

*Hanna Berak¹, Marek Wasilewski¹, Andrzej Horban¹, Janusz J. Stańczak¹,
Aneta Cybula²*

OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA LAMIWUDYNĄ PRZEZ 48 TYGODNI PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM WIRUSOWYM ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU B HBeAg(-)

¹ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
Dyrektor Szpitala: Andrzej Horban

² Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Instytutu Chorób
Zakaźnych i Pasożytniczych AM w Warszawie
Kierownik: Janusz Cianciara

W pracy przedstawiono wyniki leczenia chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i HBeAg(-) w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie w latach 2001-2002. Chorych leczono lamiwudyną przez 48 tygodni. Analizowano odpowiedź biochemiczną, serologiczną i wirusologiczną.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu B, HBeAg(-), lamiwudyna, leczenie
Key words: chronic hepatitis B, HBeAg negative patients, lamivudine treatment

WSTĘP

Lamiwudyna jest analogiem nukleozydowym od kilku lat stosowanym w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B zarówno HBeAg(+) jak i HBeAg(-). Choć u chorych z HBeAg(-) obserwuje się znacznie niższą wiramię, to działanie przeciwwirusowe polegające na hamowaniu replikacji genomowego DNA wirusa jest tak samo korzystne jak u chorych HBeAg(+). Uważa się, że skutecznym leczeniem przyczynowym można zahamować rozwój, a nawet doprowadzić do regresji choroby.

W Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie w latach 2001-2002 leczono lamiwudyną 102 osoby, u których w chwili rozpoczęcia terapii nie stwierdzano obecności HBeAg.

Kryteria kwalifikacji do terapii były następujące:

- obecność HBsAg powyżej 6 miesięcy,
- replikacja HBV potwierdzona obecnością HBV DNA w surowicy,
- podwyższona stale lub okresowo aktywność AlAT w surowicy,
- cechy przewlekłego zapalenia wątroby typu B w biopsji u osób bez przeciwwskazań do tego badania,

- przeciwwskazania względne lub bezwzględne do leczenia interferonem,
- nieskuteczna terapia interferonem w przeszłości,
- choroby bez współistniejącego zakażenia HIV i HCV.

MATERIAŁ I METODY

Do leczenia lamiwudyną zakwalifikowano 102 osoby: 71 mężczyzn w wieku 17-73 lat (średnio 40 ± 14) i 31 kobiet w wieku 22-81 lat (średnio 49 ± 18). U żadnego z chorych nie stwierdzono HBeAg, natomiast u wszystkich potwierdzono replikację HBV DNA metodą PCR. Przeciwciała anti-HBe stwierdzono u 70, nie stwierdzono u 20, brak danych u 12 osób. Aktywność AlAT w chwili rozpoczęcia leczenia wynosiła 13-806 IU/L (średnio 92 ± 110).

Dane podstawowe dotyczące pacjentów włączonych do terapii lamiwudyną zestawiono w tabeli I.

Tabela I. Podstawowe dane o pacjentach

Table I. Characteristics of patients

Liczba chorych z HBeAg (-)	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
	102	71	31
średni wiek	42 ± 16 (17-81)	40 ± 14 (17-73)	49 ± 18 (22-81)
średni AlAT	92 ± 110 (13-806)	92 ± 114 (16-806)	92 ± 102 (13-492)
antiHBe (+)	70	49	21
antiHBe (-)	20	16	4
antiHBe (bd)	12	6	6

Pacjenci byli leczeni przez 48 tygodni. Otrzymywali lamiwudynę w dawce 100 mg na dobę, a chorzy w wieku powyżej 70 lat lub z niewydolnością nerek ocenioną na podstawie klirensu kreatyniny, w dawce 50 mg/dobę.

