

Małgorzata Pawłowska

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. T. Browicza w Bydgoszczy

Czy można jeszcze prościej?

– zmiany w programie B.71

Wstęp

Następstwa kliniczne nieleczonych zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) w postaci marskości wątroby, niewydolności tego narządu czy pierwotnego raka wątroby stanowią nadal poważny problem zdrowia publicznego. Ogłoszona w 2016 r. przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) strategia eliminacji zakażeń HCV na świecie, jak też przyznanie Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny w 2020 r. badaczom zajmującym się HCV przesądziły o randze tego problemu. Podstawowe działania mające na celu realizację strategii eliminacji HCV obejmują wzrost liczby wykrywanych przypadków tych zakażeń oraz ich skuteczne leczenie. Rok po ogłoszeniu programu WHO okazało się, że tylko kraje, w których wdrożono narodowe programy testowania i leczenia, miały szansę realizacji do 2030 r. strategii eliminacji zakażeń HCV. Szacunki polskie przeprowadzone przez Flisiaka i wsp. wskazywały, że cel WHO byłby w Polsce osiągalny pod warunkiem leczenia rocznie ok. 13 tys. pacjentów, co oznaczało testowanie rocznie ok. 3 mln osób [1]. Pandemia COVID-19 znacznie ograniczyła zarówno prowadzenie badań w kierunku zakażenia HCV, jak i leczenie osób zakażonych tym wirusem. Blach i wsp. ocenili, że konsekwencją rocznego zaniechania realizacji

strategii eliminacji HCV może być ok. 44 800 przypadków pierwotnego raka wątroby i ponad 72 000 zgonów z powodu następstw klinicznych zakażenia HCV [2]. Dane dotyczące przypadków wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu C zarejestrowanych w 2020 r., opublikowane przez Zakrzewską i wsp. w 2022 r., potwierdziły jednoznacznie, że diagnostyka zakażeń HCV uległa załamaniu w czasie pandemii COVID-19 [3]. Liczba zarejestrowanych zakażeń HCV obniżyła się z 3343 przypadków w 2019 r. do 955 w 2020 r. i 1244 w 2021 r. Co istotne, zarejestrowana w 2020 r. liczba zgonów spowodowanych zwłóknieniem i marskością wątroby (2280 zgonów) lub rakiem wątrobowokomórkowym (2140 zgonów) przewyższała liczbę zgonów zarejestrowanych w 2019 r. (odpowiednio 2014 i 1970 zgonów). Jak sugerują Zakrzewska i wsp., istotna część zgonów z powodu marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego mogła być konsekwencją zakażenia HCV [3]. Wprowadzenie kilka lat temu wysoce skutecznych, bardzo bezpiecznych i dobrze tolerowanych pangenotypowych terapii bezinterferonowych umożliwia eradykację zakażeń HCV w okresie 8–12 tygodni. W Polsce wszyscy pacjenci zakażeni HCV mają zagwarantowane nowoczesne leczenie w ramach programu B.71 „Leczenie terapią bezinterferonową chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby

typu C (ICD-10: B18.2)” finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Od 1 maja 2023 r. w programie pojawiły się zasadnicze zmiany powodujące jego znaczne uproszczenie zarówno w zakresie kwalifikacji chorych do leczenia, jak i monitorowania programu.

Kryteria kwalifikacji

1. Z kryteriów kwalifikacji do programu usunięto obowiązek udokumentowania obecności przeciwciał anti-HCV.

Usunięcie tego wymogu umożliwia wykorzystanie do testowania w kierunku HCV szybkich testów kasetkowych, które mają powszechnie uznaną wartość diagnostyczną, a których wyniki mogą być podawane przez każdego lekarza na skierowaniu do dalszej diagnostyki specjalistycznej, w odróżnieniu od testów laboratoryjnych wymagających potwierdzenia wyniku przez diagnostę. Skraca to w sposób istotny proces diagnostyczny, a jednocześnie umożliwia testowanie dużej liczby osób, którym informację o wyniku testu można przekazać już po ok. 15–20 minutach.

Należy pamiętać, że zdecydowana większość zakażeń wśród obywateli polskich nie została dotychczas zdiagnozowana, a dodatkowo w związku z napływem dużej liczby uchodźców – zarówno ekonomicznych, jak i w konsekwencji wojny w Ukrainie – całkowita liczba osób zakażonych HCV w Polsce mogła znacząco wzrosnąć.

