

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Serokonwersja HBsAg – czy może być realnym celem leczenia zakażenia HBV?

Jerzy Jaroszewicz

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Wstęp

Przewlekłe zapalenie wątroby typu B (pzw B, ang. chronic hepatitis B virus) pozostaje jedną z wiodących przyczyn marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (ang. hepatocellular carcinoma – HCC) na świecie. Pomimo iż upłynęło już ponad 50 lat od wykrycia czynnika etiologicznego wirusa zapalenia wątroby typu B (wzw B, ang. hepatitis B virus – HBV), możliwości leczenia tego schorzenia nadal pozostają suboptymalne. Oczywiście jest, że w przypadku chorób zakaźnych nadrzędnym celem terapii jest eliminacja patogenu z ustroju osoby zakażonej. Niestety w przypadku wzw B cel ten jest aktualnie nieosiągalny, a lekarze praktycy muszą poszukiwać się innymi. Nowoczesne analogi nukleot(z)ydowe (AN) (entekawir (ETV)/tenofovir (TDF)) są w stanie redukować wiramię HBV do poziomu niewykrywalnego czułymi metodami PCR (ang. polymerase chain reaction) już w ciągu kilku–kilkunastu miesięcy od rozpoczęcia terapii. Co więcej, długotrwałe leczenie supresyjne powoduje zahamowanie, a nawet odwrócenie zmian histologicznych w wątrobie u większości chorych (>90%), zapobiegając tym samym rozwojowi marskości wątroby i jej powikłań [1]. Najnowsze doniesienia wskazują także na zmniejszenie ryzyka rozwoju HCC (jednakże nie na jego całkowite wyeliminowanie) w przebiegu długotrwałej terapii AN [2]. Te schematy leczenia są bezpieczne, jedynie sporadycznie wiążą się z wystąpieniem działań niepożądanych i – w porównaniu do rzadko już stosowanej lamiwudyny (3TC) – cechują się minimalnym ryzykiem oporności [3]. Dlaczego więc większość badaczy uważa, że ich stosowanie jest suboptymalne? Wynika to przede wszystkim z braku/nieznacznego wpływu tych leków na wewnątrzkomórkowe formy HBV, co skutkuje brakiem moż-

liwości wyeliminowania zakażenia. W praktyce oznacza to, że u zdecydowanej większości chorych w momencie zaprzestania stosowania analogów dochodzi do nawrotu replikacji. Ostatnie liczne badania nad próbami odstawiania leczenia AN (również te oparte na oznaczaniu stężenia HBsAg), szczególnie u chorych HBeAg(-), nie przyniosły zadawalających rezultatów, nawet po wieloletnim ich podawaniu. Według różnych źródeł nawet w optymistycznych wariantach do nawrotu replikacji dochodziło u ponad 50% badanych [4]. Obecnie leczenie pzw B analogami nukleot(z)ydowymi u chorych z HBeAg(-) można bezpiecznie zakończyć jedynie w momencie uzyskania serokonwersji w układzie HBs. Co ważne, serokonwersja HBsAg jest punktem najbliższym wyleczeniu i wiąże się z dobrym rokowaniem i przeżywalnością porównywalną do populacji ogólnej [5].

Przebieg serokonwersji HBsAg

Aby zrozumieć, jakie czynniki decydują o wystąpieniu spontanicznej czy też indukowanej leczeniem serokonwersji w układzie HBsAg, należy rozważyć złożoną naturę wirusa zapalenia wątroby typu B oraz jego powiązania z układem immunologicznym gospodarza. HBV ma unikatowe cechy replikacyjne umożliwiające jego przetrwanie. Przede wszystkim bardzo wcześnie w przebiegu zakażenia – bo już po 24 godzinach – wirus wytwarza stabilną formę replikacyjną w postaci minichromosomu (ang. covalently closed circular DNA – cccDNA). cccDNA służy jako matryca do syntezy nie tylko HBV-DNA, lecz także białek wirusa (włączając w to antygen HBs). Co więcej jest to forma kolistą, zamkniętą, wyjątkowo stabilna i oporna na leczenie AN. cccDNA jest powiązana z czynnikami transkrypcyj-

