

SAVREMENI PRISTUP U PRIMENI ANTIVIRUSNIH LEKOVA U LEČENJU HRONIČNE HEPATITIS B VIRUSNE INFEKCIJE

*Željko Mijailović, Predrag Čanović, Olgica Gajović, Radmilo Petrović
Klinika za infektivne bolesti, Klinički centar Kragujevac*

MODERN APPROACH IN THE APPLICATION OF ANTIVIRAL DRUGS IN THE TREATMENT OF CHRONICAL HEPATITIS B VIRAL INFECTION

*Zeljko Mijailovic, Predrag Canovic, Olgica Gajovic, Radmilo Petrovic
Clinic of Infectious Disease, Clinical Center Kragujevac*

SAŽETAK

Savremeni terapijski tretman hronične HBV infekcije uključuje primenu dva, za sada jedino odobrena, leka: interferon alfa i lamivudin. Primena interferona alfa dovodi do stabilne remisije bolesti, ali samo kod 30-40% bolesnika, i to odabrane grupe. Kod ostalih, koji ne odgovaraju na terapiju interferonom, mogao bi da se primeni neki od analoga nukleozida sa moćnim netoksičnim, antivirusnim dejstvom. Lamivudin je jedan od takvih. Međutim, pojava mutanti, rezistentnih na ovaj lek, kao i ponovna replikacija HBV posle prestanka terapije, umanjuju značaj primene ovog leka. Postoji mogućnost da se ovi problemi prevaziđu primenom kombinovane terapije lamivudin i interferon ili lamivudin i neki od novijih, znatno potentniji analog nukleozida (adefovir dipivoksil, famciklovir, elvucitabin) za koje je eksperimentalno pokazano da sprečavaju pojavu lamivudin-rezistente HBV varijante.

Ključne reči: hronični hepatitis B, terapija, analozi nukleozida

ABSTRACT

Although the goal of treatment is to eradicate HBV, this may not be achievable. Currently, the only two approved therapies are interferon-alpha and lamivudine, which have different mechanisms of action. Interferon-alpha leads to a stable remission of liver disease, but only in 30-40% of patients selected for the treatment with this drug on the basis of characteristics which have been shown to predict a favorable response. Others, who failed to respond to interferon-alpha, could be treated with some of the nucleoside analogues. However, development of drug-resistant mutants as well as the post-therapy re-emergence of HBV replication limit the value of this anti-viral drug. The problem might be overcome by the combination therapy with interferon and lamivudine or lamivudine and some of the newer, more potent nucleoside analogues (adefovir dipivoxil, famciclovir, elvucitabine) which were experimentally shown to delay or prevent the emergence of lamivudine-resistant HBV variants.

Key words: chronical hepatitis B, therapy, nucleoside analogues

UVOD

Hronični hepatitis B (CHB) je zapaljenje i nekroza tkiva jetre uzrokovana hepatitis B virusom, koja traje duže od 6 meseci [1]. To je jedan od najvažnijih i najtežih globalnih problema savremene medicine jer može dovesti do veoma teških komplikacija kao što su: ciroza jetre sa svim posledicama hepatocelularne insuficijencije i portne hipertenzije i hepatocelularni karcinom. Smatra se da, trenutno, oko 400 miliona ljudi širom sveta ima hroničnu hepatitis B virusnu (HBV) infekciju i da godišnje umire 1-2 miliona ljudi zbog posledica hronične HBV infekcije jetre. Osnovni ciljevi terapije hroničnog hepatitisa B (HHB) su: smanjenje aktivnosti (zapaljenja i nekroze) i zaustavljanje ili usporavanje progresije bolesti (fibroze), prestanak replikacije HBV (iščezavanje HBV DNK i serokonverzija HBeAg u anti-HBe u serumu), normalizacija nivoa transaminaza u serumu, prevencija udaljenih komplikacija, poboljšanje kvaliteta života i smanjenje mortaliteta bolesnika.

