

■ Chronische hepatitis B anno 2010



Dr Filip Janssens,
gastro-enteroloog Jessa

Abstract

Een chronische hepatitis B infectie kan zich manifesteren als een inactieve ziekte of een progressieve hepatitis die kan leiden tot een levercirrose al dan niet verward met een hepatocellulair carcinoom. Door de recente intrede van nieuwe moleculen is het nu mogelijk om deze nefaste evolutie tegen te gaan en adequaat in te grijpen. Voor de analogen, lamivudine (Zeffix[®]) en adefovir (Hepsera[®]), beide gekenmerkt door een zwak resistentieprofiel, werden er immers alternatieven voorgesteld als entecavir (Baraclude[®]) en telbivudine (Sebivo[®]), beide nucleosiden en tenofovir (Viread[®]), een nucleotide. Deze nieuwe virusremmers hebben een hoge doeltreffendheid met een beschreven virologische respons van meer dan 70% bij HBeAg positieve patiënten en meer dan 90% bij HBeAg negatieve patiënten na 1 jaar. Entecavir heeft daarenboven een zeer laag resistentieprofiel en voor tenofovir is er tot op heden nog geen enkele resistentie beschreven. Nadeel van deze laatste is evenwel zijn nefrotoxiciteit.

Zowel entecavir als tenofovir zullen vanaf 2010 in België terugbetaald worden in de eerstelijnsbehandeling van een actieve chronische hepatitis B infectie zodat ook onze patiënten eindelijk toegang zullen krijgen tot de meest potente antivirale behandeling die op heden voorhanden is.

Inleiding

Het hepatitis B virus (HBV) is een zeer besmettelijk, dubbelstrengig DNA virus dat tot de familie van de Hepadnavirussen behoort. Wereldwijd leven meer dan 350 miljoen mensen met een chronische HBV infectie. Besmetting treedt op via bloed-bloed en seksueel contact alsook via foetomaternele transmissie. Risicogroepen zijn (ex-)druggebruikers, hetero-en homoseksueel actieven met meerdere partners, dialysepatiënten alsook familie en verzorgers van besmette patiënten. Wanneer iemand op volwassen leeftijd besmet wordt, verloopt de ziekte vaak asymptomatisch. Mogelijke symptomen zijn evenwel een aanhoudende intense vermoeidheid, geelzucht, een verkleurde stoelgang en een diepe gele kleur van de urine. Bij minder dan 5% zal een acute HBV infectie op volwassen leeftijd resulteren in een chronische infectie, dit in tegenstelling tot personen die besmet worden op jonge leeftijd waar de kans op chronisch dragerschap veel groter is. De vijfjaars cumulatieve incidentie tot het ontwikkelen van een cirrose bedraagt 20% bij chronische dragers en eens er een cirrose aanwezig is, bedraagt de jaarlijkse incidentie van een HBV gerelateerd hepatocellulair carcinoom (HCC) 2 tot 5%. Een adequate antivirale behandeling is dus primordiaal teneinde deze nefaste evolutie een halt toe te roepen.