nymi organizmu oraz białkami wirusowymi (m.in. antygenem rdzeniowym oraz białkiem X), zaś jej aktywność i wiązanie z histonami jest regulowane epigenetycznie [6]. cccDNA można znaleźć w zakażonych hepatocytach nawet u chorych HBsAg(-) wiele lat po przebyciu ostrego wzw B, u których jedyną oznaką przebytej infekcji jest obecność przeciwciał anti-HBc. Dlatego też bez możliwości terapeutycznego wpływu na zawartość cccDNA trudno jest mówić o możliwości eradykacji zakażenia. Rok 2014 przyniósł nowe nadzieje w tym zakresie, co zostanie szczegółowo omówione w dalszej części pracy. Innymi ważnymi cechami HBV są: zdolność do integracji z DNA gospodarza, działanie karcynogenne oraz bardzo skuteczne działanie inhibicyjne odpowiedzi immunologicznej zakażonych. Wirus zapalenia wątroby typu B może tłumić swoistą odpowiedź komórkową ze strony limfocytów T CD4 lub CD8, humoralną ze strony limfocytów B oraz nieswoistą przede wszystkim przez wpływ na limfocyty NK (ang. natural killer), głównie poprzez antygeny wirusowe [7]. Ważną rolę odgrywa antygen powierzchniowy HBsAg, który jest syntetyzowany w znacznym nadmiarze

Trzeba zauważyć, że zakażenie HBV jest chorobą dynamiczną i wielofazową (składającą się z pięciu etapów zakażenia: fazy wysokiej wirēmii z HBeAg(+), fazy immunoeliminacji, fazy kontroli immunologicznej, fazy HBeAg(-) zapalenia wątroby oraz fazy po utracie antygeny HBs), co wynika z nieustannej interakcji pomiędzy replikującym i zmiennym genetycznie wirusem a wydolnością układu odpornościowego

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

w stosunku do kompletnych wirionów HBV (10^3 – 10^4). Przewlekła stymulacja antygenowa prowadzi do zjawiska „wyczerpania” immunologicznego limfocytów, co jest również główną cechą zakażenia CMV (ang. cytomegalovirus). W miarę upływu zakażenia proces ten ulega pogłębieniu, a limfocyty CD4 oraz CD8 wykazują ekspresję białka PD-1, w mniejszym stopniu CTLA-4, CD244 czy też TIM-2, wskazujących na znaczne obniżenie ich potencjału proliferacyjnego i cytotoksycznego. Oczywiście wiele innych mechanizmów jest zaangażowanych w interakcję HBV–układ odpornościowy, jednak ich omówienie przekracza ramy niniejszego opracowania. Należy zauważyć, że zakażenie wzv B jest chorobą dynamiczną i wielofazową (składającą się z pięciu etapów zakażenia: fazy wysokiej wirerii z HBeAg(+), fazy immunoeliminacji, fazy kontroli immunologicznej, fazy HBeAg(-) zapalenia wątroby i fazy po utracie antygeny HBs), co wynika z nieustannej interakcji pomiędzy replikującym i zmiennym genetycznie wirusem a wydolnością układu odpornościowego.

Również serokonwersję w układzie HBs należy traktować jako proces dynamiczny, a nie zjawisko jednorazowe. Jak już wspomniano, antygen ten jest syntetyzowany stale już od pierwszych tygodni zakażenia, podobnie w trakcie całego okresu infekcji wydzielane są przeciwciała anti-HBs. HBs-anti-HBs ulegają łączeniu w kompleksy immunologiczne, a uwidaczniany w surowicy krwi profil serologiczny jest jedynie wypadkową tych procesów. Oznacza to, że w momencie gdy synteza HBsAg zmniejsza się, a wydolny układ odpornościowy produkuje anti-HBs w nadmiarze, obserwuje się proces zanikania tego antygeny i pojawiania się anti-HBs – serokonwersję HBsAg. Takie rozumienie serokonwersji pozwala również na wytłumaczenie zjawiska re-serokonwersji HBsAg, która jest ponowną syntezą HBsAg z cccDNA ponad możliwości kompleksowania przez przeciwciała anti-HBs. Uzyskanie serokonwersji jest zależne od zawartości cccDNA w wątrobie (z którego jest syntetyzowany antygen) oraz od wydolności immunologicznej, czyli możliwości syntezy anti-HBs. Ważne jest, że stosunkowo od niedawna można w sposób ilościowy oznaczać dynamikę stężenia HBsAg, a zatem przewidywać wystąpienie serokonwersji tego antygeny.

