

## SAVREMENA TERAPIJA HBeAg NEGATIVNOG HRONICNOG HEPATITISA B

Željko Mijailović, Olgica Gajović, Ljiljana Nešić, Predrag Čanović  
Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac  
Klinika za infektivne bolesti

## MANAGEMENT OF TREATMENT OF HBeAg-NEGATIVE CHRONIC HEPATITIS B

Zeljko Mijailovic, Olgica Gajovic, Ljiljana Nesic, Predrag Canovic  
Clinical Center Kragujevac  
Clinic of Infectious Disease

### SAŽETAK

U poslednjoj deceniji registrovan je porast prevalencije HBeAg-negativnog hroničnog hepatitisa B u čitavom svetu. Ova forma ima lošiju prognozu od HBeAg-pozitivnog hroničnog hepatitisa B, retku spontanu remisiju, aktivniju bolest, bržu progresiju i visok rizik od razvoja ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma. Uz to HBeAg-negativni hronični hepatitis B se teže leči od HBeAg-pozitivnog hroničnog hepatitisa B ima češći relaps po prestanku terapije. Danas su u većini zemalja odobrena tri leka za lečenje ove forme hroničnog hepatitisa B: interferon-alfa 2a, lamivudin i adefovir dipivoksil.

**Cljučne reči:** HBeAg negativni hronični hepatitis B, terapija

### ABSTRACT

High prevalence of HBeAg negative chronic hepatitis B was registered through the world. This form of viral hepatitis has a worse prognosis than HBeAg positive chronic hepatitis B with the rarest remission, rapid progression as well as high risk of developing cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. Furthermore, HBeAg negative chronic hepatitis B is the disease with more difficult management than HBeAg positive chronic hepatitis B with more frequent relapse after the treatment. Today, in most countries throughout the world, alpha interferon, lamivudine and adefovir dipivoxil are used as medications for the treatment of this form of hepatitis B.

**Key words:** HBeAg negative chronic hepatitis B, management

### UVOD

Na osnovu prisustva HBeAg i antiHBe antitela u serumu hronični hepatitis B (CHB) se deli u dve grupe: HBeAg-pozitivni i HBeAg-negativni hronični hepatitis B. HBeAg negativni CHB karakteriše progresivnija bolest jetre, visok nivo HBV DNK u serumu i odsustvo HBeAg. U serumu ovih bolesnika je nađena virusna varijanta za koju je karakteristična tačkasta mutacija u pre-C regionu genoma hepatitisa B virusa (HBV). Zamenom guanina adeninom (1896, nukleotid) u kodonu 28, koji određuje aminokiselinu triptofan, stvoren je stop kodon (TAG), čime je blokirana sinteza prekursora HBeAg (pre-core/core protein). To je razlog što virusna varijanta sa ovom mutacijom ne stvara HBeAg (1). Hepatociti inficirani HBeAg negativnom varijantom ne eliminišu se imunskim procesima (HBeAg je važna ciljna determinanta u imunoeleminaciji) pa mutantni genotipovi zasedaju susedne neinficirane hepatocite. Na taj način je obezbeđeno održavanje infekcije (2).

Dijagnoza HBeAg negativnog hroničnog B hepatitisa (CHB) zasniva se na:

- HBsAg pozitivnosti sa negativnim HBeAg više od 6 meseci, najbolje do godinu dana,
- povišenom nivou serumskih aminotferaza (ALT) koji može biti konstantan ili fluktuirajući,
- replikaciji HBV DNK (detekcija HBV DNK u serumu i/ili HBeAg u tkivu jetre). Ukoliko se koristi kvantitativni PCR, nivo HBV DNK u serumu treba da bude > 105 k/ml (3).

U poslednjoj deceniji registrovan je porast prevalencije HBeAg-negativnog CHB u čitavom svetu. HBeAg-negativni CHB ima lošiju prognozu od HBeAg-pozitivnog, retku spontanu remisiju (samo 5-15% bolesnika), aktivniju bolest, bržu progresiju i visok rizik od razvoja ciroze i hepatocelularnog karcinoma (HCC) (4). Uz to, HBeAg-negativni CHB se teže leči od HBeAg-pozitivnog CHB i ima znatno češći relaps posle prestanka terapije. Terapija ima za cilj eliminaciju ili značajnu stabilnu supresiju replikacije HBV i sprečavanje progresije bolesti u cirozu jetre sa mogućim razvojem insuficijencije jetre ili HCC. Danas su u većini zemalja odobrena tri leka za lečenje ove forme CHB: interferon alfa-2, lamivudin i adefovir dipivoksil.

ivoksil (27). Idealne terapije, koja bi dovela do eradikacije HBV, još uvek nema.

