

Європейська Асоціація з дослідження печінки 2017 EASL 2017 Клінічні рекомендації щодо лікування вірусної інфекції гепатиту В

Резюме

Інфекція вірусу гепатиту В (далі - ВГВ) залишається глобальною проблемою для громадського здоров'я. Нестійкій епідеміологічній картині інфекції ВГВ сприяють такі фактори як політики щодо вакцинації та міграція. У цьому керівництві з клінічної практики надані оновлені рекомендації щодо лікування ВГВ-інфекції. Хронічну ВГВ-інфекцію можна класифікувати за п'ятьма стадіями: (I) HBeAg-позитивна хронічна інфекція, (II) HBeAg-позитивний хронічний гепатит, (III) HBeAg-негативна хронічна інфекція, (IV) HBeAg-негативний хронічний гепатит та (V) HBsAg-негативна фаза. У всіх пацієнтів з хронічною ВГВ інфекцією підвищений ризик розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми (далі – ГЦК), залежно від носія та вірусних факторів. Основна мета терапії – покращити якість життя та запобігти прогресуванню захворювання, а отже, і розвитку ГЦК. Пригнічення реплікації ВГВ є основним очікуваним результатом лікування, тоді як позбавлення від HBsAg – сприятливим критерієм ефективності терапії. Показаннями до лікування є: рівень ДНК ВГВ >2,000 МО/мл, підвищений рівень аланінамінотрансферази (далі – АЛТ) та/або наявність гістологічного ураження печінки, цироз печінки. Додаткові показання для лікування включають: запобігання передачі ВГВ від матері до дитини під час вагітності та профілактику реактивації ВГВ у пацієнтів, що потребують імуносупресивної або хіміотерапії. Довготривале застосування нуклеозидних/нуклеотидних аналогів з високим бар'єром резистентності, тобто ентекавіру, тенофовіру дизопроксилу або тенофовіру алафенаміду, є лікуванням вибору. Лікування пегільованим інтерфероном-альфа також може розглядатися для пацієнтів з легким та середнім ступенем важкості хронічного гепатиту В. Комбінована терапія не рекомендується. Усі пацієнти повинні спостерігатися щодо ризику прогресування захворювання та ГЦК. Пацієнти, які отримують лікування, мають перебувати під наглядом щодо ефективності лікування та формування прихильності до нього. ГЦК залишається основною проблемою хворих на хронічний гепатит В. Певні категорії пацієнтів з ВГВ-інфекцією потребують особливої уваги. Наразі обговорюються стратегії лікування ВГВ для досягнення повного одужання.

Ключові слова: гепатит В; EASL керівництво; лікування; інтерферон; ентекавір; тенофовір; TAF; HBsAg; гепатоцелюлярна карцинома; HBV DNA; HBV реактивація; передача від матері до дитини. Переглянуто 23 березня 2017; погоджено 23 березня 2017

* Комісія з розробки керівництв з клінічної практики: Chair: Pietro Lampertico; Panel members: Kish Agarwal, Thomas Berg, Maria Buti, Harry L.A. Janssen, George Papatheodoridis, Fabien Zoulim; EASL Governing Board representative: Frank Tacke.

** Автор, що відповідає за комунікацію. Address: European Association for the Study of the Liver (EASL), The EASL Building – Home of Hepatology, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 (0) 22 807 03 60; fax: +41 (0) 22 328 07 24. E-mail address: easloffice@easloffice.eu

Вступ

ВГВ-інфекція залишається важливою глобальною проблемою громадського здоров'я з високими показниками захворюваності та смертності.¹⁻³ Оновлена інформація про патогенез та лікування ВГВ-інфекції стала доступною з моменту оприлюднення попередніх Керівних принципів з клінічної практики Європейської Асоціації з дослідження печінки (далі – EASL) у 2012 році.¹ Метою цього документу є оновлення рекомендацій щодо оптимального лікування ВГВ-інфекції. Для того, щоб дані рекомендації та список літератури не перевищували прийняттого об'єму керівництва, були залишені посилання лише на ті джерела, які публікувалися після 2012 року, більш ранні посилання можна знайти у Керівництві з клінічної практики (далі – ККП) за 2012 р.¹ У цьому ККП питання профілактики, включаючи вакцинацію, розкриваються неповністю. Крім того, незважаючи на те, що дані стосовно ВГВ оновлюються, все ще існують сфери знань, що викликають сумніви, і тому клініцисти, пацієнти та органи охорони громадського здоров'я повинні продовжувати застосовувати вибір тактики лікування, ґрунтуючись на нових даних.

Передумови

Епідеміологія та тягар захворюваності

Близько 240 мільйонів людей є хронічними носіями поверхневого антигену ВГВ (HBsAg) з великою варіацією HBsAg-позитивних пацієнтів між низьким (2%) і високим (8%) рівнями ендемічності залежно від регіону.^{2,4} Поширеність ВГВ зменшується в низці високоендемічних країн через покращення соціально-економічних умов, програми загальної вакцинації та, можливо, ефективні методи лікування.⁵ Проте на сьогодні міграція змінює статистику поширеності та захворюваності на ВГВ у низці низькоендемічних країн Європи (наприклад, в Італії, Німеччині) внаслідок вищих показників поширеності HBsAg серед мігрантів та біженців, порівняно з місцевим населенням^{6,7}. Навіть у рамках всеохопних програм вакцинації неможливо повністю запобігти гострим випадкам інфікування ВГВ, особливо у групах високого ризику.^{8,9} Кількість смертей від ВГВ, пов'язаних з цирозом печінки та/або ГЦК, зросла у період між 1990 та 2013 рр. на 33%, що становить 686 000 випадків у всьому світі у 2013 році.¹⁰

Вірусологія та імунопатогенез

Життєвий цикл вірусу

ВГВ людини належить до сімейства Гепадновірусів (Hepadnaviridae), віріони якого маленькі, в оболонці, переважно гепатотропні, ДНК-вмісні. Вірус у носія розмножується і збирається виключно в гепатоцитах, а віріони вивільняються нецитопатично через клітинний секреторний шлях. Вірусний геном демонструє надзвичайно компактну організацію. Маленька (3,2 kb), частково дволанцюгова, релаксована кільцева ДНК (далі – гсДНК) має 4 відкритих рамки зчитування, які кодують 7 білків: HBeAg (е-антиген, секретований димерний білок), HBsAg (внутрішній антиген гепатиту В, капсидний білок), ВГВ Pol/RT (полімераза, активність зворотної транскриптази), PreS1/PreS2/HBsAg (великі, середні та невеликі поверхневі глікопротеїни) та HBx (Х-антиген ВГВ, регулятор транскрипції, необхідний для початку інфікування).^{11,12} Після проникнення вірусу в гепатоцити нуклеокапсид ВГВ переноситься в ядро, щоб вивільнити геном гсДНК. У нуклеоплазмі гсДНК перетворюється в ковалентно замкнуту кільцеву ДНК (далі – сссDNA), яка огортається гістонами та створює епісомальну хроматизовану структуру. Потім він слугує шаблоном транскрипції для всіх вірусних транскриптів, які перетворюються у різні вірусні білки. Крім кодування білка капсиду та вірусної полімерази, прегеномна РНК зворотно транскрибується в нову гсДНК у межах вірусного капсиду. ДНК, що містить нуклеокапсиди в цитоплазмі, або рециркулюється в ядро для підтримки резервуара сссДНК, або

згортається і виводиться через ендоплазматичний ретикулум.¹¹ Крім повних інфекційних віріонів (діаметр 42 нм), інфіковані клітини продукують велику кількість геномо-вільних, неінфекційних підвірусних сферичних або нитчастих частинок розміром 22 нм.¹¹ Інтеграція вірусного геному в геном носія може відбуватися випадково; це не є обов'язковим для вірусної реплікації, але є одним з важливих механізмів, що беруть участь у трансформації гепатоцитів.¹⁴

Генетична мінливість ВГВ

Відсутність зворотної транскриптазної корекційної активності призводить до частих мутацій вірусного геному. Це призводить до співіснування генетично чітко виражених вірусних видів у інфікованих осіб, які також називаються вірусними квазивидами, що розвиваються в залежності від тиску середовища носія вірусу. Вважається, що взаємодія між вірусом, гепатоцитом та імунною реакцією або протівірусним лікуванням спричиняє виникнення мутантів ВГВ, здатних уникати імунних реакцій або антивірусних препаратів. Аналіз розщеплення нуклеотидів геному дозволив ідентифікувати дев'ять генотипів (А-І) та декілька підгенотипів.^{12,15}

Імунопатогенез

При гострих інфекціях, реакція вродженої та адаптивної імунної системи на ВГВ є ефективною та своєчасною. Вірусний кліренс включає індукцію стійкої адаптивної реакції Т-клітини, яка індукує як цитолітично залежний, так і незалежний протівірусний ефект за допомогою експресії протівірусних цитокінів, а також індукцію В-клітин, що виробляють нейтралізуючі антитіла, які запобігають поширенню вірусу.^{16,17} Оновлення гепатоцитів, спричинене загибеллю інфікованих клітин, призводить до розчинення ссДНК.

Коли гостра інфекція стає хронічною, відбувається прогресуюче пошкодження ВГВ-специфічних Т-клітин. Прогресування хронічної ВГВ-інфекції відбувається фазами, які пов'язані з віком. Було відзначено, що у дітей та молодих людей з хронічною ВГВ-інфекцією, в яких імунітет підвищений, порівняно з особами літнього віку, що в свою чергу ставить під сумнів концепцію "імунологічної толерантності".¹⁶ Декілька досліджень продемонстрували, що ВГВ персистує з вірусною та глобальною дисфункцією Т-клітин, опосередкованою багатьма регуляторними механізмами, але без явних імунних сигнатур на основі Т-клітин для клінічних фенотипів (або клінічної фази інфікування).^{16, 17} Нещодавні дослідження в області геному виявили ген *INTS10* при 8p21.3 як нового локусу, що сприяє чутливості до стійкої інфекції ВГВ серед китайських учасників дослідження, та який є причиною кліренсу ВГВ шляхом активації IRF3, а потім експресії антивірусних інтерферонів, тим самим підкреслюючи роль вродженого імунітету у кліренсі вірусу.

Динаміка захворювання

Хронічна ВГВ-інфекція являє собою динамічний процес, що відображає взаємодію між реплікацією ВГВ та імунною реакцією носія вірусу, у результаті чого не у всіх пацієнтів з хронічною інфекцією ВГВ розвивається хронічний гепатит (ХГВ). Динаміка хронічної ВГВ-інфекції схематично розділена на п'ять фаз з урахуванням наявності HBeAg, рівнів ДНК ВГВ, показників аланінамінотрансферази (далі – АЛТ) і, зрештою, наявності або відсутності запалення печінки (мал.1). У значній кількості хворих разове виявлення маркерів реплікації ВГВ, а також маркерів активності захворювання не дозволяє співвіднести цей результат з якоюсь однією з фаз. У більшості випадків необхідний послідовний моніторинг рівня HBeAg, ДНК ВГВ та АЛТ в строватці крові, але навіть після повної оцінки деякі пацієнти потрапляють у невизначену

“сіру зону”, тому тактика лікування повинна розроблятися індивідуально для кожного хворого. Фази хронічної ВГВ інфекції не обов'язково є послідовними:

Фаза 1: HBeAg-позитивна хронічна інфекція ВГВ, раніше називалася фазою “імунної толерантності”; що характеризується наявністю сироваткового HBeAg, дуже високим рівнем ДНК ВГВ та АЛТ в межах норми відповідно до традиційних значень (верхня межа норми (далі – ВМН) приблизно 40 МО/л).¹

У печінці існують мінімальні або взагалі відсутні некрозапальні зміни або фіброз, але високий рівень інтеграції ДНК ВГВ та клональне розмноження гепатоцитів свідчить про те, що гепатокарциногенез може вже розпочатися на цій ранній стадії інфекції.^{1,19} Ця фаза зустрічається частіше та є тривалішою у пацієнтів, інфікованих перинатально, і пов'язана зі збереженою специфічною функцією ВГВ-специфічних Т-клітин, принаймні до досягнення ранньої зрілості.²⁰ Частота спонтанної втрати HBeAg на цій стадії дуже низька. Ці пацієнти є дуже заразними через високий рівень ДНК ВГВ.

Фаза 2: HBeAg-позитивний ХГВ характеризується наявністю сироваткового HBeAg, високим рівнем ДНК ВГВ та підвищеним рівнем АЛТ.

У печінці спостерігаються помірні або важкі некрозапальні зміни та прискорене прогресування фіброзу.¹ Це може відбутися через декілька років від першої фази і частіше та/або швидко досягається в осіб, інфікованих у дорослому віці. У цій фазі результати відрізняються. Більшість пацієнтів можуть досягти сероконверсії HBeAg (поява анти-HBe) та пригнічення ДНК ВГВ і досягти фази HBeAg-негативної інфекції. В інших пацієнтів неможливо проконтролювати розвиток ВГВ і у них відбувається перехід на тривалий час до HBeAg-негативної фази.

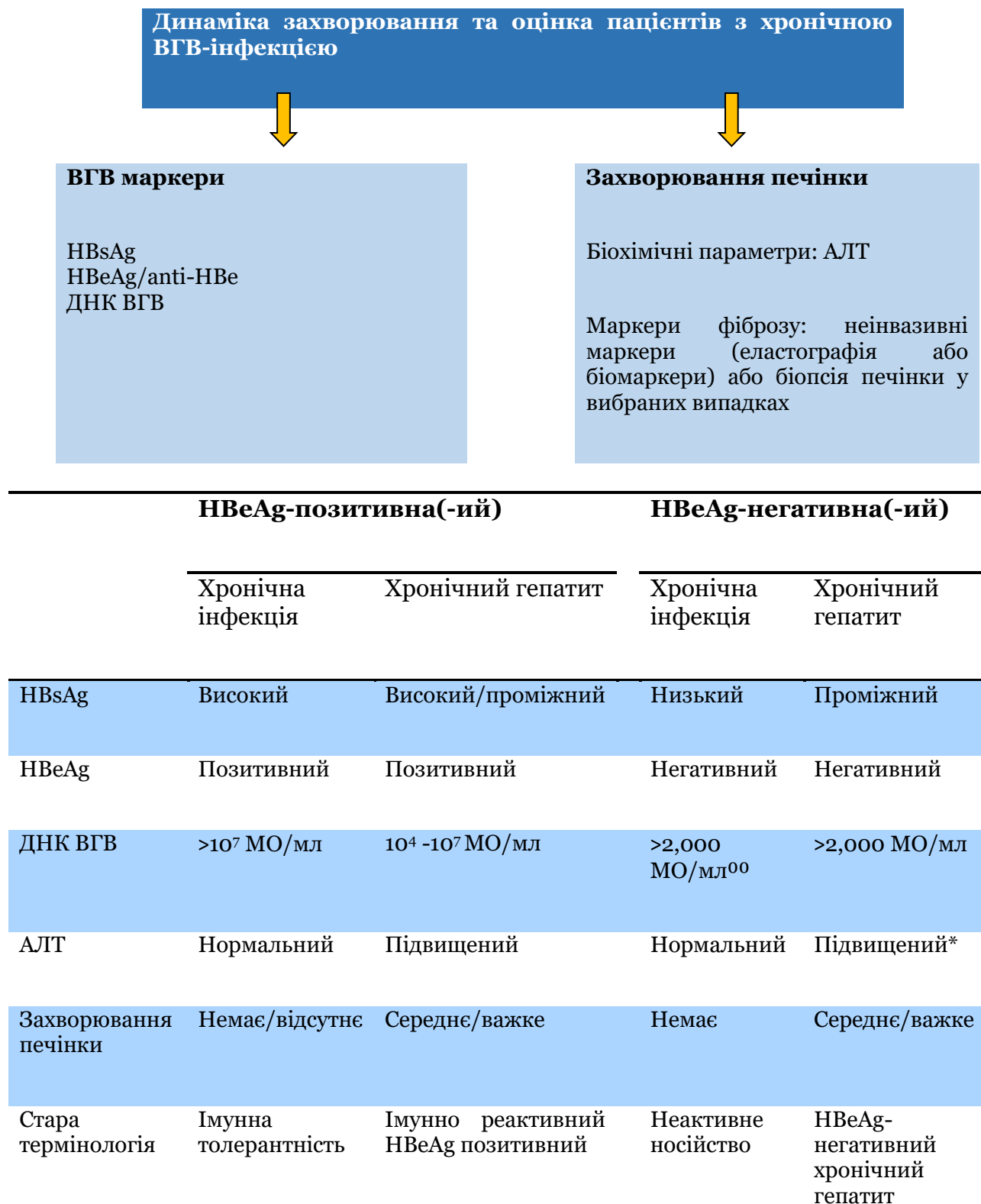


Рисунок 1. Перебіг хвороби та оцінка пацієнтів з хронічною інфекцією ВГВ на основі маркерів ВГВ та захворювання печінки * Постійно або з перервами. Рівні ДНК ВГВ можуть становити від 2000 до 20000 МО / мл у деяких пацієнтів без ознак хронічного гепатиту.

Фаза 3: HBeAg-негативна хронічна інфекція ВГВ, яка раніше називалася фазою "неактивного носійства", характеризується наявністю антитіл HBeAg у сироватці (анти-HBe), невизначальними або низькими (< 2000 МО / мл) рівнями ДНК ВГВ та показником АЛТ в межах норми (ВМН ~ 40 МО/л). Утім, у деяких пацієнтів на цій стадії можуть бути рівні ДНК ВГВ >2,000 МО/мл (зазвичай <20 000 МО/мл), що супроводжуються показником АЛТ в межах норми і мінімальною активністю некрозапальних змін у печінці та невираженим фіброзом. Ці пацієнти мають низький ризик прогресування цирозу або ГЦК, якщо залишаються на цій стадії, хоча є ризик розвитку ХГВ, як правило, у пацієнтів з негативним HBeAg¹. Втрата та/або сероконверсія HBsAg (поява анти-HBs) може відбуватися спонтанно у 1-3% випадків на рік.¹ Як правило, у цих пацієнтів може бути низький рівень сироваткового HBsAg (<1,000 МО / мл).²¹

Фаза 4: HBeAg-негативний ХГВ характеризується відсутністю HBeAg у сироватці крові, зазвичай, з визначальним анти-HBe та рівнем ДНК у сироватці (часто нижче, ніж у HBeAg-позитивних пацієнтів), який постійний або коливається від середнього до високого, а також АЛТ, який коливається або постійно з підвищеними значеннями. Гістологія печінки показує некрозапальні зміни та фіброз.¹ Більшість цих пацієнтів є носіями варіантів ВГВ у прекорових (precore) та/або основних (basal) промоторних ділянках ядра, які порушують або усувають експресію HBeAg. Ця стадія пов'язана з низькою ймовірністю спонтанної ремісії захворювання.¹

Фаза 5: HBsAg-негативна фаза характеризується наявністю негативних HBsAg у сироватці та позитивних антитіл до HBsAg (анти-HBs) з або без виявлених антитіл до HBsAg (анти-HBs). Ця фаза також відома як "прихована ВГВ-інфекція". У рідкісних випадках відсутність HBsAg може бути пов'язана з чутливістю аналізу, який використовується для його виявлення.²² Під час цієї фази у пацієнтів значення АЛТ в межах норми і зазвичай ДНК ВГВ у сироватці крові не визначається. ДНК ВГВ часто може бути виявлена у печінці¹. Втрата HBsAg до початку розвитку цирозу пов'язана з мінімальним ризиком виникнення цирозу, декомпенсації та ГЦК, а також поліпшенням виживання. Проте, якщо цироз печінки розвинувся до втрати HBsAg, у пацієнтів все ще залишається ризик виникнення ГЦК, тому епідагляд за ГЦК слід продовжувати. Імуносупресія може призвести до реактивації ВГВ у цих пацієнтів.

Фактори, пов'язані з прогресуванням цирозу та ГЦК

Ризик прогресування цирозу та ГЦК варіюється і залежить від імунної реакції носія. П'ятирічна кумулятивна частота цирозу коливається в межах 8%-20% у пацієнтів з ХГВ, які не отримували лікування, а серед тих, у кого цироз печінки, 5-річний ризик декомпенсації печінки становить 20%.¹ Річний ризик розвитку ГЦК у хворих на цироз печінки був зареєстрований на рівні 2-5%.²³

На сьогодні ГЦК є основною проблемою для пацієнтів, у яких діагностовано ХГВ. ГЦК може розвиватися навіть у тих, для кого лікування виявилось ефективним.²⁴ Ризик розвитку ГЦК є вищим у пацієнтів, у яких є один або декілька з наступних факторів, – цироз, хронічні некрозапальні зміни у печінці, старший вік, чоловіча стать, африканське походження, зловживання алкоголем, наявність інших вірусних гепатитів або вірусу імунодефіциту людини (далі – ВІЛ), цукровий діабет або метаболічний синдром, активне куріння, сімейний анамнез щодо ГЦК та/або наступні характеристики ВГВ – високі рівні ДНК ВГВ та/або HBsAg, ВГВ генотип С>В, специфічні мутації.²⁴ Вищезазначені фактори, очевидно, впливають на прогресування цирозу у пацієнтів з ХГВ, які не отримують лікування.¹

Нещодавно було розроблено декілька показників для прогнозування ризику ГЦК у пацієнтів з ХГВ. Більшість з них, такі як GAGHCC, CU-HCC та

REACH-B, були розроблені та пройшли підтвердження серед пацієнтів азійської раси з ХГВ, які не отримували лікування²⁵, проте ці показники не є достовірно прогностичними для хворих на ВГВ європеїдної раси.^{26,27} Нещодавно розроблено і затверджено нову шкалу оцінювання – PAGE-B, за допомогою якої можна спрогнозувати ризик розвитку ГЦК протягом перших 5 років терапії ентекавіром або тенофовіром у пацієнтів європеїдної раси, переважно європейських, що мають ХГВ. Шкала може легко використовуватися у клінічній практиці, оскільки ґрунтується на широко доступних параметрах пацієнта (тромбоцити, вік, стать)²⁸. Оцінка PAGE-B оцінює розвиток ГЦК навіть у пацієнтів на ХГВ, які не отримали лікування.^{29, 30}

Первинна оцінка пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією

Первинна оцінка пацієнта з хронічною ВГВ-інфекцією повинна включати збір інформації щодо анамнезу пацієнта, фізичний огляд, оцінку активності і тяжкості захворювання печінки та маркерів ВГВ-інфекції (рис.1). Крім того, усім найближчим родичам та статевим партнерам пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією необхідно порадити зробити тестування на серологічні маркери ВГВ (HBsAg, анти-HBs, анти-HBc) та пройти вакцинацію у випадку відсутності маркерів ВГВ.

(1) Оцінка тяжкості захворювання печінки важлива для ідентифікації пацієнтів для подальшого лікування та спостереження за ГЦК. Оцінка ґрунтується на фізичному огляді та біохімічних показниках (аспартат амінотрансфераза (далі – АСТ) та АЛТ, гама-глутаміл-транспептидаза (далі – ГГТ), лужна фосфатаза, білірубін та сироватковий альбумін та гамма-глобуліни, загальний аналіз крові та протромбіновий час). Для всіх пацієнтів рекомендується провести абдомінальне ультразвукове дослідження печінки. Біопсія печінки або неінвазивний тест повинні проводитися з метою визначення активності захворювання у випадках, коли результати аналізів на біохімічні та ВГВ-маркери непереконливі.³¹ Серед неінвазивних методів, що включають вимірювання щільності печінки та визначення біомаркерів, що свідчать про наявність фіброзу печінки, найбільше досліджено ефективність транзиторної еластографії, яка забезпечує вищу точність діагностики цирозу. Неінвазивні методи діагностики краще застосовувати з метою виключення прогресуючих фіброзу чи цирозу, ніж з метою підтвердження їхньої наявності.^{31,32} Результати еластографії можуть бути суперечливі при важкому запаленні, пов'язаному з високим рівнем АЛТ.^{31,32}

(2) Виявлення HBeAg та анти-HBe є важливими для визначення фази хронічної ВГВ-інфекції.

(3) Вимірювання рівня сироватки ДНК ВГВ є важливим для діагностики, встановлення фази інфекції, прийнятті рішення про лікування та подальшого моніторингу пацієнтів.

(4) Кількісна оцінка HBsAg у сироватці може бути корисною, особливо при негативному HBeAg та для пацієнтів, яких лікують інтерфероном-альфа (далі – IFN α).

(5) Визначення генотипу ВГВ не є необхідним для початкової оцінки, хоча це може бути важливим для відбору пацієнтів, яким призначається лікування IFN α , для прогнозування відповіді на терапію IFN α та ризику ГЦК.