Natuurlijk beloop van een chronische HBV infectie

Een chronische HBV infectie wordt gekenmerkt door een seropositiviteit voor het HBsAg gedurende een periode van meer dan zes maanden. Vijf fasen kunnen onderscheiden worden in het beloop van een chronische HBV infectie. De eerste, immuuntolerante fase, wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van het HBeAg, een verhoogde viremie (HBV DNA $> 2.0 \times 10^4$ IU/ml) en een normaal ALT. Deze fase kan tot dertig jaren duren. Eens er evenwel een activiteit van afweer tegen het virus optreedt met dalen van de viremie en stijgen van het ALT bevinden we ons in de tweede, immuunreactieve, fase. Verlies van het HBeAg kan het gevolg zijn. De derde, inactieve fase, wordt gekenmerkt door het verlies van dit HBeAg met verschijnen van anti-HBe-antistoffen, een lage viremie (HBV DNA $< 2.0 \times 10^3$ IU/ml) en een normaal ALT. Deze patiënten zijn inactieve dragers van het HBV. Doordat er evenwel HBV varianten geselecteerd kunnen worden, waarbij de productie van het HBeAg ontbreekt door mutaties in het HBV genoom, kan er evenwel een reactivatie optreden in deze groep van inactieve dragers met stijgen van de viremie (HBeAg negatieve chronische HBV infectie) tot gevolg. Deze vierde fase wordt dan ook gekenmerkt door een fluctuerend patroon van het ALT en het HBV DNA. (Fig. 1) Soms is het dan ook moeilijk om een onderscheid te maken tussen een echt inactief dragerschap en een actieve HBeAg negatieve infectie waarbij fasen van spontane remissie aanwezig kunnen zijn. Een driemaandelijke follow-up van het ALT (+/- HBV DNA) laat evenwel toe om deze fluctuaties te detecteren. In de vijfde, HBsAg-negatieve, fase die optreedt na het verlies van het HBsAg, kan een lage replicatie persisteren met nog detecteerbaar HBV DNA in de lever. Het verliezen van het HBsAg gaat evenwel gepaard met een duidelijk verminderd risico op ontwikkeling van een cirrose en hepatocellulair carcinoom. De klinische betekenis van zulk een occulte HBV infectie blijft onduidelijk maar immunosuppressie kan bij deze patiënten leiden tot een reactivatie van het HBV.

Pre-therapeutische oppuntstelling

Alvorens een behandeling op te starten dient er een pre-therapeutische oppuntstelling plaats te vinden. Dit gebeurt bij middel van bepaling van biochemische markers (AST, ALT, gamma GT, alkalische fosfatasen, INR, albumine, bloedplaatjes, alfa-1-foetoproteïne), een echografie van de bovenbuik, een kwantitatieve bepaling van het HBV DNA (IU/ml), het uitsluiten van co-infecties met HDV, HCV en HIV alsook alcoholisch, auto-immuun of metabool leverlijden. Het uitvoeren van een leverbiopsie ter bepaling van de graad van necro-inflammatie en fibrose is aan te raden zo er verhoogde transaminasen zijn en/of HBV DNA waarden $> 2.0 \times 10^3$ IU/ml. Op niet invasieve wijze kan de graad van fibrose eveneens ingeschat worden bij middel van een fibroscan.

Doel en eindpunten van een behandeling

Het doel van de antivirale behandeling is de kwaliteit van leven en overleven te verbeteren door de progressie naar een (gedecompenseerde) cirrose al of niet verwikkeld met een HCC te voorkomen. Dit kan door de HBV replicatie en bijgevolg ook de histologische progressie te onderdrukken. Het ideale eindpunt van de behandeling is een definitief verlies van het HBsAg al of niet in combinatie met een seroconversie tot anti-HBs antistoffen. Dit wordt echter zelden bereikt.

Bij HBeAg positieve patiënten is een HBe seroconversie dan ook een aanvaardbaar eindpunt. Bij HBeAg positieve patiënten bij wie geen HBe seroconversie wordt bekomen en bij HBeAg negatieve patiënten, is een niet detecteerbaar HBV DNA onder behandeling van analogen of een aangehouden niet detecteerbaar HBV DNA na peg-interferontherapie het meest ideale eindpunt zo de voorheen beschreven streefdoelen niet werden bereikt. Een chronische HBV infectie kan evenwel nooit volledig uitgeroeid worden gezien de persistente aanwezigheid van cccDNA in de nucleus van de geïnfecteerde hepatocyten.

Een serologische respons wordt gedefinieerd als een HBe seroconversie bij HBeAg positieve patiënten. Een virologische respons wordt, onder peg-interferon therapie, gedefinieerd als een HBV DNA $< 2.0 \times 10^3$ IU/ml na 24 weken behandeling en, onder nucleos(t)iden therapie, als een niet detecteerbaar HBV DNA na 48 weken behandeling.

