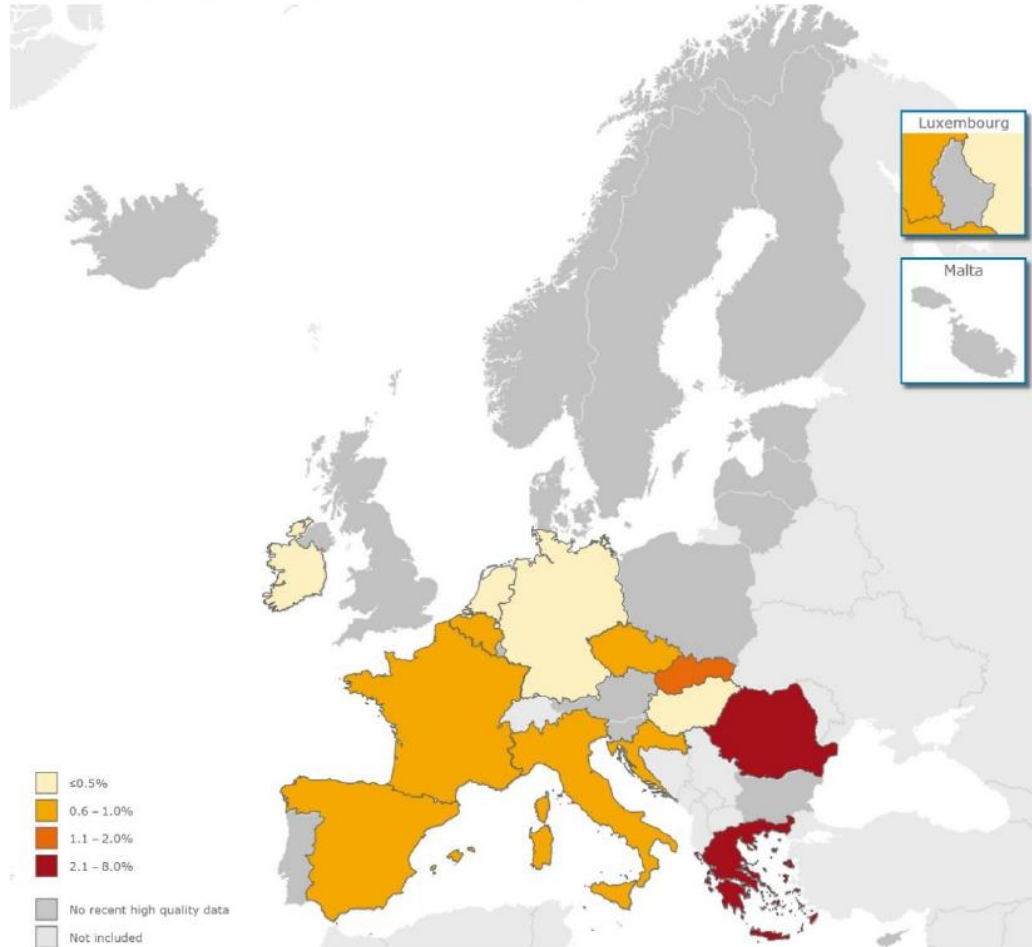


Epigenes – jedyne źródło wiedzy o polskich pacjentach zakażonych HBV

Jerzy Jaroszewicz, Małgorzata Pawłowska, Anna Piekarska, Krzysztof Tomaszewicz, Krzysztof Simon, Włodzimierz Mazur, Dorota Zarębska-Michaluk, Arleta Kowala-Piaskowska, Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Magdalena Świdorska, Paweł Rajewski, Dorota Dybowska, Anna Pniewska, Marta Strycharz, Elżbieta Murias-Bryłowska, Monika Pazgan-Simon, Ewelina Zasik, Robert Pleśniak, Wiesław Kryczka, Iwona Mozer-Lisewska, Waldemar Halota, Robert Flisiak

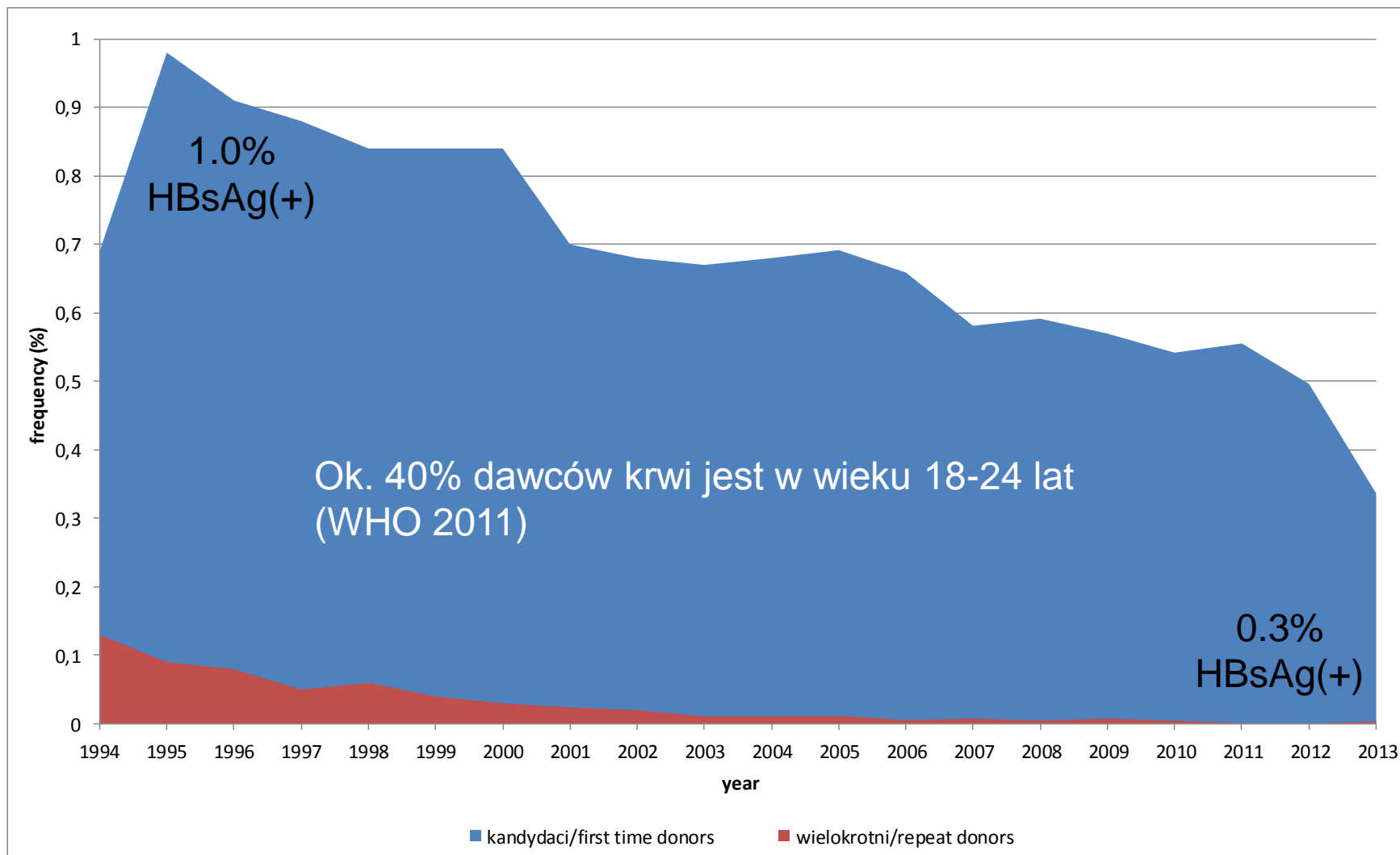
Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA

Figure 1a. HBsAg prevalence in the adult general population, EU/EEA, 2005–2015



Częstość HBsAg (RR) w latach 1994-2013 u dawców pierwszorazowych i wielokrotnych

P.Grabarczyk, Przegląd Epidemiologiczny 2015



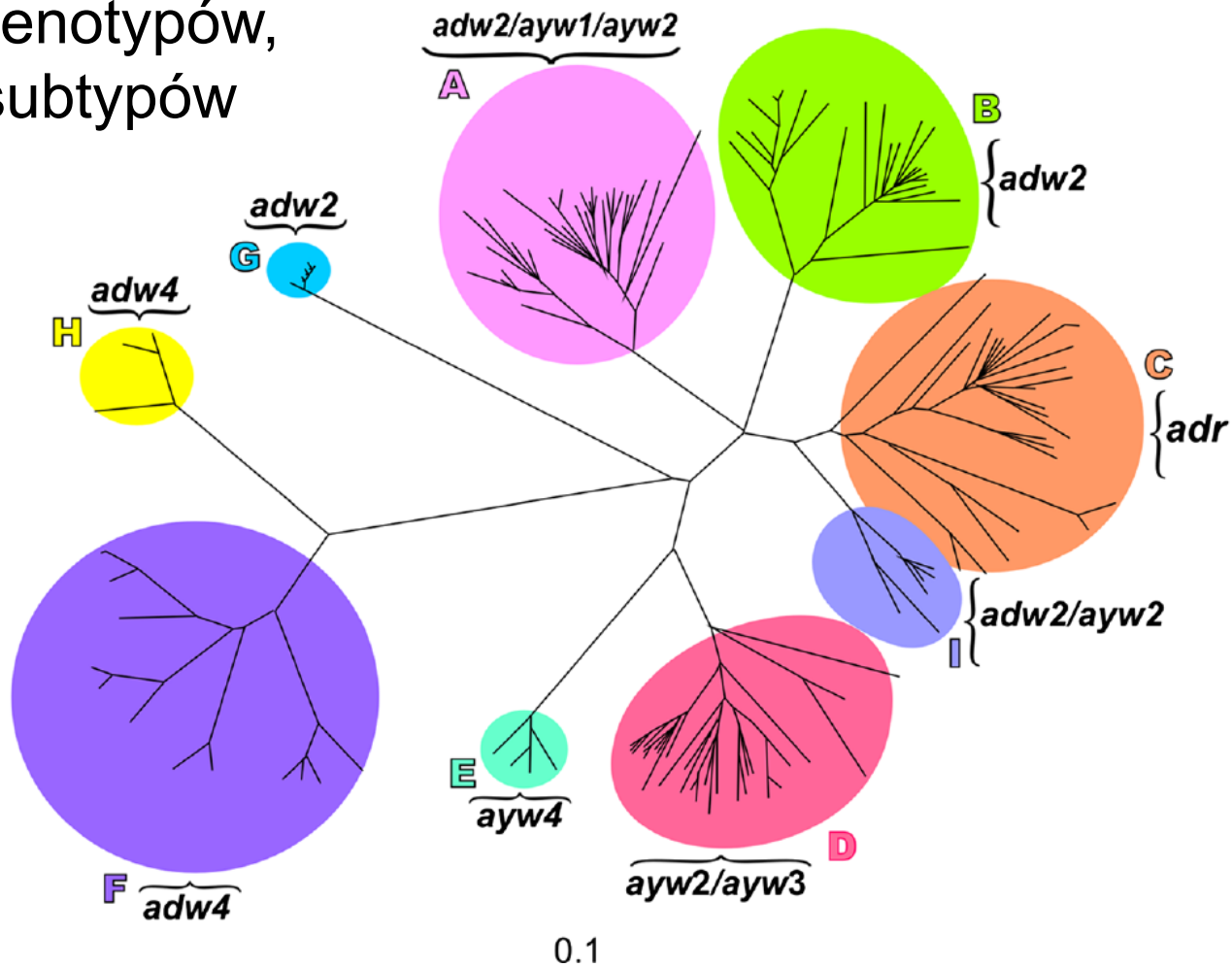
Rozkład genotypów HBV oraz ich związek ze stężeniem HBsAg w Polsce: wyniki badania wielośrodkowego EPIGENES

Jerzy Jaroszewicz¹, Małgorzata Pawłowska², Anna Piekarska³, Krzysztof Tomaszewicz⁴, Krzysztof Simon⁵, Włodzimierz Mazur⁶, Dorota Zarębska-Michaluk⁷, Arleta Kowala-Piaskowska⁸, Marta Wawrzynowicz-Syczewska⁹, Magdalena Świdorska¹, Paweł Rajewski², Dorota Dybowska², Anna Pniewska², Marta Strycharz³, Elżbieta Murias-Bryłowska⁴, Monika Pazgan-Simon⁵, Ewelina Zasiak⁶, Robert Pleśniak¹⁰, Wiesław Kryczka⁷, Iwona Mozer-Lisewska⁸, Waldemar Halota², Robert Flisiak¹

1. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w **Białymstoku**
2. Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Collegium Medicum w **Bydgoszczy**, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
3. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w **Łodzi**
4. Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w **Lublinie**
5. Zakład Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we **Wrocławiu**
6. Kliniczny Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Śląski Uniwersytet Medyczny w **Katowicach**
7. Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet J. Kochanowskiego w **Kielcach**
8. Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w **Poznaniu**
9. Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Pomorski Uniwersytet Medyczny w **Szczecinie**
10. Kliniczny Oddział Chorób Zakaźnych, Centrum Medyczne w **Łańcucie**