## CILJ RADA

Cilj rada je bio da se pokažu terapijske mogućnosti u lečenju HBeAg-negativnog CHB, kao i da se uporedi efikasnost pojedinih terapijskih modela.

## IZBOR TERAPIJE

### *Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) (standardni i pegilovani)*

Za bolesnike sa umerenim ili teškim HBeAg-negativnim CHB bez ciroze preporučuje se odmah lečenje, ako je HBV DNK  $>10^5$  kopija/ml i aminotransferaze stalno ili povremeno povišene, sa interferonom-alfa u dozi 5-6 miliona internacionalnih jedinica (MU) 3x nedeljno, subkutano, 12-24 meseca, kao početnom terapijom (5, 6). Kod HBeAg-negativnog CHB stabilna remisija se definiše normalizacijom nivoa ALT u serumu i nedetektibilnom HBV DNK u serumu. U 4 randomizirane, kontrolisane studije, stabilna remisija je postignuta u 10-47% lečenih bolesnika (prosečno 24%) a ni kod jednog u kontrolnoj grupi nelečenih bolesnika. Najznačajniji pokazatelj odgovora na terapiju bio je trajanje terapije. Niederau C i sar. su pokazali da je lečenje u trajanju 12 meseci dalo duplo bolje rezultate nego lečenje u kraćem vremenskom periodu (7). Doza IFN- $\alpha$  je manje značajna od dužine trajanja lečenja. EASL preporučuje lečenje HBeAg-negativnog CHB interferonom 12-24 meseci u dozi od 5 do 6 MU 3x nedeljno (5). Osim niskog nivoa HBV DNK pre terapije, drugi faktori kao prediktori uspeha terapije nisu zabeleženi. Dugotrajnim praćenjem (prosečno 6 godina) se pokazalo da 27% bolesnika ima dugotrajni biohemijski odgovor (normalan nivo ALT), da je preživljavanje duže, a da su komplikacije ređe nego u nonrespondera i nelečenih bolesnika (8). U toku dugotrajnog praćenja (4,5-7 godina) HBsAg je iščezao u 42-67% bolesnika sa postignutim stabilnim odgovorom na terapiju (9, 10). Primena IFN-a kod HBeAg-negativnog CHB ostaje i dalje značajna jer se postiže stabilan, dugotrajn odgovor posle 12-mesečne terapije u 15-20% bolesnika (11). Lin S. i sar. ukazuju da ako se terapija primeni duže od 24 meseca ovaj odgovor se postiže u oko 30% bolesnika (8). Ponovno lečenje bolesnika koji nisu odgovorili na terapiju (nonresponderi) ili bolesnika sa relapsom daje mali procenat stabilnog virusološkog odgovora. Lampertico P. i sar. su pokazali da je kombinovana terapija intrferon + lamivudin dovela do bržeg pada količine virusa u poređenju sa monoterapijom IFN- $\alpha$ , ali konačni rezul-

tati posle 6 meseci praćenja od prestanka terapije nisu bili značajno bolji (12).

