Δορυφορικό Συμπόσιο

στα πλαίσια του 30ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας

Υποστηρίζοντας τους ασθενείς με Χρόνια Ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) σε όλη τη διαδρομή από την καταστολή του ιού έως την υποστροφή της εξέλιξης της νόσου

Ο ρόλος του ιού και του σταδίου της νόσου στη μακροχρόνια αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας Β (ΧΗΒ)

Γ. Μπαλταγιάννης

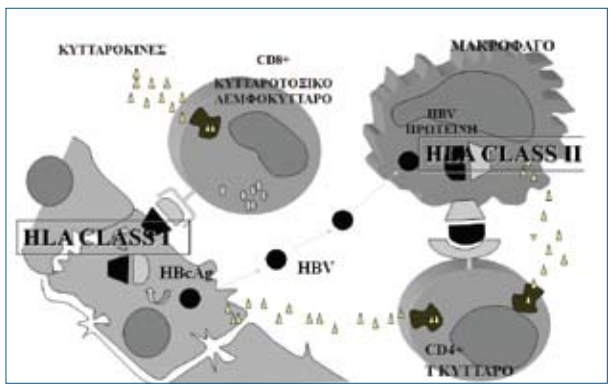
Λέκτορας Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Ο ιός της ηπατίτιδας Β δεν είναι άμεσα κυτταροπαθογόνος. Η άμεση ηπατική κυτταρική βλάβη-νέκρωση προκαλείται από προσβολή των ηπατοκυττάρων από ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα (CD8+), που αναγνωρίζουν ιικά αντιγόνα (κυρίως HBcAg) και μόρια-πρωτεΐνες του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας ομάδας Ι (MHC-HLA Class I), τα οποία εκφράζονται στη μεμβράνη του πρωτοπλάσματος των ηπατοκυττάρων (Εικόνα).

Η διεργασία αυτή αποτελεί <u>τον πρώτο δρόμο</u> ανοσολογικής απάντησης στην προσπάθεια αντιμετώπισης του ιού ηπατίτιδας Β.

Επίσης, στη συνολική ανοσιακή απάντηση συμμετέχουν και τα CD4+ λεμφοκύτταρα, τα οποία αναγνωρίζουν αντιγόνα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας ομάδας ΙΙ (MHC-HLA Class II) που εκφράζονται συνδεδεμένα με HBV αντιγόνα στην επιφάνεια των μακροφάγων του ηπατικού λοβίου. Η διεργασία αυτή έχει σαν αποτέλεσμα έκκριση κυτταροκινών και περφορίνης, πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων και ενίσχυση της χημικής αντίδρασης με ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων. Η διεργασία αυτή αποτελεί <u>το δεύτερο δρόμο</u> ανοσολογικής απάντησης έναντι του ιού ηπατίτιδας Β.

Αν οι ανωτέρω αναφερόμενοι δύο δρόμοι ανοσολογικής απάντησης είναι πλήρεις και ολοκληρωμένοι, η εισβολή του ιού αντιμετωπίζεται, και παράλληλα έχουμε παραγωγή



Εικόνα. *Παθογένεση της ανοσολογικής απάντησης στην οξεία και χρόνια ηπατίτιδα Β.*

αντισωμάτων (αντι-HBsAg), τα οποία προφυλάσσουν τα ηπατοκύτταρα από επαναμόλυνση.

Τη φυσική ιστορία της HBV λοίμωξης επηρεάζουν, από την μεριά του ασθενούς, η ακεραιότητα και η πολλαπλή δράση του ανοσοποιητικού συστήματος, το φύλο, η ηλικία και ο βαθμός ηπατικής βλάβης στη βασική γραμμή. Από το περιβάλλον, η λήψη αλκοόλ, η συλλοίμωξη με HCV, HDV, HIV, και η τυχόν λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Τέλος, από την πλευρά του ιού επηρεάζει ο γονότυπος και οι μοριακές παραλλαγές του ιού, τα επίπεδα του ιικού φορτίου και η παραμονή του cccDNA ενδοκυττάρια εφόρου ζωής.

Τα επίπεδα του HBV DNA (>10.000copies/ml=2.000IU/ml) αποτελούν προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

• Δεν έχει βρεθεί επίδραση του γονότυπου στην ανταπόκριση στη θεραπεία με νουκλεοσι(τι)δικά ανάλογα.

