

Małgorzata Pawłowska

WPLYW LECZENIA PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B NA SUPRESJĘ WIREMII I ZAHAMOWANIE PROGRESJI CHOROBY

Klinika i Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK
Kierownik: Waldemar Halota

W pracy przedstawiono rolę supresji wiremii HBV w historii naturalnej przewlekłego zapalenia wątroby typu B.

Słowa kluczowe: przewlekłe zakażenie HBV, replikacja HBV, analogi nukleozydowe, supresja wiremii

Key words: chronic HBV infection, HBV replication, nucleoside analogues, viral load suppression

Pomimo wprowadzenia na początku lat 80-tych szczepień przeciwko wzv B i znacznego spadku liczby nowych zachorowań, zakażenia HBV nadal stanowią ważny problem epidemiologiczny i kliniczny (1).

Według szacunków WHO wirusem HBV zakażyło się ponad 2 miliardy ludzi, a 400 milionów przewlekłe zakażonych stanowi grupę ryzyka rozwoju marskości i pierwotnego raka wątroby tej etiologii. W 2002 roku ponad 600.000 ludzi zmarło w wyniku powikłań zakażenia HBV (2).

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) stanowi 70-85% pierwotnych nowotworów wątroby. HBV i HCV są karcynogenami klasy I w kontekście HCC. Na podstawie badań przeprowadzonych w 11 regionach wykazano, że 57% przypadków marskości wątroby związanych było z zakażeniami wirusami hepatotropowymi - odpowiednio 30% z HBV i 27% z HCV; a 78% przypadków HCC związanych było - w 53% z zakażeniem HBV i w 25% z zakażeniem HCV. Wskazano również, że ryzyko rozwoju HCC u osób zakażonych HBV jest 100-krotnie wyższe niż u osób niezakażonych.

Ścisły związek zakażeń HBV oraz zakażeń HCV z marskością wątroby i z HCC podkreśla rolę programów zapobiegania i leczenia zakażeń wirusami hepatotropowymi (3).

Duże prospektywne badanie kohortowe REVAL przeprowadzone wśród zakażonych HBV na Tajwanie wykazało, że ryzyko marskości wątroby oraz HCC zwiększa się proporcjonalnie ze wzrostem wiremii HBV. U 365 spośród 3 582 nieleczonych pacjentów zakażonych HBV obserwowanych średnio przez 11 lat stwierdzono marskość wątroby. Skumulowana częstość marskości wzrastała wraz ze wzrostem stężenia wiremii HBV, a stężenie wiremii było najsilniejszym czynnikiem progresji marskości. Ryzyko marskości było niezależne od

aktywności AlAT i statusu serologicznego (4). We wspomnianym badaniu analizowano również progresję do HCC wśród 3 653 nieleczonych pacjentów w wieku 30-50 lat, zakażonych HBV we wczesnym dzieciństwie. W okresie 11-letniej obserwacji rozpoznano w tej grupie 164 przypadki raka wątrobowokomórkowego. Częstość HCC wzrastała proporcjonalnie do wielkości wirerii HBV w momencie rozpoczęcia obserwacji i była najwyższa u chorych ze stale podwyższonym stężeniem HBV DNA. Skumulowana częstość HCC wynosiła 1,3% dla zakażonych HBV z wirerią <300 kopii/ml oraz 14,9% u chorych z HBV DNA > 1.000.000 kopii/ml. Ta zależność była najsilniejsza u chorych z nieobecny antygenem e (HBeAg) w surowicy krwi, prawidłową aktywnością AlAT oraz brakiem cech marskości wątroby na początku obserwacji. Wysoka replikacja HBV mierzona stężeniem wirerii była najsilniejszym czynnikiem ryzyka HCC (5).

W innym badaniu oceniającym ryzyko marskości wątroby i HCC u 3.233 Chińczyków zakażonych we wczesnym dzieciństwie, obserwowanych od 4 do 10 lat wykazano, że wyższe ryzyko rozwoju powikłań dotyczy pacjentów z podwyższoną w niewielkim stopniu aktywnością AlAT. Analiza stężenia wirerii HBV u tych pacjentów wykazała, że u ponad 40% z nich nie przekraczała ona 142.000 kopii/ml. Przetrwiała niska wireria HBV może również być przyczyną marskości i HCC, niezależnie od innych czynników, zwłaszcza u pacjentów zakażonych we wczesnym okresie życia. Dlatego głównym celem leczenia tych chorych wydaje się być obniżanie wirerii HBV (6).

