



## **Deklaracja zasad EASL dotyczących eliminacji wirusowego zapalenia wątroby typu C**

### **Streszczenie**

Leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) za pomocą bezpośredniego działania przeciwwirusowego (DAA) jest jednym z głównych postępów klinicznych w ostatnich czasach. W wielu krajach leczenie zostało jednak ograniczone do mniejszości zakażonej populacji, w dużej części ze względu na początkowy bardzo wysoki koszt terapii DAA oraz, w mniejszym stopniu, ze względu na problemy związane z dużą liczbą znanych, nieleczonych pacjentów. Ponadto wiele osób zakażonych wirusem HCV nie zostało jeszcze zdiagnozowanych lub postawiono im diagnozę, ale nie jest to związane z leczeniem i opieką.

Biorąc pod uwagę możliwość łatwego wyleczenia zakażenia HCV, w 2014 r. Światowe Zgromadzenie Zdrowia przyjęło rezolucję 67.6, wzywającą wszystkie kraje do opracowania kompleksowej strategii krajowej dotyczącej wirusowego zapalenia wątroby. Dwa lata później, w 2016 roku, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) przyjęła swoją pierwszą *globalną strategię dla sektora ochrony zdrowia w zakresie wirusowego zapalenia wątroby*, której ogólnym celem jest wyeliminowanie wirusowego zapalenia wątroby jako zagrożenia dla zdrowia publicznego do 2030 roku, co będzie mierzone na dwa sposoby: jako zmniejszenie liczby nowych zakażeń o 80% i śmiertelności o 65%.

Celem niniejszego oświadczenia w sprawie polityki Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) jest poinformowanie decydentów politycznych, pracowników służby zdrowia, dotkniętych społeczności i pacjentów, że wirusowe zapalenie wątroby typu C może – i powinno – zostać wyeliminowane jako zagrożenie dla zdrowia publicznego do 2030 r., a nawet wcześniej, co mogłoby nastąpić w wielu krajach Europy Środkowej i Zachodniej. Uważamy, że stowarzyszenia medyczne i klinicyści, we współpracy z innymi kluczowymi zainteresowanymi stronami, takimi jak pacjenci i dotknięte społeczności, odgrywają kluczową rolę w eliminacji HCV jako zagrożenia dla zdrowia publicznego i zobowiązujemy się do współpracy w tym celu ze społecznością HCV.

### **Kluczowe informacje**

EASL zaleca, aby:

- Wszystkie kraje europejskie opracowały kompleksową krajową strategię lub plan działania w zakresie wirusowego zapalenia wątroby typu C w celu: zwiększenia świadomości wśród ludności i zapewnienia odpowiednich środków zapobiegawczych; oferowania badań; zapewnienia powiązania z opieką, leczeniem i kontrolą pacjentów zgodnie z *globalną strategią WHO dla sektora zdrowia w zakresie wirusowego zapalenia wątroby oraz planem działania WHO w zakresie*

*reagowania sektora zdrowia na wirusowe zapalenie wątroby w regionie europejskim WHO (2017 r.);*

- Wszystkie kraje europejskie przyjęły zalecenia EASL dotyczące postępowania w przypadku zapalenia wątroby typu C, w których stwierdza się, że każdy pacjent cierpiący na zapalenie wątroby typu C powinien zostać wzięty pod uwagę w leczeniu, które należy rozpocząć za pomocą DAA;
- Terapie DAA były dostępne na całym świecie w rozsądnych cenach, aby uniknąć dalszych ograniczeń dotyczących zwrotu kosztów i umożliwić rządowi wdrożenie kompleksowej strategii eliminacji.

### **Czym jest zapalenie wątroby typu C i jak je wyeliminować?**

Zapalenie wątroby jest stanem zapalnym wątroby, który może być spowodowany wirusem (wirusowe zapalenie wątroby). W przypadku utrzymywania się przez lata, może dojść do sytuacji zagrożenia życia, na przykład marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (HCC). Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest również chorobą ogólnoustrojową (dotykającą cały organizm), powodującą liczne objawy pozawątrobowe. Jest siódmą najczęstszą przyczyną śmierci na świecie, przewyższając HIV (1). Spośród pięciu czynników wirusowych zdolnych do wywoływania zapalenia wątroby, wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) jest jednym z najbardziej śmiertelnych, powodując około 400 000 zgonów rocznie (2). Szacuje się, że na całym świecie 71 milionów ludzi jest aktywnie zarażonych HCV, z czego 11-14 milionów z nich mieszka w Europie (3).