Studije sa primenom pegilovanih interferona-a u lečenju HBeAg-negativnog CHB su završene i rezultati ukazuju na bolju efikasnost pegilovanih od standardnog interferona (13-18). Nekoliko velikih studija poredilo je lečenje HBeAg-negativnog CHB pegilovanim IFN- $\alpha$ , samim ili u kombinaciji sa lamivudinom sa lečenjem samo lamivudinom. Rezultati studije, kojom je obuhvaćeno 537 bolesnika, su pokazali da je brži pad nivoa HBV DNK u serumu postignut sa kombinovanom nego monoterapijom pegilovanim interferonom. Posle 6 meseci praćenja od prestanka terapije, normalan nivo ALT je bio sličan u obe grupe bolesnika (60% i 59%), a sličan je bio i pad nivoa HBV DNK ( $<20000$  k/ml) (44% i 43%) (11). Bolesnici koji su samo primali lamivudin imali su znatno slabije rezultate: samo 44% je imalo normalan nivo ALT i samo 29% je imalo pad HBV DNK  $<20000$  k/ml. Iako je potrebno dugotrajno praćenje (5 godina), rezultati su pokazali da je 12-mesečna terapija pegilovanim interferonom bolja od terapije lamivudinom i da kombinovana terapija (pegilovani IFN- $\alpha$ +lamivudin) ne daje bolje rezultate nego monoterapija pegilovanim IFN- $\alpha$  (11). Druge velike, miltrcentrične, randomizirane studije (15-17) obuhvatile su bolesnike koji su primali pegilovani IFN- $\alpha$  2a, 180  $\mu$ g jednom nedeljno + placebo (177 bolesnika), pegilovani IFN- $\alpha$  2a 180  $\mu$ g, jednom nedeljno+lamivudin 100 mg dnevno (179 bolesnika) i sam lamivudin 100 mg dnevno (181 bolesnik) 48 nedelja. Bolesnici su praćeni još 24 nedelje posle prestanka terapije. Rezultati su pokazali da je procenat bolesnika sa normalnim ALT ili HBV DNK  $<20000$  k/ml lečenih samo pegilovanim IFN- $\alpha$  2a (59% i 43%) ili kombinovanom terapijom pegilovanim IFN- $\alpha$  2a + lamivudin (60% i 44%) signifikantno veći u odnosu na procenat bolesnika lečenih samo lamivudinom (44% i 22%) (19). Lavanchy D. i sar. su pokazali da je primena pegilovanog IFN- $\alpha$  u HBeAg-negativnom CHB 12 meseci dala bolje rezultate nego primena standardnog IFN- $\alpha$  i lamivudina (6). Cooksley WGE i sar. ukazuju da kombinovana terapija (pegilovani IFN- $\alpha$  + lamivudin) ne daje bolje rezultate od monoterapije pegilovanim IFN- $\alpha$  (18).

### *Analizi nukleozida*

*Lamivudin* je analog nukleozida sa snažnim inhibitornim dejstvom na aktivnost reverzne transkriptaze HBV i kod HBeAg-pozitivnog i HBeAg-negativnog CHB. Primenjuje su u dnevnoj dozi od 100 mg, peroralno. On može da suprimira replikaciju HBV, ali ne i da eradiciira HBV infekciju. Brunetto MR i sar. u svome radu dolaze do zaključka da se dugotrajna remisija teško postiže, da su relapsi česti i da većina

bolesnika zahteva dugotrajno lečenje (20). Dugotrajno lečenje je praćeno pojavom HBV mutanti (mutacije u genu za polimerazu HBV) koje su rezistentne na lamivudin. Hadziyannis SJ. pokazuje da prolongiranu terapiju lamivudinom zahteva većina bolesnika, naroćito oni sa HBeAg-negativnim CHB (21). Preporuke su da se sa terapijom prestane kod HBeAg-negativnog CHB 6 meseci posle išćezavanja HBV DNK iz seruma (22). Kontinuirana primena lamivudina praćena je, obićno posle 6 meseci, vremenski zavisnom (15% godišnje) pojavom mutanti HBV rezistentnih na lamivudin i egzacerbacijom bolesti. Rasplamsavanje bolesti klinićki je najznaćajnije za bolesnike sa odmaklom cirozom jetre i malom, preostalom, rezervom jetre. Kod pojave mutantnih formi HBV treba nastaviti terapiju lamivudinom, koja će prvenstveno suprimirati replikaciju prvobitnog soja HBV, a time prevenirati pogoršanje bolesti. Lamivudin je lek izbora kod bolesnika sa kontraindikacijama, bezuspešnim lećenjem (nonresponderi) ili pojavom relapsa na interferonsku terapiju (relapsresponderi). Božić M u svom radu istiće da je optimalno trajanje terapije lamivudinom nepoznato (23).

