

Dorota Dybowska, Dorota Kozielowicz, Waldemar Halota

PROGNOZOWANIE SKUTECZNOŚCI TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

FORECASTING OF EFFICACY OF CHRONIC HEPATITIS B THERAPY

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Collegium Medicum im.L.Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

STRESZCZENIE

W artykule zaprezentowano czynniki prognostyczne skutecznej terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B. Należą do nich ALT, genotyp HBV, poziom wirerii HBV i ilościowe oznaczanie HBsAg. Omówiono również stosunkowo nowe predyktory jak cccDNA oraz poziom HBeAg.

Słowa kluczowe: *HBV, predyktory skutecznej terapii, przewlekłe zapalenie wątroby typu B*

ABSTRACT

Predictors of effective chronic hepatitis B therapy were described in that article. The predictors are: ALT, HBV genotype, HBV DNA, quantification of HBsAg. New predictors as cccDNA and level of HBeAg were described too.

Key words: *HBV, predictors of successful treatment, chronic hepatitis B*

WSTĘP

Przewlekłe zapalenie wątroby typu B (pzwB), pomimo stosowania skutecznych szczepień, nadal pozostaje poważnym problemem zdrowotnym. Dotyczy około 400 milionów ludzi na świecie. Osoby te zagrożone są rozwojem pierwotnego raka wątroby (HCC) oraz marskością tego narządu z wszystkimi jej konsekwencjami. Współczesne metody diagnostyczne pozwalają lepiej zrozumieć historię naturalną pzw B, a co za tym idzie wskazać kryteria kwalifikacji do leczenia jak i oceny jej skuteczności. Aktualnie ocenia się aktywność biochemiczną choroby, markery serologiczne zakażenia HBV, wielkość wirerii (HBV DNA), morfologię wątroby, prowadzi się analizę sekwencyjną genomu (genotypy, mutanty) oraz monitoruje się wczesne zmiany nowotworowe (AFP, metody obrazowe). W terapii wykorzystuje się interferony i analogi nukleoz(t)ydowe.

Głównym celem leczenia jest ustąpienie antygenu HBs (HBsAg), co może świadczyć o eliminacji zakażenia HBV i zdecydowanie poprawia prognozy co do rozwoju odległych następstw infekcji. Niestety do zaniku HBsAg dochodzi rzadko zarówno spontanicznie, jak i pod wpływem terapii (1). Do kolejnych celów leczenia pzw B należą:

- zahamowanie i regresja zmian morfologicznych w wątrobie,
- normalizacja biochemiczna choroby,

- serokonwersja HBeAg/anty-HBe,
- ustąpienie wirerii HBV.

Aby osiągnąć zamierzone cele istotne jest rozpoznanie najlepszego momentu do rozpoczęcia leczenia i dobór odpowiedniego terapeutu. Do powszechnie uznanych czynników mających wpływ na skuteczność leczenia należą: aktywność aminotransferaz, poziom wirerii HBV i stopień nasilenia zmian zapalnych w wątrobie przed terapią (2,3). W ostatnich latach zwrócono również uwagę na rolę genotypu HBV, mutacji pojawiających się w trakcie stosowania analogów nukleoz(t)ydowych, ilościowe oznaczanie markerów serologicznych (HBsAg, HBeAg) i cccDNA.

Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT).

Optymalnym momentem włączenia leczenia (interferon, analog) jest faza klirensu immunologicznego. Charakteryzuje się ona wysoką aktywnością ALT oraz supresją HBV DNA. Rozpoczęcie terapii w tym momencie związane jest ze wzrostem serokonwersji HBe/anty-HBe u pacjentów HBeAg pozytywnych (2,4). Odgrywa to również prognostycznie korzystną rolę u pacjentów HBeAg ujemnych. Wg *Bonino* i wsp. aktywność ALT pięciokrotnie przekraczająca normę jest mocnym predyktorem normalizacji biochemicznej i supresji HBV DNA ocenianej 24 tygodnie po zakończeniu leczenia pegylowanym interferonem (5). Postępowanie takie ma prowadzić do zmniejszenia ryzyka rozwoju

HCC i marskości. Jednakże niektóre badania sugerują, że u części chorych pomimo prawidłowej aktywności ALT ciągle stwierdza się czynną chorobę wątroby, szczególnie jeśli są zakażeni mutantem precore HBV (6). Badania prowadzone nad skutecznością skojarzonej terapii adefowirem i lamiwudyną u pacjentów zakaźnych HBV lamiwudynoopornym pokazały, że pomimo uzyskania w 90% normalizacji ALT, a w ponad 80% niewykrywalnej wirerii HBV, w 26% przypadków doszło do rozwoju HCC w ciągu średnio 24 miesięcy. Może to być wynikiem marskości wątroby i przetrwaniem zakażenia HBV w wątrobie (7).