(6) Супутні захворювання, у тому числі алкогольне, аутоімунне, метаболічне захворювання печінки зі стеатозом або стеатогепатитом та інші причини хронічного захворювання печінки, необхідно систематично виключати, в тому числі коінфекції з вірусом гепатиту D (ВГД), вірусом гепатиту С (ВГС) та ВІЛ .

(7) Необхідно проводити тестування на антитіла до вірусу гепатиту А (анти-ВГА), а пацієнтам з відсутніми антитілами до ВГА слід рекомендувати вакцинацію проти гепатиту вірусу А.

Методологія

Дане Керівництво з клінічної практики було розроблено Групою експертів, яка була обрана керівним комітетом Європейської Асоціації з дослідження печінки (EASL), переглянуто трьома зовнішніми експертами та затверджено Керівною радою EASL. Керівництво ґрунтується на доступних фактичних даних існуючих публікацій та (якщо дані не були доступними) на особистому досвіді та думці експертів. Були проаналізовані результати та анотації важливих зустрічей, опублікованих після останнього Керівництва та до грудня 2016 року. Фактичні дані та рекомендації, наведені в цих керівних принципах, оцінювалися відповідно до Системи оцінки, розробки та експертизи обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE)³³ (Табл. 1). Ступінь рекомендацій (сильна: 1, слабка: 2) відповідно, відображає якість основних доказів (I, II-1, II-2, II-3, III). Твердження та визначення не оцінювалися. З практичних причин в частинах рукопису використовувалися місяці, а не тижні (наприклад, 6 і 12 місяців замість 24 та 48/52 тижнів, відповідно).

Керівні принципи

Цілі терапії

Основною метою терапії для пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією є покращення якості життя і виживання шляхом запобігання прогресуванню хвороби, а отже, розвитку ГЦК. Додатковими цілями противірусної терапії є запобігання передачі ВГВ від матері до дитини, реактивації гепатиту В та профілактика і лікування позапечінкових проявів, пов'язаних з ВГВ.

Ймовірність досягнення цих цілей залежить від того, на якому етапі перебігу інфекції надається терапія, а також від стадії захворювання та віку пацієнтів на момент лікування. Регресія фіброзу та цирозу може розглядатися як подальша мета терапії для пацієнтів з прогресуючим фіброзом або цирозом печінки, хоча її вплив у клінічних результатах з'ясовано неповністю. Стратегії лікування, спрямовані на запобігання розвитку ГЦК, можуть дещо відрізнятися від тих, які необхідні для запобігання розвитку фіброзу.

У пацієнтів з ГЦК, яка зумовлена ВГВ, цілі терапії нуклеотидно/нуклеозидними аналогами (далі – НА), по-перше, полягають у пригніченні реплікації ВГВ та запобіганні прогресуванню захворювання, по-друге, у зменшенні ризику рецидиву ГЦК після потенційно успішної терапії. Стабілізація хвороби печінки, викликаної ВГВ, також може розглядатися як передумова для безпечного та ефективного застосування лікування ГЦК.

У пацієнтів із гострим гепатитом В основним завданням лікування є запобігти ризику гострої або підгострої (до 3 міс) печінкової недостатності. Підвищення якості життя шляхом скорочення тривалості симптомів, пов'язаних з захворюванням, а також зменшення ризику виникнення хронічної хвороби також можуть розглядатися як цілі лікування.

Критерії ефективності терапії

Рекомендації

- Тривале пригнічення ДНК ВГВ є кінцевою метою усіх сучасних стратегій лікування (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Втрата HBeAg з/або без сероконверсії (появи анти-HBe) серед HBeAg-позитивних пацієнтів з ХВГВ є бажаним критерієм ефективності лікування, оскільки свідчить про частковий імунологічний контроль хронічної ВГВ-інфекції (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 1)
- Біохімічна відповідь визначається як нормалізація АЛТ і повинна розглядатися як додатковий критерій ефективності, що досягається більшістю пацієнтів із тривалим пригніченням реплікації ВГВ (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 1)
- Втрата HBsAg з або без сероконверсії (поява анти-HBs) є оптимальним критерієм ефективності лікування, оскільки це свідчить про максимальне пригнічення реплікації ВГВ та експресію вірусних білків (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 1).

Таблиця 1. Оцінка доказів та рекомендації (адаптовані з системи GRADE)

| | |
|----------------------------|--|
| Рівень доказів | |
| I | Рандомізовані, контрольовані випробування |
| II-1 | Контрольовані випробування без рандомізації |
| II-2 | Когортні аналітичні дослідження або дослідження випадок-контроль |
| II-3 | Серії множинних випадків, значні неконтрольовані експерименти |
| III | Експертна думка авторитетних посадових осіб, описова епідеміологія |
| Рівень рекомендації | |
| 1 | Сильна рекомендація: фактори, що впливають на силу рекомендації, включали якість доказів, передбачувані важливі для пацієнта результати та вартість |
| 2 | Слабша рекомендація: є різниця у перевагах та життєвих цінностях або більша невизначеність: більш ймовірно, що слабка рекомендація є обґрунтованою Рекомендація зроблена з меншою точністю: більш висока вартість або задіяння ресурсів |

Рівень реплікації ВГВ є одним з найважливіших прогностичних біомаркерів та пов'язаний із прогресуванням захворювання та наслідками хронічної інфекції ВГВ. Було продемонстровано, що пригнічення вірусної реплікації (як результат протівірусного лікування) дозволяє усунути хронічні некрозапальні зміни та прогресуючі фіброзні процеси у печінці, викликані ВГВ, у переважній більшості пацієнтів, що, у свою чергу, зменшує ризик розвитку ГЦК.^{1,25,34-40} Рівень пригнічення ДНК ВГВ, якого необхідно досягти для отримання цих переваг, не є чітко визначеним, але можна припустити, що він нижчий, то краще.

Зникнення в результаті лікування HBeAg та сероконверсія свідчить про певний імунологічний контроль, що, в свою чергу, призводить до низької реплікативної активності хронічної інфекції ВГВ. Чи буде ця фаза довготривалою можна визначити лише після припинення лікування. Після припинення терапії може виникати серореверсія до HBeAg-позитивного статусу (якщо перед тим був HBeAg-негативний), а також розвиток HBeAg-негативного ХГВ (навіть після лікування НА), що свідчить про сумнівність цього критерію ефективності терапії.^{41,42} Отже, лікування має тривати незалежно від зникнення HBeAg, поки не будуть визначені інші критерії для його припинення.

Пригнічення ДНК ВГВ до невизначальних рівнів, як правило, пов'язане з нормалізацією рівнів АЛТ. Підвищення АЛТ у пацієнтів з повним пригніченням вірусної реплікації пов'язано з меншою вірогідністю регресу фіброзу печінки та може бути причиною розвитку гістологічних уражень печінки.⁴³ Найвірогідніше, що зазначена ситуація виникає у випадку наявності супутнього ураження печінки, такого як алкогольна або безалкогольна жирова дистрофія печінки.^{34,44} Водночас, короткочасне підвищення рівня АЛТ може вказувати на певне відновлення імунітету та бути пов'язаним зі сприятливими прогностичними результатами.^{1,45,46}

Втрата HBSAg є сприятливим критерієм ефективності протівірусного лікування, проте досягається дуже рідко. Спонтанна серореверсія до HBSAg-позитивного статусу з реактивацією процесу запалення печінки після втрати HBSAg є рідкісною; вона може виникнути у пацієнтів із суттєвими порушеннями імунної системи.⁴⁷⁻⁵² Основною перевагою втрати HBSAg є те, що це дозволяє

безпечно припинити противірусну терапію. Оскільки хронічна інфекція ВГВ не може бути повністю вилікувана внаслідок стійкості сссДНК та інтегрованої ДНК ВГВ,¹ залишається незрозумілим, чи втрата HBsAg може запобігти довготривалим ускладненням хронічної інфекції ВГВ (що досягається шляхом пригнічення реплікації ДНК ВГВ). ГЦК може розвиватися навіть після спонтанної втрати HBsAg (щорічно приблизно 0,55%). Утім, ризик буде нижчим, якщо втрата HBsAg досягається у молодшому віці та/або при відсутності вираженого фіброзу.^{1,54} В азійській когорті із 287 пацієнтів через певний період часу після терапії НА, що викликала кліренс HBsAg, лише у двох пацієнтів з початковим цирозом було виявлено ГЦК або пацієнт помер (0,7% річного ризику); це був значно нижчий показник, порівняно з пацієнтами без кліренсу HBsAg (HR 0,09 , p < 0,01) .⁴⁷

Показання до лікування Рекомендації

- Всім пацієнтам з HBeAg-позитивним або -негативним ХГВ з визначальним рівнем ДНК ВГВ, що становить >2,000 МО / мл, рівнем АЛТ > ВМН та/або, принаймні, помірними некрозапальними змінами печінки або фіброзом, необхідно призначити лікування (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1) .
- Пацієнти з компенсованим або декомпенсованим цирозом, з будь-яким визначальним рівнем ДНК ВГВ і незалежно від рівня АЛТ потребують лікування (рівень доказів I, оцінка рекомендація 1).
- Пацієнти з рівнем ДНК ВГВ >20 000 МО/мл та АЛТ >2xВМН повинні розпочати лікування незалежно від стадії фіброзу (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Пацієнти з HBeAg-позитивною хронічною інфекцією ВГВ, з постійно визначальним нормальним рівнем АЛТ і високим рівнем ДНК ВГВ, можуть розпочинати лікування, якщо вони старші 30-ти років та незалежно від тяжкості гістологічних уражень печінки (рівень доказів III, оцінка рекомендації 2).
- Пацієнти з HBeAg-позитивною або HBeAg-негативною інфекцією ВГВ та ГЦК у сімейному анамнезі або цирозом печінки та позапечінковими проявами можуть розпочинати лікування, навіть без відсутності вищезазначених показань до лікування (рівень доказів III, оцінка рекомендації 2).

Показання до лікування, як правило, однакові для пацієнтів з HBeAg-позитивним і HBeAg-негативним ХГВ (рис .2), які переважно ґрунтуються на комбінації трьох критеріїв:

- рівень ДНК ВГВ в сироватці крові,
- рівень АЛТ у сироватці крові,
- тяжкість захворювання печінки.

Лікування пацієнтів без цирозу повинне розглядатися, якщо у них рівень ДНК ВГВ більш ніж 2,000 МО/мл, підвищений рівень АЛТ в сироватці крові (вище ВМН ~40 нм/л), захворювання печінки, що традиційно оцінюється за допомогою біопсії печінки (помірний фіброз). Пацієнти з рівнем ДНК ВГВ >2,000 МО/мл та АЛТ >2x ВМН можуть почати лікування навіть без біопсії печінки. Результати біопсії печінки можуть надати додаткову корисну інформацію, але це, зазвичай, не міняє рішення щодо лікування. Використання неінвазивних методів для оцінки ступеня фіброзу, підтвердження або виключення

цирозу є важливим для пацієнтів, які починають лікування без попереднього проведення біопсії печінки.

У пацієнтів, які мають рівень ДНК ВГВ $>2,000$ МО/мл та, принаймні, помірний фіброз, лікування може бути розпочато, навіть якщо рівень АЛТ є нормальним. У пацієнтів, які не можуть або не хочуть проходити біопсію печінки, неінвазивні маркери фіброзу також можуть використовуватися для прийняття рішень щодо показання до лікування. Керівництво EASL-ALEN надає більш детальні пояснення щодо використання "неінвазивних тестів для оцінки тяжкості захворювання печінки"³² у пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією з рівнем АЛТ в межах норми та показником щільності печінки >9 кРа, або з підвищеним рівнем АЛТ, але нижче $5 \times$ ВМН та показником щільності печінки >12 кРа, або у хворих із фіброзом або цирозом печінки, підтвердженими еластографією. Дані, отримані за допомогою інших еластографічних або серологічних методів оцінки фіброзу печінки, також можуть бути використані для оцінки стану пацієнтів з ХГВ.

Для визначення показань для лікування до уваги також береться вік пацієнта, стан здоров'я, ризик передачі ВГВ, наявність в сімейному анамнезі ГЦК або цирозу печінки та позапечінкові прояви ХГВ(рис.2).

Моніторинг пацієнтів, які наразі не проходять лікування Рекомендації

- НВеАg-позитивні пацієнти з хронічною ВГВ-інфекцією, молодші 30 років, які не мають жодних із вищезазначених показань до початку лікування, мають перебувати під наглядом та проходити огляд принаймні кожні 3-6 місяців (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- За пацієнтами з НВеАg-негативною хронічною інфекцією ВГВ та ДНК ВГВ $<2,000$ МО/мл, в яких немає будь-якого з перелічених вище показань до лікування, слід здійснювати спостереження кожні 6-12 місяців (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- За пацієнтами з хронічною НВеАg-негативною хронічною інфекцією ВГВ та ДНК ВГВ у сироватці крові $\geq 2,000$ МО / мл, які не відповідають будь-яким з перерахованих вище показань щодо лікування, слід здійснювати спостереження кожні 3 місяці протягом першого року та кожні 6 місяців після цього (рівень доказів III, оцінка рекомендації 1).

Пацієнти, які не є кандидатами на протівірусну терапію, повинні перебувати під наглядом з періодичним проведенням оцінки рівнів АЛТ і визначенням ДНК ВГВ в сироватці крові, а також проходити обстеження на ступінь тяжкості фіброзу печінки за допомогою неінвазивних маркерів (мал.2). Для пацієнтів із НВеАg-позитивною хронічною інфекцією ВГВ, які пройшли лікування, потрібно визначати рівень АЛТ щонайменше кожні 3 місяці, ДНК ВГВ - кожні 6-12 місяців та проводити визначення стадії фіброзу печінки кожні 12 місяців.¹

Пацієнтам з НВеАg-негативною хронічною інфекцією ВГВ та рівнем ДНК ВГВ $<2,000$ МО/мл необхідно визначати рівень АЛТ кожні 6-12 місяців, а також проходити періодичні обстеження на ДНК ВГВ та фіброз печінки (кожні 2-3 роки). Кількісне визначення рівня НВsАg може бути корисним для прийняття рішення щодо частоти проведення обстеження таких пацієнтів.²¹ Рекомендується визначати рівень АЛТ у пацієнтів кожні 12 місяців, проводити дослідження ДНК

ВГВ та визначення фіброзу печінки кожні 3 роки, якщо вони мають рівень HBsAg <1000 МО/мл; в той же час пацієнтам з рівнем HBsAg $\geq 1,000$ МО/мл рекомендується проходити наступні обстеження: для визначення рівнів АЛТ - кожні 6 місяців, ДНК ВГВ і фіброзу печінки - принаймні кожні 2 роки.^{1,21,55} Пацієнтів з HBeAg-негативною хронічною інфекцією ВГВ та рівнем ДНК ВГВ $\geq 2,000$ МО/мл слід спостерігати для визначення АЛТ щонайменше кожні 3 місяці протягом першого року і кожні 6 місяців після цього, а також проводити визначення рівня ДНК ВГВ та фіброзу печінки із використанням неінвазивного методу протягом щонайменше 3 років. Якщо пацієнти не дотримуються рекомендацій щодо лікування протягом перших 3-х років спостереження, їх, відповідно, слід спостерігати протягом життя, як і всіх інших пацієнтів у цій фазі захворювання.⁵⁵

Стратегії лікування

На сьогодні існує два основні варіанти лікування пацієнтів з ХГВ: лікування із застосуванням НА або IFN α , а саме пегільованого Інтерферону- α (далі – PegIFN α) (Табл. 2).^{1,56} НА, що були схвалені в Європі для лікування ВГВ, включають ламівудин (LAM), адефовір дипівоксил (ADV), ентекавір (ETV), телбівудин (TBV), тенофовір дизопроксил фумарат (TDF) та тенофовір алафенамід (TAF), і можуть бути класифіковані як такі, що пов'язані з низьким бар'єром резистентності до ВГВ (LAM, ADV, TBV) та такі, що мають високий бар'єр резистентності до ВГВ (ETV, TDF, TAF) (рис.3).^{1,56}

Основними перевагами лікування препаратами з високим бар'єром резистентності (ETV, TDF, TAF) є довготривала противірусна ефективність, що призводить до невизначальних рівнів ДНК ВГВ у переважній більшості пацієнтів, які дотримуються режиму лікування, і хороший профіль безпеки (Табл. 2).^{1,56,57} Ці препарати можна безпечно застосовувати у пацієнтів з ВГВ-інфекцією і вони представляють собою єдиний варіант лікування для декількох підгруп пацієнтів, у тому числі з декомпенсованими захворюванням печінки, трансплантацією печінки, позапечінковими проявами, гострим гепатитом В або важким хронічним загостренням гепатиту В.⁵⁷⁻⁶¹ НА є також єдиним варіантом профілактики реактивації ВГВ у пацієнтів під час імуносупресії. Крім того, запобігання передачі ВГВ у пацієнтів з високою віремією, які не відповідають типовим критеріям початку лікування, є додатковими показаннями, при яких слід застосовувати лише НА.^{1,49,50,52,56,57}

Перевагами використання PegIFN α є досягнення тривалого імунологічного контролю з визначеним терміном лікування. Основними недоліками лікування PegIFN α є значні відмінності у відповіді пацієнтів на лікарський засіб та його несприятливий профіль безпеки, у результаті чого значна кількість пацієнтів не відповідають критеріям відбору до терапії або не бажають лікуватися саме цим препаратом (Табл. 2).^{1,56} Для прогнозування індивідуальної відповіді на лікування важливо оцінити наступне: активність захворювання, генотип ВГВ, стадія захворювання, рівень ДНК ВГВ, HBsAg та HBeAg статус.¹⁶⁶ Попередній прогноз лікування може бути використаний як додатковий інструмент для розробки індивідуальної стратегії лікування; це, наприклад, може допомогти припинити застосування PegIFN α на ранніх стадіях у тих, в кого мала ймовірність довготривалої відповіді.¹

Теоретично, комбінований підхід із застосуванням НА та PegIFN α може забезпечити переваги шляхом поєднання потужного противірусного ефекту НА та імуномодуляції, яку забезпечує IFN α .^{1,56,62,63} Проте існує недостатньо доказів переваг такого комбінованого підходу і є ще багато дискусійних питань, відповідь на які, можливо, буде дана у подальших дослідженнях, а саме: критеріїв відбору пацієнтів, тривалість комбінованої терапії тощо.

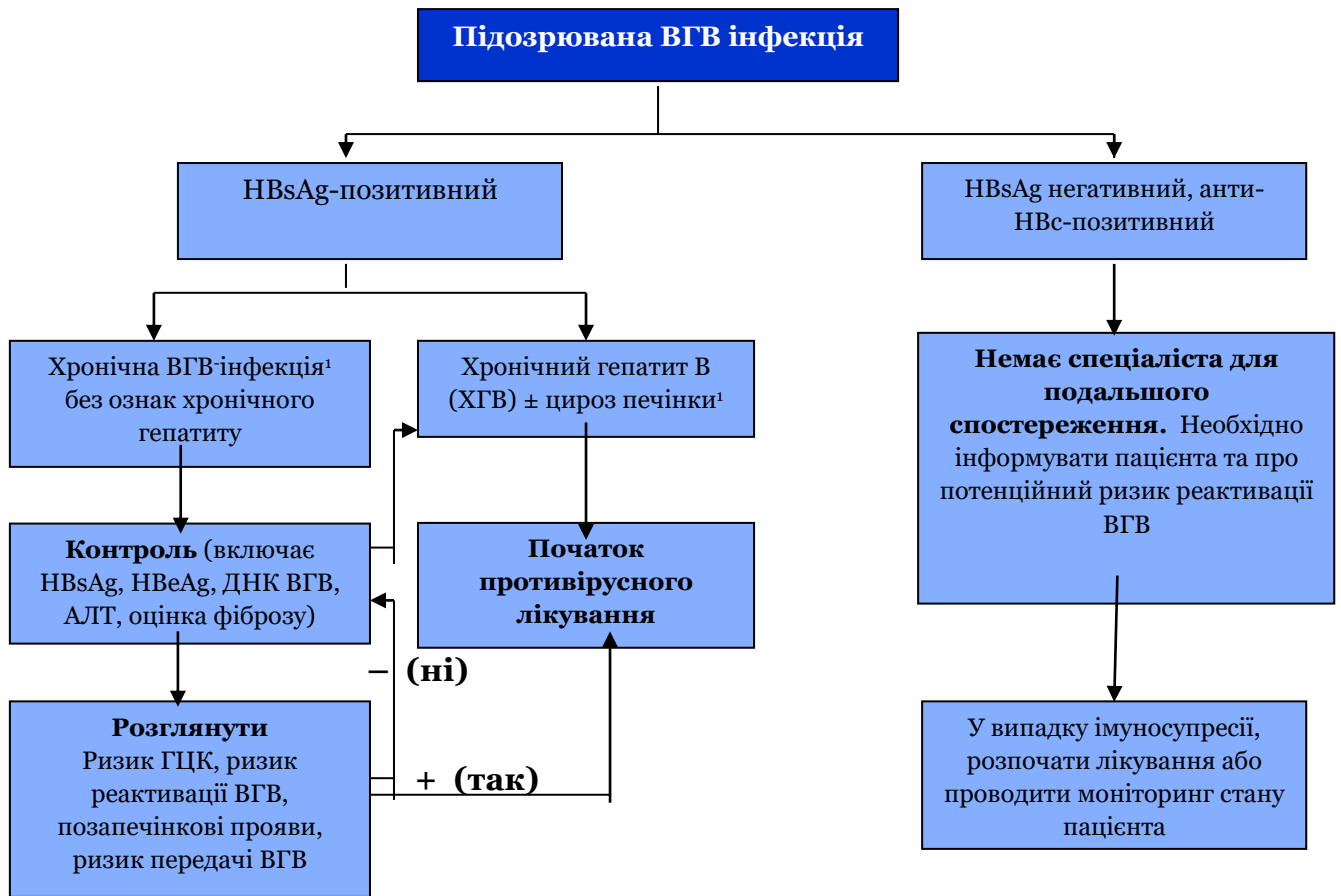


Рисунок 2. Алгоритм лікування ВГВ-інфекції. ¹див. визначення в тексті та Рис. 1

Оцінка відповіді на лікування

Відповідь на лікування можна розділити на вірусологічну, серологічну, біохімічну та гістологічну. Усі відповіді можна оцінити у декількох контрольних часових точках під час та після терапії. Визначення вірусологічної відповіді варіюються залежно від часу (під час або після терапії) та типу терапії.¹

Вірусологічна відповідь

1. Терапія НА

- Вірусологічна відповідь під час терапії НА характеризується невизначальним рівнем ДНК ВГВ (визначається шляхом аналізу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), чутливість – 10 МО/мл). Первинна відсутність відповіді визначається зниженням сироваткової ДНК ВГВ після 3-х місяців терапії менш, ніж на один \log_{10} . Часткова вірусологічна відповідь визначається як зменшення рівня ДНК ВГВ більш ніж на 1 \log_{10} МО/мл, але з визначальним рівнем ДНК ВГВ після щонайменше 12 місяців терапії у пацієнтів, які отримують лікування. Вірусологічний прорив визначається як підтвержене збільшення рівня ДНК ВГВ більш ніж на одну \log_{10} МО/мл порівняно з найнижчим рівнем ДНК ВГВ протягом терапії; це може передувати біохімічному прориву, що характеризується збільшенням рівнів АЛТ.

- У пацієнтів, які припинили прийом терапії НА, стійка відповідь може бути визначена як рівень концентрації ДНК ВГВ у сироватці <2,000 МО/мл протягом щонайменше 12 місяців після закінчення терапії.

(1) Терапія PegIFN α

- Вірусологічна відповідь визначається при рівні ДНК ВГВ < 2000 МО/мл. Її зазвичай оцінюють через 6 місяців після початку лікування та наприкінці терапії.

- Стійка вірусологічна відповідь після завершення терапії визначається при рівні ДНК ВГВ < 2,000 МО/мл протягом, щонайменше, 12 місяців після закінчення терапії.

Серологічна відповідь для HBeAg - це втрата HBeAg та сероконверсія HBeAg, тобто втрата HBeAg та поява анти-HBe (тільки для HBeAg-позитивних пацієнтів).

Серологічна відповідь для HBsAg оцінюється та визначається при зникненні HBsAg та сероконверсії HBsAg з появою анти-HBs (у всіх пацієнтів).