Wie behandelen?

Een behandeling voor een chronische HBV infectie zou moeten overwogen worden bij patiënten die een HBV DNA $> 2.0 \times 10^3$ IU/ml hebben al of niet in combinatie met verhoogde ALT waarden en wanneer er histologisch evidentie is voor een minstens matige necro-inflammatie en/of fibrose. In het algemeen is het zo dat patiënten met hoge transaminasen en een matig verhoogde viremie (10^4 - 10^6 IU/ml) beter antwoorden op een antivirale behandeling met een minder grote kans op ontwikkeling van resistentie. Patiënten in de immuuntolerante fase met (sub)normale transaminasen en een hoge viremie beantwoorden niet goed op de ingestelde behandeling en hebben tevens een verhoogd risico op het ontwikkelen van resistentie. Het is dan ook aangeraden om deze patiënten nauwgezet op te volgen en een behandeling op te starten zo de transaminasen stijgen en de virale titer daalt. Zo er toch gekozen werd om een behandeling aan te vatten, kan dit de therapeutische toekomst van deze patiënten sterk hypothekeren. Dit geldt evenzeer voor patiënten met beperkte histologische letsels en (sub)normale transaminasen. Patiënten met een gecompenseerde levercirrose en een detecteerbaar HBV DNA dienen behandeld te worden zelfs indien de transaminasen normaal zijn of het HBV DNA $< 2.0 \times 10^3$ IU/ml bedraagt. Patiënten met een gedecompenseerde cirrose hebben in principe een urgente antivirale behandeling nodig. Acuut leverfalen is evenwel een belangrijke complicatie van een behandeling met peg-interferon en lactaatacidose is beschreven bij het gebruik van nucleos(t)iden in deze patiëntengroep. De bespreking van de behandeling van co-infecties valt buiten het doel van dit artikel en zal dan ook niet verder aan bod komen.

Welke behandeling?

Eens de indicatie gesteld is, zijn er twee opties bij het opstarten van een behandeling voor een chronische HBV infectie. Enerzijds een korte behandeling bij middel van peg-interferon of nucleos(t)iden en anderzijds een langdurige behandeling bij middel van nucleos(t)iden.

Peg-interferon heeft een antiviraal, anti-proliferatief en immuunmodulerend effect in afwezigheid van enige kans op resistentie. Het is tevens een behandeling met een beperkte duur (48 weken) en met een hoge succesratio voor HBs en HBe seroconversie in vergelijking met de analogen. Nadelen zijn evenwel de lage tolerantie, de subcutane toedieningswijze en het matige antivirale effect. 5'-nucleos(t)ide analogen (lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine, tenofovir) hebben een krachtig antiviraal effect, een goede tolerantie en kunnen peroraal toegediend worden. Nadelen zijn evenwel het risico op resistentie, de lagere kans op HBe en HBs seroconversie en de (meestal) onbeperkte duur van toediening. Bij HBeAg positieve patiënten is de virologische respons na 1 jaar behandeling 25%, 36-39%, 21%, 67%, 60% en 74% met respectievelijk peg-interferon, lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine en tenofovir. HBe seroconversie treedt op in 30% van de gevallen bij een behandeling met peg-interferon en in 21-26% bij een behandeling met nucleos(t)iden. (Fig. 2) De kans op verlies van het HBsAg bedraagt 3-4% na 1 jaar behandeling bij peg-interferon, 0% bij lamivudine, adefovir, entecavir en telbivudine, en 3% bij tenofovir. Bij HBeAg negatieve patiënten is de virologische respons na 1 jaar behandeling 63%, 72%, 51%, 90%, 88% en 91% met respectievelijk peg-interferon alfa-2a, lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine en tenofovir. (Fig. 3) De kans op verliezen van het HBsAg na 1 jaar bedraagt 3% bij een behandeling met peg-interferon alfa-2a en 0% bij een behandeling met lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine of tenofovir.