Ο πρωταρχικός παράγοντας που καθορίζει την πρόληψη της αντίστασης είναι η ισχύς (potency) του αντιικού φαρμάκου, δηλαδή ο βαθμός της ιολογικής καταστολής που βοηθά στην αποφυγή εμφάνισης νέων μεταλλάξεων.

• Η ενεργοποίηση της ιικής αντιγραφής από cccDNA είναι η κύρια πηγή επανεμφάνισης κλινικής ηπατίτιδας σε ασθενείς που έχουν σταματήσει να χρησιμοποιούν αντιικά φάρμακα ή έχουν αναπτύξει ανοσοανεπάρκεια.

• Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με σοβαρή φλεγμονή και γεφυροποιό ίνωση οδηγούνται σε κίρρωση μέσα σε 10 χρόνια.

Βιβλιογραφία

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337:1733-1745.
2. Mast EE, Mahoney FJ, Alter MJ, Margolis HS. Progress toward elimination of hepatitis B virus transmission in the United States. Vaccine 1998; 16:S48-S51.
3. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus Immunopathogenesis. Annu Rev Immunol 1995; 13:29-60.
4. Zoulim F. Antivir Res. 2004; 64:1-15.
5. Yano M, Kumada H, Kage M, et al. Hepatology 1996; 23:1334.

Ο ασθενής στη μακροχρόνια αντιμετώπιση της Χρόνιας Ηπατίτιδας Β (ΧΗΒ)

Ο. Γιουλεμέ

Επίκουρη Καθηγήτρια Γαστρεντερολογίας ΑΠΘ, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Η ΧΗΒ είναι μια νόσος που προυποθέτει μακροχρόνια παρακολούθηση και σε αρκετές περιπτώσεις μακροχρόνια αντιμετώπιση.

Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης προκύπτουν διάφορα προβλήματα που αφορούν τον ασθενή όπως ο έλεγχος της νόσου, οι συνυπάρχουσες παθήσεις, η πρόληψη και έγκαιρη αντιμετώπιση των παρενεργειών από την αντιική αγωγή, η συμμόρφωση του ασθενή και ο προληπτικός έλεγχος για ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ).

Ο έλεγχος της νόσου αποβλέπει στην αναστολή ή επιβράδυνση της εξέλιξης προς κίρρωση και την πρόληψη της ανάπτυξης ΗΚΚ. Δεδομένου ότι η ΧΗΒ έχει μια δυναμική πορεία, όλοι οι ασθενείς είναι δυνητικά υποψήφιοι για θεραπεία και πρέπει να παρακολουθούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Η έναρξη της θεραπείας καθορίζεται από τρείς παραμέτρους: τα επίπεδα της ALT και του HBV DNA, και την ιστολογική εικόνα του ήπατος. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του EASL 2009, θεραπεία συστήνεται στους HBeAg-θετικούς και HBeAg-αρνητικούς ασθενείς με HBV DNA >2.000IU/ml και/ή ALT >ΑΦΤ (ανώτερη φυσιολογική τιμή) και βιοψία ήπατος με τουλάχιστον μέτρια νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και/ή τουλάχιστον μέτρια ίνωση.

Κατά τη διάρκεια της αντιικής αγωγής, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται ανά χρονικά διαστήματα 3-6 μηνών. Εξαιρετικής σημασίας θεωρείται η παρακολούθηση των επιπέδων του HBV DNA για την εξακρίβωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και την έγκαιρη διάγνωση της ιικής αντοχής.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών αλλάζουν κατά τη διάρκεια της ζωής τους, γεγονός που επηρεάζει τις θεραπευτικές επιλογές. Από τους παράγοντες του τρόπου ζωής η παχυσαρκία, το κάπνισμα και το αλκοόλ φαίνεται να επηρεάζουν αρνητικά την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με ΧΗΒ. Επίσης, η ηλικία σχετίζεται με εξέλιξη της ίνωσης και αυξημένη επίπτωση ανάπτυξης κίρρωσης. Από τις χρόνιες παθήσεις ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται ανεξάρτητος επιβαρυντικός παράγοντας για κίρρωση, ενώ η υπέρταση φαίνεται να επιβραδύνει την εξέλιξη της ίνωσης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα.