Біохімічна відповідь визначається за умови нормалізації рівнів АЛТ на рівні ВМН (~ 40 МО/л). У зв'язку з тим, що активність АЛТ часто коливається, для підтвердження стійкої біохімічної відповіді необхідно проводити спостереження не менш ніж протягом 1 року після закінчення терапії з визначенням активності АЛТ кожні 3 місяці. Слід враховувати, що частоту стійких біохімічних реакцій після закінчення лікування іноді важко оцінити, оскільки у частини пацієнтів із ХГВ до настання стійкої біохімічної ремісії протягом першого року після закінчення лікування відбувається короткочасне підвищення активності АЛТ. У такому разі рекомендується продовжити додаткове спостереження за АЛТ протягом щонайменше 2 років після підвищення активності АЛТ, щоб підтвердити стійку біохімічну ремісію після проведеного лікування.

Гістологічна відповідь визначається як зменшення некрозапальної активності (2 бали за шкалою індексу гістологічної активності Ishak) без збільшення ступеню фіброзу порівняно з вихідними гістологічними даними.

**Терапія нуклеозидними та нуклеотидними аналогами (НА)
«наївних» (які не проходили лікування) пацієнтів з ХГВ**
Ефективність
Клінічні рекомендації

- Довготривале лікування НА з високим бар'єром резистентності є рекомендованим лікуванням незалежно від тяжкості захворювання печінки (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Рекомендованою є монотерапія ETV, TDF та TAF (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Ламівудин (далі – LAM), адефовір – (далі – ADV) та тельбівудин (далі – TBV) не рекомендуються при лікуванні хронічного гепатиту В (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).

Таблиця 2. Основні концепції та особливості сучасних стратегій лікування ХГВ

| Характеристики | PegIFN α | ETV, TDF, TAF |
|---------------------------|---|--|
| Шлях ведення | Підшкірні ін'єкції | Пероральні препарати |
| Тривалість лікування | 48 тижнів | Довготривале – до зникнення HBsAg (в окремих випадках можна розглянути припинення застосовувати НА) ¹ |
| Переносимість | Низька | Висока |
| Віддалені наслідки | Дуже рідко залишаються побічні реакції, які виникли під час лікування (психіатрична, неврологічна, ендокринологічна симптоматика) | Ймовірно відсутні (сумнівний медичний прогноз щодо функції нирок, захворювання кісток при прийомі деяких НА) |
| Протипокази | Багато (декомпенсований цироз, супутні захворювання тощо) | Немає (корекція дози відповідно до рШКФ) ² |
| Стратегія | Досягнення довготривалого імунного контролю | Запобігання прогресуванню захворювання шляхом пригнічення вірусної реплікації |
| Рівень пригнічення вірусу | Помірний (відмінності у відповіді на терапію) | Універсально високий |
| Вплив на втрату HBeAg | Помірний, залежно від вихідних характеристик | Низький протягом першого року, підвищується до помірного протягом тривалого лікування |

Керівництво з клінічної практики

| | | |
|---|--|--|
| Вплив на рівень HBsAg | Залежно від вихідних характеристик (загалом вище у порівнянні з НА) | Низький: повільно зростає з часом лікування пацієнтів з позитивним HBeAg ³ ; як правило, дуже низький у пацієнтів з негативними HBeAg |
| Ризик рецидиву після припинення лікування | Низький для тих, хто має стійку відповідь через 6-12 місяців після терапії | Помірний, якщо лікування проводиться після сероконверсії HBeAg. Високий для захворювання з негативним HBeAg |
| Правила раннього припинення лікування | Так | Ні |
| Ризик розвитку вірусної резистентності | Ні | Від мінімального до відсутнього ⁴ |

PegIFN α - пегільований інтерферон альфа; ETV - ентекавір; TDF - тенофовір дизопроксил фумарат; TAF-тенофовір алафенамід; НА - нуклеозидний/нуклеотидний аналог; рШКФ-розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

¹ Див. Розділ "Стратегії лікування".

² Необхідна корекція дози для пацієнтів з рШКФ <50 для всіх НА, крім TAF (немає рекомендацій щодо дози TAF для пацієнтів з кліренсом креатиніну <15 мл / хв, які не перебувають на гемодіалізі).

³ Плато у серологічних реакціях спостерігалось після 4 року лікування.

⁴ Поки що не було виявлено жодного розвитку резистентності до TDF або TAF.

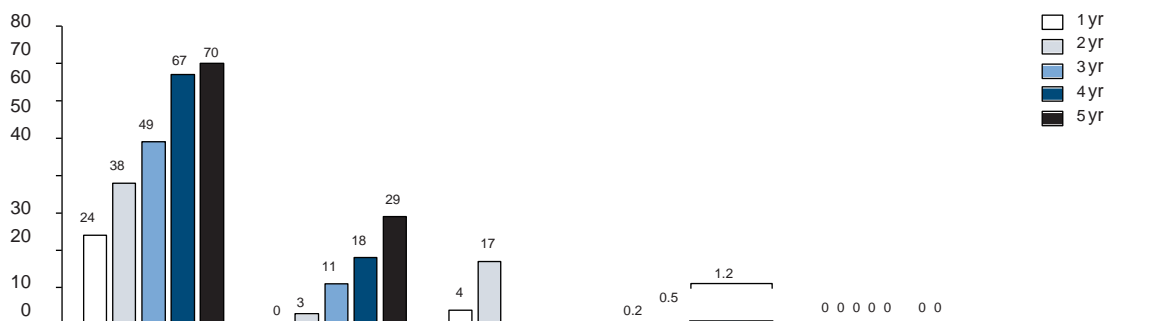


Рисунок 3. Кумулятивна частота медикаментозної резистентності до ВГВ при терапії із застосуванням ламівудину (LAM), адефовіру (ADV), ентекавіру (ETV), телбівудину (TBV), тенофовіру (TDF) та тенофовір алафенаміду (TAF) у пацієнтів з ХГВ, які раніше не отримували лікування НА, за результатами опублікованих клінічних досліджень. (Порівняння наявних у доступі даних - не з прямих порівняльних досліджень). Після 8 років лікування TDF не було виявлено доказів резистентності.⁶⁹

Ефективність усіх НА оцінювалася в рандомізованих контрольованих клінічних випробуваннях III фази (Табл. 3 та 4). Стратегія лікування пацієнтів з ВГВ без цирозу і з компенсованим цирозом ідентична, враховуючи ефективність і довгостроковий профіль безпеки терапії НА. У пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ протягом 5-річного застосування ETV кумулятивна вірогідність вірусологічної відповіді становить 99% та ймовірність зникнення HBeAg – 53%.²⁶ Після 5 років лікування препаратом TDF у пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ, вірусологічна відповідь спостерігається у 97% випадків, у 73% відбувається

нормалізація АЛТ,³⁴ тоді як зникнення HBeAg спостерігалось у 49%, сероконверсія HBeAg - у 40%, зникнення HBsAg - у 10% та сероконверсія HBsAg - у 8% випадків.

У пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ, 5-річна кумулятивна вірогідність досягнення вірусологічної та біохімічної відповіді при використанні ETV становить 98% та 95% відповідно, тоді як швидкість формування резистентності до ETV становила ~1%.^{26,64-68} Через 8 років 99% пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ, які отримували TDF, досягли вірусологічної відповіді (ДНК ВГВ <400 копій / мл) без появи резистентності до TDF та 88% досягли нормалізації рівнів АЛТ.⁶⁹ Протягом 3-4 років лікування із застосуванням TDF серед пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ досягнення вірусологічної відповіді спостерігалось у 92-100% випадків без появи резистентності до TDF, тоді як у 75% пацієнтів нормалізувався рівень АЛТ.⁷⁰⁻⁷³ У жодного пацієнта з HBeAg-негативним ХГВ не спостерігалось кліренсу HBsAg протягом першого року терапії із застосуванням ETV або TDF, і дуже мало пацієнтів (~1%) досягли цього критерію ефективності лікування протягом тривалої (8 років) терапії.

У пацієнтів з HBeAg-позитивним ХГВ показники вірусологічної відповіді на TAF становили 64% на 48-му тижні та 75% на 96-му тижні лікування.^{74,75} Втрата HBeAg і сероконверсія були досягнуті у 14% та 10% пацієнтів на 48-му тижні лікування та у 22% і 18% - на 96-му тижні відповідно. У цьому ж дослідженні показники нормалізації показників АЛТ на 96-ому тижні лікування були вищими у пацієнтів, які отримували TAF, порівняно з тими, хто отримував TDF (75% проти 68%), тоді як тільки у 1% пацієнтів спостерігався кліренс HBsAg.⁷⁴⁻⁷⁶ У пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ, при застосуванні TAF вірусологічна відповідь була досягнута у 94% пацієнтів на 48-й тижні лікування⁷⁶, та зберігалась у більшості випадків на 96-му тижні лікування (90%). Лише в одного пацієнта з HBeAg-негативним ХГВ, який проходив лікування TAF (1%) відбулася втрата HBsAg на 96-му тижні лікування.⁷⁷ Такі вірусологічні та серологічні результати аналогічні тим, що спостерігалися в обох дослідженнях. На сьогодні доступні лише результати щодо стану пацієнтів на 96-му тижні лікування TAF, при цьому дослідження тривають (Табл. 3 та 4).

Моніторинг пацієнтів, які отримують лікування ETV, TDF або TAF

Клінічні рекомендації

- Усі пацієнти, які отримують НА, періодично мають обстеження, зокрема на рівень АЛТ і ДНК ВГВ (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1)
- Пацієнтам, в яких є ризик розвитку ниркової недостатності і які отримують лікування НА, а також всім пацієнтам, незалежно від ризику захворювання нирок, що отримують лікування TDF, необхідно періодично проводити моніторинг функції нирок, зокрема оцінку ШКФ та рівня фосфату в сироватці крові (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1)
- Для пацієнтів, в яких є ризик розвитку та/або існуюче захворювання нирок або кісток, та які отримують TDF, необхідно розглянути можливість переходу на ETV або TAF, залежно від того, чи в минулому був прийом LAM (рівень доказів II-2/I, оцінка рекомендації 1).

Всі пацієнти, які потребують лікування із використанням НА з високим бар'єром резистентності (ETV, TDF, TAF), повинні періодично проходити

моніторинг. Для отримання початкових показників необхідно провести розгорнутий аналіз крові, аналізи на печінкові та ниркові проби (оцінити рівень рШКФ та фосфатів у сироватці крові), визначити рівень ДНК ВГВ у сироватці крові за допомогою ПЛР. Для пацієнтів з рШКФ < 50 мл/хв рекомендується корегувати дозу ETV та TDF. Дозування TAF залишається на рівні 25 мг, поки рШКФ не буде <15 мл/хв, причому дані моделювання фармакокінетики не передбачають зміни дози, якщо рШКФ становить <15 мл/хв, хоча це і не зазначено в інструкції до препарату (Vemlidy SmPC).⁷⁸ Крім того, базовий ризик виникнення ниркової патології слід оцінювати для всіх пацієнтів. Про високий ризик появи ниркової патології свідчить один або декілька наступних факторів: декомпенсований цироз, кліренс креатиніну (рШКФ) < 60 мл/хв, погано контрольована гіпертензія, протеїнурія, неконтрольований цукровий діабет, активний гломерулонефрит, прийом супутніх нефротоксичних препаратів або трансплантація паренхіматозних органів.

Під час лікування необхідно робити печінкові проби кожні 3-4 місяці протягом першого року та кожні шість місяців в подальшому. ДНК ВГВ в сироватці крові повинна визначатися кожні 3-4 місяці протягом першого року і кожні 6-12 місяців в подальшому. HBeAg слід перевіряти з інтервалом у 12 місяців, якщо рівень ДНК ВГВ залишається невизначальним, тоді як пацієнти, які досягли кліренсу від HBeAg, повинні проходити тестування на анти-HBs.

Повідомлялося, що за умов тривалої терапії із застосуванням ETV та TDF спостерігається мінімальне зниження функції нирок, але ризик виникнення нефротоксичності був вищим для TDF. Також повідомлялося про випадки синдрому Фанконі, пов'язаного з прийманням TDF та фактично врятованих пацієнтів, які перейшли на ETV. Крім того у дослідженнях також повідомлялося про тубулярну дисфункцію, зниження рШКФ та мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів, які отримували TDF.^{70,79-87} Отже, доцільно проводити моніторинг усіх пацієнтів із ХГВ, які отримують TDF, для виявлення побічних реакцій з боку нирок, оцінюючи рівень креатиніну (рШКФ) та фосфату у сироватці крові. Крім того слід контролювати рівні креатиніну у сироватці крові (рШКФ) у пацієнтів з ХГВ з високим ризиком ниркової патології під час проведення терапії НА. Контроль функції нирок рекомендується проводити кожні 3 місяці протягом першого року і кожні 6 місяців в подальшому, якщо немає погіршення. Необхідно проводити ретельніше дослідження функції нирок для пацієнтів, у яких кліренс креатиніну <60 мл/хв або рівень фосфору у сироватці крові <2 мг/дл.

У двох дослідженнях TAF продемонстрував низку переваг щодо впливу на маркери ниркової функції (як клубочкової, так і тубулярної) та маркери метаболізму кісткової тканини на 48-му та 96-му тижнях лікування порівняно з TDF.^{74-77,88} В обох групах пацієнтів спостерігалася значна відмінність маркерів, що відображають функцію нирок і кісткової тканини на 48-му тижні. Значна різниця була відзначена у зниженні рШКФ в обох дослідженнях: -0.6 мл/хв проти -5.4 мл/хв у HBeAg-позитивних пацієнтів ($p < 0,0001$), - 1.8 мл/хв проти 4.8 мл/хв у HBeAg-негативних пацієнтів ($p = 0,004$). Подібні зміни середнього значення креатиніну в сироватці крові були продемонстровані між пацієнтами, що лікувалися TAF та TDF: лікування HBeAg-позитивних пацієнтів із застосуванням дози - 0,01 мг/дл проти 0,03 мг/дл в TDF ($p = 0,02$); для HBeAg-негативних пацієнтів - 0,01 мг/дл проти 0,02 мг/дл ($p = 0,32$). Подібно значно менше відсоткове зниження мінеральної щільності кісткової тканини стегна було зареєстровано у пацієнтів, які лікувались TAF порівняно з тими, які отримували TDF (- 0,10% проти -1,72% у пацієнтів з HBeAg-позитивним [$p < 0,0001$] та - 0,29% проти 2,16% у пацієнтів з HBeAg-негативним [$p < 0,0001$] та хребта (- 0,42% проти -2,29% у пацієнтів з HBeAg-позитивним, -0,88% проти -2,51% - з HBeAg-

негативним ХГВ). Додаткові дані щодо маркерів тубулярної функції нирок та показників метаболізму кісткової тканини передбачають менший системний ефект при лікуванні TAF порівняно з TDF, з меншим прогресуванням хронічного захворювання нирок та впливом на кісткову тканину на 96 тижні лікування.^{96,75} Бракує довгострокових клінічних даних, проте аналогічні результати переваги лікування TAF над TDF також були виявлені під час останніх досліджень ВІЛ-інфікованих пацієнтів, в яких вже були наявні або існував ризик виникнення ниркової недостатності і ураження кісткової тканини.⁸⁹⁻⁹²

Ці дані у пацієнтів із коінфекцією також демонструють стабілізацію параметрів функції нирок (ШКФ, креатинін), позитивну динаміку протеїнурії, альбумінурії та тубулярної протеїнурії ($p < 0.001$), а також підвищення мінеральної денситометрії стегна та кісток хребта у порівнянні вихідного показника з показником 48-го тижня (середній відсоток зміни +1,47 і +2,29 відповідно, $p < 0,05$)⁹¹; з аналогічними результатами на 96-ому тижні лікування.⁹²

Ще потрібно встановити, чи свідчать ці дані про покращення довготривалих клінічних результатів для пацієнтів з ХГВ; проте довготривала терапія НА може бути більш рекомендованою через кращий профіль безпеки, особливо для популяції з ХГВ, яка старіє і в якій pojawiaються супутні патології. Тому при виборі терапії (Табл.5) у пацієнтів на ХГВ, в яких порушена функція нирок або низький рівень рШКФ та/або остеопенія/остеопороз, особливо у старшому віці, необхідно брати до уваги можливе прогресування хронічного захворювання та зводити до мінімуму можливий вплив медикаментів (Табл. 5). У таких підгрупах пацієнтів, лікування як ETV, так і TAF є виправданим вибором, причому вибір TAF буде доречнішим серед пацієнтів, які в минулому приймали LAM (ламівудин).

Довготривалий результат під час лікування НА Рекомендації

- Пацієнти, які проходять тривалу терапію НА, мають залишатися під спостереженням щодо ГЦК (рівень доказів II-2, клас рекомендації 1)
- Спостереження за ГЦК є обов'язковим для всіх пацієнтів з цирозом печінки, а також для осіб з помірними або високими показниками ризику розвитку ГЦК на початку терапії НА (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1)

Було зазначено, що тривала монотерапія із застосуванням ETV або TDF зупиняє розвиток захворювання печінки, а також може призвести до суттєвого покращення гістологічних некрозапальних змін та фіброзу, часто з регресом цирозу.^{1, 34} Крім того, ускладнення декомпенсованого цирозу, який вже був до початку лікування, особливо на ранній стадії декомпенсації, нормалізуються або навіть зникають, і потреба в трансплантації печінки різко знижується.¹

Таблиця 3. Результати основних досліджень лікування HBeAg-позитивного ХГВ після 48 або 52 тижнів прийому PegIFN α , та після 48 або 52 тижнів терапії НА

| | PegIFN | | Нуклеозидні аналоги | | | Нуклеотидні аналоги | | |
|---------------------------------|------------|------------|---------------------|--------|--------|---------------------|--------|-------|
| | PegIF Na2a | PegIF Na2b | LAM | TBV | ETV | ADV | TDF | TAF |
| Доза* | 180 мкг | 100 мкг | 100 мг | 600 мг | 0.5 мл | 10 мл | 245 мг | 25 мг |
| Поява анти-HBe- (сероконверсія) | 32% | 29% | 16-18% | 22% | 21% | 12-18% | 21% | 10% |
| ДНК ВГВ <60-80 МО / мл | 14% | 7% | 36-44% | 60% | 67% | 13-21% | 76% | 64% |
| Нормалізація АЛТ # | 41% | 32% | 41-72% | 77% | 68% | 48-54% | 68% | 72% |
| Втрата HBsAg | 3% | 7% | 0-1% | 0.5 % | 2% | 0% | 3% | 1% |

Посилання: див. EASL CPG 2012¹ для всіх препаратів, крім TAF.⁷⁶

PegIFN α , пегільований інтерферон альфа; ETV, ентекавір; TDF, тенофовір дизопроксил фумарат; TAF, тенофовір алафенамід; LAM, ламівудин; TBV, телбівудин; ADV, адефовір; АЛТ, аланін-амінотрансфераза.

* PegIFN α застосовується як підшкірна ін'єкція один раз на тиждень, НА –таблетки перорально один раз на день.

Визначення «нормалізація АЛТ» відрізнялося залежно від різних досліджень (тобто зменшення АЛТ до $\leq 1,25$ -кратної верхньої межі норми (ВМН) при дослідженні ETV або $\leq 1,3$ рази, ніж при дослідженні TBV). Нижча кількісна межа для аналізів ДНК ВГВ була різною впродовж досліджень: для досліджень TAF вона була <29 МО / мл.

Таблиця 4. Результати основних досліджень лікування HBeAg-негативного ХГВ після 48 тижнів прийому PegIFN α та після 48-ми або 52-ох тижнів терапії НА

| | PegIFN | | Нуклеозидні аналоги | | | Нуклеотидні аналоги | | |
|------------------------|-----------|--|---------------------|--------|--------|---------------------|--------|-------|
| | PegIFNa2a | | LAM | TBV | ETV | ADV | TDF | TAF |
| Доза* | 180 мкг | | 100 мг | 600 мг | 0.5 мл | 10 мл | 245 мг | 25 мг |
| ДНК ВГВ <60-80 МО / мл | 19% | | 72-73% | 88% | 90% | 51-63% | 93% | 94% |
| Нормалізація АЛТ # | 59% | | 71-79% | 74% | 78% | 72-77% | 76% | 83% |
| Втрата HBsAg | 4% | | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |

Посилання: див. EASL CPG 2012¹ для всіх препаратів, крім TAF.⁷⁴ PegIFN α , пегільований інтерферон альфа; ETV, ентекавір; TDF, тенофовір дизопроксил фумарат; TAF, тенофовір алафенамід; LAM, ламівудин; TBV, телбівудин; ADV, адефовір; АЛТ, аланін-амінотрансфераза.

* PegIFN α застосовується як підшкірна ін'єкція один раз на тиждень, НА –таблетки перорально один раз на день.

Визначення «нормалізація АЛТ» відрізнялося залежно від різних досліджень (тобто зменшення АЛТ до $\leq 1,25$ -кратної верхньої межі норми (ВМН) при дослідженні ETV або $\leq 1,3$ рази, ніж при дослідженні TBV). Нижча кількісна межа для аналізів ДНК ВГВ була різною впродовж досліджень: для досліджень TAF вона була < 29 МО / мл.

ГЦК може розвиватися і залишається основною проблемою для пацієнтів, та хворих на ХГВ, які отримують НА.^{24, 25} Якщо брати до уваги дані рандомізованих або співставних контрольованих досліджень, довготривала терапія впливає на частоту випадків ГЦК.^{24, 25} Як свідчать останні дані, після перших 5 років терапії з ETV або TDF у пацієнтів з ХГВ, рівень захворюваності на ГЦК знижується, і це зменшення стає більш очевидним у пацієнтів з цирозом, виявленим на початку отримання терапії.⁹³ Крім того, можна зробити висновок, що ГЦК є єдиним чинником, що впливає на тривалість виживання пацієнтів з ХГВ з/без компенсованого цирозу, які отримують терапію ETV або TDF.⁹⁴ Оскільки НА застосовуються для більшості пацієнтів з ХГВ завдяки їх сприятливому впливу на загальний довготривалий результат, основним клінічним завданням є виявлення пацієнтів з ризиком ГЦК, які потребують ретельного спостереження. В Азії були оцінені бали шкали ризиків розвитку ГЦК, GAG-НСС, CU-НСС та REACH-B серед азійських пацієнтів, які отримували лікування ХГВ,²⁵ проте, для пацієнтів з ХГВ білої раси, показник PAGE-B є єдиним показником, який забезпечує високу передбачуваність ГЦК.²⁸ Зважаючи на оцінку ризику розвитку ГЦК, пацієнтів можна розділити на групи низького, середнього та високого ризику щодо розвитку ГЦК. Пацієнти групи низького ризику ГЦК не мають ніякої, або мають незначну ймовірність розвитку ГЦК, і тому можуть не потребувати постійного моніторингу щодо ГЦК.²

Незважаючи на ризик розвитку ГЦК, який все ж залишається, показник загального виживання пацієнтів поліпшується під впливом тривалої ефективної терапії НА.^{1, 39,94-96} Крім того, при тривалій терапії НА може спостерігатися втрата HBsAg, але серед незначної кількості пацієнтів з ХГВ, які були HBeAg-позитивними на початку лікування (приблизно 10-12% після 5-8 років терапії), тоді як у пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ втрата HBsAg спостерігається рідко (1-2% після 5-8 років терапії).^{1,83}

Припинення лікування НА Клінічні рекомендації

- Застосування НА слід припинити після підтвердженого зникнення HBsAg з/без сероконверсії (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1)
- Лікування може бути зупинено у пацієнтів з HBeAg-позитивним ХГВ, в яких немає цирозу, які досягли стабільної сероконверсії HBeAg, в яких не виявляється ДНК ВГВ і які завершили, щонайменше, 12-місячний курс терапії. Після зупинки лікування пацієнти мають перебувати під пильним моніторингом (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2)
- Зупинка лікування в деяких HBeAg-негативних пацієнтів, які не мають цирозу і які досягли тривалого (≥ 3 роки) вірусологічного пригнічення внаслідок застосування НА, може бути розглянута за умови забезпечення постійного моніторингу (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2)

Оскільки терапія НА, зазвичай, не призводить до ерадикації ВГВ і рідко до втрати HBsAg,⁸³ для більшості пацієнтів з ХГВ лікування є довготривалим. Широко прийняте правило щодо припинення терапії існує лише для частини пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ, які можуть припинити лікування НА, якщо вони досягають сероконверсії HBeAg і мають невизначальні рівні ДНК ВГВ, та завершили 6-ти або переважно 12-місячний курс терапії.^{1,56} Згідно з існуючими даними, сероконверсія HBeAg спостерігатиметься у більшості пацієнтів

(приблизно 90%), а вірусологічна ремісія, яка визначається як рівень ДНК ВГВ-інфекції <2,000–20,000МО/мл, зберігатиметься приблизно у 50% таких пацієнтів через 3 роки після припинення застосування НА.⁴¹ Як альтернативу клініцисти можуть обрати продовження терапії НА до досягнення кліренсу HBeAg, який буде найбезпечнішим критерієм ефективності лікування.¹

Таблиця 5. Індикатори на користь вибору ETV або TAF у порівнянні з TDF. *

| | |
|---------------------------------|---|
| 1. Вік >60 років | |
| 2. Захворювання кісток | |
| | Постійне вживання стероїдів або застосування інших препаратів, які погіршують щільність кісткової тканини |
| | Переломи внаслідок остеопорозу в анамнезі |
| | Остеопороз |
| 3. Ниркова альтерація ** | |
| | ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² |
| | Альбумінурія > 30 мг / 24 год. або помірний рівень протеїнурії |
| | Низький рівень фосфату у крові (2,5 мг / дл) |
| | Гемодіаліз |

* Для лікування пацієнтів, які в минулому приймали НА, перевагу слід віддати TAF.