Een kortdurende behandeling kan men overwegen bij patiënten bij wie men denkt een aangehouden virologische respons te kunnen bereiken na het stoppen van de be-

handeling. Voor peg-interferon zijn dit jonge patiënten met hoge transaminasen ($> 3 \times$ de normaalwaarden), een niet significante fibrose en een matig verhoogde viremie ($< 2 \times 10^6$ IU/ml). Ook de aanwezigheid van een viraal genotype A of B geeft een grotere kans op respons bij behandeling met peg-interferon. Voor de analogen is een kortdurende behandeling enkel mogelijk zo er een seroconversie van het HBeAg optreedt met vervolgens verlengen van de behandeling tot twaalf maanden na de seroconversie. De beste kandidaten zijn ook hier jonge patiënten met sterk verhoogde transaminasen en een matig verhoogde viremie. Een langdurige behandeling met analogen is aangewezen bij patiënten bij wie de kans op een aangehouden virologische respons klein is. Het betreft hier de meerderheid van onze patiënten. De meest potente analogen met het beste resistentieprofiel zijn entecavir en tenofovir en deze zijn dan ook te gebruiken in de eerstelijnsbehandeling van een chronische HBV infectie. Lamivudine en adefovir worden gekenmerkt door een zwak resistentieprofiel (50% na drie jaren bij lamivudine en 30% na vijf jaren bij adefovir) en telbivudine vertoont, ondanks zijn sterke antivirale kracht, een hoge resistentie bij patiënten die nog een detecteerbaar HBV DNA behouden na zes maanden behandeling. Entecavir heeft daarentegen een zeer laag resistentieprofiel (1% na vier jaren) bij patiënten die nooit behandeld werden door analogen. Dit profiel wijzigt enigszins zo er in de eerste lijn een behandeling plaatsvond bij middel van lamivudine waardoor de kans op resistentie stijgt naar 39% na vier jaren behandeling. Voor tenofovir is tot op heden nog geen enkele resistentie beschreven. (Fig. 4) Gezien de renale klaring van de analogen is een dosisaanpassing vereist voor patiënten met een chronische nierinsufficiëntie. Ook is tenofovir op zich nefrotoxisch.

Hoe resistentie opsporen?

Resistentie wordt gekenmerkt door het verschijnen van specifieke mutaties met bijgevolg verhogen van het HBV DNA. Gestoorde transaminasen vertegenwoordigen slechts een laattijdig teken van re-

sistentie en treden pas op na stijging van het HBV DNA. Gedurende de behandeling met analogen dient het HBV DNA dan ook nauwkeurig opgevolgd te worden (in principe elke drie maanden), niet alleen om resistentie op te sporen maar ook om de doeltreffendheid van de behandeling te testen. Zo er een resistentie optreedt, dient een ander potent analogo (al of niet in combinatietherapie) zonder kruisresistentie opgestart te worden.

De Belgische situatie

Tot voor kort hinkten de behandelingsmogelijkheden in België sterk achterop in vergelijking met onze buurlanden waar entecavir en tenofovir reeds langer beschikbaar waren in de eerstelijnsbehandeling van een chronische HBV infectie. Nieuw in 2010 is dat er een terugbetaling in de eerste lijn werd mogelijk gemaakt voor entecavir en tenofovir. De eis tot aanwezigheid van een verdubbeling van de ALT waarden vervalt eveneens en een niet nader gespecificeerde verhoging volstaat vanaf heden.