Οι παρενέργειες από τη μακροχρόνια χορήγηση νουκλεοσι(τι)δικών αναλόγων είναι συνήθως ήπιες. Εξαίρεση αποτελούν η γαλακτική οξέωση, η οποία έχει αναφερθεί σε μεμονωμένους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και η νεφροτοξικότητα που σχετίζεται με τη χορήγηση της αδεφοβίρης και σπανιότερα της τενοφοβίρης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν νουκλεοτιδικά ανάλογα συστήνεται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας ανά 3 μήνες.

Η συμμόρφωση είναι σημαντική για τη μακροχρόνια αντιμετώπιση του ασθενή με ΧΗΒ. Η πτωχή συμμόρφωση μειώνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη αντοχής.

Ο προληπτικός έλεγχος για ΗΚΚ σύμφωνα με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες είναι απαραίτητος σε ασθενείς με ΧΗΒ υψηλού κινδύνου δηλαδή, σε ασθενείς με ενεργό νόσο, με κίρρωση ήπατος και με οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ. Ο έλεγχος περιλαμβάνει το συνδυασμό υπερηχογραφήματος και μέτρησης AFP κάθε 6-12 μήνες.

Βιβλιογραφία

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009; 50:227–242.
2. Poynard T, Mathurin P, Lai CLet al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. J Hepatol. 2003; 38:257-65.
3. Parrilli G, Mangusoa F, Orsini L et al. Essential hypertension and chronic viral hepatitis. Digestive and Liver Disease 2007; 39:466-472.
4. Huo T, Wu JC, Lee PC. Diabetes mellitus as a risk factor of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. J Clin Gastroenterol 2000; 30:250-254.
5. Bruix J ,Sherman M, Llovet J et al. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. J Hepatol 2001; 35:421–430.

Δορυφορικό Συμπόσιο
στα πλαίσια του 30ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας

Υποστηρίζοντας τους ασθενείς με Χρόνια Ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) σε όλη τη διαδρομή από την καταστολή του ιού έως την υποστροφή της εξέλιξης της νόσου

Η χρήση της Εντεκαβίρης για χρόνια ηπατίτιδα Β στην κλινική πράξη

Γ. Παπαθεοδωρίδης
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο»

Οι μελέτες σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πράξης μπορούν να προσθέσουν πολύτιμες πρόσθετες πληροφορίες στα δεδομένα κλινικών μελετών, και κυρίως πληροφορίες για ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις, συγχορήγηση φαρμάκων, σε ηλικιακά άκρα ή σε κίνδυνο για μη συμμόρφωση στη θεραπεία, οι οποίοι αποκλείονται συστηματικά στις κλινικές μελέτες.

Μέχρι σήμερα υπάρχουν 3 μελέτες εντεκαβίρης για χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) στην κλινική πράξη. Στην πρώτη μελέτη[1] από την Ιταλία (16 ιταλικά κέντρα), συμπεριλήφθηκαν 376 διαδοχικοί πρωτοθεραπευόμενοι με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (NUCs) ασθενείς με ΧΗΒ (HBeAg-θετικοί 16%). Ιολογική ανταπόκριση (HBV DNA <12IU/mL) παρατηρήθηκε σε 87% των ασθενών μετά από 12 μήνες και σε 96% των ασθενών μετά από 24 μήνες θεραπείας με εντεκαβίρη. Από τους HBeAg-θετικούς ασθενείς, ορομετατροπή του HBeAg πέτυχαν 20% των ασθενών μετά από 12 μήνες και 38% των ασθενών μετά από 24 μήνες θεραπείας. Απώλεια του HBsAg επιτεύχθηκε σε 6% των HBeAg-θετικών και 0,6% των HBeAg-αρνητικών ασθενών. Μόλις 1% των ασθενών παρουσίασαν ιολογική διαφυγή, χωρίς όμως ανάπτυξη αντοχής στην εντεκαβίρη. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο. Συνεπώς, η μονοθεραπεία με εντεκαβίρη ήταν αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ασθενείς στην καθημερινή κλινική πράξη έως 96 εβδομάδες, επιτυγχάνοντας υψηλά ποσοστά καταστολής του ιικού πολλαπλασιασμού και σημαντικές ορολογικές απαντήσεις. Το καλά τεκμηριωμένο προφίλ ανοχής της εντεκαβίρης ήταν συνεπές με ότι έχει αναφερθεί στο παρελθόν.