*Adefovir-dipivoksil* je snažan inhibitor HBV reverzne transkriptaze. Deluje na prvobitni, divlji tip HBV i na mutantnu formu HBV, rezistentnu na lamivudin. Primenjuje se u dozi od 10 mg dnevno, peroralno, 48 nedelja. U većim dozama (30 mg i više/dnevno), potencijalno je nefrotoksićan, a ne daje signifikantno bolje rezultate od standardne doze (24). U grupi od 185 bolesnika sa HBeAg-negativnim CHB (123 su lećena sa 10 mg adefovir-dipivoksila dnevno, peroralno u toku 48 nedelja, a 62 su primala placebo), Marcellin je uoređivao dobijene rezultate lećene sa rezultatima nelećene grupe i pokazao znaćajno histološko poboljšanje u grupi lećenih bolesnika. To je podrazumevalo smanjenje za 2 ili više bodova Knodell nekroinflamatornog skora, bez pogoršanja fibroze u 64% lećenih i 33% nelećenih bolesnika. Virusološko poboljšanje (nedetektibilnost HBV DNK) je imalo 51% lećenih (naspram 0% nelećenih) a biohemijsko poboljšanje (normalizacija ALT) je imalo 72% lećenih i 29% nelećenih. Neželjeni efekti su bili slićni u obe grupe (25). Adefovir-dipivoksil se pokazao kao efikasan i siguran lek i predstavlja lek izbora u lećenu CHB sa rezistencijom na lamivudin i bolesnika sa transplantacijom jetre i HBV infekcijom. Dugotrajna monoterapija sa adefovir-dipivoksilom je efikasna u više od dve trećine HBeAg-negativnih bolesnika sa CHB, lećenih prvi put u trajanju od 3-4 godine. Pojava rezistencije virusa na ovaj lek je retka (21). Rezistentni mutanti virusa se sporije (posle 96 nedelja terapije) i reće javljaju nego kod terapije lamivudinom (24).

Adefovir-dipivoksil je još uvek skup lek i rezervisan je za lećenje HBeAg-negativnog CHB samo u slućaju kada se ne postigne željeni efekat primenom interferona ili lamivudina. Posle transplantacije organa kod bolesnika sa HBV infekcijom je lek izbora.

*Noviji analozi nukleozida* su entecavir, emtricitabin, clevudin, telbivudin i valtorcitabin. Da li će dugotrajna primena ovih lekova indukovati postojan terapijski odgovor, posebno u HBeAg-negativnom hronićnom hepatitisu B za sada je nepoznato. Dugotrajna efikasnost i bezbednost ovih novih, neodobrenih lekova i njihova uloga u lećenju bolesnika sa CHB treba da se proceni. Keefe EB. smatra da kombinovana terapija moće biti potrebna kod nekih, ali ne i kod svih bolesnika (26)

## ZAKLJUĆAK

Optimalna terapija HBeAg-negativnog CHB, u pogledu efikasnosti, bezbednosti i podnošljivosti, do danas nije pronaćena. Iako EASL preporućuje standardni interferon-alfa kao lek izbora, ovu preporuku treba proceniti u svetlu skorašnjih studija sa pegilovanim interferonom-alfa. Neki autori preporućuju da lek izbora za obe forme CHB bude pegilovani interferon-a, a da kao rezerva sluće antivirusni lekovi (analozi nukleotida) u monoterapiji ili u kombinaciji sa pegilovanim IFN- $\alpha$ . Kod bolesnika sa kontraindikacijama za primenu interferona-a ili bezuspešno lećenih, ili sa relapsom posle prestanka IFN- $\alpha$  terapije, lek izbora je lamivudin i/ili adefovir-dipivoksil. Kombinacijom lekova sa komplementarnim antivirusnim dejstvom (kao što su adefovir ili tenofovir u kombinaciji sa telbivudinom ili entecavirom ili lamivudinom ili emtricitabinom) i njihovom dugotrajnom primenom moćda će biti moguće sprećiti razvoj HBV rezistencije i indukovati stabilan virusološki odgovor.

