mL)

HBsAg	0.001	0.001	0.001	0.001	(IU/mL)
Anti-HBs	0.1	0.1	0.1	0.1	(mIU/mL)

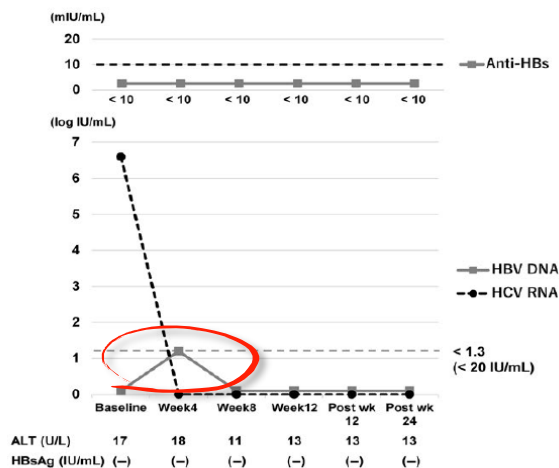


Przejęciowy wzrost HBV DNA u leczonych DAA z izolowanym anty-HBc monitorowane co 4 tyg. HBsAg i anty-HBs u 63 chorych

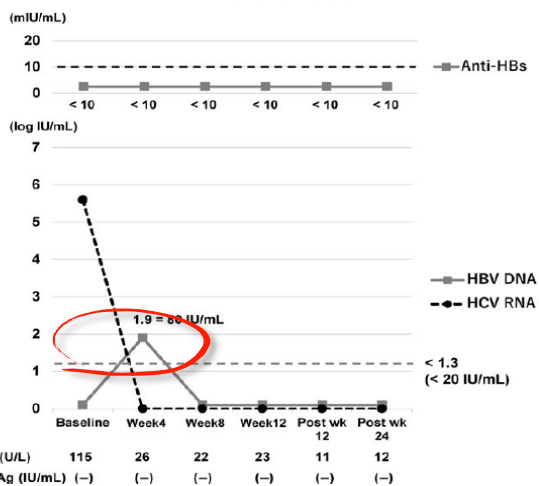
(A) Age 60, Male, GT 2b, Naïve, Cirrhosis



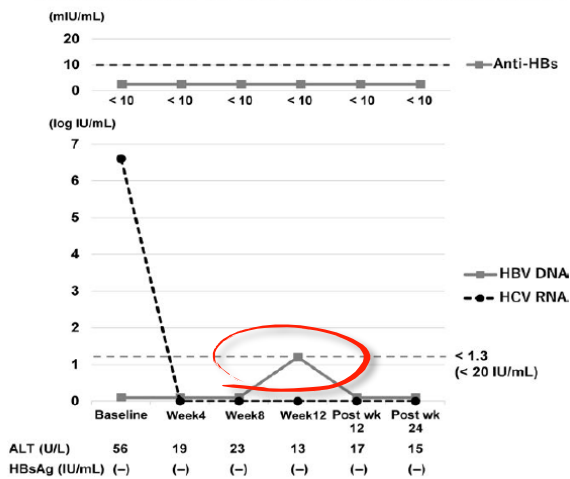
(B) Age 60, Male, GT 2a, Treatment-experienced, Non-cirrhosis



(C) Age 65, Male, GT 2b, Naïve, Cirrhosis



(D) Age 69, Female, GT 2b, Treatment-experienced, Non-cirrhosis



• About 6% patients with resolved HBV infection had HBV DNA become detectable during DAA treatment.

• Detectable HBV DNA was a transient phenomenon related to negative or very low-titre anti-HBs, which did not result in hepatic failure.

Czy niewielki wzrost stężenia HBV DNA w trakcie terapii DAA możemy nazwać reaktywacją?

Rekomendacje PGE HBV

Reaktywacja HBV jest definiowana jako nagły, przynajmniej 100-krotny wzrost stężenia HBV DNA u osób z uprzednio wykrywalnym HBV DNA lub ponowna wykrywalność HBV DNA u osoby która nie miała wykrywalnej wirerii przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej, biologicznej lub chemioterapii przeciwnowotworowej.

... ale niema znaczenia klinicznego

Czy DAA zwiększa ryzyko reaktywacji HBV bardziej niż PegIFN?

	<u>N available and Rate per 1000 person-years</u>	
	N available (Number of events/number available for analysis)	HBV reactivation rate
DAA	9/377 (2,4%)	30.04 (10.41, -49.67)
PEG/RBV	37/209 (18%)	25.42 (17.23, -33.62)
P-value. DAA vs PEG/RBV	—	0.8

Podsumowanie

1. Program leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B daje lekarzowi pewną swobodę prowadzenia terapii, ale w wielu miejscach jest nieaktualny i odbiega od rekomendacji PGE HBV.
2. Program leczenia wzw B u leczonych rytuksymabem i po przeszczepach jest bardzo przestarzały.
3. Brak danych uzasadniających konieczność oznaczania anty-HBc u immunokompetentnych zakażonych HCV leczonych DAA.