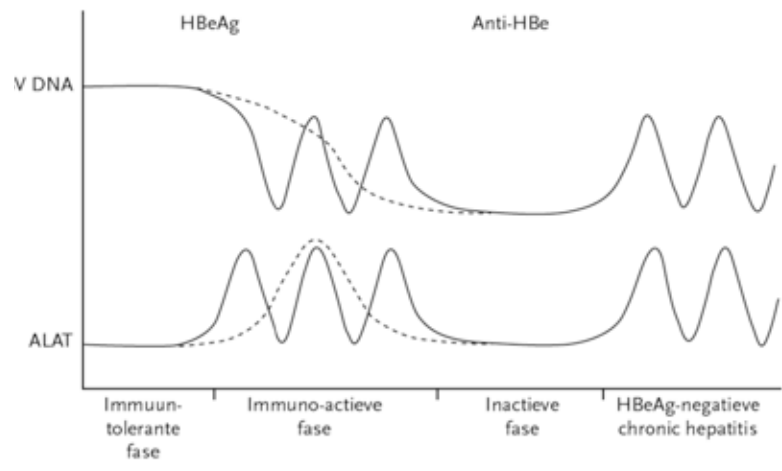
Besluit

Een actieve chronische hepatitis B infectie vergt meestal een langdurige behandeling bij middel van nucleos(t)iden. Entecavir en tenofovir zijn, gezien hun sterk antiviraal effect en excellent resistentieprofiel, in de eerste lijn te gebruiken om de onvermijdelijke cascade van fibrose naar (gedecompenseerde) cirrose en HCC te doorbreken.

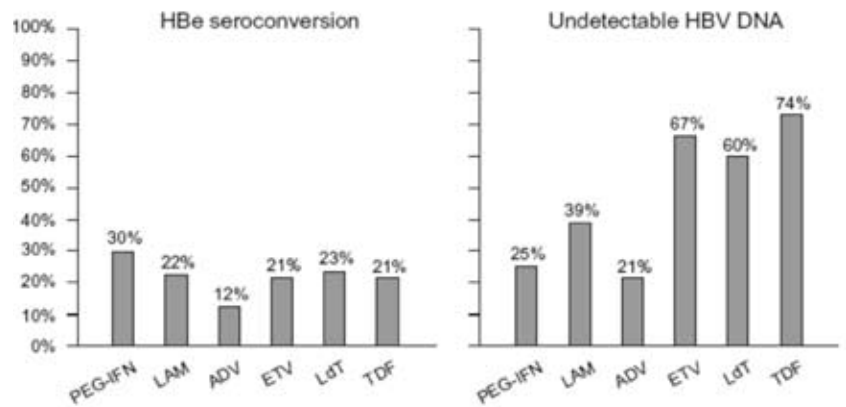
Referenties

- EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2009 Feb;50:227-42
- Lok S, Mc Mahon B AASLD practice guidelines: Chronic hepatitis B: update 2009 *Hepatology* 2009 Sep; 50(3)
- Martin P, Tran T Hepatitis B: Epidemiology, Natural History, Treatment and Transplantation. *Current hepatitis reports* 2009 Feb; 8(1)

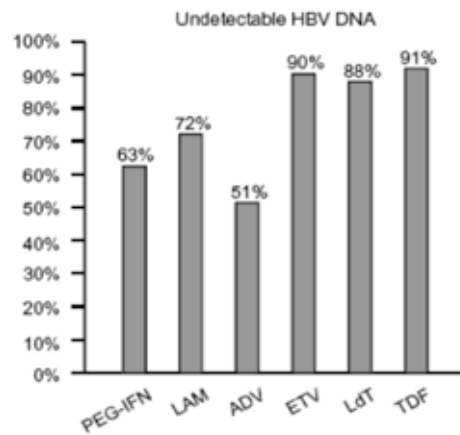
Figuur 1: Natuurlijk beloop van een chronische hepatitis B infectie.



Figuur 2: HBe seroconversie en virologische respons bij HBeAg positieve patiënten na 1 jaar behandeling bij middel van peg-interferon (PEG-IFN), lamivudine (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (LdT) en tenofovir (TDF).



Figuur 3: Virologische respons bij HBeAg negatieve patiënten na één jaar behandeling bij middel van peg-interferon (PEG-IFN), lamivudine (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (LdT) en tenofovir (TDF).



Figuur 4: Cumulatieve incidentie van HBV resistentie voor lamivudine (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (LdT) en tenofovir (TDF) bij patiënten die nooit eerder werden behandeld door analoges.

