Χρόνιες ηπατίτιδες Β και C

Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις - Νέοι προβληματισμοί

Α. ΣΤΡΙΚΗ, Σ. ΜΑΝΩΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ
Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο

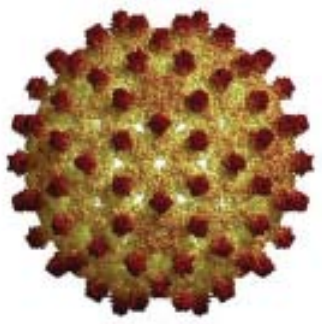
Χρόνια Ηπατίτιδα Β

Σύμφωνα με την παγκόσμια οργάνωση υγείας, ο ιός της ηπατίτιδας Β έχει μολύνει 350 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και ενέχεται για 1 εκατομμύριο θανάτους ετησίως από κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Λόγω του υψηλού βαθμού νοσηρότητας και θνητότητας, η χρόνια ηπατίτιδα Β αποτελεί αντικείμενο μεγάλου επιδημιολογικού ενδιαφέροντος και τα φώτα της επιστημονικής κοινότητας έχουν στραφεί στην ανεύρεση όλο και πιο αποτελεσματικών θεραπειών για την αντιμετώπισή της.

Η χρόνια ηπατίτιδα Β διακρίνεται σε φάσεις, οι οποίες αντικατοπτρίζουν την ανοσολογική ανοχή του οργανισμού απέναντι στον ιό της ηπατίτιδας Β. Η φάση της ανοσοανοχής χαρακτηρίζεται από υψηλή συγκέντρωση του ιού στο αίμα, φυσιολογικές τρανσαμινάσες, ελάχιστες ιστολογικές αλλοιώσεις και παρουσία του αντιγόνου e στον ορό. Η φάση αυτή της ανοσοανοχής αφορά, συνήθως, τις πρώτες δεκαετίες της λοίμωξης και αργότερα μπορεί να μεταπέσει σε φάση ανοσολογικής διέγερσης και προσπάθεια κάθαρσης του ιού, περίοδος που χαρακτηρίζεται επίσης από υψηλό πολλαπλασιασμό του ιού και παρουσία του αντιγόνου e στον ορό, αυξημένες όμως τρανσαμινάσες, ενεργή νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και ίνωση ιστολογικά.

Ακολουθεί η φάση της ενσωμάτωσης, που αντιστοιχεί στη φάση του χρόνιου ανενεργού φορέα με φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες, μη ανιχνεύσιμο (ή σε πολύ χαμηλά επίπεδα με PCR) HBV-DNA και απουσία φλεγμονής του ηπατικού παρεγχύματος, αφού ο πολλαπλασιασμός του υπολειπόμενου DNA του ιού δεν είναι ικανός να προκαλέσει την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή. Μεταλλάξεις στην προπυρηνική περιοχή και την περιοχή του πυρηνικού εκκινητή του HBV DNA, που οδηγούν σε πλήρη ή μερική μείωση της σύνθεσης του αντιγόνου e, ευθύνονται για την είσοδο στην τέταρτη φάση της φυσικής ιστορίας της χρόνιας HBV λοίμωξης, στη φάση της ενεργοποίησης που χαρακτηρίζει την HBeAg-αρνητική/anti-HBe θετική χρόνια ηπατίτιδα Β. Στις χώρες της Μεσογείου, της νοτιοανατολικής Ασίας και στη χώρα μας επικρατεί η HBeAg αρνητική/anti-HBe θετική Χρόνια Ηπατίτιδα Β. Η νόσος χαρακτηρίζεται από συνεχή ή κυμαινόμενο πολλαπλασιασμό του ιού, σοβαρή νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και εξελισσόμενη βλάβη του ηπατικού παρεγχύματος. Συνήθως οι anti-HBe θετικοί ασθενείς παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα του ιού (HBV-DNA) στον ορό, ενώ οι τρανσαμινάσες τους παρουσιάζουν κυμαινόμενη πορεία.