Występowanie genotypów HBV i ich związek z przebiegiem choroby

HBV: 9 genotypów,
min. 35 subtypów



Występowanie genotypów HBV i ich związek z przebiegiem choroby

Genotyp	Występowanie	Przebieg choroby
A1	Afryka, Indie, Brazylia	HCC u młodych mężczyzn bez marskości wątroby
A2	Europa, USA, Australia	HCC i marskość u osób starszych
B 2-5	Wschodnia Azja	Późniejsza serokonwersja HBeAg, HCC i marskość u młodszych osób
D 1-4	Rosja, Bliski Wschód, Europa Południowa	Mutacje pre-core, HBeAg(-) PZW-B, HCC u dłużej chorujących
F	Ameryka Środkowa, Amazonia, Alaska	Ryzyko HCC u młodych (Alaska)
H	Ameryka Środkowa, Amazonia	Brak danych

Badanie stężeń HBsAg w zależności od genotypu HBV i fazy zakażenia (EPIGENES)

Kryteria włączenia:

- Rozpoznane przewlekłe zakażenie HBV, HBeAg(+) lub HBeAg(-)
- Dotychczas nie leczenia anty-HBV
- HBV-DNA >100 IU/mL - pozwalający na wykonanie genotypowania HBV (HBV-DNA)
- Do badania kwalifikują się chorzy z dowolną aktywnością ALT

Kryteria wyłączenia:

- Znane badaczowi współzakażenie HCV, HIV, HDV
- Przebyta terapia (AN, PEG-IFN)
- Choroby nowotworowe (w tym HCC)
- Choroby z autoagresji
- Leczenie immunosupresyjne w ostatnich 6 miesiącach
- Stan po przeszczepieniu narządów

- **Do badania włączono 449 chorych** (skuteczne genotypowanie n=437, nieskuteczne głównie z powodu zbyt niskiego HBV-DNA n=12)

Charakterystyka badanych (n=449), włączonych w latach 2013-2016

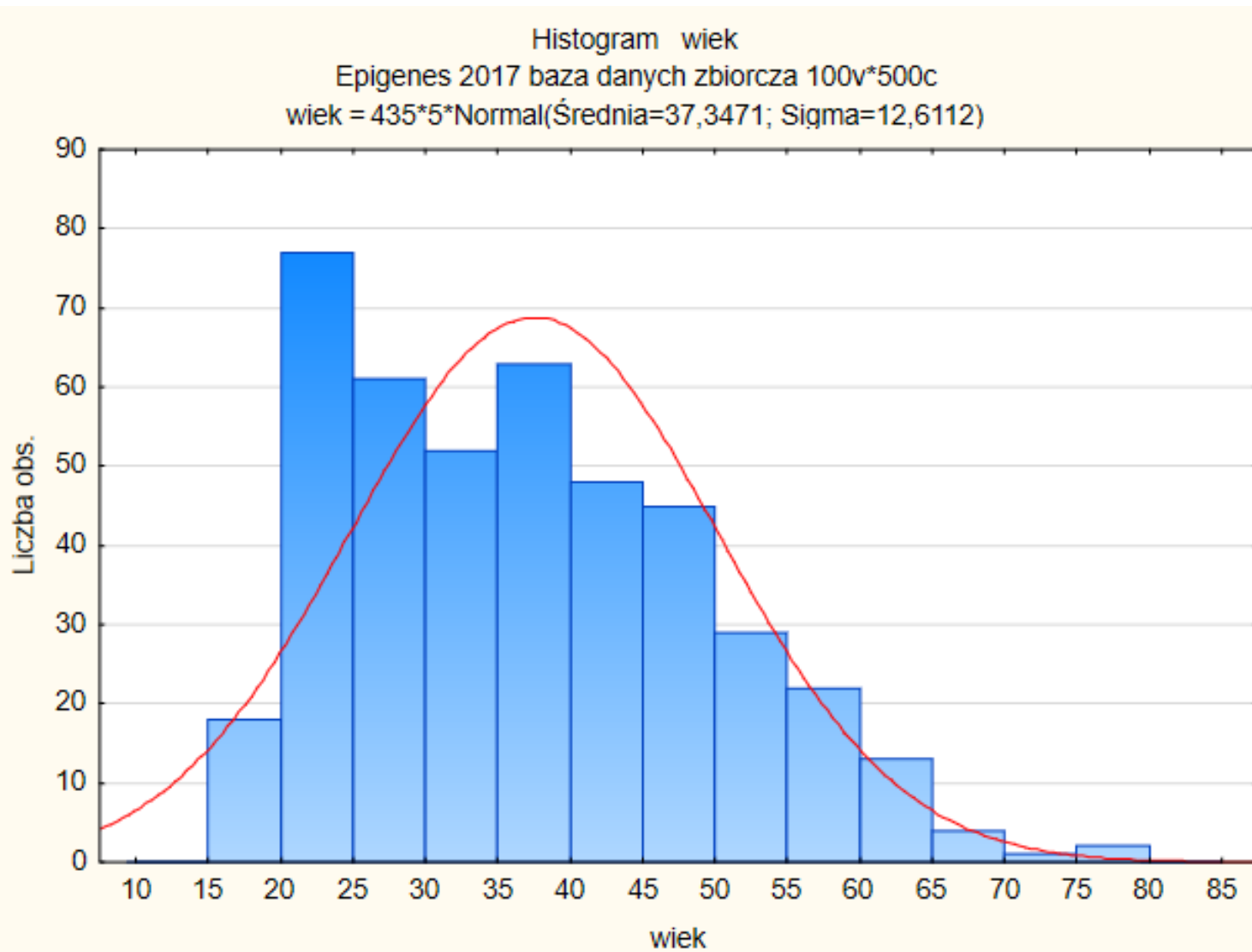
	Populacja badania
Płeć (M), %	240 (53%)
Wiek (lata), mediana, min-max.	36 (18-77)
HBeAg(+), %	25 (5.6%)
ALT>GGN, %	108 (24%)
ALT (IU/mL), mediana, IQR	29 (21-40)
HBV-DNA log10 mediana, IQR	3.57 (2.89-4.37)
HBV-DNA> 2000 IU/mL, %	269 (60%)
INR, mediana IQR	1.02 (0.96-1.1)
HBsAg (IU/mL) mediana, IQR	12,010 (3,217-22,820) 4.08 (3.5-4.36)