** Дозу ETV потрібно корегувати, якщо ШКФ <50 мл/хв; немає потреби корегувати дозу TAF у дорослих або підлітків (віком від 12 років та, як мінімум, 35 кг маси тіла) з кліренсом креатиніну CrCl ≥15 мл/ хв або у пацієнтів з CrCl <15 мл / хв, які перебувають на гемодіалізі.

Припинення тривалої терапії у пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ можливе лише у випадку втрати HBeAg. Останні дані, переважно з досвіду країн Азії, засвідчили можливість припинити застосування НА у пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ, в яких не було виявлено ДНК ВГВ у сироватці у трьох взятих окремо пробах протягом 6 місяців⁹⁷; можна припустити, що припинення застосування НА може також бути прийнятним рішенням у цьому випадку. Важливим фактором, що впливає на ймовірність проведення вірусологічної ремісії після припинення застосування НА, є тривалість невиявлення ДНК ВГВ протягом курсу лікування.⁴¹ Згідно з існуючими даними, вірусологічна ремісія, що визначається як показник рівнів ДНК ВГВ <2,000-20,000 МО/мл, буде підтримуватися приблизно у 50% таких пацієнтів через 3 роки після припинення застосування НА, якщо такі показники залишалися незмінними протягом більше двох років після вірусологічної ремісії під час терапії.⁴¹ Оскільки такі результати ґрунтуються на дослідженнях тривалості вірусологічної ремісії від 2 до 5 років ⁴¹, оптимальна тривалість ремісії, що досягається під час прийому НА до припинення застосування препаратів залишається невизначеною. Враховуючи, що дані про спалахи гепатиту та небезпечні для життя стани для пацієнтів із вже існуючим цирозом, які припиняють прийом НА, повідомляються рідко,⁸ на сьогодні не рекомендується зупиняти лікування для пацієнтів із цирозом печінки. Крім того, зупинка прийому НА можлива лише для пацієнтів, які перебувають під постійним моніторингом визначення рівнів АЛТ і ДНК ВГВ, щонайменше, протягом першого року після зупинки лікування. На жаль, на сьогодні не було визначено надійного інструменту чи чинника, що міг би спрогнозувати ремісію після закінчення застосування НА. Критерії повторного лікування також важливі, але вони ще не визначені.⁴¹ На підставі обґрунтованого клінічного висновку показання до лікування для пацієнтів з ХГВ, які не проходили курс терапії, можуть також застосовуватися для пацієнтів, які припинили приймати НА.

Тактика ведення пацієнтів з незадовільним результатом лікування НА

Клінічні рекомендації

- Першою лінією терапії є препарати з високим бар'єром резистентності (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Дотримання режиму терапії необхідно перевіряти у всіх випадках неефективного лікування із використанням НА (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 1).
- Тактика ведення пацієнтів у випадку неефективності лікування має ґрунтуватися на даних щодо перехресної резистентності до НА (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- У випадку підтвердженої вірусологічної неефективності лікування НА необхідно переглянути тактику лікування (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 1).

Запобігання виникненню резистентності ґрунтується на застосуванні НА з високим бар'єром резистентності як терапії першого ряду та максимальному пригніченні вірусу (рис.3). Необхідно уникати комбінації НА з низьким бар'єром резистентності, таких як LAM або TBV з ADV, оскільки це може призвести до неповного пригнічення вірусу та виникнення стійких до різних препаратів штамів. Крім того, слід уникати монотерапії препаратами з низьким бар'єром резистентності через високий ризик виникнення мультирезистентних штамів.⁹⁹

Переліковування пацієнтів, які зазнали невдачі у попередніх спробах лікування НА, залишається актуальним питанням для країн, в яких ETV, TDF та TAF недоступні або якщо їх вартість повністю не відшкодовується. Водночас у країнах, де протягом тривалого часу використовуються НА з високим бар'єром резистентності, рівень показника неефективного лікування є мінімальним. Невдалий результат лікування можна визначити як первинну відсутність реакції, часткову вірусологічну відповідь та вірусологічний прорив (virological breakthrough) (див. Розділ "Визначення відповіді на лікування").¹⁰

Відсутність первинної відповіді. У пацієнтів з відсутністю первинної відповіді на будь-який НА, важливо, перш за все, перевірити прихильність до встановленого режиму терапії. Наразі недотримання встановленого режиму терапії є основною причиною відсутності первинної відповіді. У пацієнтів, які дотримуються режиму лікування і відсутня первинна відповідь, генотипування штамів ВГВ для виявлення можливих резистентних мутацій може допомогти при формуванні стратегії терапії «порятунку». Відсутність первинної відповіді практично завжди виявляється виключно при застосуванні ADV через недостатню противірусну активність, що в результаті повинно призвести до швидкого переходу на TDF або ETV препарати.

Часткова вірусологічна відповідь. Часткова вірусологічна відповідь може спостерігатися при застосуванні усіх доступних НА. Завжди дуже важливо перевіряти пацієнта щодо прихильності до встановленого режиму терапії. Якщо пацієнти отримують НА з низьким бар'єром резистентності (LAM, ADV, TBV), рекомендується змінити препарат на сильніший без перехресної резистентності. Найчастіше часткова вірусологічна відповідь при застосуванні ETV або TDF пов'язана з дуже високим вірусологічним навантаженням до початку лікування та

не є результатом недостатньої ефективності препаратів, а скоріше за все межею ефективності антивірусного препарату. У пацієнтів з частковою вірусологічною відповіддю на 48-му тижні необхідно визначити рівень ДНК ВГВ. Пацієнти, в яких рівень ДНК ВГВ у сироватці знижується, можуть продовжувати лікування тим самим препаратом, за умови підвищення рівня вірусологічної відповіді та низького ризику виникнення резистентності при тривалій монотерапії обома препаратами. Можна припустити, що те ж саме стосується і TAF. Для тих пацієнтів, в яких рівень ДНК ВГВ стабільний, можна розглядати перехід до застосування іншого препарату або комбінації ETV+TDF/TAF, особливо у пацієнтів з прогресуючим захворюванням печінки (див. Розділ «Довготривалі наслідки під час застосування нуклеоз(т)идного аналогу»).

Вірусологічний прорив (Virological breakthrough). Вірусологічний прорив у пацієнтів, які дотримуються режиму лікування, переважно пов'язаний з розвитком резистентності ВГВ до противірусних препаратів. Швидкість вірусологічного прориву залежить від бар'єру резистентності до НА. Зміну стратегії лікування необхідно здійснювати відразу, як тільки буде ідентифіковано та підтверджено вірусологічний прорив, для запобігання подальшому збільшенню вірусного навантаження, підвищенню рівня АЛТ та розвитку захворювання печінки, включаючи ризик розвитку печінкової недостатності.^{99, 100}

Лікування у випадку резистентності до противірусних препаратів

Незважаючи на занепокоєння, резистентність до противірусних препаратів є керованою проблемою. Ризик резистентності пов'язаний з високим вихідним рівнем ДНК ВГВ, повільним зниженням ДНК ВГВ та попереднім недостатнім досвідом лікуванням НА.

У випадку резистентності необхідно ініціювати терапію «порятунку» зі застосуванням найефективнішого противірусного засобу, який не має перехресної резистентності, для мінімізації ризику індукування медикаментозних мультирезистентних штамів. У Таблиці 6 наведені дані перехресної резистентності для найбільш частих резистентних варіантів. У Таблиці 7 наведені клінічні рекомендації щодо корекції лікування.^{99,100} Для пацієнтів з мультирезистентністю необхідно проводити тестування на генотипічну резистентність у референс-лабораторії. Комбінація TDF з ETV оцінювалася при проведенні кількох клінічних досліджень і є безпечним варіантом, який можна застосовувати як терапію «порятунку».¹⁰¹⁻¹⁰

Монотерапія PegIFN α для пацієнтів з ХГВ

Ефективність

Клінічні рекомендації

- PegIFN α може бути початковим варіантом лікування для пацієнтів з легким або середнім ступенем важкості HBeAg-позитивного або HBeAg-негативного ХГВ (рівень доказів I, оцінка рекомендації 2).
- Стандартна тривалість терапії із застосуванням PegIFN α становить 48 тижнів (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Тривалість терапії із застосуванням PegIFN α понад 48 тижнів може бути необхідною в окремих пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 2).

Терапію з застосуванням PegIFN α слід призначати лише для пацієнтів з легким та помірним ХГВ та, можливо, деяким пацієнтам з компенсованим цирозом печінки, але без портальної гіпертензії (Табл. 2). У пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ частота відповіді через 6 місяців після 12-місячного курсу лікування з PegIFN α становить 20-30% (Табл. 3). Хоча у більшості пацієнтів втрата HBeAg або сероконверсія відбувається протягом перших 6 місяців терапії, 6-місячний курс застосування PegIFN α поступається рекомендованому 12-місячному курсу. Критерій ефективності лікування – втрата HBeAg у ДНК ВГВ (<2,000 МО / мл) через 6 місяців після курсу лікування – була досягнута у 23% випадків при мета-аналізі трьох досліджень¹⁰⁵ (Табл. 3). Серед пацієнтів, які досягли втрати HBeAg через 6 місяців після лікування, у 81% випадків стійкий HBeAg-негативний статус спостерігався протягом 3 років після лікування. Коефіцієнт втрати HBeAg після 12-місячного лікування становить 3-7%. Коефіцієнти зникнення HBeAg зростають у пацієнтів з HBeAg-позитивним ХГВ після закінчення терапії PegIFN α (Табл. 3). Серед пацієнтів з початковою втратою HBeAg, у 30% випадків спостерігалася втрата HBeAg після 3-х років спостереження. Втрата HBeAg та сероконверсія після застосування PegIFN α стабільна, хоча були описані випадки серореверсії HBeAg.^{62, 106}

У пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ 48-тижневе дослідження використання PegIFN α продемонструвало стійку біохімічну і вірусологічну відповідь у 60% та у 44% осіб через 6 місяців та у 31% і у 28% через 3 роки після закінчення терапії^{1,107} (Табл. 4). PegIFN α виявився менш ефективним для HBeAg-негативних пацієнтів з генотипом D або E, які мали вірусологічну відповідь у діапазоні 20%. При проведенні декількох досліджень була розглянута ефективність застосування PegIFN α для пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ, з генотипом B або C. У ретроспективному корейському дослідженні приблизно у 30% HBeAg-негативних пацієнтів з генотипом C вірусологічну відповідь було досягнуто через рік після закінчення застосування PegIFN α .

Втрата HBeAg рідко траплялася під час терапії з PegIFN α серед пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ, однак коефіцієнт втрати HBeAg поступово зростав після припинення застосування PegIFN α : від 3% на 6 місяці до 9% - на 3-му році і до 12% - на 5-му році під час реєстраційного випробування¹ (Табл. 4). Подібні показники були підтверджені дослідженнями в реальному часі.^{1,107} Загалом, серед респондентів приблизно 30% досягають кліренсу HBeAg в довгостроковій перспективі.

У двох дослідженнях було проведено оцінку безпечності та ефективності продовження тривалості терапії більше 48 тижнів із застосуванням PegIFN α серед пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ. Європейське рандомізоване дослідження продемонструвало, що пацієнти (переважно із генотипом D) досягли вищих показників стійкої вірусологічної відповіді (29% проти 12%, $p = 0,03$) та кліренсу HBsAg (6% проти 0%) протягом 96-тижневого лікування у порівнянні з 48-тижневим курсом із застосуванням PegIFN α .¹⁰⁹ Так само китайське дослідження, що включало пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ (з генотипом B або C) показало, що 72-тижневе лікування у порівнянні з 48-тижневим курсом із застосуванням PegIFN α призводить до вищих показників стійкої вірусологічної відповіді (50% проти 16%, $p = 0,001$) та кліренсу HBsAg (36 % проти 10%, $p < 0,05$).¹¹⁰

Моніторинг пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням PegIFN α

Клінічні рекомендації

- Пацієнти, які отримують PegIFN α , мають періодично проходити обстеження (загальний аналіз крові, АЛТ, тиреотропний гормон (далі – ТТГ), ДНК ВГВ, HBsAg (рівень доказів I / II-2, оцінка рекомендацій 1)
- Пацієнти з HBeAg-позитивним ХГВ, які отримували лікування PegIFN α , також повинні бути під наглядом і періодично оцінюватися на HBeAg та анти-HBe (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Пацієнти із ХГВ з вірусологіною відповіддю після терапії PegIFN α повинні залишатися під довгостроковим спостереженням через ризик рецидиву (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1)

Пацієнтам, які отримують PegIFN α , слід щомісячно проводити загальний аналіз крові та визначати рівні АЛТ у сироватці крові, а рівень ТТГ слід контролювати кожні 3 місяці.¹ Необхідно здійснювати контроль за всіма пацієнтами щодо безпечності застосування препарату протягом 12 місяців лікування. Потрібно проводити обстеження для визначення рівня ДНК ВГВ та HBsAg у сироватці крові усіх пацієнтів з ХГВ, HBeAg та анти-HBe у пацієнтів з HBeAg-позитивним ХГВ через 3, 6 і 12 місяців після лікування із застосуванням PegIFN α та через 6 та 12 місяців після завершення лікування. Очікувані критерії ефективності лікування – стабільний рівень ДНК ВГВ у сироватці (<2,000 МО/мл), або втрата HBsAg, разом з нормалізацією АЛТ у всіх пацієнтів із ХГВ, а також із сероконверсією HBeAg у пацієнтів з HBeAg-позитивним ХГВ. Стійка вірусологічна відповідь після застосування PegIFN α , як правило, пов'язана з ремісією захворювання печінки, але всім таким пацієнтам потрібне довготривале спостереження через ризик загострення ВГВ. Ризик реактивації ВГВ з часом зменшується. У пацієнтів з невиявленою ДНК ВГВ (і негативним HBeAg) HBsAg слід перевіряти з інтервалом у 12 місяців, оскільки показник кліренсу HBsAg зростає з часом. Пацієнти, які стають HBsAg-негативними, мають пройти тестування на анти-HBs.

Прогностичні показники відповіді на застосування PegIFNα та правила припинення лікування

Клінічні рекомендації

- У HBeAg-позитивних пацієнтів із генотипом В та С, в яких рівень HBsAg >20 000 МО/мл, або у HBeAg-позитивних пацієнтів з генотипом А та D, відсутність зниження рівня HBsAg через 12 тижнів лікування PegIFNα свідчить про низьку ймовірність сероконверсії HBeAg, і може використовуватися як критерій для припинення застосування PegIFNα (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2).
- У пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ, з генотипом А-D, рівень HBsAg >20,000МО/мл на 24-му тижні терапії PegIFNα свідчить про низьку ймовірність сероконверсії HBeAg та може використовуватися як критерій для припинення застосування PegIFNα (рівень доказів II-2, клас рекомендації 2).
- Лікування PegIFNα повинне припинятися у пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ, генотипом D, в яких на 12 тижні терапії відсутнє зниження рівня HBsAg та рівень ДНК ВГВ не зменшується менше <2 log₁₀ МО / мл (рівень доказів II-2, клас рекомендації 1)

Підготовка до лікування/Попередній курс лікування. У пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ прогностичними факторами відповіді на лікування є: низький рівень вірусного навантаження, високий рівень АЛТ у сироватці крові (у 2-5 разів більше за ВМН), певний генотип ВГВ та показники високої активності процесу, отримані при біопсії печінки. Було продемонстровано, що генотипи А і В ВГВ були пов'язані з більш високими показниками сероконверсії HBeAg та втратою HBsAg, порівняно з генотипами С та D.

Таблиця 6. Дані перехресної резистентності для найбільш частих резистентних варіантів ВГВ

| Варіант ВГВ | LAM | LDT | ETV | ADV | TDF/TAF* |
|---|-----|-----|-----|-----|----------|
| Дикий тип | 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 | I | S | R | I |
| N236T | S | S | S | R | I |
| L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V | R | R | R | S | S |
| L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V | R | R | R | S | S |

Профілі заміщення амінокислот показані у лівій колонці, а рівень сприйнятливості зазначено для кожного препарату:

S (чутливий), I (проміжна / знижена чутливість), R (стійкий).

ETV, ентекавір; TDF, тенофовір дизопроксил фумарат; TAF, тенофовір алафенамід; LAM, ламівудин; ADV, адефовір.

* Дані in vitro для тенофовіру, дані in vivo для TDF, немає клінічних даних для TAF.

У пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ, високий рівень АЛТ, низький показник ДНК ВГВ, молодий вік, жіноча стать і певний генотип ВГВ були незалежними прогностичними показниками відповіді на терапію з PegIFNα, але вплив цих змінних незначний. Пацієнти з генотипами В або С мали більші шанси на відповідь, ніж пацієнти з генотипом D.¹ Відповідно до результатів кількох досліджень щодо використання PegIFNα у пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ

було виявлено, що певні фактори (генотип ВГВ, ДНК ВГВ, рівень АЛТ, HBsAg та вік) можуть впливати на вірогідність ефективності лікування, але це не було підтверджено.^{111,112} На сьогодні, не рекомендовано проводити початкове генетичне тестування для визначення пацієнтів, яким рекомендоване лікування PegIFN α , оскільки результати, які спочатку були багатообіцяючими, не були підтвержені подальшими дослідженнями.^{113,11}

Під час лікування. Найважливішим прогностичним фактором відповіді на PegIFN α є рівень HBsAg у сироватці крові¹⁰⁵, який, утім, залежить від генотипу ВГВ.¹¹⁵ У пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ зниження рівня HBsAg нижче 1,500 МО/мл протягом 12 тижнів є обґрунтованим прогностичним фактором сероконверсії HBeAg (позитивне прогностичне значення 50%), тоді як рівні HBsAg > 20 000 МО/мл для ВГВ генотипу В і С, або відсутність зниження рівня HBsAg для генотипу А та D пов'язано з дуже низькою ймовірністю наступної сероконверсії HBeAg¹⁰⁵ (Мал. 4). На 24-му тижні лікування рівень HBsAg > 20,000 МО/мл не є прогностичним щодо відповіді на лікування, незалежно від генотипу (Мал. 4). Суттєве зниження рівня ДНК ВГВ на 12-му тижні було пов'язане з 50% ймовірністю сероконверсії HBeAg. Крім того, рівень HBeAg та імунологічно індуковане підвищення АЛТ з подальшим зниженням ДНК ВГВ були пов'язані з частішою сероконверсією HBeAg. Проте клінічно значущі граничні показники для ДНК ВГВ та рівні HBeAg, як інструмент прогнозування відповіді на терапію, не повідомлялися, вони ґрунтуються на перевірених дослідженнях з використанням достовірних результатів.¹¹⁶

У HBeAg-негативних пацієнтів, генотипом D, поєднання відсутності зниження рівня HBsAg та зниження рівня ДНК ВГВ до <2 log₁₀ МО/мл на 12 тижні лікування PegIFN α свідчить про відсутність реакції на лікування (негативне прогностичне значення: 100%) (Мал. 4). Це правило припинення курсу лікування дозволить приблизно 20% пацієнтів припинити застосовувати PegIFN α .^{1,117,118} Для пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ, генотипом В і С, не було розроблено чітких правил припинення лікування. Існує дуже мало доступних даних для пацієнтів з генотипом А та Е.¹¹⁸ Пацієнти з HBeAg-негативним ХГВ, не-D генотипом, що мали зниження рівня HBsAg у сироватці крові на 10% від базового рівня на 12-му тижні лікування PegIFN α , мали вищу вірогідність досягнення стійкої відповіді, ніж пацієнти, у яких спостерігалось зниження рівня на 10% (47% проти 16%, $p < 0,01$), але позитивне прогностичне значення було низьким (~ 50%).¹⁰⁷

Таблиця 7. Лікування пацієнтів, у яких резистентність до НА

| Профіль резистентності | Рекомендовані стратегії терапії «порятунку» |
|-------------------------------------|--|
| LAM | Перехід на TDF або TAF |
| TBV | Перехід на TDF або TAF |
| ETV | Перехід на TDF або TAF |
| ADV | У кого немає в анамнезі застосування LAM: перейти на ETV або TDF, або TAF Якщо є LAM-резистентність: перейти на TDF або TAF Якщо спостерігається стабілізація ДНК ВГВ (плато): додати ETV *** або перейти на ETV |
| TDF або TAF резистентність** | У кого немає в анамнезі застосування LAM: перейти на ETV Якщо LAM-R: додати ETV * |
| Медикаментозна мультирезистентність | Перехід на комбінацію ETV плюс TDF або TAF |

ETV, ентекавір; TDF, тенофовір дизопроксил фумарат; TAF, тенофовір алафенамід; LAM, ламівудин; ADV, адефовір; TBV, телбівудин.

* Довгострокова безпека цих комбінацій невідома.

** До цих пір не було зафіксовано клінічних проявів; робити генотипування та фенотипування у референс-лабораторії для визначення профілю перехресної резистентності.

*** Особливо у пацієнтів зі стійкими до ADV мутаціями (rA181T / V та / або rN236T) і високим вірусним навантаженням, відповідь на застосування TDF (TAF) може бути тривалою у часі.

Безпечність застосування PegIFNα

Терапія PegIFNα пов'язана зі значними побічними реакціями, хоча пацієнти з ВГВ-інфекцією загалом достатньо добре переносять її, оскільки це часто молодші за віком люди і в яких кількість супутніх захворювань менша, ніж у пацієнтів, які лікувалися цим препаратом від ВГС.¹ Найпоширенішими побічними реакціями є грипоподібний синдром, міалгія, головний біль, втома, втрата ваги, депресія, випадіння волосся та локальні реакції у місцях ін'єкції. Можлива реактивація гепатиту, що може призвести до декомпенсації захворювань печінки, тому PegIFNα протипоказаний пацієнтам з декомпенсованим цирозом печінки. Лікування з PegIFNα також асоціюється з помірною мієлосупресією, але нейтропенія та тромбоцитопенія, зазвичай, корегуються зменшенням дози і рідко призводять до клінічно значущих інфекцій або кровотеч. Комбінація PegIFNα з телбівудином протипоказана через високий ризик нейропатії.