Serokonwersję w układzie HBs należy traktować jako proces dynamiczny, a nie zjawisko jednorazowe. Antygen HBs jest syntetyzowany stale już od pierwszych tygodni zakażenia, podobnie w trakcie całego okresu zakażenia wydzielane są przeciwciała anti-HBs. HBs-anti-HBs ulegają łączeniu w kompleksy immunologiczne, a uwidaczniany w surowicy krwi profil serologiczny jest jedynie wypadkową tych procesów. Oznacza to, że w momencie gdy synteza HBsAg zmniejsza się, a wydolny układ odpornościowy produkuje anti-HBs w nadmiarze, obserwuje się proces zanikania HBsAg i pojawiania się anti-HBs – serokonwersję HBsAg. Uzyskanie serokonwersji jest zależne od zawartości cccDNA w wątrobie, z którego jest syntetyzowany HBsAg oraz od wydolności immunologicznej, czyli możliwości syntezy anti-HBs

Oznaczanie stężenia HBsAg a serokonwersja HBsAg

Oznaczanie stężenia HBsAg w surowicy krwi zyskało w ostatnich latach duże znaczenie praktyczne. Stało się to między innymi dzięki wprowadzeniu automatycznych metod pomiaru w oparciu o standard WHO (IU/mL). Charakteryzują się one dużą powtarzalnością wyników (wskaźniki (ang.) intra- i inter-assay variability do 10%). Co najważniejsze, stężenie antygeny odzwierciedla zawartość cccDNA w wątrobie, szczególnie dobrze u chorych HBeAg(+), nieco słabiej w HBeAg(-). Jest to jak dotąd jedyny nieinwazyjny wskaźnik cccDNA/stopnia integracji wzv B z genomem gospodarza [4]. Obniżanie się stężenia HBsAg w surowicy krwi – niezależnie czy w przebiegu naturalnym choroby, czy też w czasie leczenia AN lub interferonem pegylowanym (PEG-IFN) – jest korzystnym rokowniczo czynnikiem uzyskania eliminacji tego antygeny. Czyni to z pomiaru stężenia HBsAg uniwersalny wskaźnik

aktywności zakażenia, który będzie również pomocny przy opracowywaniu nowych terapii anti-HBV.

W pionierskich badaniach własnych przeprowadzonych w grupie 226 chorych w przebiegu naturalnym zakażenia wzv B stwierdzono, że stężenie HBsAg wiąże się z poszczególnymi fazami infekcji i jest najniższe na etapie kontroli immunologicznej, czyli u tzw. nosicieli antygeny HBs. Co więcej dowiedziono, że wyższe stężenia tego antygeny są powiązane z nawrotami replikacji i reaktywacją choroby [8]. Wyniki te zostały również potwierdzone przez badaczy włoskich, którzy stwierdzili, że stężenia HBsAg <1000 IU/mL oraz HBV-DNA <2000 IU/mL umożliwiają różnicowanie nosicieli HBsAg od chorych z aktywnym HBeAg(-) wymagających leczenia [9]. Czułość tych dwóch oznaczeń wynosiła 91%, a swoistość – 95%. Ponadto w dalszej obserwacji właśnie u 18% pacjentów z HBsAg <1000 IU/mL oraz HBV-DNA <2000 IU/mL doszło do utraty antygeny HBsAg. Na tej podstawie można określić warunki prowadzące do eliminacji HBsAg: wcześniej musi dojść do serokonwersji antygeny, zaś w dalszej kolejności do istotnego spadku stężenia HBV-DNA oraz HBsAg. Taki stan jest nazywany kontrolą immunologiczną i często w dalszej perspektywie prowadzi do serokonwersji. Zbliżoną sytuację można użyć, stosując interferon pegylowany alfa-2a (PEG-IFN alfa-2a). W tym przypadku również stwierdzono, że obniżanie stężenia HBsAg jest korzystnym czynnikiem odpowiedzi, zaś brak jego spadku praktycznie wyklucza sukces terapeutyczny. Największe badanie