Charakterystyka badanych (n=349), włączonych w latach 2013-2016

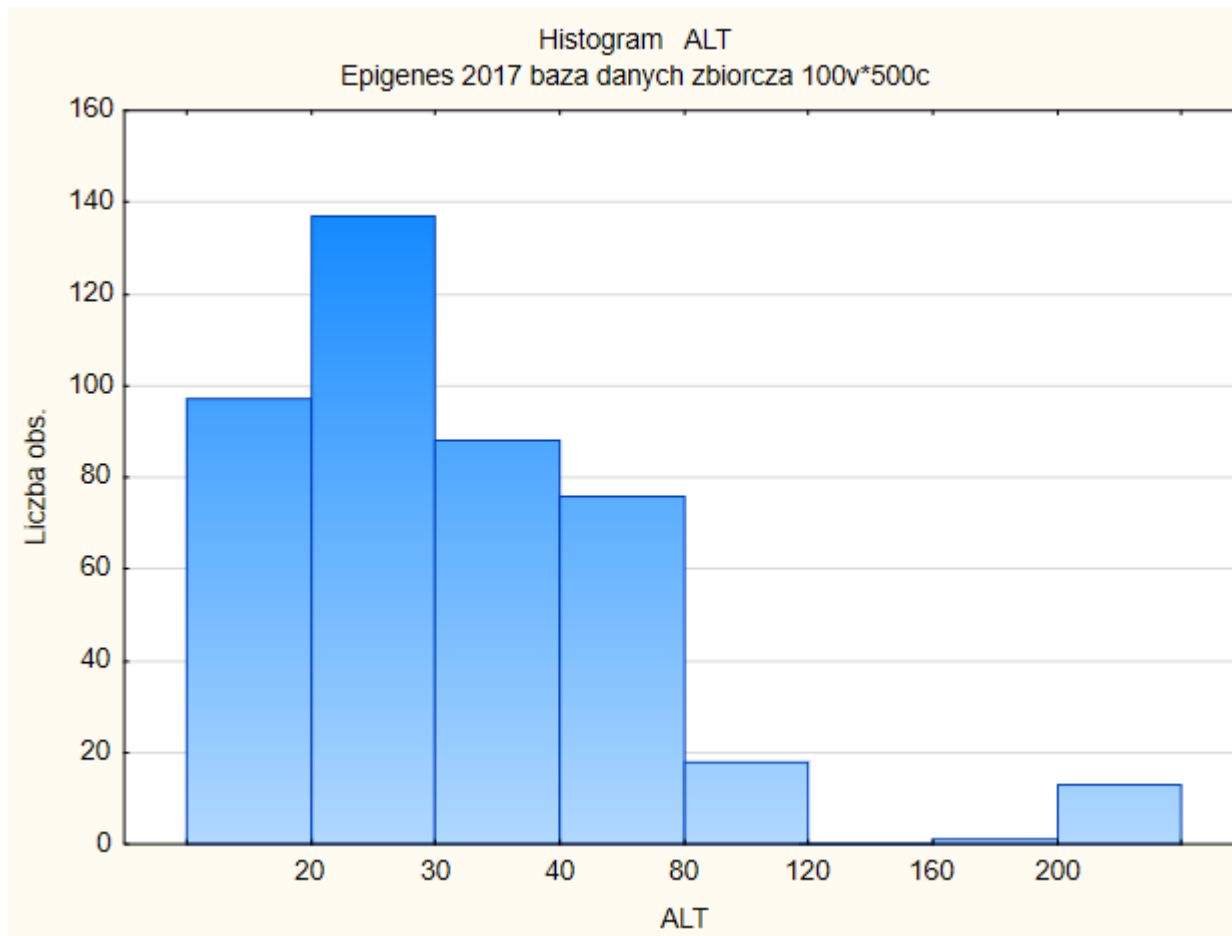
Populacja badania	
Włóknienie (%)*	
F0-1	261 (75%)
F2-4	88 (25%)

- Ocena włóknienia u 349 (70%) badanych, biopsja (n=257), elastografia (n=92)
- Na podstawie wytycznych EASL-ALEH (J. Hepatol 2015) F2 >7.0 kPa
- W przypadku gdy były dostępne 2 badania przyjmowano to bardziej aktualne

Charakterystyka badanych (n=449), włączonych w latach 2013-2016



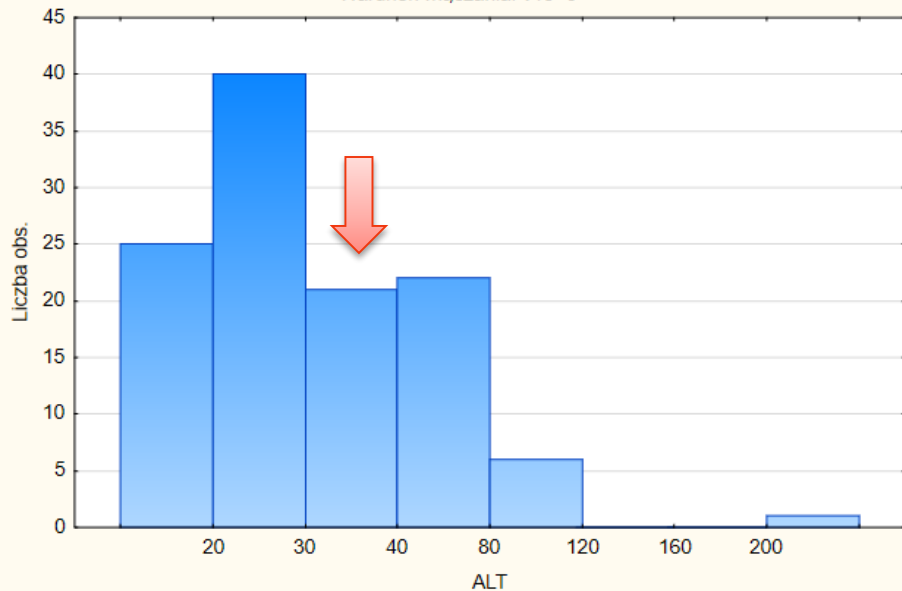
Charakterystyka badanych (n=449), włączonych w latach 2013-2016