Suk-Fong Lok A smatra da princip lečenja hroničnog hepatitisa B zavisi od faze HBV infekcije (replikativna ili nereplikativna) i aktivnosti bolesti, merene na osnovu nivoa transaminaza u serumu i histopatološke aktivnosti bolesti jetre. Međutim nije jasno da li je, uopšte, moguće iskoreniti HBV zbog teškoće da se iz jetre eliminiše cccDNA (zatvorena cirkularna DNA) kao i zbog postojanja ekstrahepatičkih depoa HBV [2]. Pokazano je, naime, da se i posle serokonverzije HBeAg u anti-HBe, normalizacije transaminaza i histološkog poboljšanja stanja jetre, prisustvo HBV DNK koja nije mogla biti dokazana testom hibridizacije, može dokazati osjetljivošću PCR metodom. Korenman J. i sar. smatraju da bi celishodnije bilo da se termin nereplikativna faza zameni terminom nisko replikativna faza HBV infekcije. Iako postoji stav da je HBV DNK stvarno eliminisana kada bolesnik postane HBeAg negativan, ostaje pitanje da li u jetri ili ekstrahepatičkim depoima (mononukleari periferne krvi npr.) postoje skriveni HBV nukleotidi [3].

Danas su odobrena tri leka od strane Ministarstva za lekove i hranu (FDA) SAD, za lečenje CHB: interferon alfa-2, lamivudin i adefovir-dipivoksil [4]. U našoj zemlji još uvek nije odobren adefovir-dipivoksil. Timotzin-alfa 1 je odobren u malom broju zemalja za lečenje CHB.

IZBOR TERAPIJE

Odluka o izboru leka zavisi od faze HBV infekcije, efikasnosti leka, bezbednosti primene, učestalosti pojave rezistencije, načina primene i cene koštanja leka. Nema optimalno efikasne i podnošljive terapije za CHB. Interferon alfa-2 (IFN) ima antivirusni, antiproliferativni i imunomodulatorni efekat, koji može indukovati virusološku, biohemijsku i histološku remisiju CHB, ali je odgovor na terapiju retko postojan posle prestanka terapije, naročito u HBeAg negativnom CHB. Uz to, dugotrajna primena interferona je problematična zbog čestih neželjenih efekata i parenteralne primene leka. Odabiranje bolesnika za primenu IFN nije uvek lako. Božić M. ukazuje da bolesnike sa umerenom ili većom nekroinflamatornom aktivnošću bolesti jetre, bez fibroze, povišenim transaminazama bar 2-3 puta iznad normalnih vrednosti i sa prisustvom markera virusne replikacije treba lečiti [5]. Međutim, bolesnike sa virusnom replikacijom i normalnim nivoom transaminaza (bolesnici sa perinatalnom infekcijom u imunotolerantnoj fazi i bolesnici sa precore HBV mutantima-HBeAg-, HBV DNK+, povišen nivo transaminaza) zbog slabije efikasnosti lečenja interferonom, treba lečiti na drugi način. Lečenje interferonom se ne preporučuje ni kod bolesnika sa cirozom Child B i C, zato što je efikasnost terapije mala, a opasnost od komplikacija veća. Lečenje CHB smatra se efikasnim ukoliko dođe do normalizacije aktivnosti transaminaza, prestanka replikacije HBV i smanjenja nekroinflamatornog procesa u jetri. Do ovakvog nalaza dolazi u 30-40% lečenih. Stabilna remisija postiže se u 30% bolesnika [6]. To je nesumnjiv uspeh lečenja, ali je i dalje nedovoljan. Thomas HC i sar. ističu da postoje grupe bolesnika sa CHB gde je odgovor slabiji ili gde je kontraindikovana primena IFN [7,8]. Cilj rada je bio da se prikažu dosadašnje, kao i novije mogućnosti primene antivirusnih lekova u toku lečenja hroničnog hepatitisa B.