Stężenie HBsAg odzwierciedla zawartość cccDNA w wątrobie, szczególnie dobrze u chorych HBeAg(+), nieco słabiej u HBeAg(-). Jest to jak dotąd jedyny nieinwazyjny wskaźnik cccDNA/stopnia integracji wzv B z genomem gospodarza. Obniżanie się stężenia antygeny w surowicy krwi – niezależnie czy w przebiegu naturalnym choroby, czy też w czasie leczenia AN lub interferonem pegylowanym – jest korzystnym rokowniczo czynnikiem uzyskania utraty HBsAg

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

oceniające znaczenie predykcyjne stężenia HBsAg w leczeniu PEG-IFN obejmowało ponad 800 chorych HBeAg(+) i ponad wszelką wątpliwość wykazało, że brak spadku antygeny o minimum 10% w 12. tygodniu terapii praktycznie wyklucza możliwość jego utraty po zakończeniu leczenia [10]. Szansa na eliminację HBsAg wynosiła u takich chorych 0–2%. Wyniki te zostały uwzględnione jako rekomendacja Polskiej Grupy Ekspertów HBV [11]. Stwierdzono również, że stężenia HBsAg <400 IU/mL w genotypie A HBV oraz <1000 IU/mL w genotypie D w 48. tygodniu leczenia PEG-IFN wiążą się z 75% szansą na uzyskanie trwałej kontroli immunologicznej 5 lat po zakończeniu terapii, co w konsekwencji będzie prowadziło do utraty HBsAg [12].

Niestety w przypadku terapii analogami nukleo(z)ydowymi stężenia HBsAg pozostają stabilne w czasie leczenia, co wiąże się ze wspomnianym wyżej niewielkim wpływem tych leków na cccDNA. Jednakże i w takiej sytuacji spadek stężenia antygeny jest warunkiem *sine qua non* jego eliminacji. W badaniach własnych stwierdzono, że utrata ta była obserwowana jedynie u chorych, u których stężenie HBsAg obniżyło się >0,5 log₁₀ IU/mL w ciągu dwóch lat od uzyskania niewykrywalności HBV-DNA [13]. Tak więc i w tym przypadku sekwencja zdarzeń prowadząca do eliminacji HBsAg jest taka sama: serokonwersja HBeAg, niewykrywalność HBV-DNA, spadek stężenia HBsAg i ostatecznie utrata HBsAg z pojawieniem się przeciwciał anti-HBs. Warto dodać, że obniżanie stężenia antygeny występowało jedynie u osób z rekonstrukcją odpowiedzi immunologicznych odzwierciedloną wyższymi stężeniami białka IP-10, które są wykładnikami endogennego systemu interferonu.

Zastosowanie interferonu alfa a serokonwersja HBsAg

Niestety utrata antygeny HBs w zakażeniu wzv B jest zjawiskiem bardzo rzadkim. Jej częstość w dużej mierze zależy od fazy infekcji, która jest wypadkową zawartości cccDNA/integratów HBV w hepatocytach i siły odpowiedzi immunologicznych. Z jednej strony w przypadku ostrego wzv B utrata HBsAg dotyczy około 95% populacji zdrowej, co wynika przede wszystkim z krótkie-



go okresu choroby i wydolnej swoistej odpowiedzi komórkowej anti-HBV. Z drugiej strony zarówno u dzieci, jak i u osób starszych proces chroniczacji zakażenia po fazie ostrej jest częstszy. W przypadku przewlekłego zapalenia wątroby typu B, samistną utratę HBsAg obserwuje się w zasadzie wyłącznie u chorych z niską replikacją HBV (nosicieli HBsAg), a i u nich odsetek ten nie jest wysoki (~1,5%/rok zakażenia).