HBV DNA. Wysoki poziom HBV DNA jest związany ze zwiększonym ryzykiem rozwoju HCC (8). Jednym z celów terapii jest uzyskanie obniżenia wirerii do poziomów niewykrywalnych lub przynajmniej poniżej 10 000 kopii/ml, co zmniejsza groźbę pojawienia się pierwotnego raka wątroby. Badanie poziomu HBV DNA jest rutynowo wykorzystywane w monitorowaniu terapii. Pozwala ocenić jej skuteczność i w razie wzrostu ładunku wirusa wskazuje na utratę kontroli nad replikacją.

Wirerii HBV jest również wykorzystywana w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie. Niski wyjściowy poziom HBV DNA wraz z wysoką aktywnością ALT w surowicy krwi i martwiczo-zapalnej w wątrobie jest korzystnym predyktorem terapii zarówno interferonem, jak i analogami (2,5,9). Zachowanie się wirerii w trakcie leczenia również próbuje się wykorzystać do przewidzenia jej efektu. W terapii interferonem pegylovanym nie ma jednoznacznych kryteriów. Badacze wskazują na różne punkty czasowe i zachowanie się wirerii. Według jednych nieosiągnięcie obniżenia wirerii HBV o przynajmniej 2 logarytmy dziesiętne i obniżenia poziomu HBsAg w 12 tygodniu leczenia interferonem pegylovanym pacjentów HBeAg ujemnych w żadnym przypadku nie prowadziło do uzyskania trwałej odpowiedzi (10). W innym randomizowanym badaniu dotyczącym chorych HBeAg ujemnych, 64% pacjentów, u których wirerii obniżyła się poniżej 400 kopii/mL w 12 tygodniu utrzymała normalizację biochemiczną i HBV DNA <20000 kopii/mL w 24 tygodniu po zakończeniu leczenia interferonem (11). Ponadto zauważono, że wydłużenie leczenia interferonem pegylovanym z 48 do 78 tygodni pacjentów HBeAg dodatnich, którzy w czasie terapii (tydzień 48) uzyskali częściową odpowiedź definiowaną jako supresja HBV DNA < 10⁵ kopii/mL bez serokonwersji HBeAg/anty-HBe po 48 tygodniach terapii, zdecydowanie poprawiało uzyskanie serokonwersji do anty-HBe i redukcję poziomu HBsAg i HBeAg (12).

W przypadku analogów nukleoz(t)ydowych szybkie uzyskanie supresji wirerii w trakcie terapii ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu powstawania mu-

tantów HBV opornych na zastosowany lek. W badaniu porównującym stosowanie telbivudyny i lamiwudyny osiągnięcie niewykrywalnego HBV DNA w 24 tygodniu terapii redukowało ryzyko pojawienia się lekoopornych mutacji (13). W grupie pacjentów z obecnym antygenem HBe i genotypem B/C leczonych telbivudyną przez trzy lata, wczesna supresja HBV DNA w trakcie terapii była związana z wyższą jej skutecznością (14). Li i wsp. wskazuje na znaczenie supresji wirusa w 12 tygodniu leczenia adefowirem pacjentów z obecnym antygenem e jako na silnego predyktora uzyskania serokonwersji do anty-HBe. Wykrywalność HBV DNA w 48 tygodniu wskazywała na zagrożenie pojawienia się mutacji HBV opornych na zastosowany lek (15). Istnieją również doniesienia, że u pacjentów poddanych terapii tenofo-wirem z wysoką wyjściową wirerią HBV i wysokim poziomem HBsAg częściej dochodziło do utraty tego antygenu (16).