Antivirusna terapija CHB

Brojni analozi nukleozida (adenozin arabinosid, aciklovir, ganciklovir, didanozin, zidovudin) su ispitivani u lečenju CHB, ali se pokazalo da su neefikasni u dozama koje nisu toksične. Fialuridin (FIAU) na primer, se pokazao kao dobar inhibitor replikacije HBV, ali je od njegove toksičnosti umrlo 5 od 15 lečenih dobrovoljaca zbog akutnog popuštanja funkcije jetre i progresivne laktične acidoze. Toksičnost je,

najverovatnije, bila posledica dejstva fialuridina na mitohondrijalnu DNK [9,10]. Danas su u upotrebi dva analoga nukleozida druge generacije: lamivudin i famciklovir. Efikasnost adefovira i elvicitabina je još u fazi ispitivanja.

Lamivudin (-2,3-dideoxy-3 thiacytidine) je oralni analog nukleozida sa moćnim antivirusnim delovanjem. Lamivudin (LAM) inhibira sintezu HBV DNK i to inhibicijom virusne reverzne transkriptaze. Dobro se resorbuje i većinom se izluči neizmenjen urinom. Podnošljivost leka je voema dobra [2]. Lamivudin u dnevnoj dozi, većoj od 100 mg, dovodi do kompletne supresije virusne replikacije HBV, ali po prestanku davanja leka dolazi do obnavljanja virusne replikacije virusa u većine bolesnika. Nekoliko kliničkih ispitivanja su pokazala da jednogodišnja monoterapija lamivudinom indukuje HBeAg/anti-HBe serokonverziju u 16-18% bolesnika [11]. Međutim, u veoma malog broja bolesnika iščezava HBsAg, ali većina ima detektabilnu HBV DNK PCR metodom. Lamivudin se pokazao efikasnim i u bolesnika sa HBeAg negativnim CHB i u bolesnika sa slabim odgovorom na interferonsku terapiju [11, 12, 13, 14, 15, 16]. Rosenberg i sar. pokazuju da lamivudin inhibira replikaciju virusa i značajno poboljšava funkciju jetre u bolesnika sa dekompenzovanom HBV cirozom [12]. Izbor bolesnika za lečenje antivirusnom terapijom:

- o- prisustvo replikacije HBV (HBeAg+, HBV DNK u anti-HBe+)
- o- povišena aktivnost transaminaza (>2x)
- o- histološki aktivna bolest
- o- bez kontraindikacija za primenu leka.

Primenjuje se i u prevenciji HBV reinfekcije i lečenju rekurentnog hepatitisa B posle transplantacije jetre. Lamivudin, primenjen u dozi od 100 mg dnevno mesec dana pre i 6 meseci posle transplantacije jetre, smanjio je pozitivnost HBsAg od 100% na 16%, HBeAg od 49% na 6% i HBV DNK (metoda hibridizacije) od 29% na 0%. Virusni markeri ostaju negativni kod većine bolesnika godinu dana posle transplantacije. Primenjen u kombinaciji sa hepatitis B imunoglobulinom prevenira ili odlaže rekurentnu HBV infekciju posle transplantacije jetre [17].

Praćenje uspešnosti terapije

Kriterijumi za praćenje uspeha terapije:

- Biohemijski:
 - Normalizacija ALT
- Virusološki:
 - Nedetektibilna HBV DNK (PCR) ili pad nivoa (<500 k/ml)
 - Iščezavanje HBeAg sa ili bez serokonverzije u anti-HBe

- Histološki:

- Smanjenje nekroinflatarnog skora HAI za 2 ili više bodova

- Bez pogoršanja fibroze.

Lamivudin i interferon alfa-2 imaju različite mehanizme delovanja. Prema tome, kombinacija ova dva leka može imati sinergističan efekat. Međutim, novije studije pokazuju da kombinovana terapija sa lamivudinom i pegilovanim interferonom alfa-2 (Pegasys) nije nadmoćnija od monoterapije jednim ili drugim lekom [18, 19].