Leczenie analogami nukleo(z)ydowymi stosunkowo rzadko prowadzi do utraty HBsAg. Nawet w przypadku silnie działających AN, takich jak tenofovir, szansa na eliminację HBsAg wynosi około 8% po sześciu latach leczenia, ale jedynie u chorych z HBeAg(+) [14]. Praktycznie nie notuje się utraty tego antygeny u pacjentów z ujemnym HBe w czasie terapii analogami nukleo(z)ydowymi. Ma to oczywiście związek z długotrwałością zakażenia i postępującą dysfunkcją immunologiczną, której nawet pełna supresja replikacji nie jest w stanie odwrócić [15]. Zdecydowanie największą szansę na eliminację HBsAg niesie ze sobą leczenie interferonem pegylovanym. Warto podkreślić, że odsetek chorych z utratą tego antygeny narasta z każdym rokiem po zakończeniu leczenia, aby osiągnąć 9% trzy lata po skończeniu terapii, a na-

Zdecydowanie największe prawdopodobieństwo uzyskania eliminacji HBsAg występuje w przypadku leczenia pegylovanym interferonem. Ważne jest podkreślenie, że odsetek chorych z utratą HBsAg narasta z każdym rokiem po zakończeniu terapii, aby osiągnąć 9% w trzecim roku, a nawet 12% w piątym roku po leczeniu u chorych HBeAg(-)

wet 12% pięć lat po jej zakończeniu u chorych HBeAg(-) [16]. Jak wspomniano, kluczowe znaczenie ma obniżanie się stężenia HBsAg w trakcie leczenia. Mechanizm działania przeciwwirusowego interferonu alfa jest złożony. Istotne jest jego bezpośrednie działanie przeciwwirusowe wynikające z wpływu na ekspresję genów indukowanych interferonem (ISG), a także działanie immunomodulacyjne, klasycznie związane z polaryzacją odpowiedzi komórkowych w kierunku Th1. Ostatnie badania wskazują również na istotne oddziaływanie stymulujące cytotoksyczność komórek NK. Wiadomo też, że w trakcie terapii IFN alfa dochodzi do obniżania się ilości wewnątrzkomórkowych form HBV, m.in.:

- ! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

pgRNA, związanego z kapsydem HBV-DNA, cccDNA oraz HBsAg i HBeAg, aczkolwiek mechanizm ten nie został do końca wyjaśniony. Jednakże ostatni rok przyniósł interesujące wyniki wskazujące na wpływ interferonu alfa na niecytotolityczną degradację cccDNA [17]. Lucifora i wsp. podjęli trud poszukiwania leków wpływających na cccDNA *in vitro*, zaś IFN alfa oraz lamiwudyna służyły im za substancje referencyjne. W pracy opublikowanej w 2014 roku w czasopiśmie Science badacze dość nieoczekiwanie stwierdzili, że interferon alfa poprzez wpływ na APOBEC3A oraz APOBEC3B powoduje deaminację oraz następczą degradację cccDNA w mechanizmie bezpośrednim, niezależnym od odpowiedzi immunologicznych. Stwierdzono także, że taki efekt w znacznie większym stopniu jest indukowany przez agonistów receptora limfotoksynyβ (LTβR). Po 30-dniowym leczeniu redukcja cccDNA *in vitro* wynosiła 95%. Wyniki badań wzbudziły duże zainteresowanie w świecie nauki, a wśród głównych zastrzeżeń skierowanych przeciwko znalazł się potencjalny wpływ onkogenny agonistów LTβR u ludzi, a także charakter *in vitro* badań. Z całą pewnością został jednak otwarty szlak nowych poszukiwań cząsteczek wpływających na degradację cccDNA.