Badania przesiewowe powinny być realizowane przede wszystkim w:

- podstawowej opiece zdrowotnej – ze względu na dostępność dla pacjentów,
- szpitalnych oddziałach ratunkowych/izbach przyjęć – ze względu na wysoki odsetek osób, które w przeszłości mogły być ekspozowane na zakażenie w wyniku wielokrotnych hospitalizacji,
- zakładach karnych – ze względu na szczególnie wysoką częstość zakażeń HCV.

Każdy dodatni wynik testu kasetkowego jest wskazaniem do badania HCV RNA.

Prowadzenie powszechnego skriningu w kierunku HCV jest jednym z filarów eliminacji tego zakażenia, a dowodem na jego zasadność może być np. duża liczba zakażeń HCV u kobiet w wieku prokreacyjnym rozpoznawanych dzięki obowiązkowemu testowaniu w okresie ciąży zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej.

Według rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów HCV jeszcze lepszym postępowaniem są badania przesiewowe anti-HCV u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym w ramach rutynowych badań ginekologicznych, a nie tylko u ciężarnych.

2. W kryteriach kwalifikacji dodano możliwość oceny stopnia zaawansowania choroby wątroby za pomocą testów surowicznych APRI lub FIB-4 jako alternatywnych wobec elastografii lub biopsji wątroby.

Zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver – EASL*) z 2020 r. stopień zaawansowania włóknienia należy początkowo oceniać metodami nieinwazyjnymi, w tym na podstawie pomiaru sztywności wątroby lub poziomu biomarkerów w surowicy – APRI i FIB-4, które są niedrogimi i wiarygodnymi panelami biomarkerów (rekomendacja o sile A1) [4]. Odniesienie do stosowania testów surowicznych w celu określenia zaawansowania włóknienia można znaleźć również w rekomendacjach *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* z 2022 r., w których za pacjentów z marskością uznaje się m.in. osoby z FIB-4 > 3,25 lub wynikiem innego testu serologicznego (FibroSure, Enhanced Liver Fibrosis Test) wskazującym na marskość. Rekomendowana przez wytyczne AASLD wartość FIB-4 > 3,25 jest jednym z kryteriów uwzględnionych w tzw. uproszczonym algorytmie leczenia HCV, zalecanym przez te wytyczne od 2019 r. (<https://www.hcvguidelines.org>). Zgodnie z Rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2023 r. zaawansowanie choroby wątroby powinno być oceniane za pomocą metod nieinwazyjnych pozwalających rozpoznać chorych z wysokim prawdopodobieństwem marskości. Pacjent może być kwalifikowany do leczenia na podstawie wyniku jednego z testów surowicznych. Najbardziej dostępnym z nich jest APRI (*Aspartate Aminotransferase/Platelet Ratio Index*), którego wartości < 1,0 umożliwiają wykluczenie z dużym prawdopodobieństwem zaawansowanego włóknienia wątrobowego. Kolejnym testem jest FIB-4, którego wynik < 1,3 pozwala na wykluczenie zaawansowanego włóknienia, podczas gdy wartość > 2,67 z dużym prawdopodobieństwem przemawia za zaawansowanym włóknieniem wątroby [5].

Wzory do wyliczenia wartości APRI i FIB-4 oraz odpowiednie kalkulatory są dostępne on-line pod adresem: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri> i <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>. Oba kalkula-

tory umożliwiają łatwe drukowanie lub zapisywanie uzyskanej kalkulacji APRI lub FIB-4 w postaci pliku, np. w celu dołączenia do dokumentacji medycznej pacjenta.

Zgodnie z obowiązującym od maja 2023 r. programem B.71 wartości APRI < 1 lub FIB-4 < 1,3 umożliwiają odstąpienie od wizyt monitorujących terapię.

3. Usunięto obowiązek oznaczania genotypu HCV w przypadku kwalifikacji do pierwszorazowej terapii pangenotypowej co jest jak najbardziej uzasadnione i poparte wynikami wielu badań.