Zakażenie HCV może utrzymywać się u żywiciela nie wywołując żadnych objawów, dlatego też pozostaje niezauważone przez wiele lat, a nawet dziesięcioleci. Wiele objawów zapalenia wątroby typu C, takich jak zmęczenie, bóle stawów i zaburzenia neuropoznawcze, nie jest specyficznych i osoby dotknięte tym wirusem niekoniecznie kojarzą je z infekcją HCV. Z tego powodu ustalanie przypadków jest nieefektywne, często dochodzi do późnego diagnozowania, a skuteczne strategie testowania są trudne do wdrożenia (4). W tym czasie może nastąpić nie tylko dalsze przenoszenie, utrzymujące się stany zapalne mogą prowadzić do marskości wątroby, gdzie tkanka wątrobowa przekształca się w tkankę bliznowatą, co ostatecznie prowadzi do niewydolności wątroby i HCC. Te powikłania HCV są główną przyczyną wczesnej śmiertelności. Ponieważ wiele zakażeń miało miejsce kilkadziesiąt lat temu, nieustanny postęp choroby wątroby spowodował stały wzrost liczby powikłań i zgonów w wielu krajach. Szacuje się również, że w przypadku braku zwiększonych wskaźników diagnozowania i odpowiedniego powiązania ze skutecznym leczeniem liczby te będą nadal rosły przez wiele lat (3).

Chociaż środki zapobiegawcze w przypadku banków krwi i inwazyjnych procedur medycznych znacznie zmniejszyły ryzyko zakażenia HCV nabytego w ramach opieki zdrowotnej, kilka populacji pozostaje w wysokim stopniu narażonych na zakażenie, w tym osoby przyjmujące narkotyki dożylnie. Inne grupy narażone na podwyższone ryzyko zakażenia HCV to mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami, którzy angażują się w praktyki seksualne wysokiego ryzyka, więźniowie, osoby świadczące usługi seksualne, migranci z obszarów o wysokiej endemiczności oraz pacjenci poddawani hemodializie.

Nie ma dostępnej szczepionki zapobiegającej zakażeniu HCV. Jednakże lata współpracy pomiędzy przemysłem farmaceutycznym, badaczami klinicznymi i pacjentami zaowocowały opracowaniem nowych leków bezpośrednio zakłócających cykl życia HCV: leków przeciwwirusowych o działaniu

bezpośrednim (DAA). Od 2014 r. dostępne są bardzo skuteczne, dobrze tolerowane, doustne terapie łączone oparte na DAA. Obecnie polegają one na codziennym podawaniu 1-4 tabletek przez zaledwie 8-16 tygodni i mogą usunąć wirusa w  $\geq 95\%$  przypadków (5). Oczyszczenie z wirusa wywołane leczeniem wiąże się z radykalną poprawą wyników klinicznych poprzez zmniejszenie ryzyka długotrwałych powikłań, takich jak zaostrzona choroba wątroby i HCC, a także objawów pozawątrobowych oraz m.in. śmiertelności związanej z wątrobą.

Pojawienie się DAA zapoczątkowało prawdziwą medyczną rewolucję w tej dziedzinie. W zasadzie wszyscy pacjenci z HCV mogą być teraz poddawani terapii i leczeni, choć w rzeczywistości tak się nie dzieje (6). Powszechny dostęp do terapii jest utrudniony przez wiele barier. Ze względu na wysokie ceny DAA w niektórych środowiskach tylko pacjenci z zaawansowaną chorobą mogą być leczeni; w innych tylko specjaliści od wątroby mogą przepisać DAA, co ogranicza dostęp i rozwój nowych modeli opieki. Ponadto w niektórych krajach DAA są przepisywane tylko wtedy, gdy pacjent powstrzymuje się od spożywania narkotyków lub alkoholu (7).

W 2016 r. Światowa Organizacja Zdrowia przyjęła swoją pierwszą *globalną strategię dla sektora zdrowia dotyczącą wirusowego zapalenia wątroby*, wzywając do wyeliminowania go jako zagrożenia dla zdrowia publicznego. Wyznaczono dwa główne cele: zmniejszenie do 2030 r. liczby nowych zakażeń HCV o 80% i śmiertelność o 65% (8) oraz szereg celów dotyczących zakresu usług w okresie przejściowym do roku 2020. Przedstawiono pięć kierunków strategicznych (informacje strategiczne, interwencje na rzecz oddziaływania, sprawiedliwość, finansowanie na rzecz zrównoważonego rozwoju oraz innowacje na rzecz przyspieszenia) obejmujących konkretne środki mające na celu ograniczenie nowych zakażeń i ratowanie życia w latach 2015-2030. Wszystkie państwa członkowskie WHO zatwierdziły tę strategię w 2016 r., a EASL zdecydowanie zaleca jej wdrożenie.