Najveći problem u toku lečenja lamivudinom je pojava rezistentnih mutanti na lek. Najčešće su dve mutacije: supstitucija metionina sa valinom ili izoleucinom u kodonu 552 (YMDD sekvenca-motiv) i supstitucija leucina sa metioninom u kodonu 528 gena DNK polimeraze [20]. Genoipska rezistencija je zapažena u 15-25% bolesnika koji su primali lamivudin godinu dana a kod 49% bolesnika koji su primali ovu terapiju 3 godine [2, 20, 21]. Imunosupresivna terapija kod bolesnika sa transplantiranom jetrom olakšava pojavu mutacije i rezistenciju virusa na lek. Za odrasle se preporučuje doza od 100 mg lamivudina dnevno, najkraće godinu dana, a terapija može trajati i 3 godine ukoliko se ne pojavi rezistencija na lek ili neželjeni efekti koji bi ograničili dalju upotrebu leka. Doza od 3 mg/kg kod dece je ekvivalentna dozi od 100 mg dnevno kod odraslih. Klinička ispitivanja primene lamivudina, u lečenju CHB kod dece (2-18 godina), su još uvek u toku.

Nekoliko neželjenih dejstava lamivudina su opisana: laktična acidoza, hepatomegalija sa steatozom, egzacerbacija hepatitisa B posle terapije, pankreatitis i pojava virusnih mutanti. Kod dece (2-12 godina) i adolescenata (13-17 godina) sa hroničnim hepatitisom B i jednomesečnom primenom lamivudina u vidu solucije ili tableta najčešći neželjeni efekti su bili umor, kašalj, proliv, groznica, glavobolja i respiratorne virusne infekcije [22].

Famciklovir je aciklični derivat guanina koji se metaboliše intracelularno do aktivnog oblika leka-penciklovira. Famciklovir i njegov aktivni metabolit penciklovir suprimiraju replikaciju HBV DNK delujući na reverznu transkriptazu. Famciklovir i lamivudin deluju na različite regije HBV polimeraze, pa je moguće koristiti ova dva leka u kombinaciji u cilju postizanja jače supresije replikacije HBV i sprečavanja nastanka mutanti, rezistentnih na lek. Primenjuje se oralno i dobro se resorbuje. Dobro se toleriše i ne daje teže neželjene efekte. U dozi od tri puta 250 ili 500 mg peroralno 10 dana redukuje više od 90% HBV DNK, ali ne utiče na HBeAg, HBsAg i transaminaze u serumu. Famciklovir se koristi i u prevenciji HBV infekcije

posle transplantacije jetre i dobro se toleriše čak i 3 godine [12].

Adefovir je fosforilisani aciklični purinski nukleozidni analog. Kao monoterapija, pripada prvoj liniji terapijskih mogućnosti kod bolesnika sa CHB. Daje se u dozi od 10 mg/24 h, tokom godinu dana. Stabilan virusološki odgovor ima oko 15% bolesnika. Doze više od 30 mg/24 h su nefrotoksične.

Elvicitabin je analog citozina sa potentnom in vitro aktivnošću protiv HBV. Prva randomizirana, duplo slepa, placebo-kontrolisana, multicentrična studija, pokazala je da se lek dobro toleriše i da elvicitabin ima snažnu anti-HBV aktivnost. Nakon 12-tonedeljne terapije serumski nivoi HBV DNK su, u proseku, pokazali pad za 3.15 log₁₀ u odnosu na bazalne vrednosti.

ZAKLJUČAK

Na kraju se može zaključiti da je danas jedino proverena korisna terapija CHB terapija interferonom alfa i analogima nukleozida druge generacije, lamivudinom i famciklovikom. Interferon alfa kod jedne trećine bolesnika daje dugotrajnu remisiju. Na to ukazuje dugotrajno održavanje replikacije virusa pod kontrolom i eliminacija HBsAg utvrđena prolongiranim praćenjem (najmanje 50%, a čak do 70% za 5-7 godina). Kod više od polovine bolesnika sa neefikasnim lečenjem interferonom, pokazali su se uspešnim lamivudin i famciklovir. Po svemu sudeći, monoterapija, nije dobar izbor u lečenju CHB. Kombinovana terapija (analog nukleozida + imunomodulator ili dva analoga nukleozida) smanjuje verovatnoću za nastanak mutantnih formi i značajno povećava efikasnost lečenja.