Potwierdzeniem zasadności oceny zaawansowania choroby wątroby na podstawie APRI, jak też braku konieczności oznaczania genotypu HCV w przypadku kwalifikacji do pierwszorazowej terapii pangenotypowej wydają się wyniki wieloośrodkowego badania, które przeprowadzili Fontana i wsp. Potwierdzono w nim wysoką skuteczność i bezpieczeństwo 8-tygodniowej terapii pangenotypowej glekaprewirem z pibrentaswirem u wcześniej nieleczonych chorych zakażonych G1-G6 HCV z APRI ≤ 1. Badanie to objęło 230 pacjentów z 10 krajów, w tym również z Polski, a trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) uzyskało 97% (222/230) pacjentów w analizie ITT i 100% (222/222) w analizie mITT, przy czym nie odnotowano żadnego przypadku niepowodzenia wirusologicznego [6].

Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu

Usunięto zapis o czynnym uzależnieniu od alkoholu lub środków odurzających jako kryterium uniemożliwiającym kwalifikację do programu lekowego.

Kryteria wyłączenia z programu

Dodano zapis dotyczący braku współpracy lub nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, w tym okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów. Nowy zapis umożliwia wyłączenie z programu lekowego pacjenta „nieprzestrzegającego zaleceń lekarskich”.

Monitorowanie leczenia

1. Usunięto obowiązek oznaczania HCV RNA w momencie ukończenia leczenia.

Obecnie nie zaleca się badania HCV RNA w momencie zakończenia terapii, gdyż nawet w przypadkach uzyskania w tym czasie wyników dodatnich obserwowane są eliminacje zakażenia HCV po 12-tygodniowej obserwacji. Aby ocenić skuteczność leczenia, niezbędne jest oznaczenie obecności HCV

RNA po upływie przynajmniej 12 tygodni od jego zakończenia.

2. Wprowadzono zapis umożliwiający lekarzowi prowadzącemu leczenie wyrażenie zgody na odstąpienie od osobistych wizyt pacjenta w trakcie leczenia i procedur monitorowania leczenia.

Dotyczy to pacjentów, u których podczas kwalifikacji sztywność wątroby jest niższa niż < 12,5 kPa lub z APRI < 1, lub FIB-4 < 1,3, lub bez histologicznych cech marskości. Niezależnie od przypadku klinicznego pacjent musi zgłosić się osobiście w ośrodku prowadzącym terapię 12 tygodni po zakończeniu leczenia w celu określenia jego skuteczności.

Oczekiwane zmiany

Aktualny program B.71 zakłada leczenie pacjentów dorosłych. Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych, jak też Polskiej Grupy Ekspertów HCV zalecają leczenie zakażeń HCV także u wszystkich dzieci powyżej 3. roku życia, nieleczonych oraz po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia anty-HCV, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby. To kolejna oczekiwana zmiana, gdyż obecnie leczenie dzieci zakażonych HCV terapiami bezinerferonowymi jest w Polsce możliwe w ramach badań klinicznych lub po sprowadzeniu leków na wnioski indywidualne, a nikt nie ma wątpliwości, że eliminacja zakażeń HCV nie będzie możliwa bez uwzględnienia populacji pediatrycznej. Wprowadzone zmiany w programie B.71 pozwalają na znaczne uproszczenie procesu kwalifikacji i leczenia pacjentów zakażonych HCV, co niewątpliwie wspiera realizację strategii eliminacji zakażeń HCV w Polsce, jednak kluczowe działania powinny dotyczyć wprowadzenia Narodowego Programu Zwalczania Zakażeń HCV, bez którego trudno będzie w najbliższych latach zbliżyć się do krajów realizujących strategię WHO.

Piśmiennictwo

1. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D. Perspectives of hepatitis C virus (HCV) elimination in Poland. *Clin Exp Hep* 2019; 3: 210-214.
2. Blach S, Kondili L, Aghemo A i wsp. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol* 2021; 74: 31-36.
3. Zakrzewska K, Stepień M, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2020. *Przegl Epidemiol* 2022; 76: 233-242.
4. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020; 73: 1170-1218.
5. Tomaszewicz K, Flisiak R, Jaroszewicz J i wsp. Recommendations of the Polish Group of Experts for HCV for the treatment of hepatitis C in 2023. *Clin Exp Hep* 2023; 9: 1-8.

6. Fontana RJ, Lens S, McPherson S i wsp. Efficacy and safety of 8 weeks of Glecaprevir/Pibrentasvir in treatment-naïve, HCV-infected patients with APRI \leq 1 in a single-arm, open-label, multicenter study. *Adv Ther* 2019; 36: 3458-3470.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska
Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK
Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. T. Browicza
ul. św. Floriana 12
85-030 Bydgoszcz
e-mail: mpawlowska@cm.umk.pl