## Zalecenia

EASL popiera rezolucję 67.6 (8) Światowego Zgromadzenia Zdrowia wzywającą wszystkie kraje do opracowania strategii w zakresie wirusowego zapalenia wątroby i zaleca, aby takie strategie miały na celu wyeliminowanie do roku 2030 wirusowego zapalenia wątroby typu C jako zagrożenia dla zdrowia publicznego. Krajowe plany działania powinny wyraźnie wymieniać ten cel i należy je kalkulować pod kątem kosztów i kompleksowo, tzn. powinny obejmować wszystkie etapy ciągłości opieki nad chorymi na zapalenie wątroby typu C, w tym środki zapobiegawcze, badania, powiązanie z opieką, leczenie i działania po uzyskaniu leczenia. Plany powinny być zgodne z podejściem do zdrowia publicznego w ramach systemów opieki zdrowotnej, mającym na celu zapewnienie najlepszego dostępnego leczenia przy jednoczesnym zapewnieniu jak największych korzyści na poziomie populacji (9, 10).

Kluczowe znaczenie ma włączenie pacjentów i osób najbardziej zagrożonych zakażeniem na wszystkich etapach eliminacji. Zachęcamy wszystkie zainteresowane strony do współpracy na rzecz osiągnięcia tego ważnego celu. EASL pragnie dalej zwracać uwagę wszystkich zainteresowanych stron na względy etyczne dotyczące niestosowania leczniczej, prostej i bezpiecznej terapii u pacjentów, u których mogą wystąpić zagrażające życiu powikłania, na przykład te spowodowane wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wszystkie środki sugerowane w poniższych zaleceniach będą wymagały zwiększonych wysiłków w celu podniesienia ogólnej świadomości na temat wirusowego zapalenia wątroby na wszystkich poziomach, w tym pracowników służby zdrowia, pacjentów, decydentów politycznych, mediów i opinii publicznej.

Na szczeblu krajowym, a w stosownych przypadkach również na szczeblu regionalnym, należy przedstawić rzetelne dane dotyczące liczby nowych, a także chronicznie zakażonych wirusem HCV pacjentów oraz liczby osób poddawanych badaniom przesiewowym, diagnozie, związanych z opieką i leczonych we wszystkich podgrupach, tak aby postęp w realizacji celów WHO mógł być konsekwentnie monitorowany, a wysiłki odpowiednio dopracowane.

### **Profilaktyka**

EASL popiera rezolucję Zgromadzenia Ogólnego Narodów Zjednoczonych (11) w sprawie ograniczenia szkód we wszystkich miejscach, aby zapobiec przenoszeniu HCV. Zarówno personel medyczny, jak i ogół społeczeństwa powinien być świadomy różnych sposobów przenoszenia oraz najskuteczniejszych środków zapobiegawczych. Ponieważ nie istnieje szczepionka profilaktyczna, należy zwiększyć realizację strategii ograniczania szkód (np. dostęp do zastępczej terapii opioidowej i wyposażenia do bezpiecznego wstrzykiwania dla osób przyjmujących narkotyki dożylnie, uprawianie bezpiecznego seksu i zwiększenie świadomości wśród wszystkich populacji wysokiego ryzyka, w tym w więzieniach), przy jednoczesnym zwalczaniu stygmatyzacji i dyskryminacji związanej z zakażeniem wirusem HCV. U osób wyleczonych należy również wspierać środki zapobiegawcze, ponieważ skuteczne leczenie nie chroni przed ponownym zakażeniem.

### **Badanie na zapalenie wątroby typu C**

EASL opowiada się za stosowaniem szybkich badań, między innymi na wiramię, w punktach opieki zdrowotnej. Badania te należy wdrożyć we wszystkich odpowiednich miejscach. Badania przesiewowe powinny obejmować badania na obecność wirusów HIV i zapalenia wątroby typu B, ponieważ te dwa czynniki chorobotwórcze są często przenoszone razem z wirusem HCV; pierwszeństwo należy przyznać osobom zajmującym się praktykami wysokiego ryzyka. Lekarze medycyny ogólnej oraz specjaliści ds. narkotyków i alkoholu powinni być informowani o znaczeniu badań członków tych grup. Strategie badań przesiewowych inne niż oparte na ocenie ryzyka (takie jak strategie ukierunkowane na grupy urodzeniowe lub nawet całą populację) powinny być oceniane pod kątem ich opłacalności i wykonalności, w zależności od lokalnej epidemiologii. Państwa powinny podjąć działania mające na celu uniknięcie opóźnionego przedstawienia i postawienia diagnozy (4) poprzez zwiększenie liczby badań w środowiskach pozaszpitalnych, takich jak usługi związane z ograniczaniem uzależnień i szkód oraz więzienia.