cccDNA. Uważa się, że eliminacja wirusowego cccDNA jest wymagana do całkowitego wyzdrowienia z przewlekłej infekcji HBV. Pomiary jego stężenia w komórce wątrobowej w trakcie terapii pzw B mogą pomóc ocenić skuteczność leczenia oraz podjąć decyzje co do jego kontynuacji. W badaniach pacjentów chińskich zarówno z obecnym jak i nieobecnym antygenem HBe wykazano, że jeśli wewnątrzwątrobowe cccDNA występuje w ilości większej niż 5 kopii/komórkę, to pomimo spełnienia kryteriów do przerywania terapii analogami powinno się ją kontynuować (17). Wstępne doniesienia dotyczące stosowania adefowiru wskazują na istnienie korelacji pomiędzy cccDNA z poziomem wirerii przed terapią u pacjentów HBeAg dodatnich (1 kopia/komórkę) i HBeAg ujemnych (0,012 kopii/komórkę). Wskazano, że niższy poziom cccDNA przed terapią zwiększał szansę na uzyskanie serokonwersji do anty-HBe. Zauważono również znaczącą różnicę w obniżeniu się stężenia cccDNA w 48 tygodniu pomiędzy chorymi otrzymującymi lek badany a przyjmującymi placebo (18). Belloni i wsp. wykazali, że pomimo wieloletniego stosowania lamiwudyny i utrzymania supresji replikacji wirusa cccDNA przetrwało (19). Szacuje się, że to zjawisko występuje u około 80% pacjentów uznanych za wyleczonych (obecne wyłącznie przeciwciała anty-HBe).

Minichromosom może być wzorcem replikacyjnym, a co za tym idzie źródłem reaktywacji zakażenia i minireplikacji. Prawdopodobnie przyczynia się do podtrzymania pamięci immunologicznej (20).

Genotyp HBV. Wyróżniamy 8 genotypów HBV. Najbardziej rozpowszechnione są genotypy A-D. Wiadomo, że infekcja genotypem A usposabia do lepszej odpowiedzi na terapię interferonem niż genotypem D, podczas gdy pacjenci zakażeni genotypem B lepiej odpowiadają niż

ci z genotypem C HBV. Nie zauważono takiego związku przy zastosowaniu analogów(21,22).

HBsAg. Zanik HBsAg jest najbardziej pożądanym celem terapii. Uważa się, że spontanicznie ustępuje u 0,1-0,8% przewlekle zakażonych HBV. Ponieważ poziom tego antygeny koreluje z cccDNA wydaje się uzasadnione monitorowanie HBsAg przed i w trakcie terapii. Jego obniżenie poniżej 1500 IU/mL w 12 lub 24 tygodniu leczenia interferonem może wskazywać na wzrost częstości serokonwersji do anty-HBe (23). U pacjentów HBeAg ujemnych leczonych interferonem pegylovanym z/bez lamiwudyny uzyskanie poziomu HBsAg poniżej 1500 IU/mL w tygodniu 12 prowadziło do zaniku antygeny powierzchniowego w ciągu 4 lat po terapii(24).

HBeAg. Serokonwersja HBeAg/anty-HBe jest ważnym celem terapeutycznym. U większości pacjentów zazwyczaj następuje po niej remisja choroby, spowolnienie progresji do marskości oraz zmniejszenie ryzyka rozwoju HCC. Może również nastąpić zanik HBsAg. Pomiar poziomu antygeny HBe w trakcie terapii może być nowym predyktorem serokonwersji zarówno pacjentów leczonych analogami jak i interferonem (3,25). Brak jednak standaryzacji testów służących do oceny poziomu tego antygeny.

PODSUMOWANIE

Predyktory skutecznej terapii przeciwwirusowej przewlekłego zapalenia wątroby typu B pozwalają wyznaczyć najlepszy moment do jej rozpoczęcia oraz przewidzieć efekty. Pod uwagę bierze się rasę, genotyp, aktywność ALT, poziom wirerii HBV i HBsAg, a też nasilenie zmian w badaniu histopatologicznym wątroby. Na terapię interferonem lepiej odpowiedzą pacjenci rasy kaukaskiej, zakażeni genotypem A HBV, z wysoką aktywnością biochemiczną, niskim poziomem HBV DNA i HBsAg oraz nasilonymi zmianami martwiczo-zapalnymi w wątrobie przed jej rozpoczęciem oraz obniżeniem HBV DNA i HBsAg w jej trakcie. Obserwowanie kinetyki tego ostatniego w czasie i po zakończeniu leczenia pozwala na podjęcie decyzji co do ewentualnej reterapii.

Nie zauważono korelacji między skutecznością analogów a rasą pacjentów i genotypem HBV. Podobnie jak w przypadku interferonu najlepszym momentem do rozpoczęcia leczenia jest faza klirensu immunologicznego. W czasie terapii korzystne prognostycznie jest obniżenie HBV DNA do wartości niewykrywalnych w 24 tygodniu dla lamiwudyny i telbivudyny. Wysoki poziom HBsAg przed leczeniem był pozytywnym predyktorem skuteczności terapii tenofowirem.