Monitorowanie leczenia odbywało się w 4, 12, 24, 36 i 48 tygodniu. Badano stan przedmiotowy pacjenta, wykonywano morfologię krwi, oceniano wydolność wątroby (bilirubina, AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa) oraz nerek (kreatynina). W 48 tygodniu oceniano skuteczność wczesną terapii (HBsAg, HBeAg, antiHBe, PCR HBV DNA). Za normę aktywności AlAT i AspAT przyjęto zakres 5-40 IU/L. Oznaczano HBV DNA przy użyciu HBV Monitor test (Roche Diagnostic Sys.) o czułości 40 kopii/mL i zakresie liniowości pomiaru od 400 do 500 000 kopii/mL.

WYNIKI

Dokonano oceny wyników leczenia po 48 tygodniach stosowania lamiwudyny u 98 osób w wieku średnio 43 ± 16 lat, z początkową aktywnością AlAT średnio 94 ± 112 IU/L w tym:

– 69 mężczyzn w wieku 17-73 lat (średnio 40 ± 14), z początkową aktywnością AlAT 21-806 IU/L (średnio 94 ± 115),

– 29 kobiet w wieku 22-81 lat (średnio 48 ± 18), z początkową aktywnością AlAT 13-492 IU/L (średnio 93 ± 105).

Przed upływem 48 tygodni na własną prośbę zakończyły terapię 4 osoby.

W żadnym przypadku nie doszło do zaniku antygenu HBs.

Obecność przeciwciał anti-HBe stwierdzono u 8 osób wyjściowo anti-HBe(-) i u 10 osób, u których nie oznaczono wyniku wyjściowego obecności przeciwciał anti-HBe.

Normalizację aktywności aminotransferaz uzyskano u 38 z 78 (48,7%) osób z podwyższonym AlAT w chwili rozpoczęcia leczenia.

W chwili ukończenia leczenia tj. w 48 tygodniu HBV DNA nie stwierdzono u 67 (68,6%), replikację poniżej 10^5 kopii/ml stwierdzono u 23 (23,5%), a powyżej 10^5 kopii/ml u 8 (8,2%) osób. Nie można porównać tych wyników do wyjściowych, gdyż nie dysponowano wówczas możliwością oznaczeń metodą ilościową PCR HBV DNA.

Rewersję do HBeAg (+) zaobserwowano u 10 osób (10,2%). W żadnym przypadku zjawisko to nie było związane ze wzrostem aktywności AlAT.

DYSKUSJA

Celem leczenia lekami antywirusowymi osób zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B jest zahamowanie replikacji wirusa. Osiągnięcie supresji poniżej poziomu detekcji uważa się za pozytywną odpowiedź wirusologiczną. Wiąże się to często ze zmniejszeniem nasilenia stanu zapalnego w wątrobie. Markerem oceniającym jego stopień jest poziom aktywności aminotransferaz. Jego normalizację uważa się powszechnie za pozytywną odpowiedź biochemiczną. W trakcie terapii rzadko dochodzi do wyleczenia mierzonego serokonwersją w układzie „e” u osób posiadających antygen HBe, niemniej pod wpływem lamiwudyny obserwuje się ten proces 2 razy częściej niż w grupie kontrolnej. U osób nie posiadających tego antygenu z reguły nie dochodzi do serokonwersji w układzie HBs w trakcie leczenia lamiwudyną (1). Również i w naszych obserwacjach u żadnego pacjenta w trakcie leczenia nie uzyskano zaniku HBsAg. Spodziewaną biochemiczną i wirusologiczną odpowiedź uzyskano odpowiednio w 48,7 i 68,6% przypadków, w porównaniu do 75%-96% u innych autorów (2,3,4).