Interferon alfa – poprzez wpływ na APOBEC3A oraz APOBEC3B – powoduje deaminację oraz następczą degradację cccDNA w mechanizmie bezpośrednim, niezależnym od odpowiedzi immunologicznych

Aktualne i przyszłe możliwości terapii nastawionych na utratę HBsAg

Ostatnie lata przyniosły również inną koncepcję terapeutyczną, łączącą działanie supresyjne AN oraz przeciwwirusowe i immunomodulacyjne PEG-IFN. Skojarzone leczenie sekwencyjne opiera się na założeniu, że wstępna redukcja HBV-DNA będzie w stanie przynajmniej częściowo odwrócić dysfunkcję immunologiczną, co powinno zwiększyć skuteczność pegylowanego interferonu. Obecnie nie są jeszcze znane optymalne schematy takiego postępowania. Naj-

większym badaniem testującym tę hipotezę jest ARES, którego wyniki były prezentowane podczas Kongresu Europejskiego Towarzystwa Badań Chorób Wątroby w 2014 roku [18]. W badaniu tym porównywano skuteczność monoterapii entekawirem vs. terapii skojarzonej entekawirem i PEG-IFN u chorych z HBeAg(+) pzw B. Rzeczywiście stwierdzono, że spadek stężenia HBsAg oraz HBeAg był zdecydowanie większy w ramieniu z terapią skojarzoną, zaś HBV-DNA uległo podobnej redukcji w obydwu grupach. Przedstawione wyniki skuteczności (w 48 tygodni po zakończeniu terapii) potwierdziły wyższy odsetek serokonwersji HBeAg (24% vs. 11%, $p=0,03$) oraz chorych ze stężeniem HBsAg <1000 IU/mL (26% vs. 14%, $p=0,06$) u pacjentów leczonych obydwojema lekami. Zdecydowanie najbardziej obiecującą strategią u osób już stosujących AN z pełną supresją replikacji HBV-DNA wydaje się jednak podawanie PEG-IFN. W najnowszym badaniu Li i wsp. dodawano pegylowany interferon u 83 chorych leczonych AN przez przynajmniej dwa lata [19]. W grupie otrzymującej skojarzoną terapią sekwencyjną odsetek utraty HBsAg w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia wyniósł 27,7% (w porównaniu z 0% w grupie AN). Co więcej u 91% chorych, u których zaobserwowano stężenie HBsAg <1000 IU/mL przed podaniem PEG-IFN, stwierdzono utratę HBsAg. Jesienią 2014 roku będą zaś prezentowane wyniki największego badania klinicznego, w którym wykorzystano terapię skojarzoną tenofovir+PEG-IFN u chorych z HBeAg(-). Możliwe, iż będą miały one wpływ na wytyczne leczenia HBV.

Mechanizm działania przeciwwirusowego interferonu alfa jest złożony. Istotne jest jego bezpośrednie działanie przeciwwirusowe wynikające z wpływu na ekspresję genów indukowanych interferonem (ISG), a także działanie immunomodulacyjne, klasycznie wiązane z polaryzacją odpowiedzi komórkowych w kierunku Th1. Ostatnie badania wskazują również na istotne działanie stymulujące cytotoksyczność komórek NK. Wiadomo też, że w trakcie terapii IFN alfa dochodzi do obniżania się ilości wewnątrzkomórkowych form HBV

Podsumowanie

Serokonwersja HBsAg nadal pozostaje zjawiskiem rzadkim, w związku z czym aktualne leczenie powinno koncentrować się na pełnej supresji replikacji HBV, tym samym redukując ryzyko rozwoju marskości wątroby i HCC. Z drugiej jednak strony zawarta w Rekomendacjach Polskiej Grupy Ekspertów uwaga, że pierwszą linią terapii pzw B powinien być pegylowany interferon, w polskich warunkach jest w pełni uzasadniona. Leczenie PEG-IFN stwarza największą szansę uzyskania optymalnego punktu docelowego terapii – serokonwersji HBsAg, szczególnie u dominujących w Polsce chorych zakażonych genotypem A HBV z obecnością przeciwciał anty-HBe [20]. Umiejętnie prowadzone leczenie sekwencyjne oraz skojarzone prawdopodobnie zwiększą w przyszłości szansę na utratę HBsAg. Jednakże dopiero wprowadzenie nowych terapii, wpływających na zawartość cccDNA, w skojarzeniu z AN i immunomodulatorami może stworzyć w przyszłości szansę eliminacji zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B.