Στη δεύτερη μελέτη[2] από το Χόγκ-Κόνγκ συμπεριλήφθηκαν 223 πρωτοθεραπευόμενοι με NUCs ασθενείς με ΧΗΒ (HBeAg-θετικοί 41%), με και χωρίς κίρρωση. Ιολογική ανταπόκριση (HBV DNA <12IU/mL) επιτεύχθηκε σε 81% των ασθενών μετά από 1 έτος και 90-91% μετά από 2-3 έτη θεραπείας με εντεκαβίρη. Από τους HBeAg-θετικούς ασθενείς, ορομετατροπή του HBeAg πέτυχαν 22% των ασθενών μετά από 1 έτος και 36-37% των ασθενών μετά από 2-3 έτη θεραπείας. Συνεπώς, η εντεκαβίρη βρέθηκε να είναι ισχυρή αντιική θεραπεία με ελάχιστο ποσοστό αντοχής έως τα 3 έτη θεραπείας χωρίς να προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η τρίτη μελέτη[3] διεξήχθη από το Ευρωπαϊκό δίκτυο για Επαγρύπνηση έναντι της ιικής Αντοχής (VIRGIL). Ειδικότερα, στη μελέτη εισήχθησαν 161 ασθενείς από 7 κέντρα αναφοράς στην Ευρωπαϊκή Ένωση, οι οποίοι πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια εισαγωγής: α) θετικό HBsAg για >6 μήνες και β) μονοθεραπεία με εντεκαβίρη για >3 μήνες. Από τους 161 ασθενείς, 104 ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με NUCs (HBeAg-θετικοί 31%) και 57 είχαν λάβει NUCs στο παρελθόν (HBeAg-θετικοί 63%). Η εντεκαβίρη χορηγήθηκε σε ημερήσια δόση 0,5mg σε όλους τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και σε 26% των ασθενών που είχαν λάβει NUCs στο παρελθόν. Ιολογική ανταπόκριση (HBV DNA <80IU/mL) στους 12 μήνες θεραπείας με εντεκαβίρη παρατηρήθηκε σε 81% των πρωτοθεραπευομένων ασθενών και σε 55% των ασθενών που είχαν λάβει NUCs στο παρελθόν. Η ιολογική ανταπόκριση δεν διέφερε στους πρωτοθεραπευόμενους και στους ασθενείς που είχαν λάβει αδεφοβίρη στο παρελθόν (με ή χωρίς ανάπτυξη ιικής αντοχής) ή σε εκείνους που είχαν λάβει λαμιβουδίνη στο παρελθόν χωρίς ανάπτυξη ιικής αντοχής. Αντίθετα, η ιολογική ανταπόκριση ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ανάπτυξης αντοχής στη λαμιβουδίνη και αρκετά χαμηλότερη σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με λαμιβουδίνη και μεταλλαγές αντοχής στη λαμιβουδίνη κατά την έναρξη της θεραπείας με εντεκαβίρη.

Με βάση όλα τα παραπάνω δεδομένα, η εντεκαβίρη στους πρωτοθεραπευόμενους με NUCs ασθενείς με ΧΗΒ επιτυγχάνει και στην καθημερινή κλινική πράξη αποτελέσματα εξίσου καλά όπως και στις κλινικές μελέτες. Ειδικότερα, η μακροχρόνια θεραπεία με εντεκαβίρη:

α) επιτυγχάνει ισχυρή και διατηρούμενη καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού
β) έχει υψηλό γενετικό φραγμό με ελάχιστη μακροχρόνια αντοχή
γ) έχει ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας απαιτώντας ελάχιστη παρακολούθηση, και
δ) επιτυγχάνει υποστροφή της εξέλιξης της ηπατικής νόσου, επιτρέποντας στους ασθενείς να επιτύχουν τον κύριο στόχο θεραπείας για τη ΧΗΒ.

Βιβλιογραφία

1. Lampertico P, et al. AASLD 2009; OP 220
2. Seto WK, et al. APASL 2010; FP95
3. Reijnders JGP, et al. J Hepatol 2010; 52:493-500.

IG