### **Powiązanie z opieką**

Powiązanie z opieką powinno być ułatwione poprzez zwiększenie liczby autoryzowanych lekarzy ordynujących, jeśli zajdzie taka potrzeba, przez promowanie dyskusji i decyzji dotyczących przypadków klinicznych opartych na telemedycynie oraz poprzez zwiększenie zaangażowania rówieśników i świadczeniodawców średniego szczebla w ciągłość opieki, w trakcie i po zakończeniu leczenia.

### **Leczenie**

Zgodnie z zaleceniami EASL dotyczącymi leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C (5), państwa powinny skoncentrować się na usunięciu wszelkich istniejących ograniczeń refundacyjnych, ponieważ

utrudniają one dostęp do DAA. Płatnicy i dostawcy muszą dostrzec korzyści wynikające z wczesnego leczenia zakażenia HCV, aby zapobiec późniejszemu rozwojowi choroby i dalszemu przenoszeniu. Wczesne leczenie pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C zmniejszy koszty związane z monitorowaniem postępu choroby i poprawi jakość życia pacjentów, a także zmniejszy utratę wydajności pracy. Z drugiej strony, leczenie w zaawansowanym stadium choroby będzie wymagało dalszej opieki, nawet po wyleczeniu, w celu monitorowania rozwoju raka wątroby. Leczenie należy rozszerzyć o opiekę dzieloną pomiędzy specjalistów i ośrodki leczenia uzależnień, więzienia i inne odpowiednie ustawienia. Pozytywny wpływ terapii DAA na zachorowalność i śmiertelność należy opisać na poziomie krajowym, aby wesprzeć decydentów politycznych w powiększaniu dostępności tych terapii. Szczególną uwagę należy poświęcić odosobnieniu pacjentów, którzy zostali ponownie zakażeni po uzyskaniu SVR, ponieważ prawdopodobnie angażują się oni w praktyki wysokiego ryzyka, przyczyniając się w ten sposób do dalszego przenoszenia. Płatnicy i przemysł farmaceutyczny powinni uzgodnić obniżki cen, jak miało to miejsce w wielu krajach europejskich.

EASL wierzy, że stowarzyszenia medyczne i klinicyści, we współpracy z innymi kluczowymi zainteresowanymi stronami, odgrywają kluczową rolę w eliminacji HCV i będziemy kontynuować prace nad wdrożeniem strategii WHO dotyczącej wirusowego zapalenia wątroby oraz naszych wytycznych w celu zapewnienia, że eliminacja wirusa zapalenia wątroby typu C w Europie do 2030 r. stanie się rzeczywistością.

## Bibliografia

1. Stanaway JD, *et al.* The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016;388(10049):1081-8.
2. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1> (otwarto 26 maja 2018 r.)
3. Razavi H, *et al.* Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. European Union HCV Collaborators. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(5):325-36
4. Mauss S, *et al.* Late presentation of chronic viral hepatitis for medical care: a consensus definition. *BMC Med* 2017;15(1):92.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018 Apr 9 [Epub przed wydrukowaniem]
6. Cooke *et al.* Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission: Accelerating the Elimination of Viral Hepatitis, 2019; 4: 135–84.
7. Marshal AD, *et al.* Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral drugs for HCV infection in Europe *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(2):125-133
8. World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=19275FA9575F8BF110A73E0E94130C338?sequence=1> (otwarto 26 maja 2018 r.)
9. Papatheodoridis GV, *et al.* Hepatitis C: The beginning of the end-key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat* 2018;25(Suppl 1):6-17
10. Heffernan A, *et al.* Aiming at the global elimination of viral hepatitis: challenges along the care continuum. *Open Forum Infect Dis* 2017;5(1)
11. Rezolucja Zgromadzenia Organizacji Narodów Zjednoczonych z 14 kwietnia 2016 r. Dostępna pod adresem <http://undocs.org/A/S-30/L.1> (otwarto 26 maja 2018 r.)

**Autorzy: Francesco Negro, Nina Weis i Jeffrey Lazarus**

W celu uzyskania dalszych informacji prosimy o kontakt pod adresem

[margaret.walker@easloffice.eu](mailto:margaret.walker@easloffice.eu)