Mężczyźni częściej ALT > ULN 36% vs 12%, P<0.001

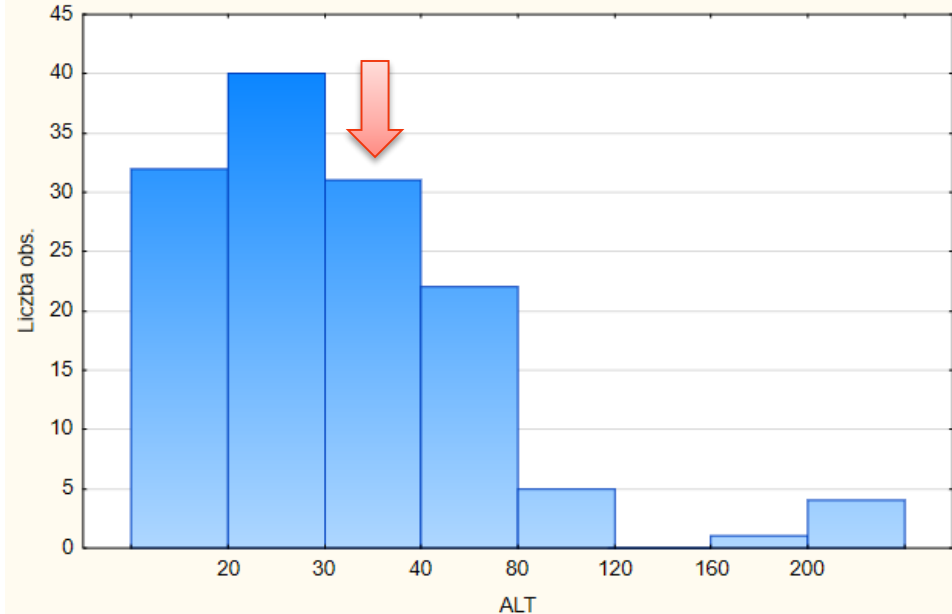
Aktywność ALT a aktywność zapalna w biopsji wątroby

Histogram ALT
Epigenes 2017 baza danych zbiorcza 101v*500c
Warunek włączenia: v15=0



G0-1

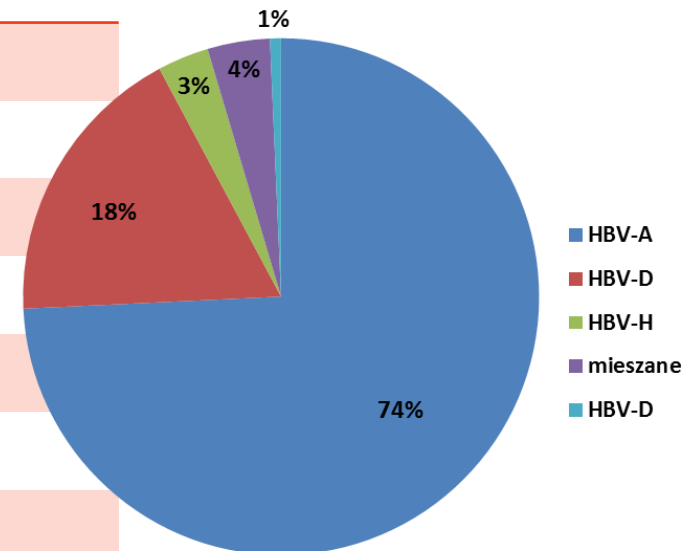
Histogram ALT
Epigenes 2017 baza danych zbiorcza 101v*500c
Warunek włączenia: v15=1



G≥2

Rozkład genotypów HBV w Polsce (n=437)

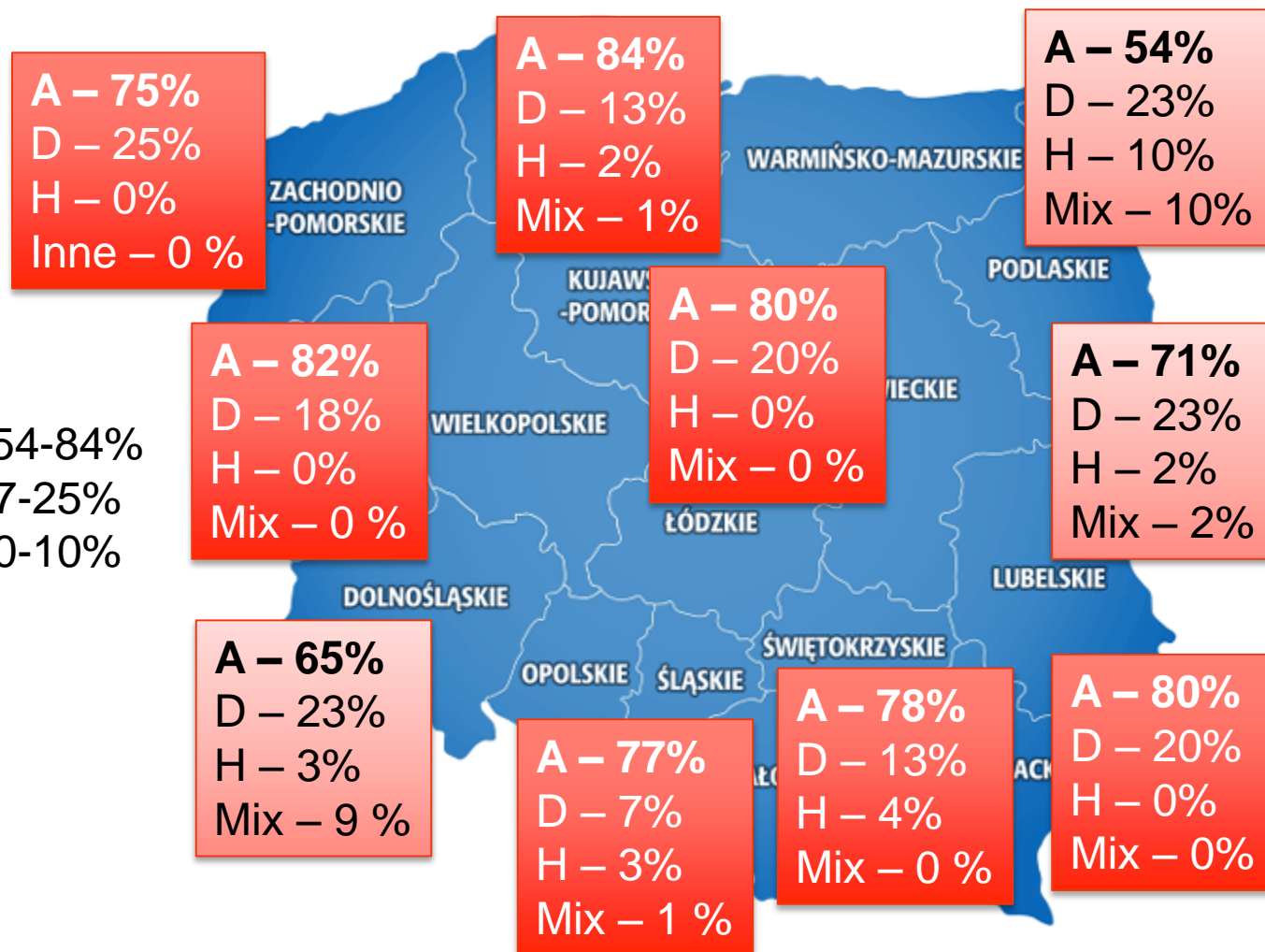
Genotyp	Odsetek	N
A	73.9 %	323
D	17.8 %	78
H	3.2 %	14
A+D	2.7 %	12
D+G	0.7 %	3
A+C	0.2 %	1
D+F	0.2 %	1
F	0.7 %	3