Optymalny czas leczenia pacjentów HBeAg (-) nie jest znany. Nie został podany przez EASL (*the European Association for the Study of the Liver*) *International Consensus Conference on Hepatitis B* (5) we wrześniu 2002 roku. Zgodnie z AASLD (*the American Association for the Study of Liver Diseases*) *Practice Guideline* (6) leczenie pacjentów HBeAg (-) powinno trwać co najmniej do czasu trwałej normalizacji aktywności aminotransferaz i zaniku HBV DNA, ale optymalny schemat również nie został tam ustalony. Sugeruje się, że nieobecność HBeAg powoduje bardziej agresywny przebieg choroby i szybszy rozwój marskości wątroby (7). Dlatego wydaje się, że korzyści z przedłużenia terapii u takich

chorych są ewidentne. Takie postępowanie ma na celu również zapobieganie chorobie nowotworowej, jako że u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV rozwija się znacznie częściej pierwotny rak wątroby. Natomiast przedwczesne odstawienie leku wiąże się często z nawrotem replikacji HBV (4) i zaostrzeniem procesu chorobowego. Sądzymy, że leczenie to należy kontynuować do czasu, dopóki są dowody na jego kliniczną skuteczność. Wzrost wiremii i pojawienie się szczepów opornych też nie jest wystarczającą przesłanką do jego zaprzestania. Test INNO-LiPA jest testem czułym, wczesnego ostrzegania i wykrywa obecność mutantów w momencie, kiedy stanowią one 10-15% populacji wirusa. Pozostałą część stanowi wariant dziki skutecznie hamowany przez lamiwudynę. Nawet u osób, u których stwierdza się mutanty lamiwudynooporne rzadziej dochodzi do marskości i pierwotnego raka wątroby, niż u ludzi nie leczonych (8). Teoretycznie można zastosować leki skuteczne wobec szczepów opornych na lamiwudynę, ale muszą być one dostępne na rynku i ze względu na znacznie wyższą cenę niż cena lamiwudyny, refundowane przez instytucje ubezpieczeniowe (9, 10). Dopóki tak nie jest, alternatywą jest podawanie lamiwudyny tak długo, dopóty z punktu widzenia klinicznego jest ona skuteczna.

H Berak, M Wasilewski, A Horban, JJ Stańczak, A Cybula

RESULTS OF 48 WEEKS LAMIVUDINE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B AND HBeAg (-)

SUMMARY

Lamivudine is an oral nucleoside analogue with strong antiviral activity against hepatitis B virus. The HBeAg-negative patients tend to have lower serum HBV viral loads when compared to HBeAg-positive patients, but may develop liver disease. The objective of this study was to analyse the efficacy of lamivudine treatment of chronic hepatitis B patients negative in HBe antigen (HBeAg-negative). 102 patients were treated in Hospital of Infectious Diseases in Warsaw in the years 2001-2002. Patients were treated for 48 weeks with 100 mg lamivudine once daily (50 mg in case of renal failure). The end point of therapy of patients with chronic HBV infection negative for e antigen is more difficult to determine than for HBeAg-positive patients because HBeAg seroconversion marker cannot be applied. The only useful markers of therapy efficiency are the suppression of HBV DNA replication and normalization of ALT activity level. Results at the end of therapy: normalization of ALT activity was observed in 48,7% patients, inhibition of viral replication was detected in 65,6% patients. The results are comparable with known randomized clinical trials.

PIŚMIENNICTWO

1. Hadziyannis S, Papatheodoridis GV, Dimou E, i in. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;28: 847-51.
2. Rizzetto M. Efficacy of lamivudine in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2002; 66(4):435-51.
3. Gaia S, Volpes R, Smedile A, i in. Lamivudine in anti-HBeAg positive chronic hepatitis B: response after one year of treatment. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl. 2):112.

4. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Lamivudine Precore Mutant Study Group. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889-96.
5. The EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B: Consensus statement (short version). *Journal of Hepatology* 2003;38:533-540.
6. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update of Recommendations. *Hepatology* 2004; 39 (3):1-5.
7. Hadziyannis S, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen – negative chronic hepatitis B, *Hepatology* 2001;34:617-24.
8. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-68.
9. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, i in. Adefovir Dipivoxil 438 Study Group: Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807.
10. Perillo R, Hann H-W, Mutimer D, i wsp. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004;126:81-90.

Otrzymano: 7.03.2006 r.

Adres autora:

Hanna Berak
Wojewódzki Szpital Zakaźny
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
tel. (022) 335 52 80, fax. (022) 335 52 89
e-mail hberak@wp.pl