Το 1976 δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά η πειραματική χορήγηση ιντερφερόνης σε ασθενή πάσχοντα από χρόνια ηπατίτιδα Β. Έκτοτε, έχουν γίνει σημαντικότατα βήματα στην κατεύθυνση της θεραπείας. Δυστυχώς, ο ιδανικός στόχος της θεραπευτικής αγωγής, δηλαδή η εκρίζωση του HBV-DNA από τα ηπατοκύτταρα, η απώλεια του HBsAg και η ανάπτυξη anti-HBs, δεν έχει μέχρι στιγμής επιτευχθεί σε ευρεία κλίμακα. Η δυσκολία πιθανόν σχετίζεται με την παρουσία σταθερού υπερελικωμένου DNA του ιού (cccDNA), που εγκαθίσταται στον πυρήνα του ηπατοκυττάρου και ενσωματώνεται στο γονιδίωμα του ξενιστή. Ωστόσο, από μελέτες έχει φανεί ότι η εξέλιξη της νόσου προς κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο σχετίζεται άμεσα με τον ιικό πολλαπλασιασμό και το βαθμό φλεγμονής. Επομένως, τα φάρμακα που διαθέτουμε στοχεύουν στην καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού, δηλαδή μειώνουν το ιικό φορτίο, οπότε επιτυγχάνουν αύξηση της επιβίωσης και παράταση του διαστήματος ελεύθερου συμπτωμάτων και επιπλοκών.



Σήμερα, όμως, χάρη στα υψηλά ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης που σημειώνονται τα τελευταία έτη, η πιθανότητα θεραπευτικής παρέμβασης πρέπει να διερευνάται σ' όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από τα επίπεδα των τρανσαμινασών και την ιστολογική κατάταξη

Οι θεραπευτικές στρατηγικές που ακολουθούνται στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β είναι δύο:

α) θεραπεία καθορισμένης διάρκειας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και
β) θεραπεία μακράς διάρκειας με νουκλεοσιδικά-νουκλεοτιδικά ανάλογα

Η ιντερφερόνη έχει αντιική και ανοσοτροποποιητική δράση και χορηγείται για χρονικό διάστημα 48 εβδομάδων. Σε HBeAg θετικούς ασθενείς η ιντερφερόνη για 4-6 μήνες επιφέρει ορομετατροπή στο 1/3 περίπου των ασθενών και βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση σε ποσοστό 22-30% των HBeAg-αρνητικών ασθενών μετά από 24 και 48 εβδομάδες θεραπείας. Το σημαντικό είναι ότι το 40% περίπου από τους ανταποκριθέντες θα απολέσει και το αντιγόνο επιφανείας σταδιακά τα επόμενα χρόνια μετά το τέλος της αγωγής. Για την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη υπάρχουν μελέτες που ανεβάζουν το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίνονται στο 35% στους 6 μήνες μετά το τέλος της 12μηνης αγωγής. Η αγωγή με ιντερφερόνη έχει το μειονέκτημα της υποδόριας χορήγησης καθώς και του υψηλού ποσοστού εμφάνισης παρενεργειών.

Η δεύτερη θεραπευτική επιλογή με τα "αμιγώς" αντιικά αναφέρεται στα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα, στα οποία περιλαμβάνονται η λαμιβουδίνη, η εντεκαβίρη, η τελμπιβουδίνη, η αδεφοβίρη και η τενοφοβίρη. Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται από το στόμα και παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά αποτελεσματικότητας. Είναι άριστα ανεκτά και η ασφάλειά τους, όπως έχει εκτιμηθεί από πολλές μελέτες, είναι αντίστοιχη με αυτή του εικονικού φαρμάκου. Δυστυχώς, η αποτελεσματικότητά τους σημειώνεται μόνο κατά τη διάρκεια της λήψης τους και δεν επιτυγχάνουν παρατεινόμενη απάντηση μετά τη διακοπή της αγωγής, με αποτέλεσμα τα φάρμακα αυτά να χορηγούνται μόνο στα πλαίσια μακράς διαρκείας θεραπευτικών σχημάτων.