Oznaczanie cccDNA i poziomu HBeAg nie jest aktualnie wykorzystywane rutynowo w praktyce klinicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Yuen MF, Wong DK, Fung J, i in. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;135:1192-1199.
2. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, i in. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;2682-2695.
3. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, i in. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:428-434.
4. Peng CY, Chen CB, Lai HC, i in. Predictors for early HBeAg loss during lamivudine therapy in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with acute exacerbation. *HepatolInt* 2011;5:586-596.
5. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, i in. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705.
6. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DKH. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1610-1614.
7. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, i in. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42:1414-1419.
8. Chen CJ, Yang HI, Su J, i in. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
9. Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, i in. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003;37:1309-1319.
10. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, i in. Early prediction of sustained response to peginterferon alpha-2a in HBeAg-negative patients: the role of on-treatment HBsAg and HBV DNA levels. *J Hepatol* 2010;52 suppl1:S4.
11. Farci P, Marcellin P, Lu ZM, i in. On-treatment predictors of sustained biochemical and virological response in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) treated with peginterferon alpha-2a (40kDa) (Pegasys). *J Hepatol* 2005;42 Suppl. 2:175A.
12. Zhu YY, Dong J, Chen YT, i in. Extending the treatment duration of peginterferon alfa-2a therapy to 72 weeks increases the rate of HBeAg seroconversion in patients with HBeAg -positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50 suppl:S331.
13. Lai CL, Gane E, Liaw YF, i in. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357:2576-88.
14. Chen YC, Hsu CW, Liaw YF, i in. Efficacy of 3 years of telbivudine treatment for patients with genotype B/C

- chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 2009;50 suppl: S329.
15. Li WX, Chen J, Zheng Q, i in. Predictors of adefovirdipivoxilmonotherapy to HBeAg positive patients. *HepatolInt* 2010;4:137.
 16. Heathcote EJ, Germanidis G, Dusheiko G, i in. Characteristics of HBeAg-positive patients with HBsAg loss/seroconversion following treatment with tenofovir disoproxilfumarate (TDF). *J Hepatol* 2009;50 suppl: S330.
 17. Jiang NJ, Liang XY, Guo WW, i in. The value of intrahepatic HBV tDNA and cccDNA at cessation NAS as an indicator for relapse in the CHB patients. *J Hepatol* 2011;54:S289.
 18. Werle B, Wursthorn K, Bowden S, i in. Quantitative analysis of hepatic HBV cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and adefovirdipivoxil therapy: an international multicenter study. *Hepatology* 2002;36:534A.
 19. Belloni L, Brancaccio G, Cimino L, i in. Intrahepatic HBV status after 10 year of sustained viral suppression by LAM: analysis of cccDNA sequence and expression. *J Hepatol* 2010;52:S387.
 20. Halota W. Predyktory i wyznaczniki skutecznej terapii zakażeń HBV. *Hepatologia* 2010; 10 54-57.
 21. Scott Bowden D, Locarnini SA. How virology can help the diagnosis of hepatitis B. *HepatologyRev* 2004;1:13-22.
 22. Chan HL, Wong ML, Hui AY, i in. Hepatitis B virus genotype has no impact on hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol* 2003;9:2695-2697.
 23. Lau GK, Marcellin P, Burnetto M, i in. On-treatment HBsAg declineduring peginterferon alfa-2a (40KD) +/- lamivudine in patients with HBeAg-positive CHB as a potential predictor of durable off-treatment response (abstract). *Hepatology* 2008;48 Suppl.1:714A.
 24. Marcellin P, Burnetto M, Bonino F, i in. In patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B HBsAg serum levels early during treatment with peginterferon alfa-2a predict HBsAg clearance 4 years post treatment (abstract). *Hepatology* 2008;48 Suppl.1:718A.
 25. Kwon JH, Jang JW, Yoo SH, i in. Early decline in HBeAg levels as outcome predictors during oral antiviral agent treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *HepatolInt* 2011;5:115-116.

Otrzymano: 1.12.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 27.12.2011 r.

Adres do korespondencji:

Dorota Dybowska

ul. Św. Floriana 12

85-030 Bydgoszcz

tel. 52 3255605

e-mail: d.dybowska@wsoz.pl