LITERATURA

1. Sherlock Sh. Treatment of chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 10: 243-248.
2. Suk-Fong Lok A. Hepatitis B infection: Pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; 32: 89-97.
3. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AAAM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 629-34.
4. Keeffe EB, Dieterich DT, Han S-HB, Jakobson IM. A treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. *Cl Gastroenterol and hepatolm* 2004; 2: 87-106.
5. Božić M. Hepatitis B. In: Nikolić P, Božić M, Delić D, eds. *Virusni hepatitisi*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1998; 1: 135-140.

6. Božić M. Terapija hronične hepatitis B virusne (HBV) infekcije. *Acta Infectologica Yugoslavica* 2001; 6: 161-171.
7. Daves GL. Antiviral agents for hepatitis B. *Hepatology* 1991; 14: 953-54.
8. Thomas HC, Lok ASF, Carreno V, Farell G. Comparative study of three doses of interferon-2alfa in chronic hepatitis B. *J Viral hepat* 1994; 1: 139-48.
9. O'Brien Ch, Moonka D. Antiviral chemotherapy for viral hepatitis. In: Specter S (ed). *Viral hepatitis-Diagnosis, therapy and prevention* Hzman Press, Totowa, New Jersey 1999; 2: 251-316.
10. Tennant B, Baldwin BH, Graham La, Ascenzi MA. Antiviral activity and toxicity of fialuridin in the woodchuck model of hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1998; 28: 179-91.
11. Božić M. Lečenje hroničnih virusnih hepatitisa B i C u dece. III Hepatološki simpozijum SLD i Medicinski fakultet u Beogradu i Satelitski simpozijum Hoffman-La Roche Ltd. Terapija hroničnih virusnih hepatitisa 1999; 5-10.
12. Rosenberg PM, Dienstag JL. Hepatitis B. Therapy with nucleoside analogues for hepatitis B virus infection. *Clinics in liver disease. WB Saunders Comp* 1999; Vol. 3 (2): 322-341.
13. Schiff E, Karayalcin S, Grimm I, Perrillo R, Dienstag J, Husa P, et al. And International lamivudine Investigating Group. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha 2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. *Hepatology* 1998; 28: 388.
14. Schiff E, Cianciara J, Kowdlwy K, Norkans G, Perrillo R, Tong M, et al. And the International Lamivudine Investigator Group. Durability of HBeAg seroconversion after lamivudine monotherapy in controlled phase II and III trials. *Hepatology* 1998; 28: 163.
15. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B. *EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, September 2002, Geneva.*
16. Liaw YF. Therapy of chronic hepatitis B: current challenges and opportunities. *J Viral Hep* 2002; 9: 393-399.
17. Brumage LK, Wright TL. Treatment for recurrent viral hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol* 1997; 26: 440-45.
18. Macellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyanis S. Peginterferon Alpha 2a Alone, Lamivudine Alone, and the Two Combination in Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17.
19. Cocksley WG. Treatment with interferons (including Pegylated interferons) in Patients with Hepatitis B. *Seminars in Liver Disease* 2004; 24: 45-53.
20. Ying C, De Clercq E, Nicholson W, Furman P, Neyts J. Inhibition of the replication of the DNA polymerase M550V mutation variant of human hepatitis B virus by adefovir, tenofovir, L-FMAU, DAPD, penciklovir and lobucavir. *J Viral Hepat* 2000; 7: 161-65.
21. Honkoop P, Niesters HGM, De Man RAM, Osterhaus ADME, Schalm SW. Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1997; 26: 1393-95.
22. Glaxo Wellcome I. FDA Approves Epivir-HBV (lamivudine), the first oral treatment for chronic hepatitis B. *Company Press Release, Decembar 9, 1998.*