Η λαμιβουδίνη είναι το πρώτο συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο που προστέθηκε στη φαρμακευτική μας φαρέτρα και με το οποίο διαθέτουμε μακρόχρονη εμπειρία (έλαβε έγκριση για χρήση στη χρόνια ηπατίτιδα Β το 1998). Σε πολλές μελέτες επιτυγχάνεται πτώση των επιπέδων του HBV-DNA στον ορό σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στον πρώτο χρόνο θεραπείας, σε ποσοστό 60-70% των HBeAg-αρνητικών ασθενών. Η επιτυχία του φαρμάκου αντικατοπτρίζεται και στην κλινική εικόνα του ασθενούς, αφού όπως φαίνεται και από μελέτες σε κιρρωτικούς HBeAg-αρνητικούς ασθενείς που τους χορηγήθηκε λαμιβουδίνη παρουσίασαν μείωση του Child-Pugh score κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς σε ποσοστό 77%.

Στους HBeAg-θετικούς ασθενείς η θεραπεία με λαμιβουδίνη οδηγεί σε ορομετατροπή του HBeAg σε 16-18% των ασθενών στο τέλος του πρώτου έτους θεραπείας, ποσοστό το οποίο αυξάνεται και αγγίζει το 50% των ασθενών μετά από 5 συναπτά έτη αγωγής. Η αδεφοβίρη στους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς επιτυγχάνει μείωση του HBV-DNA σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στο 51% των ασθενών, ενώ φτάνει στο 71% στο δεύτερο χρόνο θεραπείας. Τα ποσοστά ορομετατροπής του e αντιγόνου των HBeAg-θετικών ασθενών με την αδεφοβίρη κυμαίνονται μεταξύ 12% και 14% ανάλογα και με τη χορηγούμενη δόση, στο τέλος του πρώτου έτους θεραπείας.

Η εντεκαβίρη, νεότερο νουκλεοσιδικό ανάλογο, επιτυγχάνει ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης, δηλαδή μείωσης του HBV-DNA σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης, πολύ υψηλά (έως και 90%), ενώ παρόμοια ποσοστά επιτυγχάνονται και με την τελμπιβουδίνη (88%) στους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς. Στους HBeAg-θετικούς ασθενείς, αν και τα ποσοστά ιστολογικής (μείωση της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας κατά 2 μονάδες και ταυτόχρονη σταθεροποίηση του βαθμού της ίνωσης σε συγκριση με την βιοψία προ της έναρξης θεραπείας), ιολογικής και βιοχημικής (πτώση των τρανσαμινασών εντός των φυσιολογικών ορίων) ανταπόκρισης ήταν υψηλότερα σε σημαντικό βαθμό σε σύγκριση με της λαμιβουδίνης, ωστόσο τα ποσοστά ορομετατροπής του αντιγόνου e ήταν παρόμοια. Η τενοφοβίρη, που δομικά μοιάζει σε μεγάλο βαθμό με την αδεφοβίρη, είναι λιγότερο νεφροτοξική, γεγονός που επιτρέπει την χορήγησή της σε μεγαλύτερες δόσεις, αυξάνοντας έτσι την αντιική της δραστικότητα.

Το βασικό μειονέκτημα των νουκλεοσιδικών αναλόγων και ιδιαίτερα των παλαιοτέρων, όπως της λαμιβουδίνης, είναι η ανάδυση μεταλλαγμένων στελεχών λόγω μεταλλάξεων κυρίως στη YMDD αλληλουχία της HBV-DNA πολυμεράσης, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν σε άρση αρχικά της ιολογικής ανταπόκρισης και εν συνεχεία της βιοχημικής και ιστολογικής ύφεσης, δηλαδή στην εμφάνιση αντοχής. Ως αντοχή ορίζεται η αύξηση των επιπέδων του HBV-DNA του ορού μεγαλύτερη ή ίση από 1 δεκαδικό λογάριθμο μετά από αρχική πτώση είτε σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα, είτε αρχική πτώση μεγαλύτερη από 1 δεκαδικό λογάριθμο, ενώ ο ασθενής βρίσκεται υπό θεραπευτική αγωγή.

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β που λαμβάνουν λαμιβουδίνη αναμένονται να παρουσιάσουν αντοχή σε ποσοστό 14-32% μετά από 1 χρόνο αγωγής, ποσοστό που αυξάνεται προϊόντος του χρόνου και αγγίζει το 60-70% μετά από πέντε χρόνια θεραπείας. Τα νεότερα νουκλεοτιδικά ανάλογα, όπως η εντεκαβίρη, η τελμπιβουδίνη και η τενοφοβίρη παρουσιάζουν χαμηλά ποσοστά ανάπτυξης αντοχής στους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς που κυμαίνονται στο 2,7-8,6% τον πρώτο και δεύτερο χρόνο αγωγής με τελμπιβουδίνη αντίστοιχα και <1,5% σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς μετά από έξι έτη αγωγής με εντεκαβίρη.

Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά με ανάπτυξη αντίστασης στην τενοφοβίρη μετά από συνεχή χορήγηση 2 ετών. Στους HBeAg-θετικούς ασθενείς η τελμπιβουδίνη σημειώνει ποσοστά ανάπτυξης αντοχής 4,4% και 21,6% στο τέλος του πρώτου και του δεύτερου έτους θεραπείας αντίστοιχα.

Χρόνια Ηπατίτιδα C

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) έχει ως μοναδικούς ξενιστές τον άνθρωπο και τον χιμπαντζή και πρωτοπεριγράφηκε το 1989. Ο HCV έχει υψηλή τάση να μεταπίπτει σε χρονιότητα (80%) και να οδηγεί σε κίρρωση του ήπατος και σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο στο 20-25% των ασθενών μετά από 20 έτη. Στο ευρύ κλινικό φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της HCV λοίμωξης συμπεριλαμβάνονται και εξωηπατικές εκδηλώσεις με βασικό εκπρόσωπο την μικτή κρυοσφαιριναιμία και τα επακόλουθα αυτής.

Σήμερα ο στόχος της θεραπείας είναι η ίαση, αφού το κλασικό ενδεδειγμένο σχήμα του συνδυασμού πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης, επιτυγχάνει ποσο-

στά παρατεινόμενης ιολογικής απάντησης που κυμαίνονται από 40-80% ανάλογα με τον γονότυπο του ιού. Μέχρι πρόσφατα οι ενδείξεις θεραπείας της χρόνιας HCV λοίμωξης περιελάμβαναν ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και υψηλές τιμές τρανσαμινασών, ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού, μετρίου βαθμού ή σοβαρή ίνωση και νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα σε βιοψία ήπατος.

Σήμερα, όμως, χάρη στα υψηλά ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης που σημειώνονται τα τελευταία έτη, η πιθανότητα θεραπευτικής παρέμβασης πρέπει να διερευνάται σ' όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από τα επίπεδα των τρανσαμινασών και την ιστολογική κατάταξη. Έτσι η απόφαση για έναρξη θεραπείας πλέον εξατομικεύεται και όλοι οι πάσχοντες θεωρούνται υποψήφιοι για θεραπεία, εκτός από εκείνους που βρίσκονται ήδη στο στάδιο της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης ή πάσχουν από σοβαρή καρδιακή νόσο. Τέλος, αντενδείκνυται απόλυτα στην κύηση.

Ο συνδυασμός πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης αποτελεί τη μοναδική ενδεδειγμένη θεραπεία τα τελευταία 10 περίπου έτη. Σταθμό στη θεραπευτική αντιμετώπιση απετέλεσε η μελέτη Χατζηγιάννη και συν. που συνέδεσε τον γονότυπο του ιού με την απαιτούμενη διάρκεια θεραπείας. Με βάση τη μελέτη αυτή, οι ασθενείς με γονότυπο 1 και 4 λαμβάνουν 48 εβδομάδες συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης α-2α (180μg/wk) και ριμπαβιρίνης ανάλογα με το σωματικό βάρος (1000mg για ΣΒ<75kg και 1200mg για ΣΒ>75kg). Εν αντιθέσει, οι ασθενείς με γονότυπο 2 και 3 λαμβάνουν βραχύτερα θεραπευτικά σχήματα των 24 εβδομάδων με ριμπαβιρίνη σε χαμηλή δόση (800mg ημερησίως). Οι ασθενείς με γονότυπο 1 και 4 έχουν σημαντικά μειωμένη ανταπόκριση (περίπου το 30% των ασθενών θα επιτύχει μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση), εν αντιθέσει με τους ασθενείς με γονότυπο 2 και 3 των οποίων τα ποσοστά ανταπόκρισης αγγίζουν το 82%. Η μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση φάνηκε από μελέτες ότι σχετίζεται με παραμέτρους τόσο του ξενιστή όσο και του ιού. Κυρίως ο γονότυπος, αλλά και η διάρκεια θεραπείας, τα επίπεδα του ιού στο αίμα προ της έναρξης αγωγής, ο δείκτης μάζας σώματος, η λήψη αλκοόλ, η συμμόρφωση στη θεραπεία και η ηλικία είναι παράγοντες που επηρεάζουν σημαντικά την αποτελεσματικότητα. Σημαντική συσχέτιση με την αποτελεσματικότητα έχει η ταχύτητα μείωσης της ιαιμίας υπό θεραπεία. Έτσι, οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (early virological response-EVR), δηλαδή μείωση του HCV-RNA κατά 2 δεκαδικούς λογαρίθμους από το επίπεδο προ της έναρξης αγωγής ή μη ανίχνευση του ιικού φορτίου του ιού 12 εβδομάδες από την έναρξη του θεραπευτικού σχήματος, έχουν μόνο 3% πιθανότητα να επιτύχουν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση.