Metody:

- Genotypowanie HBV: INNO-LiPA HBV Genotyping assay (Innogenetics)
- Stężenie HBsAg: HBsAg II quant ECLIA assay (Roche Diagnostics)

Rozkład geograficzny genotypów HBV w Polsce (n=437)



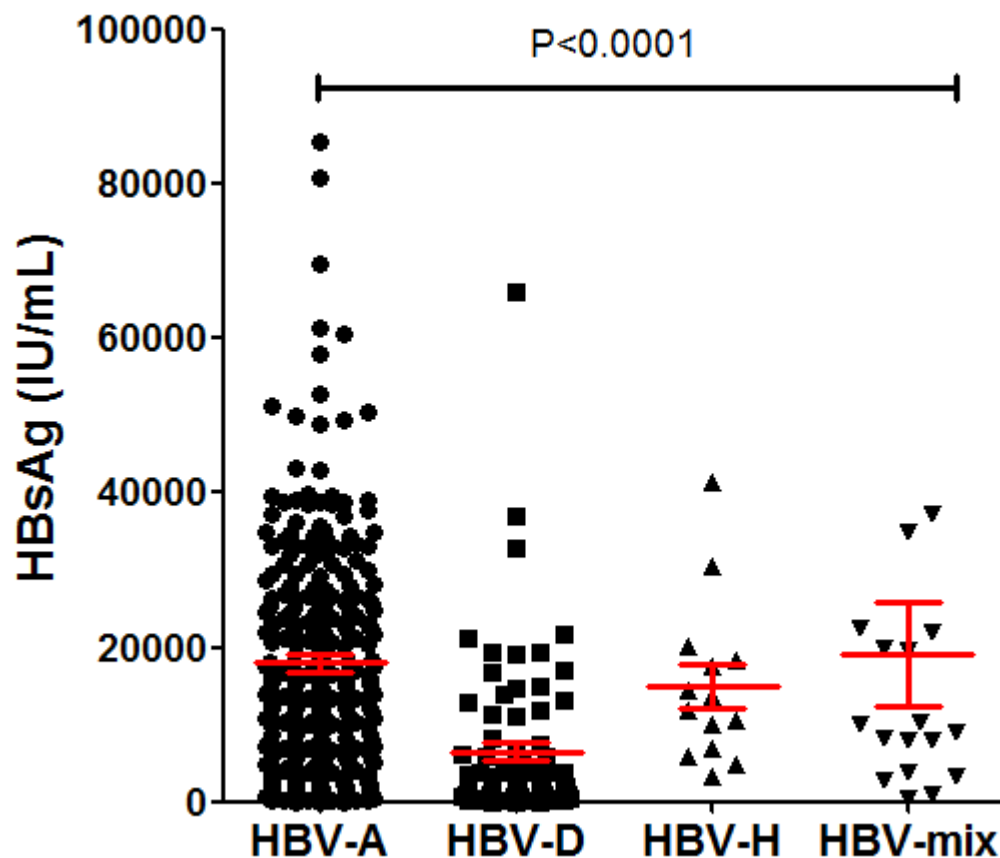
Ogółem:
HBV-A: 54-84%
HBV-D: 7-25%
HBV-H: 0-10%