## SPISAK SKRAĆENICA

HBV DNK hepatitis B virusna dezoksiribonukleinska kiselina  
HBeAg hepatitis B e antigen  
HBsAg hepatitis B s antigen  
HBV hepatitis B virus  
MU mega (milijon) internacionalnih jedinica  
CHB hronićni hepatitis B  
IFN interferon  
ALT alanin aminotransferaza  
HCC hepatocelularni karcinom

## LITERATURA

1. Bonino F, Brunetto MR, Rzzeto M, Will H. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen. *Gastroenterology*,1993; 100: 1138-141.
2. Đokić M. Karakteristike imunske reakcije u slučaju infekcije hepatitis B virusom. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57: 569-76.
3. Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hepat Rev* 1995; 1: 7-36.
4. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 617-24.
5. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement. *J Hepatol* 2003; 334: 1422-27.
6. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
7. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L. et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon-alfa. *Gastroenterol* 1997; 113: 1660-67.
8. Lin S, Sheen IS, Chieh RN, Chu CM, Liaw YE. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 971-75.
9. Krogsgaard K. The long-term effect treatment with interferon-alfa 2a in chronic hepatitis B. The Long-Term Follow Up Investigator Group. The European Study Group on Viral Hepatitis (EUROHEP). Executive Team on Anti-Viral Treatment. *J Viral Hepat* 1998; 5: 389-97.
10. Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, Wu CH, Lai CL. Long-term follow-up of interferon-alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: the effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology* 2001; 43: 139-45.
11. Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HGM, Darwish Murad S, de Man RA et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 39: 804-10.
12. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, Romeo R, Donato MF, Sablon E, et al. Extended interferon therapy increases hepatitis suppression and reduces liver-related morbidity of hepatitis Be antigen negative chronic active hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37: 756-63.
13. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alfa treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121: 101-109.
14. Schalm SW, Heatcote J, Cianciara J. Lamivudine and alfa interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46: 562-68.
15. Marcellin, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis SJ, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys®) monotherapy is more effective than lamivudine monotherapy in treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B: 72 week results from a phase III, partially double-blind study of Pegasys® alone vs. Pegasys® plus lamivudine vs.Lamivudine. *J Hepatol* 2004; 40: S34.
16. Colombatto P, Bizzarri R, Civitano L, Bonino OF, Germanidis G, Farci F, et al. A new bio-mathematical model to describe the dynamics of HBV-DNA and infected hepatocytes in HBeAg negative/anti Hbe positive chronic hepatitis B patients treated with peginterferon alfa 2a (40KD) (Pegasys®), lamivudine, or Pegasys® plus Lamivudine combination. *J Hepatol* 2004; 40: S125.
17. Schalm SW, Janssen Harry LA. Treatment of HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B with Conventional or Pegylated Interferon. In: Marcellin P. (ed), *Management of Patients with Viral Hepatitis*, Paris: APMAHV 2004; 245-57.
18. Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee S-D, Mahachai V, Chao Y-C, Tanwandee T, et al. Peginterferon a-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298-305.
19. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis SJ, Jin R, et al. Peginteron alfa-2a alone, Lamivudine, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17.
20. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Coco B, Ciccorossi P, Bonino F. Treatment of HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B with Conventional or Pegylated Interferon. In: Marcellin P. (Ed), *Management of Patients with Viral Hepatitis*. Paris: APMAHV 2004; 289-300.
21. Hadziyannis SJ. Treatment of HBeAg-Negative Chronic Hepatitis with Nucleoside/Nucleotide Analogs. In: Marcellin P. (Ed), *Management of Patients with Viral Hepatitis*. Paris: APMAHV 2004; 269-87.

22. Rizzetto M, Marzano A, Lagget M. Teatment of hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B with lamivudine. *J Hepatol* 2003; 39: 847-51.
23. Božić M, Bojović K, Malinić J, Milošević I. Klinička iskustva sa lamivudinom (Zeffix®) u lečenju hronične i akutne HBV infekcije kod dece i odraslih. Mini simpozijum: Zeffix u terapiji hroničnog hepatitisa B-tri godine našeg iskustva, apstrakt, oktobar 2004, Beograd.
24. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-807.
25. Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-16.
26. Keefe EB, Dieterich DT, Han S-H B, Jacobson IM, artin P, Schiff ER, et al. A treatment algorith for the menagement of chronic hepatitis B virus infection in the Unitd States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 87-106.
27. Mijailović Ž, Čanović P, Gajović O, Petrović R. Savremeni pristup u primeni antivirusnih lekova u lečenju hronične hepatitis B virusne infekcije. *Medicinski časopis* 2005; 1: 71-74.