Για αυτό στους ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν EVR συστήνεται να διακόπτουν την θεραπεία, μειώνοντας τη νοσηρότητα της θεραπείας αλλά και το κόστος. Πρόσφατα, στις κατευθυντήριες οδηγίες πολλών χωρών ενσωματώθηκαν συστάσεις για βράχυνση του χρόνου θεραπείας, εφόσον πληρούνται ορισμένες προϋποθέσεις. Ασθενείς με γονότυπο 1, ιικό φορτίο προ θεραπείας ≤ 800000IU/ml, που επιτυγχάνουν ταχεία ιολογική ανταπόκριση (24%) και λαμβάνουν θεραπευτικό σχήμα για 24 εβδομάδες έχουν 89% πιθανότητα για επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής απάντησης.

Ως ταχεία ιολογική ανταπόκριση (rapid virologic response- RVR) ορίζεται η μη ανίχνευση του HCV-RNA την τέταρτη εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Αντίστοιχα, οι ασθενείς με γονότυπο 2 και 3 και HCV RNA προ θεραπείας <400000 IU/ml που θα επιτύχουν RVR μπορεί να λάβουν βραχύτερο σχήμα 12 ή 16 εβδομάδων. Οι ασθενείς με γονότυπο 3 και υψηλή ιαιμία ίσως αποτελούν την πιο δύσκολή υποομάδα ασθενών με τους «καλούς γονότυπους», αφού έχουν τα χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης. Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση, δηλαδή μη ανιχνεύσιμο RNA έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας, είτε έλαβαν μονοθεραπεία με INF-α είτε συνδυασμό IFN-α και ριμπαβιρίνης μπορούν να ωφεληθούν από την επανένταξή τους σε θεραπευτικό σχήμα συνδυασμού PEG-ιντερφερόνη 2α-2b και ριμπαβιρίνης.

Τα ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής απάντησης σε αυτόν τον πληθυσμό είναι σημαντικά μικρότερα (18%). Η επαναχορήγηση Peg-ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με αστοχία προηγούμενου σχήματος με Peg-ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη συνοδεύεται με ποσοστά ανταπόκρισης που δεν ξεπερνούν το 15%, με τα καλύτερα αποτελέσματα να επιτυγχάνονται σε όσους έχουν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 12η εβδομάδα.

Έτσι, προ της επαναχορήγησης, θα πρέπει να αξιολογούνται ορισμένες παράμετροι, όπως το προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα, ο γονότυπος, η σοβαρότητα της HCV λοίμωξης, η συμμόρφωση και η ανοχή προηγούμενου θεραπευτικού σχήματος και τέλος ο προηγούμενος τύπος θεραπευτικής ανταπόκρισης, δηλαδή αν επρόκειτο για υποτροπή ή μη ανταπόκριση.

Βιβλιογραφία

1. Papatheodoridis G, Manolakopoulos S, Dusheiko G, Archimandritis A. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. Lancet Infect Dis 2008; 8:167-178.
2. Papatheodoridis G, Manolakopoulos S, Archimandritis JA. Current treatment indications and strategies in chronic hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol 2008; 14:6902-6910.
3. Manesis EK, Hadziyiannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Gastroenterology 2001; 121:101-109.
4. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004; 140:346-55.

IG