Genotyp a charakterystyka PZW-B

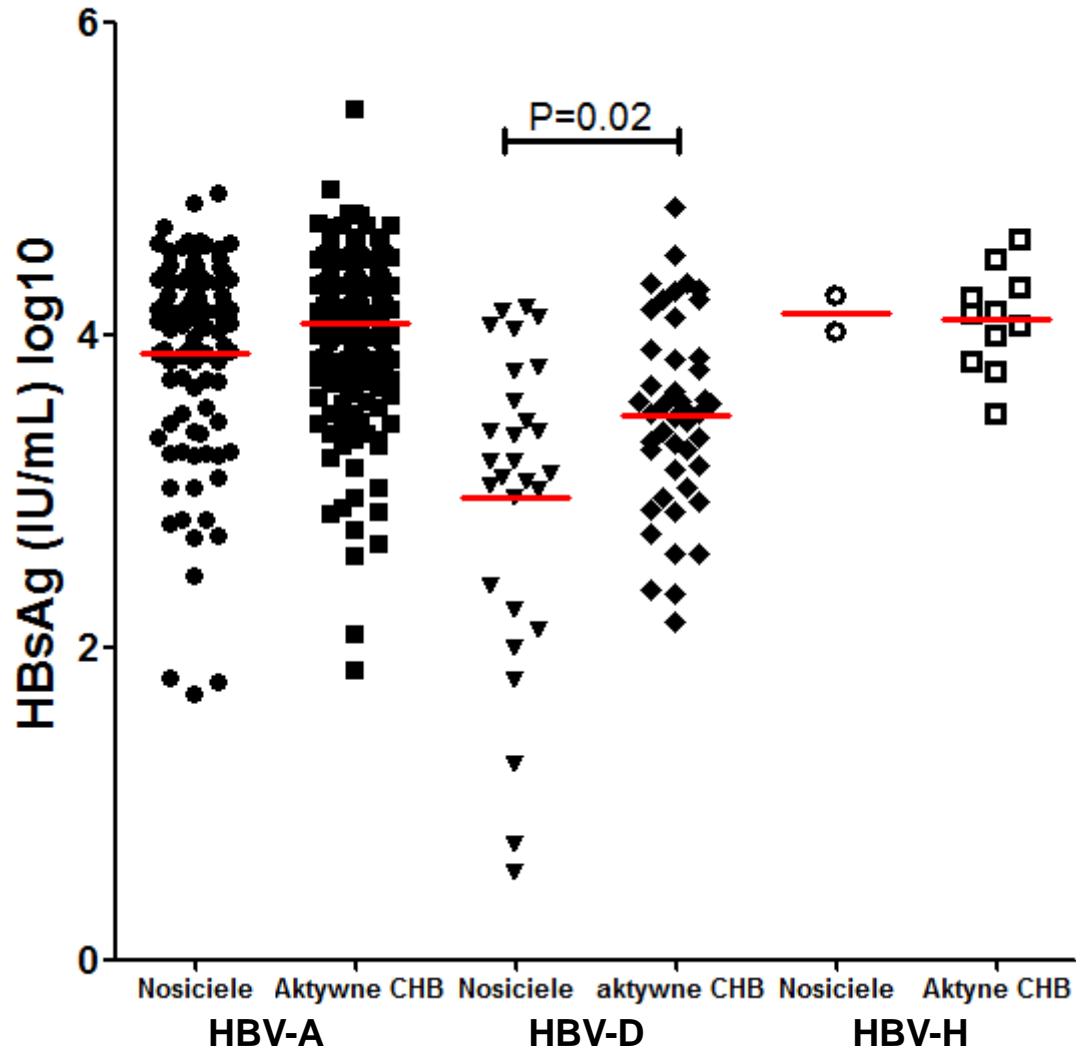
	Genotyp A (n=328)	Genotyp D (n=78)	Genotyp H (n=14)	Mieszane (n=17)
Płeć (M), %	177 (54%)	35 (45%)	9 (64)	12 (70)
Wiek (lata), mediana, min-max.	37 (18-77)	31 (19-66)	48 (30-65)	36 (19-76)
HBeAg(+), %	15 (4.6)	6 (7.6)	2 (14.3)	2 (11.7)
ALT>GGN, %	76 (23)	15 (19)	4 (28)	8 (47)
ALT (IU/mL), mediana, IQR	28 (21-40)	29 (18-36)	34 (30-40)	43 (28-61)
HBV-DNA log10 mediana, IQR	3.57 (2.9-4.4)	3.45 (2.7-4.2)	4.26 (4.1-5.3)	3.6 (3.2-4.5)
HBV-DNA> 2000 IU/mL, %	195 (60)	46 (59)	11 (78)	10 (58)
INR, mediana IQR	1.0 (0.9-1.1)	1.0 (1.0-1.1)	1.0 (0.9-1.1)	1.1 (0.9-1.1)
HBsAg (IU/mL) mediana, IQR	14,279 (6481-24,960)	2,626 (919-7,320)	12,680 (6,898-18,263)	9.395 (3,741-22,030)
Włóknienie ≥2, %	62 (24)	14 (23)	6 (60)	2 (40)