Довготривалий ефект після застосування PegIFN α
Клінічні рекомендації

- Пацієнти зі стійкою відповіддю після терапії з PegIFN α та високим ризиком розвитку ГЦК повинні залишатися під наглядом щодо ГЦК, навіть якщо вони досягають втрати HBsAg (рівень доказів III, оцінка рекомендації 1)

Більшість пацієнтів, які досягли стійкої відповіді на лікування після терапії IFN α або PegIFN α , зберігають її протягом тривалого періоду спостереження, принаймні, протягом 5 років.¹¹⁹ В осіб зі стійкою відповіддю не відбувається прогресування захворювання печінки, а початкові гістологічні зміни печінки поліпшуються.¹ Проте ГЦК може розвиватися після терапії PegIFN α , навіть у пацієнтів зі стійкою відповіддю після завершення лікування, особливо у тих, хто вже мав цироз.¹²⁰ Переваги терапії PegIFN α у випадках захворювання на ГЦК є більш вираженими у пацієнтів азійської раси¹²⁰ і, можливо, навіть більші, ніж при терапії НА.¹²¹ Крім того, когортні дослідження із застосуванням стандартного IFN α та систематичні огляди показують, що частота виникнення ГЦК зменшується при лікуванні із застосуванням IFN α у порівнянні з пацієнтами з ХГВ, які не пройшли лікування, причому такий ефект чіткіше проявлявся у пацієнтів азійської раси та у тих, хто мав стійку відповідь після лікування та/або з компенсованим цирозом печінки.^{1,24} Когортні дослідження як у пацієнтів із HBeAg-позитивним, так і з HBeAg-негативним ХГВ, показали, що курси стандартної терапії з IFN α призводять до поліпшення загальних довготривалих результатів, включаючи забезпечення життєздатності у пацієнтів зі стійкою відповіддю після лікування.¹ Дані щодо показників виживання після лікування PegIFN α наразі не є доступними, але незважаючи на це, очікуються такі ж самі сприятливі результати, якщо буде досягнута стійка відповідь після лікування. Відсоток втрати HBsAg у пацієнтів зі стійкою відповіддю поступово зростає, наближаючись до 50% через 5 років після закінчення терапії.¹¹⁹

Комбінована терапія для пацієнтів із ХГВ

НА плюс НА

Клінічні рекомендації

- Не рекомендується призначати комбіновану терапію двома НА з високим бар'єром резистентності (ETV, TDF, TAF) (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1)
- При лікуванні пацієнтів з неповним пригніченням реплікації ВГВ, які досягають плато протягом тривалої терапії із застосуванням ETV, або TDF/TAF, можна розглянути перехід на інший препарат або комбінацію обох препаратів (рівень доказів III, оцінка рекомендації 2)

Було проведено лише декілька досліджень, при яких проводилась оцінка ролі комбінованої терапії із застосуванням НА при лікуванні «наївних» пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією. При проведенні перспективного комплексного дослідження HBeAg-позитивні та HBeAg-негативні пацієнти були обрані рандомізованим методом для лікування з застосуванням ETV або ETV плюс TDF.¹²² Основний критерій ефективності (ДНК ВГВ <50 МО/мл на 96-му тижні) було досягнуто у 76% та 83% пацієнтів, які отримували моно- або комбіновану терапію відповідно (p=0.088). У підгрупі HBeAg-позитивних пацієнтів застосування комбінації ETV/TDF призвело до появи значно більшої кількості пацієнтів, в яких ДНК ВГВ <50 МО/мл (80% проти 70%, p = 0,046), що повністю було пов'язано з підгрупою, в якій були пацієнти з HBeAg-позитивним ХГВ, в яких

початковий рівень ДНК ВГВ $\geq 10^8$ МО/мл (79% проти 62%). Проте не було виявлено різниці у частоті сероконверсій HBeAg. У жодного з пацієнтів не розвинулася резистентність, тоді як нормалізація АЛТ спостерігалася частіше у групі монотерапії з ETV (82% проти 69%). Ця комбінація не забезпечує додаткової переваги з точки зору кінетики HBsAg.¹²³

У другому подвійному сліпому дослідженні лікування проводили HBeAg-позитивним пацієнтам, з високим рівнем ДНК ВГВ та показником АЛТ в межах норми, які раніше не отримували лікування та яких було обрано рандомізованим методом для терапії як із застосуванням TDF плюс плацебо, так і для застосування комбінованої терапії TDF плюс емтріцітабін, протягом 192 тижнів.¹²⁴ На 192-му тижні, 55% та 76% пацієнтів, які отримували монотерапію з TDF та пацієнти, які отримували комбіноване лікування відповідно, досягли основного критерію ефективності лікування (ДНК ВГВ < 69 МО/мл ($p = 0,016$)). У тих, хто не досягнув основного критерію ефективності лікування, у більшості випадків спостерігався низький рівень реплікації ВГВ, з рівнем ДНК ВГВ в сироватці < 500 МО/мл. Проте сероконверсія HBeAg спостерігалася лише у 5% пацієнтів (всі у групі монотерапії), тоді як у жодного пацієнта не було виявлено резистентності до ВГВ.

Незважаючи на те, що обидва вищезазначених дослідження показали вищий відсоток повного пригнічення ДНК ВГВ у HBeAg-позитивних пацієнтів з високим початковим вірусним навантаженням (ДНК ВГВ $> 10^8$ МО/мл) при комбінованій терапії з НА, проте наявні відмінності показників ДНК ВГВ та клінічних/серологічних результатів обох підходів лікування є недостатньо переконливими, щоб рекомендувати застосування комбінованої терапії.

Оптимальне лікування пацієнтів з неповним пригніченням реплікації ВГВ під час тривалого лікування НА (ETV, TDF або TAF) все ще є предметом обговорення. У більшості цих пацієнтів спостерігається постійне зниження рівнів ДНК ВГВ при тривалому застосуванні того самого препарату. Було продемонстровано, що такий підхід є безпечним, ефективним і не пов'язаний із розвитком резистентності до препаратів під час проведення великих перспективних довготривалих досліджень.¹²⁵ На сьогодні також відсутні переконливі дані, що свідчать про те, що наявність мінімальної залишкової віремії з рівнем ДНК ВГВ < 69 МО/мл може мати будь-які несприятливі ефекти щодо прогресування захворювання під час лікування або ризику виникнення ГЦК у пацієнтів без цирозу.¹²⁶ Тому не рекомендується міняти початкову стратегію лікування пацієнтів з низьким рівнем та/або зниженням ДНК ВГВ при монотерапії з НА.

Проте у пацієнтів з декомпенсованим цирозом відсутність досягнення вірусологічної відповіді (ДНК ВГВ < 20 МО/мл) є важливим фактором ризику розвитку ГЦК (HR = 7,74; 95% ДІ 1,34-44,78; $p = 0,022$), проте це не стосується пацієнтів з компенсованим цирозом ($p = 0,749$).¹²⁷

Довгострокові наслідки стабілізації рівнів ДНК ВГВ під час лікування у діапазоні вище 69 МО/мл, але нижче 2,000 МО/мл, є незрозумілими. Оскільки вищезазначені дослідження показали деякі переваги поєднання НА з точки зору пригнічення ДНК ВГВ, цей підхід можна розглянути і особливо рекомендувати для тих, у кого встановлений діагноз цирозу. Нещодавнє ретроспективне дослідження щодо лікування пацієнтів із застосуванням ETV (добова доза 0,5 мг) з частковою вірусологічною відповіддю також показало, що додавання TDF має більший ефект відносно пригнічення вірусу та нормалізації АЛТ у порівнянні з монотерапією ETV із застосуванням дози або 0,5 мг, або більше 1,0 мг/день.^{128,129} Перехід на інший потужний аналог (тобто від ETV до TDF/TAF або навпаки) також іноді може призвести до поліпшення відповіді.

НА плюс PegIFNα
Клінічні рекомендації

- Комбінація НА та PegIFNα не рекомендується (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- При лікуванні HBeAg-позитивних пацієнтів, які не проходили лікування, не рекомендується короткочасна терапія НА до застосування PegIFNα (рівень доказів II, оцінка рекомендації 1).
- Не рекомендується додавати PegIFNα або переходити на PegIFNα пацієнтам з довготривалою супресією ХГВ, які застосовували НА (рівень доказів II, оцінка рекомендації 1).

Комбінація НА та PegIFNα була використана при лікуванні пацієнтів з ХГВ, які не отримували лікування до цього, та пацієнтів з ХГВ, які застосовували НА раніше. Для пацієнтів, які не отримували лікування, немає переконливих доказів того, що комбінація PegIFNα та НА є кращою, ніж PegIFNα або НА окремо. Попередні дослідження з LAM та/або ADV у поєднанні з PegIFNα не показали переваг комбінованої терапії.¹³⁰ У нещодавньому рандомізованому контрольованому випробуванні показники кліренсу HBsAg на 72-тижні були вищими у пацієнтів при їх лікуванні PegIFNα та TDF порівняно з тими, що спостерігалися у пацієнтів, які одержували тільки PegIFNα або тільки TDF (9% проти 3% проти 0%), але загальні показники були низькими та переважно обмежувались пацієнтами з генотипом А.^{62,131} Для «наївних» пацієнтів також не існує надійних доказів того, що короткочасна попередня терапія НА покращує рівень стійкої відповіді на PegIFNα.^{130,132,133} Комплексне дослідження ARES показало, що 24-тижневий курс прийому PegIFNα призначений для невеликої групи HBeAg-позитивних пацієнтів, які до цього пройшли терапію ETV до цього протягом 24 тижнів, може покращити кінетику HBeAg, ДНК ВГВ та HBsAg, у порівнянні з тими, які проходили монотерапію з ETV, однак дані щодо пацієнтів, які отримували тільки монотерапію PegIFNα, відсутні.¹³⁴

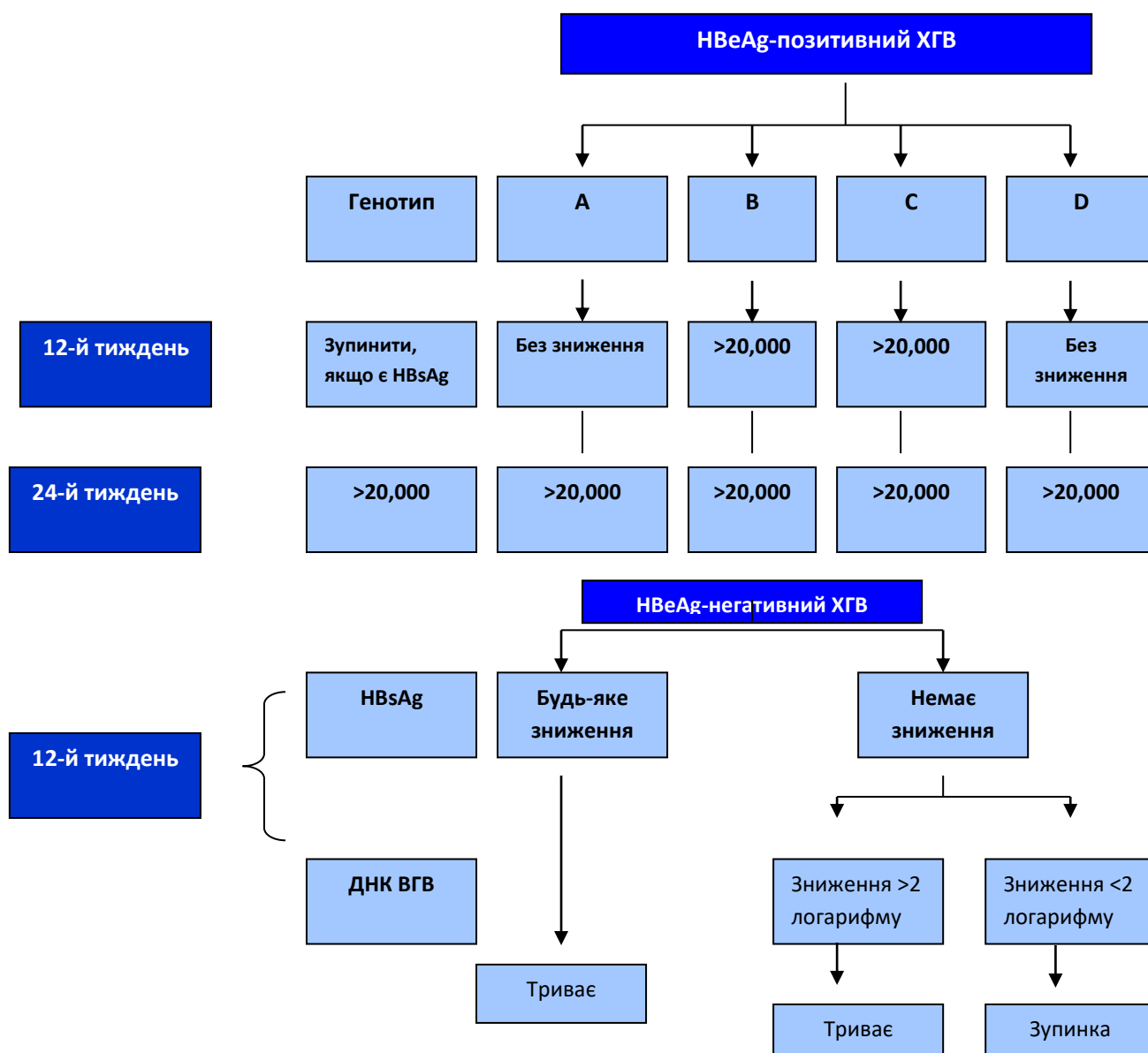


Рисунок 4. Правила припинення лікування із застосуванням PegIFNα на 12-му та 24-му тиждні для HBsAg-позитивних та негативних пацієнтів. Ці правила ґрунтуються на генотипі ВГВ, рівнях HBsAg та ДНК ВГВ.

У пацієнтів з ХГВ, при тривалій вірусологічній ремісії під час лікування НА може застосовуватися PegIFNα як стратегія лікування "переходу" або "доповнення". У Китаї було проведено два дослідження щодо оцінки ефективності та безпечності переходу на PegIFNα HBsAg-позитивних пацієнтів з тривалим ефективним лікуванням НА. Після 48-тижневого курсу лікування PegIFNα у 6-20% пацієнтів була втрата HBsAg. Серологічна відповідь передбачається у разі, коли початковий рівень HBsAg був менше 1,500 МО/мл.^{135, 136} Два додаткові азійські дослідження проводили дослідження щодо ефективності 48-тижневого курсу лікування з додаванням PegIFNα порівняно з тривалою терапією НА у HBsAg-позитивних пацієнтів.^{137,138} Хоча зниження рівня HBsAg було кращим у групі пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, показник кліренсу HBsAg істотно не зріс.

У пацієнтів з HBsAg-негативним ХГВ, які проходили лікування НА, в ході двох комплексних досліджень в Європі була проведена оцінка безпечності та ефективності 48-тижневого додаткового курсу терапії PegIFNα.^{139 140} Ці два дослідження продемонстрували, що додавання PegIFNα сприяло кінетиці HBsAg,

але лише у кількох пацієнтів спостерігався кліренс HBsAg. Вичначення рівню HBsAg на початку лікування та на 12-му тижні дозволяють передбачати зниження та/або втрату HBsAg. Не існує досліджень, які оцінюють безпечність та ефективність переходу на монотерапію із застосуванням PegIFN α для пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ під час тривалої терапії НА. Оскільки всі дослідження терапії PegIFN α у хворих, які отримують тривалу терапію НА, збільшують вартість та побічні реакції, ця стратегія повинна бути ретельно оцінена для кожного конкретного пацієнта з урахуванням всіх потенційних переваг та недоліків.

Лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом **Клінічні рекомендації**

- Пацієнтам з декомпенсованим цирозом печінки слід негайно призначати лікування НА з високим бар'єром резистентності, незалежно від рівня реплікації ВГВ, і також необхідно провести оцінку щодо можливості трансплантації печінки (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 1).
- Лікування PegIFN α протипоказане для пацієнтів з декомпенсованим цирозом (рівень доказів II-1, ступінь рекомендації 1).
- Необхідно здійснювати ретельний контроль щодо переносимості препаратів та контроль розвитку побічних ефектів, таких як лактацидоз чи дисфункція нирок (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).

Пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки необхідно направляти на трансплантацію печінки та лікувати із застосуванням НА якомога раніше з метою досягнення повного пригнічення вірусу в найкоротший термін. ETV або TDF є рекомендованими варіантами лікування, і обидва препарати виявилися ефективними та, загалом, безпечними для пацієнтів з декомпенсованим цирозом.^{1,141-145}

Рекомендована доза ETV для пацієнтів з ВГВ з декомпенсованим цирозом становить 1 мг (замість 0,5 мг для пацієнтів із компенсованим цирозом печінки) один раз на день. Менш потужні НА не рекомендується застосовувати, оскільки вони продемонстрували гірші результати лікування порівняно з більш потужними.^{141, 146}

Незважаючи на загальний високий профіль безпеки, залишаються побоювання щодо можливого розвитку у пацієнтів з декомпенсованим цирозом лактацидозу, який є класичною побічною реакцією застосування НА, у результаті чого рекомендується проводити ретельний моніторинг побічних реакцій у пацієнтів з показником MELD >22 та порушенням функції нирок.^{1,147} Призначаючи НА, необхідно враховувати функціональний стан нирок. Завдяки сприятливому безпечному профілю, TAF може бути прийнятним варіантом лікування пацієнтів з декомпенсованим захворюванням, особливо тих, у кого дисфункція нирок. Проте дослідження щодо безпечності та ефективності TAF у цих групах пацієнтів відсутні. PegIFN α має протипоказання для пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки.

Основною метою лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки із використанням НА є досягнення компенсації та уникнення трансплантації печінки.¹⁵⁷ Існує достатньо доказів того, що противірусна терапія значно змінює динаміку розвитку декомпенсованого цирозу, покращує функцію печінки та скорочує рівень смертності.^{57,58,148} Мета-аналізи продемонстрували загальний

рівень виживання без трансплантації печінки у пацієнтів, що отримували лікування НА, який становить понад 80%.^{58,59} Приблизно 35% пацієнтів, які отримали лікування, можуть бути виключені зі списку для трансплантації печінки; спостерігалось поліпшення показників Чайльд-Пью до ≥ 2 у 40-50% пацієнтів. Пацієнти, які рано розпочали лікування, мали кращі клінічні результати, ніж ті, у котрих було відкладене лікування.¹⁴⁸ Високі базові показники за системою класифікації Чайльд-Пью та MELD є прогностичними факторами низького виживання і означають, що захворювання може прогресувати без ймовірного зворотнього регресу.^{58,148-150} Водночас, покращення показників MELD або Чайльд-Пью на початку лікування є прогностичним фактором високого рівня виживання без необхідності трансплантації.^{1,148,149} Невизначення рівня ДНК ВГВ може бути досягнуто у 80% пацієнтів після 1 року лікування та пов'язано з меншим ризиком розвитку ГЦК.^{58,127,148} Усім пацієнтам з декомпенованим цирозом рекомендується лікування протягом усього життя. Зважаючи на те, що навіть при ефективній терапії НА ризик розвитку ГЦК у цих пацієнтів є високим, вони мають перебувати під ретельним спостереженням.

Профілактика рецидиву ВГВ після трансплантації печінки **Клінічні рекомендації**

- Усіх пацієнтів, які перебувають у списку очікування на трансплантацію печінки, слід лікувати НА (рівень доказів II, оцінка рекомендації 1).
- Рекомендується застосовувати комбінацію специфічного імуноглобуліну проти ВГВ (НВІГ) та НА після трансплантації печінки з метою профілактики рецидиву ВГВ (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 1).
- Пацієнти з низьким ризиком рецидиву можуть припинити приймати НВІГ, але їм необхідно продовжувати проводити монопрофілактику з використанням НА (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 2).
- НВsAg-негативні пацієнти, які отримують печінку від донорів з ознаками попередньої інфекції ВГВ (наявні антитіла до НВsAg, анти-НВс), мають ризик рецидиву ВГВ, і повинні отримувати противірусну профілактику із застосуванням НА (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).

До появи терапії новітніми препаратами рецидивів ВГВ-інфекції печінки при трансплантації був серйозною проблемою.¹⁵¹ Усім кандидатам на трансплантацію печінки слід застосовувати терапію НА з метою досягнення невизначального рівня ДНК ВГВ.¹ Терапія НА у комбінації з НВІГ знижує ризик трансплантаційної інфекції до $< 5\%$.^{1,151} Ефективна терапія НА дозволяє досягти рівня анти-НВс ≥ 50 - 100 МО/л. Можна розглянути застосування короткого курсу лікування або режими без НВІГ¹⁵¹ для деяких пацієнтів (наприклад, з негативною ДНК ВГВ при трансплантації печінки). Для деяких пацієнтів профілактика із застосуванням ETV без НВІГ виявилася безпечною та ефективною для запобігання рецидиву ВГВ.^{152, 153-155} У разі трансплантації печінки завжди слід враховувати нефротоксичність та ретельно контролювати функцію нирок через одночасне застосування інгібіторів кальциневрину.

Внаслідок пригнічення імунної системи через трансплантацію печінки, існує ймовірність реактивації ВГВ у НВsAg-негативних пацієнтів, які отримують донорські органи з ознаками попередньої ВГВ-інфекції (анти-НВс-позитивний).

Ці пацієнти, як правило, отримують профілактику із застосуванням LAM протягом усього життя.¹⁵⁶

Лікування окремих груп пацієнтів з ВГВ-інфекцією

Пацієнти з ВІЛ-коінфекцією Клінічні рекомендації

- Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти з ВГВ-коінфекцією повинні почати антиретровірусну терапію (АРТ), незалежно від кількості клітин CD4 (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- ВІЛ/ВГВ коінфіковані пацієнти, повинні отримувати схему АРТ на основі TDF або TAF (рівень доказів I для TDF, II-1 для TAF, оцінка рекомендації 1).

Європейські та американські рекомендації щодо лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів рекомендують розпочати АРТ для пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГВ незалежно від кількості клітин CD4 через підвищений ризик розвитку фіброзу, цирозу та ГЦК.^{157,158} Усі особи з коінфекцією ВІЛ/ВГВ повинні отримувати АРТ, включаючи TDF або TAF, які мають противірусну активність проти ВІЛ та ВГВ. Необхідно уникати припинення лікування АРТ із застосуванням TDF або TAF у пацієнтів, коінфікованих ВІЛ/ВГВ, через високий ризик декомпенсації після реактивації ВГВ гепатиту. При прийомі АРТ необхідно ретельно контролювати токсичність препаратів (функції нирок та печінки, щільність кісток). Застосування ETV є альтернативним лікуванням ВГВ, проте немає вираженого ефекту проти ВІЛ.¹⁵⁷ На сьогодні існує недостатньо даних щодо використання TAF у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ВГВ. У 72 ВІЛ/ВГВ коінфікованих пацієнтів із стабільним пригніченням ВІЛ та ДНК ВГВ, зміна АРТ з TDF на режим лікування із застосуванням TAF, підтримувала пригнічення ВІЛ та ВГВ у 90% пацієнтів, зі збереженням кращих параметрів ШКФ та показників щільності кісткової тканини.¹⁵⁹ Особи з цирозом печінки та низьким рівнем CD4 вимагають ретельного спостереження протягом перших місяців після початку АРТ, щоб не пропустити синдром відновлення імунітету та подальшу декомпенсацію печінки внаслідок сильного підвищення печінкових ферментів.¹⁵⁸ Через те, що монотерапія із застосуванням TDF, TAF і, можливо, також з ETV, може спричинити появу ВІЛ резистентної мутації, усі HBsAg-позитивні пацієнти повинні пройти перевірку на ВІЛ до того як будуть застосовані ці препарати для лікування інфекції ВГВ.

Пацієнти з коінфекцією ВГД
Клінічні рекомендації

- Для пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, інфікованих ВГВ та ВГД, рекомендованим є застосування PegIFN α протягом щонайменше 48 тижнів (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Для пацієнтів з ВГД/ВЛЛ коінфекцією з триваючою реплікацією ДНК ВГВ слід розглядати застосування НА (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Прийом PegIFN α можна продовжити після 48-го тижня незалежно від відповіді на лікування, якщо він добре переноситься (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2).

На сьогодні, PegIFN α є єдиним доступним лікарським препаратом, ефективність якого доведена при хронічній ВГД-інфекції.¹¹⁶⁰ Дослідження, при яких застосовують PegIFN α , показали, що рівень вірусологічної відповіді на лікування становить приблизно 17-47%.¹ Водночас, через 24 тижні після припинення лікування негативна РНК ВГД була визначена лише приблизно у 25% пацієнтів, а пізні рецидиви реплікації ВГД після 24-го тижня після припинення терапії траплялися більш ніж у 50% пацієнтів, які реагували на терапію, що заперечує концепцію стійкої вірусологічної відповіді при коінфекції ВГД/ВГВ.¹⁶¹ Отже, для всіх HBsAg позитивних пацієнтів рекомендується тривалий подальший РНК ВГД моніторинг. Зникнення HBsAg може відбутися приблизно у 10% пацієнтів, які приймали PegIFN α , і може сприйматися в якості маркера одужання від ВГД-інфекції.^{161,162}

Було проведено низку досліджень, в яких вивчався вплив продовження лікування на його ефективність.^{163,164} Проте наразі недостатньо переконливих доказів для підтвердження того, що цей підхід є ефективним для більшості пацієнтів з хронічною ВГД-інфекцією. Через 24 тижні після завершення терапії із застосуванням PegIFN α , окремо або в комбінації з TDF, що тривала 96 тижнів у 36-39% пацієнтів, які демонстрували відповідь під час лікування, спостерігалися рецидиви.¹⁶⁵

Вірогідність тривалої відповіді на PegIFN α може бути певною мірою оцінена за допомогою визначення РНК ВГД та HBsAg на 12-му і 24-му тижні.^{164, 166-169} Однак, не рекомендується передчасне припинення застосування PegIFN α на цьому етапі, якщо лікування добре переноситься, оскільки негативні прогностичні значення цих маркерів є не достатньо показовими і у пацієнтів, в яких була відсутня рання вірусологічна відповідь, може проявитися пізня реакція на лікування. Крім того, довгострокові повторні дослідження показують, що саме терапія на основі IFN α впливає на зменшення ймовірності прогресування захворювання; водночас це може бути базою для розробки нових критеріїв ефективності терапії.^{162,170}

Застосування НА і рибавіріну не продемонструвало суттєвого впливу на рівень РНК ВГД.¹ Хоча ВГД часто є домінуючим вірусом при ВГВ/ВГД інфекції, значну активність ВГД та ВГВ, включаючи зміну домінуючого вірусу, можна спостерігати протягом природної динаміки цієї хронічної коінфекції.¹ Лікування НА рекомендується для тих пацієнтів, у яких рівень ДНК ВГВ постійно перевищує 2,000 МО/мл, і може бути розглянуто з метою блокування залишкової реплікації ВГВ в осіб із вираженим захворюванням печінки. Для пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки не слід використовувати PegIFN α і такі пацієнти повинні розглядатися як кандидати для трансплантації печінки.