Serokonwersja HBsAg nadal pozostaje zjawiskiem rzadkim, w związku z czym aktualne leczenie powinno koncentrować się na pełnej supresji replikacji HBV, tym samym redukując ryzyko rozwoju marskości wątroby i HCC. Z drugiej jednak strony zawarta w Rekomendacjach Polskiej Grupy Ekspertów uwaga, że pierwszą linią terapii pzw B powinien być PEG-IFN, w warunkach polskich jest w pełni uzasadniona. Leczenie pegylovanym interferonem stwarza największą szansę uzyskania optymalnego punktu docelowego terapii – serokonwersji HBsAg, szczególnie u dominujących w Polsce chorych zakażonych genotypem A HBV z obecnością przeciwciał anty-HBe

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

Piśmiennictwo

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1):167–185.
2. Triolo M, Della Corte C, Colombo M. Impact of HBV therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014;34(Suppl. 1):S139–S145.
3. Cornberg M, Jaroszewicz J, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of chronic hepatitis B. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010;56(4):451–465.
4. Höner Zu Siederdisen C, Cornberg M. The role of HBsAg levels in the current management of chronic HBV infection. *Ann Gastroenterol* 2014;27(2):105–112.
5. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008;57(1):84–90.
6. Levrero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009;51(3):581–592.
7. Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut* 2012;61(12):1754–1764.
8. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010;52(4):514–522.
9. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010 139(2):483–490.
10. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013;58(3):872–880.
11. Juszczyk J, Kaczmarek-Boroń A, Cianciara J et al. Polska Grupa Ekspertów HBV. Zalecenia terapeutyczne na rok 2013: leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. *Przegl Epidemiol* 2013;67(2):383–391.
12. Brunetto MR, Marcellin P, Cherubini B et al. Response to peginterferon alfa-2a (40KD) in HBe-Ag-negative CHB: on-treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype. *J Hepatol* 2013;59(6):1153–1159.
13. Jaroszewicz J, Ho H, Markova A et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) decrease and serum interferon-inducible protein-10 levels as predictive markers for HBsAg loss during treatment with nucleoside/nucleotide analogues. *Antivir Ther* 2011;16(6):915–924.
14. Marcellin P, Buti M, Krastev Z et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen loss in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. *J Hepatol* 2014 [Epub ahead of print].
15. Boni C, Laccabue D, Lampertico P et al. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2012;143(4):963–973.
16. Marcellin P, Bonino F, Lau GK et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009;136(7):2169–2179.
17. Lucifora J, Xia Y, Reisinger F et al. Specific and non-hepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA. *Science* 2014;343(6176):1221–1228.
18. Brouwer WP, Xir Q, Sonneveld MJ et al. Adding peginterferon to entecavir increases response rates in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients: week 96 results of a global multicenter randomised trial (ARES Study). 49th European Association for the Study of the Liver International Liver Congress (EASL 2014). 9–13 April 2014, London, UK. Abstract no. 03.
19. Li G, Yu Y, Chen S et al. Sequential combination therapy with nucs and peg-INF in HBeAg positive CHB patients with prior exposure to long-term of nucs. 49th European Association for the Study of the Liver International Liver Congress (EASL 2014). 9–13 April 2014, London, UK. Abstract no. 0117.
20. Jaroszewicz J, Pawłowska M, Tomaszewicz K et al. Distribution of HBV genotypes and their association with serum HBsAg concentration in Poland. *Materiały konferencyjne XVII Konferencji Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego*. 29–31 maja 2014 r., Mikołajki, p. 38.