ANOVA P<0.01

Wpływ genotypu HBV na stężenie HBsAg w surowicy

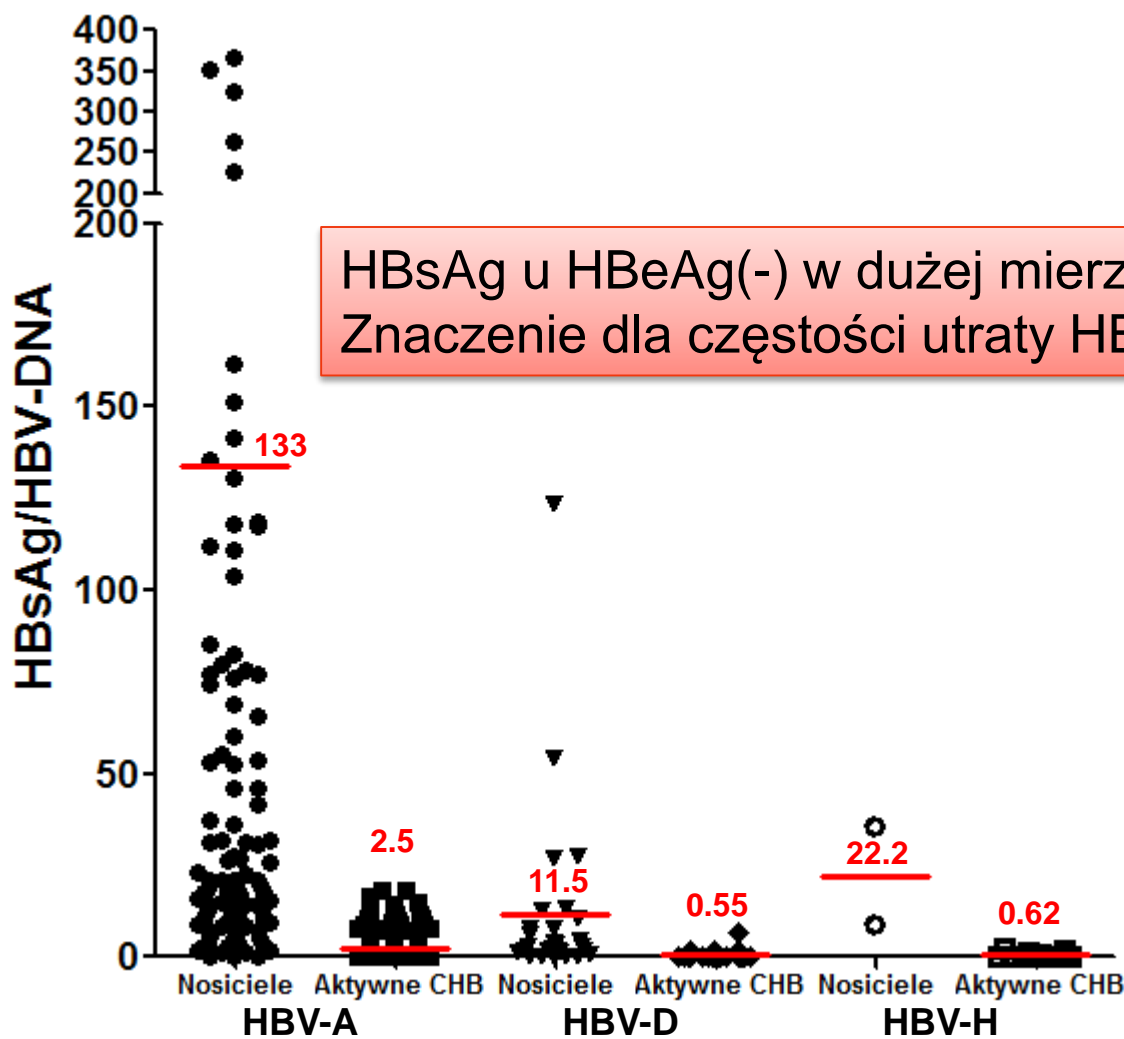


Związek pomiędzy aktywnością zakażenia a stężeniem HBsAg zależy od genotypu HBV

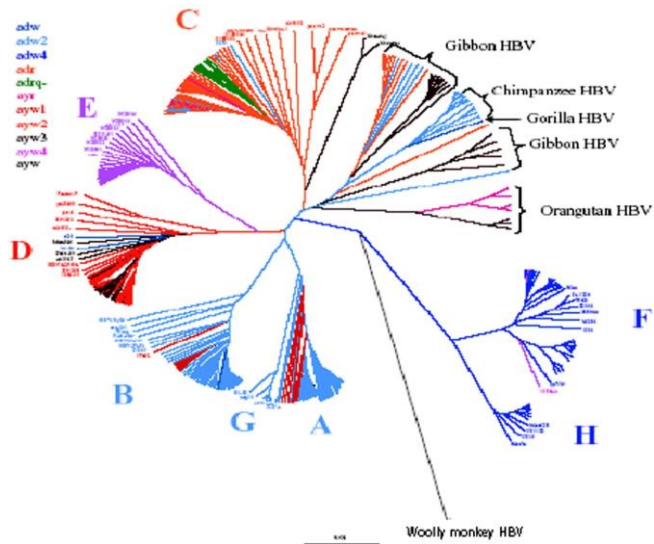


„Produktywność” HBV w poszczególnych genotypach i fazach zakażenia HBV

HBsAg/HBV-DNA



Znaczenie genotypu H HBV w populacji Polski



Genotyp H:

- Zakażenia utajone (Grabarczyk, 2011, Ochnuma 2005)
- Ryzyko chronicyzacji (Jamada, 2014)
- Zaawansowanie HBV (Jaroszewicz, 2012)

Genotyp H w badaniu Epigenes:

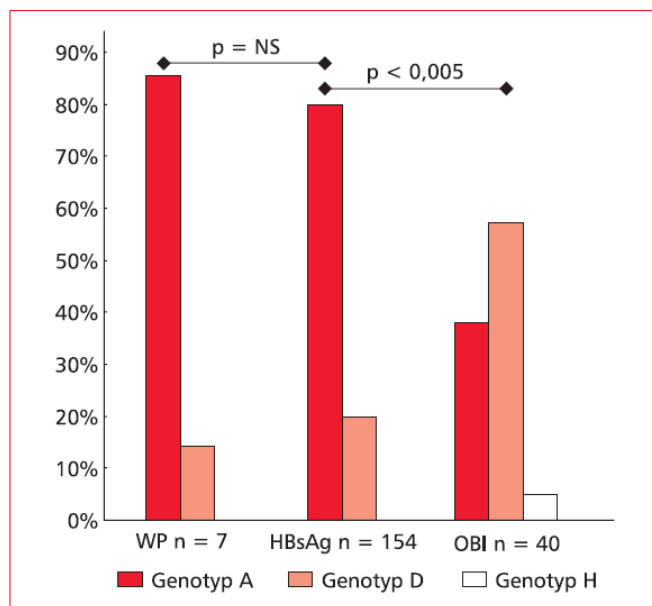
- Trzeci najczęstszy w Polsce (ok. 4%)
- Wyższe HBV-DNA w porównaniu z innymi genotypami (18,100 vs 4,075 IU/mL, $P=0.01$)
- Wyższa częstość chorych z zaawansowanym włóknieniem (60% vs 24%)



Genotyp HBV a zmienność genetyczna (i przebieg kliniczny?)

Table 3 Frequency of selected mutations in the basic core promoter/precure region in genotype A and genotype D strains

	T1753C	A1762T	G1764A	C1766T	T1768A	G1896A	precure ATG	Insertions/deletions (frameshifts)
Genotype D <i>n</i> = 29 (%)	5 (17.2)	6 (20.7)	8 (27.6)	1 (3.5)	1 (3.5)	20 (69)	3 (10.3)	1 (3.5)
Genotype A <i>n</i> = 125 (%)	12 (9.6)	50 (40)	58 (46.4)	33 (26.4)	7 (5.6)	10 (8)	14 (11.2)	26 (20.8)
<i>P</i> value	NS	0.056	0.095	0.005	NS	<0.0001	NS	0.029



Rycina 1. Genotypy HBV u dawców na różnych etapach zakażenia. Na rycinie zaznaczono istotność statystyczną obserwowanych różnic; istotne różnice w częstości genotypów pomiędzy OBI i dawcami z HBsAg, natomiast brak istotnych różnic pomiędzy WP a pozostałymi grupami (z powodu małej liczebności)

CALL FOR ACTION

Kontynuacja badania EPIGENES – follow-up

Cel: w jakim stopniu genotyp HBV, HBsAg oraz inne parametry kliniczne wpływają na przebieg choroby

Propozycja danych do uzyskania:

- ✓ **Kod ośrodka, Inicjały pacjenta, Nr pacjenta, Data ostatniej wizyty**
- ✓ **HBeAg, anty-Hbe, ALT, HBV-DNA, INR, PLT**
- ✓ **Czy jest dostępne badanie kontrolne włóknienia**
- ✓ **Punkty końcowe (daty wystąpienia):**
 - ✓ **Rozpoczęcie terapii, jakiej?**
 - ✓ **Dekompensacja funkcji wątroby (wodobrzusze, encefalopatia)**
 - ✓ **Rozpoznanie HCC**
 - ✓ **Zgon**
 - ✓ **Utrata HBsAg**

Podsumowanie

- ✓ W Polsce dominuje HBeAg(-) PZW-B(95%), zaś typowy chory przed rozpoczęciem terapii jest młody, z prawidłową aktywnością ALT (76%) oraz niskim włóknieniem
- ✓ Genotyp A HBV jest najczęstszy w Polsce, co uzasadnia stosowanie PEG-IFN jako terapii pierwszego rzutu
- ✓ Rozkład genotypów wykazuje zmienność geograficzną, z większą częstością genotypów innych niż A (do 46%) w Polsce Wschodniej
- ✓ Chorzy zakażeni HBV-A mają wyższe stężenia antygenu HBs w surowicy co sugeruje inną regulację jego syntezy oraz wskazuje na konieczność polskiej walidacji qHBsAg
- ✓ Znaczenie genotypu H i jego potencjalny związek z aktywnością choroby wymaga dalszej oceny