Необхідно розглянути застосування НА для всіх пацієнтів з декомпенованим захворюванням, якщо виявлена ДНК ВГВ.

Пацієнти з конфекцією ВГС Клінічні рекомендації

- Лікування ВГС за допомогою препаратів прямої противірусної дії (далі – ПППД) може спричинити реактивацію ВГВ. Пацієнти, які відповідають стандартним критеріям лікування ВГВ, повинні отримувати НА (рівень доказів II, оцінка рекомендації 1).
- HBsAg-позитивні пацієнти, які проходять терапію ПППД, повинні одночасно отримувати профілактику з використанням НА до 12 тижня після закінчення терапії ПППД та перебувати під ретельним наглядом (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2).
- HBsAg-негативні, анти-HBc позитивні пацієнти, які проходять курс лікування із використанням ПППД, повинні перебувати під наглядом щодо реактивації ВГВ у випадку підвищення рівня АЛТ (рівень доказів II, оцінка рекомендації 1).

У пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією, ВГС-коінфекція прискорює прогресування захворювання печінки та підвищує ризик виникнення ГЦК.^{1171,172} Тому всі пацієнти з ХГВ повинні пройти обстеження як на ВГС, так і на інші віруси, що передаються через кров.^{1,171,173}

З появою ефективної терапії ПППД, швидко збільшується доступ до лікування ВГС. Частота отримання стійкої вірусологічної відповіді на лікування ВГС у пацієнтів із коінфекцією ВГВ/ВГС є аналогічною лікуванню пацієнтів з моноінфекцією ВГС.¹⁷³ Існує потенційний ризик реактивації ВГВ під час терапії із застосуванням ПППД або після кліренсу ВГС. Слід зазначити, що більшість пацієнтів із коінфекцією ВГВ/ВГС та вираженим захворюванням печінки повинні проходити лікування від ВГВ. Після серії звітів про випадки захворювання, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (U.S. FDA) оприлюднила попередження щодо ризику реактивації ВГВ у деяких пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням ПППД проти ВГС. Було виявлено 24 випадки реактивації ВГВ у пацієнтів із коінфекцією ВГВ/ВГС, які отримували ПППД у період з листопада 2013 р. по липень 2016 р.¹⁷⁴⁻¹⁷⁷ Останні дані підтверджують ризик реактивації ВГВ, що пов'язаний з терапією ПППД. В одній публікації, із 103 пацієнтів з ВГВ (HBsAg-негативні, анти-HBc-позитивні), які проходили терапію ПППД, у жодного не спостерігалось реактивації ВГВ.¹⁷⁸ В іншій публікації, у 3-ох з 10-ти пацієнтів з HBsAg зафіксовано реактивацію ВГВ.

Із 327 пацієнтів, які отримували терапію із застосуванням ПППД, у 124 було визначено наявність анти-HBc без будь-яких клінічних або вірусологічних ускладнень.¹⁷⁹

- Більше 95% дорослих з гострим гепатитом В (далі – ГГВ) не потребують спеціального лікування, тому що вони спонтанно повністю одужують (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Лише пацієнтів з важким ГГВ, для яких характерні коагулопатія або затяжний перебіг захворювання, слід лікувати із застосуванням НА і розглядати, як кандидатів на трансплантацію печінки (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).

Для хворих із ГГВ основна мета лікування полягає у тому, щоб запобігти виникненню ризику гострої або підгострої печінкової недостатності. Поліпшення якості життя шляхом зменшення симптомів, пов'язаних з захворюванням, а також зниження ризику хронічної хвороби, можна також вважати відповідними цілями лікування. Без противірусної терапії більш ніж у 95% дорослих гостра ВГВ-інфекція завершиться видужанням, включаючи сероконверсію (появою анти-НВs). Потенційно небезпечним для життя станом є важкий або фульмінантний ГГВ. Характеристиками важкого ГГВ є: коагулопатія (більшість досліджень визначають це як міжнародне нормалізоване співвідношення [INR] >1.5), або затяжний перебіг (тобто, постійні симптоми або помітна жовтяниця протягом >4 тижнів], або ознаки гострої печінкової недостатності.^{107,180} Незважаючи на відсутність рандомізованих контрольованих досліджень, кілька когортних досліджень вказують на те, що рання противірусна терапія з використанням сильнодіючих НА може запобігти розвитку гострої стадії печінкової недостатності, яка, водночас, може призвести до потреби у трансплантації печінки або смерті.^{107,181} Однак такий ефект не спостерігається, якщо противірусна терапія починається на пізній стадії важкого перебігу ГГВ у хворих з уже вираженою гострою печінковою недостатністю та печінковою енцефалопатією.¹⁸² Можливим є використання TDF, ETV або навіть LAM. Дані ретроспективного дослідження, проведеного у Гонконзі, свідчать про вищий рівень короткострокової смертності у пацієнтів з різким загостренням ХГВ після лікування ETV у порівнянні з попередніми даними щодо лікування із застосуванням LAM.¹⁸³ Існує велика кількість даних щодо безпечності використання TDF, ETV або LAM при ГГВ з важким перебігом.^{181,184} Застосування TAF також має бути ефективним, однак зараз немає даних про використання TAF при важкому перебігу ГГВ. Можливість використання глюкокортикоїдів при важкому перебігу ГГВ підтверджується більш ранніми дослідженнями, проте у них, переважно, не було включено використання сучасних противірусних препаратів.¹⁸⁵ Лікування гострої печінкової недостатності та показання до трансплантації печінки детально обговорюються в окремих керівництвах EASL з клінічної практики.^{151, 180} Раннє застосування НА не підвищує ризику виникнення хронічного захворювання^{181, 186}; насправді, дані спостережень, отриманих під час когортного комплексного дослідження навіть свідчили про зниження коефіцієнта хронічних захворювань, якщо лікування було розпочато протягом 8 тижнів після виявлення ГГВ у пацієнтів із генотипом А.¹⁸⁷

Діти

Клінічні рекомендації

- У дітей захворювання, як правило, розвивається повільно, внаслідок чого більшість дітей не відповідають стандартним критеріям терапії. Таким чином, рішення щодо початку лікування має дуже уважно розглядатися (рівень доказів II-3, оцінка рекомендації 1).
- У дітей та підлітків, які відповідають критеріям лікування, можуть застосовуватися ETV, TDF, TAF та PegIFN α (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2).

У більшості дітей хронічна ВГВ-інфекція протікає безсимптомно, однак існує ризик серйозних клінічних ускладнень протягом життя. Після того, як Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендувала запровадити глобальну вакцинацію проти гепатиту В, захворюваність на ВГВ у дітей знизилася у всьому світі.¹⁸⁸ Питання щодо показань до лікування існують також і серед дитячої популяції, що посилюється підвищеною вимогою до безпеки і таким чином екстраполяція стратегій лікування для дорослих на дітей може виявитися непридатною. Показання до лікування повинні бути ретельно оцінені,¹ а також враховані інші супутні (коморбідні) захворювання, такі, наприклад, як неалкогольне жирове захворювання печінки. Загалом, консервативний підхід є обґрунтованим. Спільне керівництво EASL-ESPHAGN містить детальний відповідний аналіз.^{188,190}

IFN α , LAM, ADV, ETV або TDF були оцінені щодо безпечності та ефективності для дітей порівняно з дорослими.^{1,190} У дослідженні, яке включало підлітків від 12 до <18 років, із HBeAg-позитивним та HBeAg-негативним ХГВ, при застосуванні TDF протягом 72 тижнів, порівняно з плацебо, було досягнуто значно вищих показників вірусологічної відповіді (ДНК ВГВ <400 копій/мл: 89% проти 0%, $p < 0.001$) та нормалізації АЛТ (74% проти 31%, $p < 0.001$), але аналогічно з низькими показниками кліренсу HBeAg. TDF виявився безпечним і у жодного пацієнта не розвинулася резистентність. Ще одне недавнє дослідження застосування ETV у підлітків, які мали рівень АЛТ в межах норми (<30 МО/л), не підтвердило поліпшення показників сероконверсії HBeAg.^{188, 189, 191} Застосування ETV також досліджувалося у дітей віком 2-12 років.¹⁹²

Медичні працівники

Клінічні рекомендації

- Наявність моно-інфекції ВГВ не повинно бути підставою для позбавлення інфікованих осіб права працювати в сфері хірургії, стоматології, медицини або суміжних галузей охорони здоров'я (рівень доказів III, оцінка рекомендації 1).
- Медичні працівники, які мають контакт з кров'ю, з рівнем ДНК ВГВ >200 МО/мл, можуть приймати лікування із застосуванням НА з метою зменшення ризику передачі ВГВ (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2).

Відповідно до рекомендацій Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC), тільки наявність ВГВ-інфекції не повинна позбавляти інфікованих осіб права працювати в сфері хірургії, стоматології, медицини або суміжних галузей охорони здоров'я.¹⁹³ Однак, у результаті ушкодження шкіри, які отримують медичні працівники під час хірургічних втручань, акушерських та стоматологічних процедур, існує потенційний ризик передачі ВГВ пацієнтам, а

також іншим медичним працівникам.¹⁹⁴ Тому для зменшення ризику передачі ВГВ пацієнтам під час проведення медичних процедур, медичні працівники можуть отримувати протівірусну терапію, навіть якщо вони не відповідають стандартним критеріям для отримання лікування. Політика щодо HBsAg-позитивних медичних працівників відрізняється в різних країнах. Немає проспективних клінічних випробувань для демонстрації ефективності протівірусної терапії для запобігання передачі вірусу медичними працівниками, проте не було повідомлень щодо передачі ВГВ-інфекції від медичних працівників до пацієнтів, якщо у працівника закладу охорони здоров'я рівень ДНК ВГВ у сироватці нижче 200 МО/мл. Тому медичні працівники, включаючи хірургів, гінекологів та стоматологів, які є HBsAg-позитивними з рівнем ДНК ВГВ >200 МО/мл, мають пройти лікування із використанням ETV, TDF, TAF, для зниження рівня ДНК ВГВ в ідеалі, до невизначального або, принаймні, до <200 МО/мл (Рекомендація CDC: <1,000 МО/мл; рекомендація в багатьох країнах: <2,000 МО/мл), перш ніж відновити проведення процедур, під час яких може виникнути експозиція.¹⁹⁴ Необхідно проводити моніторинг щодо дотримання цих вимог практикуючими хірургами. Медико-санітарні працівники, які виконують процедури, що передбачають експозиції, які не проходять протівірусне лікування, повинні частіше проходити тестування, особливо, якщо результат тесту показує пороговий показник ДНК ВГВ через коливання віремії.¹⁹⁵ Довгострокова безпека, ефективність, ускладнення та економічні наслідки такої політики невідомі.

Вагітність

Клінічні рекомендації

- Для всіх вагітних рекомендується проводити скринінг на HBsAg у першому триместрі вагітності (рівень доказів 1, оцінка рекомендації 1).
- Жінкам репродуктивного віку без прогресуючого фіброзу, які планують найближчим часом вагітність, доцільним є відкладення лікування до народження дитини (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2).
- Вагітним жінкам з ХГВ та вираженим фіброзом або цирозом, рекомендується терапія із застосуванням TDF (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Вагітним жінкам, які вже проходять терапію НА, слід продовжувати лікування TDF, тоді як з ETV або іншого НА слід перейти на TDF (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Усім вагітним жінкам з високим рівнем ДНК ВГВ (>200 000 МО/мл) або рівнем HBsAg >4 log₁₀ МО/мл, необхідно розпочати протівірусну профілактику препаратом TDF на 24-28 тижні вагітності і не припиняти її до 12-ти тижнів після пологів (рівень доказів 1, оцінка рекомендації 1).
- Годування груддю не є протипоказом для HBsAg-позитивних жінок, які не проходять лікування або приймають TDF терапію (рівень доказів III, оцінка рекомендації 2).

Перед початком ВГВ терапії жінками репродуктивного віку завжди необхідно обговорювати питання щодо планування сім'ї. Жінку слід

поінформувати щодо даних про безпечність препаратів для лікування ВГВ-інфекції при можливій вагітності.

PegIFN α протипоказаний під час вагітності. Не існує адекватних та контрольованих досліджень щодо застосування LAM, ADV та ETV вагітними. Дослідження проводилися у тварин та людей щодо застосування TDF або TBV, і не було виявлено жодних ознак заподіяння шкоди плоду внаслідок вживання цих препаратів.¹ Серед останніх двох препаратів перевагу слід віддати TDF, оскільки він має кращий профіль резистентності та є більше даних щодо його безпечності для вагітних жінок з ВГВ-позитивним статусом.^{1,196-198}

Жінкам дітородного віку без вираженого фіброзу, які планують вагітність найближчим часом, може бути доцільним відкласти терапію до народження дитини. Жінкам дітородного віку з вираженим фіброзом або цирозом, які планують вагітність, у майбутньому можна спробувати терапію із застосуванням PegIFN α . Слід зазначити, що під час лікування PegIFN α потрібна ефективна контрацепція. Якщо лікування PegIFN α неможливе або виявилось неефективним, терапія із застосуванням TDF повинна бути ініційована та може продовжуватися навіть протягом майбутньої вагітності.

Якщо жінки-пацієнти несподівано вагітніють під час терапії ВГВ, слід переглянути оцінку показань до лікування. Такі ж методи лікування стосуються і тих жінок, у яких вперше виявлено ХГВ під час вагітності. Пацієнти з розвиненою формою фіброзу або цирозу обов'язково повинні продовжувати лікування, але із застосуванням препарату TDF.

Профілактика перинатальної передачі ВГВ, що виникає, як вважається, переважно при пологах, та зумовлює більшість випадків хронічної ВГВ-інфекції полягає у комбінації введення специфічного імуноглобуліну (далі – HBIG) та вакцинації протягом 12 годин після народження. Ця профілактика зменшує ризик перинатальної передачі від >90% до <10%.¹ Відсутність реакції на вакцинацію та HBIG проявляються, практично, лише серед HBeAg-позитивних жінок з високим рівнем ДНК ВГВ (>200,000 МО/мл) та/або рівнем HBsAg вище 4-4,5 log₁₀ МО/мл). Профілактика НА може також бути корисною для деяких HBeAg-негативних жінок з високим рівнем віремії, але з рівнем АЛТ в межах норми.¹⁹⁸⁻²⁰¹ Такі матері мають бути проінформовані про те, що використання НА для зниження рівня віремії підвищує ефективність застосування HBIG та вакцинації. Профілактика із застосуванням LAM, TBV або TDF була використана для зазначених ситуацій протягом останнього триместру вагітності. Серед зазначених вище препаратів TDF є препаратом вибору завдяки своїм вище наведеним характеристикам. При рандомізованому дослідженні у вагітних HBsAg-позитивних жінок із високим рівнем ДНК ВГВ (>200,000 МО/мл), рівень передачі ВГВ від матері до дитини після 28-го тижня після народження становив 0% у тих, хто отримував TDF, порівняно з 7% у контрольній групі плацебо згідно з протоколом.¹⁹⁸ Якщо терапія НА застосовується як профілактика, тобто лише для попередження перинатальної передачі, її тривалість визначена недостатньо (зупинка лікування при пологах або протягом перших 3 місяців після пологів). Потенційна перевага зупинки лікування при пологах пов'язана з відсутністю впливу препарату на грудне вигодовування. Прийом TDF також сприяв зниженню рівня АЛТ у вагітних жінок та матерів, яке може виникнути під час вагітності або незабаром після пологів у жінок, які не проходили лікування.²⁰²

Безпечність терапії НА під час лактації не визначена. HBsAg можна виявити в грудному молоці, однак грудне вигодовування не може вважатися протипоказанням для HBsAg-позитивних матерів. Повідомлялось про наявність тенофовіру у грудному молоці жінок, але його пероральна біодоступність була

обмеженою, і таким чином, діти піддаються впливу тільки у невеликих концентраціях.

Пацієнти, що проходять імуносупресивну терапію або хіміотерапію **Клінічні рекомендації**

- Усі кандидати на хіміотерапію та імуносупресивну терапію повинні бути перевірені на маркери ВГВ до початку лікування (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Усі пацієнти із позитивними HBsAg повинні отримувати ETV або TDF або TAF як лікування або профілактика (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- HBsAg-негативні, анти-HBc позитивні пацієнти повинні отримувати анти-ВГВ профілактику, якщо вони мають високий ризик реактивації ВГВ (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).

У HBsAg-позитивних та HBsAg-негативних, анти-HBc-позитивних пацієнтів, які отримують хіміотерапію або імуносупресивну терапію, включаючи існуючі та нові препарати, які впливають на імунну систему, ризик реактивації ВГВ може бути високим, особливо якщо застосовується ритуксимаб окремо або в поєднанні зі стероїдами. Ризик реактивації ВГВ можна класифікувати як високий (10%), помірний (1-10%) або низький (1%).^{52,203} Тому всі кандидати на хіміотерапію та імуносупресивну терапію повинні бути протестовані на HBsAg, anti -HBs та анти-HBc до початку імуносупресивного лікування. Рекомендується вакцинація серонегативних пацієнтів з ВГВ. Для досягнення анти-HBs відповіді пацієнти з ослабленим імунітетом можуть потребувати більш високих доз або посиленої вакцинації.^{1,107}

HBsAg-позитивні пацієнти. Усіх HBsAg-позитивних осіб, які готуються до хіміотерапії та імуносупресивної терапії, необхідно негайно направити до фахівців для подальшої оцінки та діагностики фази ВГВ. Усі ці пацієнти повинні почати приймати потужний НА для лікування або профілактики.

Пацієнтів з ХГВ, які мають імуносупресію, потрібно лікувати ETV, TDF або TAF та застосовувати принципи моніторингу, так само, як і в імунокомпетентних пацієнтів.

Водночас тактика лікування пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією, але без хронічного гепатиту, залишається суперечливою. Показано, що профілактичне застосування LAM знижує ризик реактивації ВГВ та пов'язаної з ним захворюваності та смертності, проте ризик реактивації ВГВ залишається приблизно у 10% пацієнтів з ХГВ з низькою віремією (ДНК ВГВ 2000 МО / мл) та у більшій частині тих, хто має вищі рівні віремії. Відповідно до нещодавніх досліджень ETV або TDF можуть бути успішно застосовані для таких пацієнтів, і рекомендується профілактика з ETV, TDF, TAF. Профілактика повинна тривати щонайменше 12 місяців (18 місяців для режимів на основі ритуксимабу) після припинення імуносупресивної терапії та зупинитись лише в тому випадку, якщо основне захворювання у стані ремісії.

Визначення функції печінки та рівня ДНК ВГВ повинно здійснюватися кожні 3-6 місяців під час профілактики і протягом щонайменше 12 місяців після відміни НА, оскільки значна частина реактивації ВГВ розвивається після припинення його застосування.

HBsAg-негативні, анти-HBc-позитивні пацієнти. Ризик реактивації ВГВ в цій групі значно відрізняється в залежності від вірусологічного профілю, основного захворювання та типу і тривалості імуносупресивного режиму. Ці пацієнти мають бути перевірені на рівень ДНК ВГВ у сироватці до застосування

імуносупресивної терапії. У випадку віремії, такі пацієнти повинні лікуватися так само, як і HBsAg-позитивні пацієнти.

У групі високого ризику (>10%), включаючи пацієнтів з позитивним анти-HBc, які потребують лікування ритуксимабом онкогематологічного захворювання або тим, кому здійснюють трансплантацію стовбурових клітин, рекомендується проводити противірусну профілактику. Профілактика повинна тривати щонайменше 18 місяців після припинення імуносупресії, водночас спостереження повинно тривати щонайменше 12 місяців після відміни курсу профілактики. LAM може безпечно застосовуватися при цьому режимі, хоча в деяких випадках було зареєстровано загострення ВГВ через резистентність до LAM.²¹⁰⁻²¹² Профілактика ETV або TDF, або TAF також може розглядатися для HBsAg-негативних анти-HBc-позитивних пацієнтів, які протягом тривалого часу отримують сильнодіючі імуносупресивні режими.^{213, 214}

Для HBsAg-негативних, анти-HBc-позитивних пацієнтів з помірним (<10%) або низьким (<1%) рівнем ризику реактивації ВГВ рекомендується проводити превентивну терапію, а не профілактику.^{205,206} Основним небажаним явищем у цих пацієнтів з анти-HBc є повторна поява HBsAg (серореверсія), яка свідчить про загострення хвороби.²¹² Превентивна терапія ґрунтується на моніторингу HBsAg та/або ДНК ВГВ кожні 1-3 місяці під час та після імуносупресії та від початку лікування із застосуванням ETV, TDF або TAF у разі виявленої ДНК ВГВ або серореверсії HBsAg. Оскільки серореверсія HBsAg може призвести до серйозного, навіть смертельного, гострого гепатиту, застосування НА слід починати якомога раніше, незалежно від рівнів АЛТ. У випадках із тривалою імуносупресією, обмеженим дотриманням моніторингу або ризиком виникнення вірусної реактивації щодо нових біологічних препаратів, рекомендується проведення профілактики, ніж превентивної терапії.

Пацієнти, які перебувають на діалізі, та реципієнти нирки
Клінічні рекомендації

- Усі пацієнти, які перебувають на діалізі, та реципієнти нирки повинні пройти тестування на наявність маркерів ВГВ (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Пацієнти з HBsAg, які перебувають на діалізі і потребують лікування, повинні отримувати ETV або TAF (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Усі реципієнти нирки, які є HBsAg-позитивними, повинні отримувати ETV або TAF з метою профілактики або лікування (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Пацієнтів, у яких не виявлено HBsAg, але є антитіла до HBsAg, слід перевіряти на ВГВ-інфекцію після трансплантації нирок (рівень доказів III, оцінка рекомендації 1).

ВГВ-інфекція поширена серед пацієнтів, які перебувають на діалізі, та реципієнтів нирки, і може спричинити значну захворюваність та смертність. Усі пацієнти, які перебувають на діалізі, та реципієнти нирки повинні пройти обстеження на маркери ВГВ. Незважаючи на послаблення чутливості до вакцини, серонегативні до ВГВ пацієнти повинні бути щеплені. Перевагу краще віддати вакцинації за посиленою схемою.

Усі HBsAg-позитивні пацієнти повинні бути направлені до спеціаліста для подальшої оцінки та діагностики ВГВ.

Пацієнти, що перебувають на діалізі. Моніторинг потрібно проводити у пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією. У пацієнтів із ХГВ моніторинг не є обов'язковим, оскільки відсутні докази щодо вищого рівня захворюваності та смертності у цих пацієнтів. Усі пацієнти з HBeAg-позитивним або HBeAg-негативним ХГВ повинні отримувати НА, оскільки це найоптимальніша стратегія лікування, незалежно від планів щодо можливої трансплантації.^{205, 217, 218} ETV рекомендовано для «наївних» пацієнтів;²¹⁹ TAF можна використовувати як для «наївних» пацієнтів, так і тих, в кого є досвід лікування НА/мають резистентність до НА, проте дослідження все ще тривають.^{74,76} Усі дози НА повинні бути відкореговані у пацієнтів з рШКФ < 50 мл/хв (див. інструкцію до препарату), за винятком TAF, який не вимагає регулювання дози, якщо рШКФ > 15 мл/хв. Для певних пацієнтів може застосовуватися також PegIFNα. Оскільки рівень АЛТ може бути знижений через діаліз, цей показник для оцінки лікування потрібно обережно використовувати.

HBsAg-негативні, анти-HBc-позитивні пацієнти не потребують лікування або профілактики, проте їм рекомендовано проводити моніторинг маркерів ВГВ.

Реципієнти нирки. Усі пацієнти з HBsAg повинні отримувати анти-ВГВ профілактику або лікування із застосуванням НА.^{1,205,217,218} ETV є кращим варіантом для пацієнтів, що раніше не приймали НА. Необхідно уникати застосування TDF, зважаючи на його вплив на нирки; він може розглядатися як варіант лікування лише для пацієнтів з резистентністю до НА, якщо TAF недоступний.^{74,76,79} TAF може бути препаратом вибору як для пацієнтів, які не отримували НА, так і пацієнтів з резистентністю, хоча його ефективність і безпека серед цих груп наразі невідомі. Хоча в минулому при декількох дослідженнях використовували LAM, цей препарат не рекомендується через високий ризик виникнення резистентності. Профілактику та лікування із застосуванням НА слід продовжувати протягом тривалого часу. Показано, що довгострокова терапія НА зменшує ускладнення з боку печінки та поліпшує виживання. PegIFNα протипоказаний через ризик відторгнення нирки.