Supresja wirerii jako cel terapii pzw B, a jednocześnie „profilaktyka” niekorzystnych następstw klinicznych nie budzi dziś wątpliwości. Wprowadzane w ostatnich latach do leczenia zakażeń HBV nowe leki charakteryzują się coraz silniejszym działaniem przeciwwirusowym, a ich skuteczność oceniana jest na podstawie zdolności supresji wirerii HBV. Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych w różnych grupach chorych na pzw B z obecnym w surowicy antygenem HBeAg, leczonych wg różnych schematów terapeutycznych przez 12 miesięcy wskazują na związek uzyskania serokonwersji w układzie HBe/anty-HBe z supresją wirerii HBV pod wpływem zastosowanego leczenia.

Liaw i wsp. przeprowadzili prospektywną analizę wpływu supresji wirerii HBV na zahamowanie progresji choroby wątroby u 651 pacjentów z potwierdzonym histologicznie zaawansowanym włóknieniem lub marskością losowo przydzielonych do grupy otrzymujących przez 5 lat lamiwudynę (436) lub placebo (215).

Po trzech latach obserwacji wykazano w grupie leczonych istotnie mniej powikłań pod postacią niewydolności wątroby, spontanicznego zapalenia otrzewnej, krwotoku z żyłaków przełyku, jak też zgonów oraz przypadków HCC. U prawie połowy leczonych wystąpiła oporność na lek (mutacja YMDD). U tych chorych powikłania obserwowano częściej, jednak rzadziej niż w grupie placebo. Po około 30 miesiącach wykazano istotnie statystycznie wyższą progresję choroby u chorych otrzymujących placebo (7).

Przeprowadzona przez *Mommeja-Marin i wsp.*, na podstawie analizy wyników 26 badań, ocena zależności wielkości wirerii i innych wykładników choroby wątroby wykazała ścisłą korelację między supresją wirerii HBV a regresją zmian histologicznych w wątrobie u pacjentów z obecnym antygenem HBe, otrzymujących analogi nukleozydowe (8).

Opublikowane w 2006 roku wyniki badań porównujących skuteczność leczenia pzw B lamiwudyną i entekawirem wykazały, że pacjenci leczeni entekawirem uzyskali istotnie statystycznie wyższą regresję zmian histopatologicznych w wątrobie, w porównaniu do chorych otrzymujących lamiwudynę. Poprawę histologiczną obserwowano u leczonych

entekawirem pacjentów zarówno z antygenem HBe obecnym w surowicy i u chorych HBeAg ujemnych, jak też pacjentów wykazujących oporność na lamiwudynę (9-11).

Supresja wirusowej DNA HBV nie oznacza supresji cccDNA ani eradykacji zakażenia, aczkolwiek pojawiają się doniesienia dotyczące obniżania stężenia cccDNA pod wpływem analogów nukleozydowych/nukleotydowych. Nie ulega wątpliwości, że trwała supresja wirusowej DNA HBV do granic niewykrywalności jest warunkiem *sine qua non* skuteczności terapii i zapobiegania marskości wątroby, jej niewydolności i raka wątrobowokomórkowego, co odzwierciedlają aktualne uzgodnienia hepatologicznych towarzystw naukowych.

M Pawłowska

INFLUENCE OF THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B ON HBV DNA SUPPRESSION AND PREVENTION OF DISEASE PROGRESSION

SUMMARY

Appropriate treatment for chronic hepatitis B to prevent disease progression and clinical complications requires an accurate knowledge of the natural history of this disorder. The natural course of chronic HBV infections now perceive as consisting of 4 phases: immune tolerance, immune clearance, inactive carrier state and reactivation. In patients who acquire the disease in early life complications of CHB continue to develop because of the prolonged insidious damage to the liver. Measurement of serum HBV DNA is the most important factor to evaluate disease activity, assess the efficacy of antiviral therapy and predict treatment outcomes. It was shown that higher HBV DNA levels are associated with increased risk of progression to cirrhosis and HCC. Long-term suppression of viral replication to very low levels with nucleoside (nucleotide) analogues has been shown to decrease or delay liver disease progression and even partially reverse preexisting fibrosis and cirrhosis.

PIŚMIENNICTWO

1. Pawłowska M, Halota W. Charakterystyka zakażeń HBV i HCV wśród dzieci. *Med Sci Rev Hepatologia* 2006;6:17-20.
2. Gish RG. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat* 2006;13(12):787-798.
3. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, i in. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-538.
4. Iloeje UH, Yang HI, Su J, i in. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
5. 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.
6. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, i in. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1610-1614.
7. Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Sem Liv Dis* 2005;25,Suppl 1:40-47.
8. 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;37:1309-19.
9. Chang TT, Gish RG, de Man R, i in. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354,10:1001-1010.

10. Lai CL, Shouval D, Lok AS, i in. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354,10:1011-1020.
11. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, i in. Entecavir for treatment of Lamivudine-refractory, HBeAg – Positive Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130, 7:2139-2049.

Otrzymano: 17.10.2007 r.

Adres autora:

Dr hab.med. Małgorzata Pawłowska, prof. UMK
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
tel./fax 0-52 325-56-05
e-mail: mpawlowska@cm.umk.pl