Під час лікування із застосуванням НА необхідно ретельно контролювати функцію нирок.⁷⁹ Неочікуване погіршення функції нирок під час терапії НА може призвести до необхідності зміни лікування або корегування дози. У реципієнтів нирки слід проводити моніторинг щодо артеріальної гіпертензії та цукрового діабету.

HBsAg-негативні, анти-HBc-позитивні реципієнти нирки не потребують профілактики та лікування. Моніторинг HBsAg рекомендується для виявлення випадків серореверсії HBsAg, при яких слід негайно застосувати ETV або TAF, незалежно від рівня АЛТ.

Позапечінкові прояви
Клінічні рекомендації

- Пацієнти у реплікативній фазі ВГВ-інфекції та з позапечінковими проявами повинні отримувати противірусне лікування із застосуванням НА (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1)
- PegIFN α не слід призначати пацієнтам з позапечінковими проявами, пов'язаними з імунною системою (рівень доказів III, оцінка рекомендації 1).

Специфічні позапечінкові прояви, пов'язані з ВГВ, включають васкуліт, шкірні прояви (пурпура), вузликовий поліартеріїт, артралгію, периферичну нейропатію та гломерулонефрит. У таких пацієнтів можуть зустрічатися змішана криоглобулінемія, позитивний ревматоїдний фактор або маркери запального процесу (фактори комплементу С3/С4, С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів). Противірусна терапія може бути ефективною у HBsAg-позитивні пацієнти з позапечінковими проявами та активною реплікацією ВГВ. PegIFN α не слід призначати пацієнтам з ВГВ-інфекцією, в яких є позапечінкові прояви, пов'язані з імунною системою, оскільки цей препарат погіршує стан імунітету. Незважаючи на відсутність досліджень застосування противірусної терапії в даному випадку, звіти про випадки захворювання показують, що застосування НА є безпечним та ефективним.^{61,220} Плазмаферез, кортикостероїди та інші імуносупресивні препарати на початковій стадії є сприятливи чинниками ефективності НА.

Нові біомаркери інфекції ВГВ

Вірусна сссДНК є ключовою геномною формою, яка відповідає за стійкість інфекції, і, як було зазначено, зберігається в печінці інфікованих пацієнтів навіть після тривалої терапії НА та навіть після втрати HBsAg та сероконверсії.^{221,222} Регуляція внутрішньопечінкового пулу сссДНК включає в себе декілька факторів, в тому числі динаміку інфекції в печінці та внутрішньопечінкову противірусну імунну відповідь.²²³ Крім того, транскрипційна активність сссДНК контролюється хорошою епігенетичною регуляцією, яка може включати вірусологічні фактори носія.^{13,224} Крім необхідності стандартизованих аналізів, основним обмеженням досліджень сссДНК є вимога біопсії печінки; таким чином, оцінюються сурогатні біомаркери (див. нижче). Заслуговує на увагу той факт, що не всі транскрипти виділяються з сссДНК, але також можуть бути виділені з вірусних послідовностей, інтегрованих у геном носія. Реплікація вірусного генома не може відбутися з цих компонентів, але експресія HBsAg може виникати або з оболонкового гена у сссДНК, та/або в вірусних інтеграторах, пояснюючи, принаймні частково, чому кількісне визначення HBsAg не є ідеальним біомаркером для внутрішньопечінкової сссДНК.²²⁵ Кількісна оцінка рівнів сссДНК та його транскрипційна активність будуть важливими при клінічних випробуваннях, які оцінюють нові концепції лікування, направлені на виліковування інфекції ВГВ.

Ядерний антиген гепатиту В (HBcrAg) – біомаркер, який містить кілька антигенів, виділених з преядерного/ядерного гену: HBcAg, HBeAg та Prc22-прекурсорного попередника білка.²²⁶ Білки, пов'язані з HBcrAg, також можуть бути виявлені у циркулюючих віріонах гепатиту В (частинки Дейна), а також у ДНК ВГВ негативних частинках Дейна, що містять прекурсорний білок 22 kDa та кількість HBcAg перевищує кількість частинки Дейна у 100 разів, і, ймовірно, також у прегеномних РНК, що містять віріони.²²⁷ Маркер не перекривається

кількісним визначенням HBsAg, і, на відміну від HBsAg, кількісне визначення HBeAg може не впливати на переміщення з інтегрованих вірусних послідовностей. Тому кількісне визначення HBeAg може надати додаткову інформацію щодо активності переміщення інфекції ВГВ за межами кількісного визначення HBsAg. Як найкраще використовувати цей новий аналіз при лікуванні пацієнтів із хронічною інфекцією ВГВ, все ще залишається питанням для дискусії. Було продемонстровано, що рівні HBeAg у сироватці можуть частково відображати кількість внутрішньопечінкової ДНК та ссДНК у гепатоцитах, особливо у HBeAg-позитивних пацієнтів.^{228,229} Також це може бути корисним для визначення фази хронічної інфекції ВГВ, особливо у HBe-негативних пацієнтів, а також для прогнозування у віддаленому періоді ризику ГЦК.^{228,230-232} Деякі дослідження вказують на те, що цей біомаркер може також використовуватися для спостереження за терапією НА або PegIFN α та прогнозування терапевтичної ефективності, включаючи ризик рецидиву після припинення застосування НА.²³³⁻²³⁵ Більшість цих досліджень проводилися в Японії, проте бракує великих кореляційних досліджень за участю пацієнтів білої раси. Тому очікуються подальші дослідження, які дадуть чіткі докази переваги цього маркера для прийняття клінічних рішень щодо встановлених біомаркерів ВГВ, таких як кількісне визначення HBsAg та ДНК ВГВ.

Циркулююча РНК ВГВ була вперше описана у 1996 році в сироватці пацієнтів, інфікованих ВГВ, а пізніше як потенційний новий маркер для моніторингу терапії НА. РНК ВГВ може бути вивільнена у сироватку у формі оболонкової прегеномної РНК, що містить віріони,²³⁶ проте повна характеристика циркулюючих РНК триває. Через його сильну кореляцію з внутрішньопечінковою ссДНК, сироваткова РНК ВГВ є маркером, який викликає цікавість щодо вивчення транскрипційної активності ссДНК.²³⁶⁻²³⁸ Сильна кореляція між кількісною динамікою РНК ВГВ в сироватці та втратою HBeAg у пацієнтів, які приймали НА та PegIFN α ²³⁹, була нещодавно продемонстрована за допомогою нової швидкої ампліфікації сДНК-кінців з полімеразною ланцюговою реакцією (RACE-PCR).²⁴⁰ Кількісне визначення РНК ВГВ може бути також корисним для прогнозування відновлення вірусу після припинення застосування НА.²³⁶ Надалі слід глибше вивчити питання щодо того, чи одночасне тестування різних реплікативних, транскрипційних та трансляційних біомаркерів ВГВ дозволить краще визначити індивідуальну "активність" хронічної інфекції ВГВ, яка допомагає краще прогнозувати довгострокові результати лікування.

Перспективні підходи до лікування

Перспективні підходи до лікування ВГВ

Багато дослідницьких програм продовжують розробляти нові концепції лікування, увага яких зосереджена на кліренсі HBsAg у значної частини пацієнтів, основними цілями якого є: і) припинення лікування без ризику вірусологічного рецидиву та відсутності ризику прогресування захворювання печінки; ii) зменшення ризику ГЦК.

Після низки міжнародних семінарів було запропоновано декілька визначень одужання.^{241,242} Одужання від ВГВ неможливе, оскільки ДНК ВГВ інтегрована в геном хазяїна/носія. Крім того, у людей, які вилікувалися від гострого гепатиту В, вірусна ссДНК може все ще виявлятися у печінці, через що у випадку супресії імунної системи відбувається реактивація ВГВ в осіб, які «вилікувалися». Можливість "вилікувати" ВГВ на ранніх стадіях захворювання печінки теоретично матиме більший вплив на зниження ризику виникнення ГЦК.

Препарати прямої противірусної дії та імунотерапевтичні засоби є препаратами вибору для новітнього лікування ВГВ.

До препаратів прямої противірусної дії належать інгібітори проникнення ВГВ в клітину, препарати, дія яких спрямована на руйнування або пригнічення сссДНК; медикаменти, які впливають на матрицю вірусу за допомогою siРНК (малі інтерферуючі РНК), або антисмислових олігонуклеотидів (anti-sense oligonucleotides); модулятори накопичення нуклеокапсидів; препарати, які зменшують вивільнення HBsAg у сироватці крові. Цей список не має на меті бути всеосяжним, оскільки на сьогодні відбувається багато досліджень, пов'язаних з відкриттям нових препаратів для лікування ВГВ. Клінічні випробування першої фази продовжуються щодо кількох з цих препаратів.^{244, 243}

Було запропоновано декілька потенційних цільових механізмів імунної модуляції для створення або відновлення специфічних імунних відповідей ВГВ у поєднанні з глибоким інгібуванням реплікації ВГВ та виробленням HBsAg для досягнення імунологічного контролю.^{241,243} На сьогодні у клінічних випробуваннях оцінюється декілька підходів щодо відновлення вродженого імунітету у пацієнтів з ХГВ. Серед них - агоністи Toll-подібних рецепторів 7 (TLR7) були найбільш дослідженими, проте інші стратегії, що відновлюють реакцію IFNα або інші вроджені механізми захисту від вірусу, піддаються дослідженню. Відсутність опосередкованої Т-клітинної відповіді при ХГВ частково обумовлена експресією ко-інгібуючих рецепторів та експресією імуносупресивних цитокінів. Нещодавнє лікування раку показало ефективність інгібіторів “контрольних перевірок” (check-point inhibitors) для відновлення протипухлинного адаптивного імунітету. Цікаві результати були отримані для ВГВ на тваринних моделях та при проведенні досліджень ex vivo серед людей. Основними проблемами цього підходу є потенційна індукція неконтрольованих спалахів гепатиту та аутоімунних процесів. Оцінка декількох вакцин мала помірний успіх, проте на сьогодні нові рецептури вакцин проходять клінічне оцінювання.^{244, 243}

Застосування комбінації противірусної терапії, спрямованої на кілька етапів життєвого циклу ВГВ, які пригнічують реплікацію вірусів та вироблення вірусних антигенів, та імуномодуляторної терапії для відновлення імунної відповіді на ВГВ, швидше за все, буде необхідною для досягнення мети «вилікувати».

Враховуючи зусилля, спрямовані на пошук препаратів та потенціал майбутньої стратегії лікування, при аналізі поточного клінічного лікування пацієнтів з ХГВ важливо враховувати можливу еволюцію терапії ВГВ. Пацієнти, які бажають брати участь та/або перебувають у стадії захворювання, які не підлягають терапії згідно з поточними рекомендаціями, можуть бути розглянуті для участі в клінічних випробуваннях.

Перспективні підходи до лікування ВГД

На сьогодні пацієнти, коінфіковані ВГВ та ВГД, повинні отримувати лікування із застосуванням PegIFNα. Рівень успішності цього лікування низький. На сьогодні у клінічних випробуваннях оцінюються декілька учасників, переважно, тих, хто отримує схеми з PegIFNα та/або НА, включаючи інгібітори входу ВГВ/ВГД (Myccludex-B),^{244 245} , препарати, що інгібують вивільнення HBsAg (полімери нуклеїнової кислоти),²⁴⁶ та інгібіторів пренулювання великої форми антигену ВГД.^{243, 247} Слід зазначити важливість зарахування пацієнтів до цих нових клінічних випробувань як у випадку неуспішної терапії PegIFNα, так і для покращення ефективності лікування пацієнтів, які раніше не проходили лікування.

Невирішені питання та нереалізовані потреби

- Коли починати противірусну терапію у пацієнтів з HBeAg-позитивною хронічною інфекцією ВГВ
- Правила припинення терапії для HBeAg-негативних пацієнтів, які отримували лікування НА
- Критерії повторного лікування після припинення застосування НА
- Як прискорити зниження рівня HBsAg у пацієнтів, які протягом тривалого часу приймають НА?
- Кращі вихідні результати або прогнозовані ефекти тривалого лікування у пацієнтів, які отримували терапію PegIFN α
- Визначення залишкового ризику виникнення ГЦК у пацієнтів з довгостроковою терапією НА та вплив на епідаглед
- Нереалізовані потреби: нові методи лікування з визначеним терміном тривалості і високими показниками одужання
- Як визначити основні критерії одужання від інфекції ВГВ? Визначення нових критеріїв ефективності лікування
- Біомаркери для визначення вилікування інфекції ВГВ та для вилікування хвороб печінки

References

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
- [2] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546–1555.
- [3] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–2128.
- [4] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212–2219.
- [5] Chen C-L, Yang J-Y, Lin S-F, Sun C-A, Bai C-H, You S-L, et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. *J Hepatol* 2015;63:354–363.
- [6] Coppola N, Alessio L, Gualdieri L, Pisaturo M, Sagnelli C, Caprio N, et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus Clinical Practice Guidelines 392 *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398 infectioninundocumentedmigrantsandrefugeesinsouthernItaly,January 2012 to June 2013. *Euro Surveill* 2015;20:30009.
- [7] Hampel A, Solbach P, Cornberg M, Schmidt RE, Behrens GM, Jablonka A. Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymes for hepatitis B among refugees in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59:578–583.
- [8] Iqbal K, Klevens RM, Kainer MA, Baumgartner J, Gerard K, Poissant T, et al. Epidemiology of acute hepatitis B in the united states from populationbased surveillance, 2006–2011. *Clin Infect Dis* 2015;61:584–592.
- [9] Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades – A global analysis. *J Hepatol* 2017;66:48–54.
- [10] Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden disease study 2013. *Lancet* 2016;388:1081–1088.
- [11] Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology* 2015;479–480:672–686.
- [12] Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol* 2016;64:S4–S16.
- [13] Lucifora J, Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA–The holy grail to hepatitis B cure. *J Hepatol* 2016;64:S41–S48.
- [14] Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;64:S84–S101.
- [15] Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology* 2014;57:141–150.
- [16] Bertolotti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol* 2016;64:S71–S83.
- [17] Maini MK, Gehring AJ. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection. *J Hepatol* 2016;64:S60–S70.
- [18] Li Y, Si L, Zhai Y, Hu Y, Hu Z, Bei J-X, et al. Genome-wide association study identifies 8p21.3 associated with persistent hepatitis B virus infection among Chinese. *Nat Commun* 2016;7:11664.
- [19] Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology* 2016;151:986–998.

- [20] Kennedy PT, Sandalova E, Jo J, Gill U, Ushirohumb I, Tan AT, et al. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;143:637–645.
- [21] Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017;66:398–411. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.009>.
- [22] Yang R, Song G, Guan W, Wang Q, Liu Y, Wei L. The Lumipulse G HBsAgQuant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen. *J Virol Methods* 2016;228:39–47.
- [23] Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and metaanalysis. *Liver Int* 2016;36:1239–1251.
- [24] Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:319–326.
- [25] Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62:956–967.
- [26] Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Carey I, Brown A, Fasano M, et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Limited role for risk scores in Caucasians. *Gut* 2015;64:1289–1295.
- [27] Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Arends P, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015;62:363–370.
- [28] Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016;64:800–806.
- [29] Brouwer W, Hansen B, Raffetti E, Donato F, Fattovich G. The PAGE-B score stratifies chronic hepatitis B patients with compensated cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma development with good accuracy. *Hepatology* 2015;62 (Suppl.):93A–207A.
- [30] Brouwer W, van der Meer A, Boonstra A, Plompen E, Pas S, de Knegt R, et al. The PAGE-B score accurately predicts clinical outcome and outperforms other biomarkers over 15 years of follow-up in a diverse cohort of chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2015;62 (Suppl.):93A–207A.
- [31] Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, et al. Systematic review with meta-analysis: The diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:458–469.
- [32] European Association for Study of LiverAsociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
- [33] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Chinese J Evidence-Based Med* 2009;9:8–11.
- [34] SuT-H, HuT-H, ChenC-YC-L, HuangY-HY-W, ChuangW-L, LinC-LC-C, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2016;36:1755–1764. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13253>.
- [35] Lampertico P, Invernizzi F, Viganò M, Loglio A, Mangia G, Facchetti F, et al. The long-term benefits of nucleos(t)ide analogs in compensated HBV cirrhotic patients with no or small esophageal varices: A 12-year prospective cohort study. *J Hepatol* 2015;63:1118–1125.
- [36] Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015;121:3631–3638.
- [37] Coffin CS, Rezaeeaval M, Pang JX, Alcantara L, Klein P, Burak KW, et al. The incidence of hepatocellular carcinoma is reduced in patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogue therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1262–1269.
- [38] Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi MM, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013;58:98–107.
- [39] Su T-H, Hu T-H, Chen C-Y, Huang Y-H, Chuang W-L, Lin C-L, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2016;36:1755–1764.
- [40] Wu C-Y, Lin J-T, Ho HJ, Su C-W, Lee T-Y, Wang S-Y, et al. Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. *Gastroenterology* 2014;147:143–151.
- [41] Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology* 2016;63:1481–1492.
- [42] Marcellin P, Xie Q, Paik SW, Flisiak R, Piratvisuth T, Petersen J, et al. Effectiveness of peginterferon Alfa-2a therapy in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B: final results 3 years post-treatment of the prospective, global, observational S-collate study. *J Hepatol* 2017;64:S598–S599.
- [43] Jacobson IM, Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Sievert W, Tsai N, et al. Factors associated with the lack of achievement of nor-mal ALT in chronic hepatitis B (CHB) patients treated with tenofovir DF (TDF) for up to 5 years. *Hepatology* 2012;56:394A.
- [44] Spradling PR, Bulkow L, Teshale EH, Negus S, Homan C, Simons B, et al. Prevalence and causes of elevated serum aminotransferase levels in a population-based cohort of persons with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2014;61:785–791.

- [45] Chi H, Arends P, Reijnders JG, Carey I, Brown A, Fasano M, et al. Flares during long-term entecavir therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1882–1887.
- [46] Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Flink HJ, Zwang L, Hansen BE, Janssen HL. Close monitoring of hepatitis B surface antigen levels helps classify flares during peginterferon therapy and predicts treatment response. *Clin Infect Dis* 2013;56:100–105.
- [47] Kim G-A, Lim Y-S, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut* 2014;63:1325–1332.
- [48] Seto W-K, Cheung K-S, Wong DK-H, Huang F-Y, Fung J, Liu KS-H, et al. Hepatitis B surface antigen seroclearance during nucleoside analogue therapy: surface antigen kinetics, outcomes, and durability. *J Gastroenterol* 2016;51:487–495.
- [49] Perrillo RP, Martin P, Lok AS. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. *JAMA* 2015;313:1617.
- [50] Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015;61:703–711.
- [51] Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: JOURNAL OF HEPATOLOGY Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 370–398 393 recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *Lancet Infect Dis* 2016;16:606–617.
- [52] Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221–244.
- [53] Liu J, Yang H-I, Lee M-H, Lu S-N, Jen C-L, Batrla-Utermann R, et al. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2014;63:1648–1657.
- [54] Kim G-A, Lee HC, Kim M-J, Ha Y, Park EJ, An J, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: a need for surveillance. *J Hepatol* 2015;62:1092–1099.
- [55] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. *J Hepatol* 2012;57:196–202.
- [56] Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261–283.
- [57] Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284–306.
- [58] Peng C-Y, Chien R-N, Liaw Y-F. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: Benefits of antiviral therapy. *J Hepatol* 2012;57:442–450.
- [59] Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: Oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:674–689.
- [60] Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, Di Perri G. Telbivudine in the treatment of hepatitis B-associated cryoglobulinemia. *J Clin Virol* 2013;56:167–169.
- [61] Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, Mauro E, Castelnovo L, Casarin P, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie – GISC. *Dig Liver Dis* 2016;48:780–784.
- [62] Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, et al. Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon a-2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2016;150:134–144.
- [63] Marcellin P, Ahn SH, Chuang W-L, Hui AJ, Tabak F, Mehta R, et al. Predictors of response to tenofovir disoproxil fumarate plus peginterferon alfa-2a combination therapy for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:1–10.
- [64] Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Minola E, Cologni G, Rizzi M, et al. 755 5-Year entecavir treatment in nuc-naïve, field-practice patients with chronic hepatitis B showed excellent viral suppression and safety profile but no prevention of HCC in cirrhotics. *J Hepatol* 2013;58:S306–S307.
- [65] Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF, et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1028–1034.
- [66] Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2012;57:508–514.
- [67] Luo J, Li X, Wu Y, Lin G, Pang Y, Zhang X, et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *Int J Med Sci* 2013;10:427–433.
- [68] Tanwadee T, Charatcharoenwithaya P, Chainuvati S, Chotiayaputta W, Nimanong S. Efficacy and safety of entecavir treatment of chronic hepatitis B patients in real-world clinical practice. *Hepatology* 2013;20:672A.
- [69] Marcellin P, Gane EJ, Flisiak R, Trinh HN, Petersen J, Gure S, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials. *Hepatology* 2014;60:313A–317A.
- [70] Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schifflholz W, Eisenbach C, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: A 3-year prospective field practice study in Germany. *Dig Dis Sci* 2016;61:3061–3071.
- [71] Taberner D, Sánchez-Tapias JM, Calleja JL, Moreira V, Manzano ML, Crespo J, et al. P1058 long-term efficacy of tenofovir in previously treated and naïve patients. results from the spanish chronic hepatitis B registry (Ciberhep). *J Hepatol* 2014;60:S429.

[72] Marcellin P, Zoulim F, Hézode C, Causse X, Roche B, Truchi R, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: A 3-year, prospective, real-world study in France. *Dig Dis Sci* 2016;61:3072–3083.

[73] Lampertico P, Soffredini R, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV, Mar-gariti E, et al. Four years of tenofovir monotherapy for NUC naïve field practice European patients suppresses HBV replication in most patients with a favorable renal safety profile but does not prevent HCC in patients with or without cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:647A–705A.

[74] Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang W-L, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:196–206.

[75] Agarwal K, Fung S, Seto WK, Lim YS, Gane E, Janssen HL, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-positive, chronic hepatitis B (CHB): efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol* 2017;66:S478.

[76] Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185–195.

[77] Brunetto M, Lim YS, Gane E, Seto WK, Osipenko M, Ahn SH, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-negative, chronic hepatitis B (CHB): efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol* 2017;66:S25–S26.

[78] Custodio JM, Fordyce M, Garner W, Vimal M, Ling KH, Kearney BP, et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir alafenamide in HIV-uninfected subjects with severe renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:5135–5140.

[79] Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:16–34.

[80] Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis* 2014;211:1–9.

[81] Maggi P, Montinaro V, Leone A, Fasano M, Volpe A, Bellacosa C, et al. Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by HBV-related chronic hepatitis: A longitudinal study. *J Antimicrob Chemother* 2014;70:1150–1154.

[82] Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann HW, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs. emtricitabine (FTC)/TDF in lamivudine resistant hepatitis B: A 5-year randomised study. *J Hepatol* 2016;66:11–18.

[83] Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015;60:1457–1464.

[84] Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Metaanalysis. *Int Immunopharmacol* 2017;42:168–175.

[85] Ahn J, Lee HM, Lim JK, Pan CQ, Nguyen MH, Ray Kim W, et al. Entecavir safety and effectiveness in a national cohort of treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the US - the ENUMERATE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:134–144.

[86] Law S-T, Lee MK, Li KK, Mok CK. Comparison of efficacy and renal safety of telbivudine and entecavir in treatment-naïve elderly patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:193–198.

[87] Coppolino G, Simeoni M, Summaria C, Postorino MC, Rivoli L, Strazzulla A, et al. The case of chronic hepatitis B treatment with tenofovir: an update for nephrologists. *J Nephrol* 2015;28:393–402.

[88] Chuang WL, Agarwal K, Hwang JS, Caruntu F, Wong F, Hann HW, et al. Continued improvement in renal laboratory parameters in CHB patients treated with tenofovir alafenamide (TAF) compared with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) over 96 weeks. *J Hepatol* 2017;66:S695.

[89] Huhn GD, Tebas P, Gallant J, Wilkin T, Cheng A, Yan M, et al. A randomized, open-label trial to evaluate switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavir in treatment-experienced HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;74:193–200.

[90] Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:43–52.

[91] Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week Clinical Practice Guidelines 394 Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 370–398 results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71:530–537.

[92] Post FA, Tebas P, Clarke A, Cotte L, Short W, Abram ME, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected adults with renal impairment: 96-week results from a single arm, multicenter, open label phase 3 study. *J AIDS* 2017;74:180–184.

[93] Papatheodoridis G, Yurdaydin C, Dalekos G, Buti M, Chi H, Van Boemmel F. The risk of hepatocellular carcinoma (HCC) is decreasing after the first 5 years of entecavir (ETV) or tenofovir (TDF) therapy in Caucasian chronic hepatitis B (CHB) patients. *Hepatology* 2016;64 (Suppl.):923A.

[94] Papatheodoridis G, Dalekos G, Yurdaydin C, Van Boemmel F, Buti M, Sypsa V, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the only factor affecting the excellent survival of Caucasian chronic hepatitis B (CHB) patients with or without cirrhosis under long-term entecavir (ETV) or tenofovir (TDF) therapy. *Hepatology* 2016;64 (Suppl.):35A–36A.

- [95] Wong GL, Chan HL, Mak CW, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients With liver cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:1537–1547.
- [96] Lim Y-S, Han S, Heo N-Y, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs. lamivudine. *Gastroenterology* 2014;147:152–161.
- [97] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1–98.
- [98] Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2013;58:1888–1896.
- [99] Zoulim F, Locarnini S. Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance. *Liver Int* 2013;33:116–124.
- [100] Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012;56:S112–S122.
- [101] Park JY, Kim CW, Bae SH, Jung KS, Kim HY, Yoon SK, et al. Entecavir plus tenofovir combination therapy in patients with multidrug-resistant chronic hepatitis B: results of a multicentre, prospective study. *Liver Int* 2016;36:1108–1115.
- [102] Lim Y-S, Yoo BC, Byun KS, Kwon SY, Kim YJ, An J, et al. Tenofovir monotherapy vs. tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut* 2016;65:1042–1051.
- [103] Zoulim F, Białkowska-Warzecha J, Diculescu MM, Goldis AE, Heyne R, Mach T, et al. Entecavir plus tenofovir combination therapy for chronic hepatitis B in patients with previous nucleos(t)ide treatment failure. *Hepatol Int* 2016;10:779–788.
- [104] Petersen J, Ratziu V, Buti M, Janssen HL, Brown A, Lampertico P, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: an international multicenter cohort study. *J Hepatol* 2012;56:520–526.
- [105] Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia J, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013;58:872–880.
- [106] Sonneveld MJ, Brouwer WP, van der Meer AJ. Posttreatment hepatitis B surface antigen seroreversion: the bane of combination therapy in chronic hepatitis B? *Gastroenterology* 2016;150:1254–1255.
- [107] Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference. *J Hepatol* 2015;63:1238–1253.
- [108] Chon YE, Kim DJ, Kim SG, Kim IH, Bae SH, Hwang SG, et al. An observational, multicenter, cohort study evaluating the antiviral efficacy and safety in Korean patients with chronic hepatitis B receiving pegylated interferon alpha 2a (Pegasys). *Medicine* 2016;95:e3026.
- [109] Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alpha-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2013;62:290–298.
- [110] Chen X, Chen X, Chen W, Ma X, Huang J, Chen R. Extended peginterferon alpha-2a (Pegasys) therapy in Chinese patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2014;86:1705–1713.
- [111] Lampertico P, Rothe V, Caputo A, Papatheodoridis GV. A baseline predictive tool for selecting HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who have a high probability of achieving sustained immune control with peginterferon alpha-2a. *Hepatology* 2014;60:1107A.
- [112] Lampertico P, Messinger D, Cornberg M, Brunetto M, Petersen J, Kennedy P, et al. A genotype-specific baseline score to predict response at 48 weeks post-treatment to peginterferon alpha-2a in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2016;64:S599–S600.
- [113] Sonneveld MJ, Wong VW-S, Woltman AM, Wong GL, Cakaloglu Y, Zeuzem S, et al. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;142:513–520.
- [114] Lampertico P, Viganò M, Cheroni C, Facchetti F, Invernizzi F, Valveri V, et al. IL28B polymorphisms predict interferon-related hepatitis B surface antigen seroclearance in genotype D hepatitis B e antigen-negative patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2013;57:890–896.
- [115] Brunetto MR, Marcellin P, Cherubini B, Yurdaydin C, Farci P, Hadziyannis SJ, et al. Response to peginterferon alpha-2a (40KD) in HBeAg-negative CHB: on-treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype. *J Hepatol* 2013;59:1153–1159.
- [116] Sonneveld MJ, Rijckborst V, Zwang L, Zeuzem S, Jenny Heathcote E, Simon K, et al. Hepatitis B e antigen levels and response to peginterferon: influence of precore and basal core promoter mutants. *Antiviral Res* 2013;97:312–317.
- [117] Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alpha-2a. *J Hepatol* 2012;56:1006–1011.
- [118] Goulis I, Karatapanis S, Akriviadis E, Deutsch M, Dalekos GN, Raptopoulou Gigi M, et al. On-treatment prediction of sustained response to peginterferon alpha-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2015;35:1540–1548.
- [119] Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell HP, et al. Hepatitis B surface antigen levels: Association with 5-year response to peginterferon alpha-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int* 2013;7:88–97.
- [120] Papatheodoridis GV, Cornberg M, Xie Q, Lampertico P, Burghaus I, Bakalos G, et al. Incidence and risk prediction of hepatocellular carcinoma: retrospective analysis of the S-collate study. *Hepatol Int* 2017;11:S4–S5.

- [121] Liang K-H, Hsu C-W, Chang M-L, Chen Y-C, Lai M-W, Yeh C-T. Peginterferon is superior to nucleos(t)ide analogues for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 2016;213:966–974.
- [122] Lok AS, Trinh H, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;143: 619–628.
- [123] Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, Mazur W, Nguyen T, Jeffers L, et al. Quantification of HBsAg in nucleos(t)ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study. *J Hepatol* 2015;62:56–63.
- [124] Chan HL, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang T-T, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology* 2014;146:1240–1248.
- [125] Choi HN, Song JE, Lee HC, Jo HH, Lee CH, Kim BS. Efficacy of prolonged entecavir monotherapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients exhibiting a partial virologic response to entecavir. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:24–31.
- [126] Maier M, Liebert UG, Wittekind C, Kaiser T, Berg T, Wiegand J. Clinical relevance of minimal residual viremia during long-term therapy with nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2013;8:e67481.
- [127] Kim SS, Hwang JC, Lim SG, Ahn SJ, Cheong JY, Cho SW. Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1223–1233.
- [128] Ha NB, Ha NB, Trinh HN, Nguyen HA, Nguyen KK, Nguyen MH. Response to higher dose of entecavir 1.0 mg daily in patients with partial response to entecavir 0.5 mg daily. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:461–465.
- [129] Chaung KT, O'Brien C, Ha NB, Nguyen NH, Trinh HN, Nguyen MH. Alternative therapies for chronic hepatitis B patients with partial virological response to standard entecavir monotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:338–344.
- [130] Viganò M, Invernizzi F, Grossi G, Lampertico P. Review article: the potential of interferon and nucleos(t)ide analogue combination therapy in chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:653–661.
- [131] Chan HL, Ahn SH, Chuang WL, Hui AJ, Tabak F, Mehta R, et al. Predictors of clinical response: Results from a large, randomized controlled study with JOURNAL OF HEPATOLOGY Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 370–398 395 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) plus peginterferon alfa-2A (PEG) combination for chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 2015;62:S251–S252.
- [132] Su W-W, Hsu C-W, Lee C-M, Peng C-Y, Chuang W-L, Kao J-H, et al. Combination therapy with peginterferon alfa-2a and a nucleos(t)ide analogue for HBeAg-positive chronic hepatitis B patients: results of a large, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2014;60:S47.
- [133] Xie Q, Zhou H, Bai X, Wu S, Chen J-J, Sheng J, et al. A randomized, open-label clinical study of combined pegylated interferon alfa-2a (40KD) and entecavir treatment for hepatitis B “e” antigen-positive chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2014;59:1714–1723.
- [134] Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015;61:1512–1522.
- [135] Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014;61:777–784.
- [136] Hu P, Shang J, Zhang W, Gong G, Li Y, Chen X, et al. Predictive value of baseline and on-treatment qHBsAg level in HBeAg positive CHB patients who switched from NUCs to pegylated interferon A-2A: A further analysis from new switch study. *J Hepatol* 2015;62:S251.
- [137] Li G-J, Yu Y-Q, Chen S-L, Fan P, Shao L-Y, Chen J-Z, et al. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:4121–4128.
- [138] Chi H, Xie Q, Zhang NP, Qi X, Liang C, Guo S, et al. Addition of peginterferon alfa-2B during long-term nucleos(t)ide analogue therapy increases hbeag seroconversion and hbsag decline-week 48 results from a multicenter randomized controlled trial (pegon study). *Hepatology* 2014;60:1106A.
- [139] Lampertico P, Brunetto MR, Craxì A, Gaeta GB, Rizzetto M, Palmieri G, et al. LP25: Add-on peginterferon ALFA-2A significantly reduces hbsag levels in hbeag-negative, genotype d chronic hepatitis b patients fully suppressed on nucleot(s)ide analogue treatment: The HERMES study. *J Hepatol* 2015;62:S276.
- [140] Bourlière M, Rabiega P, Ganne-Carrie N, Serfaty L, Marcellin P, Barthe Y, et al. Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy versus nucleos(t)ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:177–188. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30189-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30189-3).
- [141] Wang FY, Li B, Li Y, Liu H, Qu WD, Xu HW, et al. Entecavir for patients with hepatitis b decompensated cirrhosis in China: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:32722.
- [142] Zhang X, Liu L, Zhang M, Gao S, Du Y, An Y, et al. The efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B-associated liver failure: a meta-analysis. *Ann Hepatol* 2015;14:150–160.
- [143] Miquel M, Núñez Ó, Trapero-Marugán M, Díaz-Sánchez A, Jiménez M, Arenas J, et al. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. *Ann Hepatol* 2013;12:205–212.

- [144] Ye X-G, Su Q-M. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: Meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:6665–6678.
- [145] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Goulis J, Vlachogiannakos J, Karatapanis S, Ketikoglou J, et al. The impact of newer nucleos(t)ide analogues on patients with hepatitis B decompensated cirrhosis. *Ann Gastroenterol* 2015;28:109–117.
- [146] Yue-Meng W, Li YH, Wu HM, Yang J, Xu Y, Yang LH, et al. Telbivudine vs. lamivudine and entecavir for treatment-naïve decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Exp Med* 2016:1–9.
- [147] Welker M-W, Zeuzem S. Pre- and post-transplant antiviral therapy (HBV, HCV). *Visc Med* 2016;32:105–109.
- [148] Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:1809–1820.
- [149] Hyun JJ, Seo YS, Yoon E, Kim TH, Kim DJ, Kang HS, et al. Comparison of the efficacies of lamivudine vs. entecavir in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:656–664.
- [150] Srivastava M, Rungta S, Dixit VK, Shukla SK, Singh TB, Jain AK. Predictors of survival in hepatitis B virus related decompensated cirrhosis on tenofovir therapy: An Indian perspective. *Antiviral Res* 2013;100:300–305.
- [151] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433–485.
- [152] Perrillo R, Buti M, Durand F, Charlton M, Gadano A, Cantisani G, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl* 2013;19:887–895.
- [153] Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012;56:1189–1197.
- [154] Wang P, Tam N, Wang H, Zheng H, Chen P, Wu L, et al. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e104480.
- [155] Fernández I, Loinaz C, Hernández O, Abradelo M, Manrique A, Calvo J, et al. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015;17:695–701.
- [156] Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: Consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant* 2015;15:1162–1172.
- [157] European AIDS Clinical Society. Treatment Guidelines 2016;8:1. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf.
- [158] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents 2016. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- [159] Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, Benson P, Mills A, Brinson C, et al. Brief report: efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1/hepatitis B-coinfected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:294–298.
- [160] Triantos C, Kalafateli M, Nikolopoulou V, Burroughs A. Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:663–673.
- [161] Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014;60:87–97.
- [162] Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, Kirschner J, Bremer B, Lehmann P, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology* 2017;65:414–425.
- [163] Karaca C, Soyer OM, Baran B, Ormeci AC, Gokturk S, Aydin E, et al. Efficacy of pegylated interferon-a treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. *Antivir Ther* 2013;18:561–566.
- [164] Heller T, Rotman Y, Koh C, Clark S, Haynes-Williams V, Chang R, et al. Longterm therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:93–104.
- [165] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Ernst S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, et al. O4 prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated interferon-a-2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse after treatment: the hidit-2 study. *J Hepatol* 2014;60:S2–S3.
- [166] Guedj J, Rotman Y, Cotler SJ, Koh C, Schmid P, Albrecht J, et al. Understanding early serum hepatitis D virus and hepatitis B surface antigen kinetics during pegylated interferon-alpha therapy via mathematical modeling. *Hepatology* 2014;60:1902–1910.
- [167] Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al. Association between level of hepatitis D virus RNA at week 24 of pegylated interferon therapy and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2342–2349.
- [168] Niro GA, Smedile A, Fontana R, Olivero A, Ciancio A, Valvano MR, et al. HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: on-treatment prediction of response. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:620–628.
- [169] Le Gal F, Brichler S, Sahli R, Chevret S, Gordien E. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology* 2016;64:1483–1494.
- [170] Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, Vasiliadis T, Manolaki N, Hounta A, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol* 2013;59:949–956.
- [171] Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:14559–14567.
- [172] Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol* 2015;28:221–228.
- [173] EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–194.

- [174] De Monte A, Courjon J, Anty R, Cua E, Naqvi A, Mondain V, et al. Directacting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Clinical Practice Guidelines 396 *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398
Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol* 2016;78:27–30.
- [175] Ende AR, Kim NH, Yeh MM, Harper J, Landis CS. 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.
- [176] Collins JM, Raphael KL, Terry C, Cartwright EJ, Pillai A, Anania FA, et al. Hepatitis B virus reactivation during successful treatment of hepatitis C virus with sofosbuvir and simeprevir. *Clin Infect Dis* 2015;61:1304–1306.
- [177] Kimura H, Ohkawa K, Sakakibara M, Imanaka K, Matsunaga T, Miyazaki M, et al. Sustained hepatitis C virus RNA clearance accompanied by elevation of hepatitis B virus DNA after short-term peginterferon-a, ribavirin and simeprevir therapy in a chronic hepatitis patient having dual infection with hepatitis B and C viruses. *Kanzo* 2015;56:422–427.
- [178] Sulkowski MS, Chuang W-L, Kao J-H, Yang JC, Gao B, Brainard DM, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2016;63:1202–1204.
- [179] Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:132–136.
- [180] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66, [In press].
- [181] Jochum C, Maischack F, Anastasiou OE, Verheyen J, Timm J, Bechmann L, et al. Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucle(t)id analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B. *Z Gastroenterol* 2016;54:1306–1311.
- [182] Wang C-Y, Zhao P, Liu W-W. Acute liver failure caused by severe acute hepatitis B: a case series from a multi-center investigation. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014;13:23.
- [183] Wong VW, Wong GL, Yiu KK, Chim AM, Chu SH, Chan H-Y, et al. Entecavir treatment in patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011;54:236–242.
- [184] Streinu-Cercel A, Sandulescu O, Stefan M, Streinu-Cercel A. Treatment with lamivudine and entecavir in severe acute hepatitis B. *Indian J Med Microbiol* 2016;34:166–172.
- [185] He B, Zhang Y, Lü M-H, Cao Y-L, Fan Y-H, Deng J-Q, et al. Glucocorticoids can increase the survival rate of patients with severe viral hepatitis B: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:926–934.
- [186] Wiegand J, Wedemeyer H, Franke A, Rößler S, Zeuzem S, Teuber G, et al. Treatment of severe, nonfulminant acute hepatitis B with lamivudine vs. placebo: a prospective randomized double-blinded multicentre trial. *J Viral Hepat* 2014;21:744–750.
- [187] Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsunami H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, et al. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2014;59:89–97.
- [188] Goyal A, Murray JM. The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. *PLoS One* 2014;9 e110143.
- [189] Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013;59:814–829.
- [190] Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:307–318.
- [191] Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012;56:2018–2026.
- [192] Jonas MM, Chang M-H, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KO, et al. Randomized controlled trial of entecavir vs placebo in children with Hepatitis B envelope Ag-positive chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:377–389.
- [193] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus infected health-care providers and students. *MMWR Recomm Rep* 2012;61:1–12.
- [194] Gerlich WH. Reduction of infectivity in chronic hepatitis B virus carriers among healthcare providers and pregnant women by antiviral therapy. *Intervirology* 2014;57:202–211.
- [195] Raven SF, de Heus B, Wong A, Zaijijer HL, van Steenberg JE. Fluctuation of viremia in hepatitis B virus-infected healthcare workers performing exposure-prone procedures in the Netherlands. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:655–660.
- [196] Chen H-L, Lee C-N, Chang C-H, Ni Y-H, Shyu M-K, Chen S-M, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015;62:375–386.
- [197] Greenup A-J, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2014;61:502–507.
- [198] Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* 2016;374:2324–2334.
- [199] Sun K-X, Li J, Zhu F-C, Liu J-X, Li R-C, Zhai X-J, et al. A predictive value of quantitative HBsAg for serum HBV DNA level among HBeAg-positive pregnant women. *Vaccine* 2012;30:5335–5340.
- [200] Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat* 2012;19:e18–e25.
- [201] Wen WH, Huang CW, Chie WC, Yeung CY, Zhao LL, Lin WT, et al. Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2016;64:1451–1461.

- [202] Liu J, Wang J, Jin D, Qi C, Yan T, Cao F, et al. Hepatic flare after telbivudine withdrawal and efficacy of postpartum antiviral therapy for pregnancies with chronic hepatitis B virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:177–183.
- [203] Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215–219.
- [204] Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs. lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy. *Jama* 2014;312:2521.
- [205] Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. *World J Gastroenterol* 2015;21:1738–1748.
- [206] Viganò M, Serra G, Casella G, Grossi G, Lampertico P. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immunemediated disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:917–926.
- [207] Phipps C, Chen Y, Tan D. Lymphoproliferative disease and hepatitis B reactivation: challenges in the era of rapidly evolving targeted therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:5–11.
- [208] Voican CS, Mir O, Loulergue P, Dhooge M, Brezault C, Dréanic J, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors receiving systemic anticancer treatment. *Ann Oncol* 2016;27:2172–2184.
- [209] Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:219–237.
- [210] Grossi G, Loglio A, Viganò M, Cappelletti M, Goldaniga MC, Farina L, et al. Universal prophylaxis with lamivudine prevents hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/anti-HBc positive patients undergoing rituximab-based chemotherapy for non-Hodgkin b cell lymphoma – final results. *Hepatology* 2016;64:88A.
- [211] Cerva C, Colagrossi L, Maffongelli G, Salpini R, Di Carlo D, Malagnino V, et al. Persistent risk of HBV reactivation despite extensive lamivudine prophylaxis in haematopoietic stem cell transplant recipients who are anti-HBc positive or HBV-negative recipients with an anti-HBc-positive donor. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:946.e1–946.e8.
- [212] Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2015;22:842–849.
- [213] Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Bin Yu Y, Gau JP, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013;31:2765–2772.
- [214] Buti M, Manzano ML, Morillas RM, García-Retortillo M, Martín L, Prieto M, et al. Prevents HBV reactivation with tenofovir in Anti-HBc positive patients with hematologic malignancies treated with rituximab. Results final visit 18-months (preblin study). *J Hepatol* 2016;64:S369.
- [215] Fabrizi F, Martin P, Messa P. Novel perspectives on the hepatitis B virus vaccine in the chronic kidney disease population. *Int J Artif Organs* 2015;38:625–631.
- [216] Lindemann M, Zaslavskaya M, Fiedler M, Wilde B, Heinemann FM, Heinold A, et al. Humoral and cellular responses to a single dose of fendrix in renal transplant recipients with non-response to previous hepatitis B vaccination. *Scand J Immunol* 2017;85:51–57.
- [217] Gajurel K, Stapleton JT. Hepatitis viruses in kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2016;36:386–396. *JOURNAL OF HEPATOLOGY Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398 397
- [218] Ridruejo E. Antiviral treatment for chronic hepatitis B in renal transplant patients. *World J Hepatol* 2015;7:189–203.
- [219] Yap DY, Yung S, Tang CS, Seto WK, Ma MK, Mok MM, et al. Entecavir treatment in kidney transplant recipients infected with hepatitis B. *Clin Transplant* 2014;28:1010–1015.
- [220] De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev* 2016;15:564–570.
- [221] Boyd A, Lacombe K, Lavocat F, Maylin S, Miaillhes P, Lascoux-Combe C, et al. Decay of ccc-DNA marks persistence of intrahepatic viral DNA synthesis under tenofovir in HIV-HBV co-infected patients. *J Hepatol* 2016;65:683–691.
- [222] Lai C-L, Wong D, Ip P, Kopaniszyn M, Seto W-K, Fung J, et al. Reduction of covalently closed circular DNA with long-term nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2017;66:275–281.
- [223] Levrero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M, et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009;51:581–592.
- [224] Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut* 2015;64:1972–1984.
- [225] Zoulim F, Testoni B, Lebossé F. Kinetics of intrahepatic covalently closed circular DNA and serum hepatitis B surface antigen during antiviral therapy for chronic hepatitis B: lessons from experimental and clinical studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1011–1013.
- [226] Park Y, Hong DJ, Shin S, Cho Y, Kim H-S. Performance evaluation of new automated hepatitis B viral markers in the clinical laboratory: two quantitative hepatitis B surface antigen assays and an HBV core-related antigen assay. *Am J Clin Pathol* 2012;137:770–777.
- [227] Luckenbaugh L, Kitrinou KM, Delaney WE, Hu J. Genome-free hepatitis B virion levels in patient sera as a potential marker to monitor response to antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2015;22:561–570.
- [228] Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intra-hepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. *J Infect Dis* 2016;213:1096–1106.
- [229] Wong DK, Seto W-K, Cheung K-S, Chong C-K, Huang F-Y, Fung J, et al. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA. *Liver Int* 2017 (in press).

[230] Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, Bremer B, Lehmann P, Deterding K, et al. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:606 e1–e10.

[231] Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics. *J Hepatol* 2016;65:48–56.

[232] Song G, Yang R, Rao H, Feng B, Ma H, Jin Q, et al. Serum HBV core-related antigen is a good predictor for spontaneous HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 2017;89:463–468.

[233] Tanaka E, Matsumoto A. Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleoside/nucleotide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2014;44:1–8.

[234] Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Maylin S, Boyer N, Castelnau C, Giuily N, et al. Baseline HBsAg and HBcrAg titres allow peginterferon-based “precision medicine” in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2016;23:905–911.

[235] Chuaypen N, Posuwan N, Payungporn S, Tanaka Y, Shinkai N, Poovorawan Y, et al. Serum hepatitis B core-related antigen as a treatment predictor of pegylated interferon in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int* 2016;36:827–836.

[236] Wang J, Shen T, Huang X, Kumar GR, Chen X, Zeng Z, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. *J Hepatol* 2016;65:700–710.

[237] Giersch K, Allweiss L, Volz T, Dandri M, Lütgehetmann M. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity. *J Hepatol* 2016;66:460–462.

[238] Wang J, Du M, Huang H, Chen R, Niu J, Jiang J, et al. Reply to: “Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity”: Consistent loss of serum HBV RNA might predict the “para-functional cure” of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2017;66:462–463.

[239] Van Bömmel F, Van Bömmel A, Krauel A, He H, Wat C, Pavlovic V, et al. Serum HBV RNA is an early predictor of HBeAg seroconversion in patients with chronic Hepatitis B (CHB) treated with pegylated interferon alfa-2a (40KD). *Hepatology* 2015;62:336A.

[240] van Bömmel F, Bartens A, Mysickova A, Hofmann J, Krüger DH, Berg T, et al. Serum hepatitis B virus RNA levels as an early predictor of hepatitis B envelope antigen seroconversion during treatment with polymerase inhibitors. *Hepatology* 2015;61:66–76.

[241] Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS, Sureau C, Beck J, Levrero M, et al. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions-report of the ANRS workshop on HBV cure. *Gut* 2015;64:1–13.

[242] Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval. *J Hepatol* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.008>, in press.

[243] Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol* 2016;64: S117–S131.

[244] Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol* 2016;65:490–498.

[245] Blank A, Markert C, Hohmann N, Carls A, Mikus G, Lehr T, et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. *J Hepatol* 2016;65:483–489.

[246] Al-Mahtab M, Bazinet M, Vaillant A, Ip P, Huang F-Y, Lai C-L, et al. Safety and efficacy of nucleic acid polymers in monotherapy and combined with immunotherapy in treatment-naïve Bangladeshi patients with HBeAg+ chronic hepatitis B infection. *PLoS One* 2016;11:e0156667.

[247] Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1167–1174. *Clinical Practice Guidelines 398 Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398