

*Hanna Berak<sup>1</sup>, Marek Wasilewski<sup>1</sup>, Andrzej Horban<sup>1</sup>, Janusz J. Stańczak<sup>1</sup>,  
Aneta Cybula<sup>2</sup>*

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

<sup>1</sup> Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie  
Dyrektor Szpitala: Andrzej Horban

<sup>2</sup> 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. Poza oceną stanu klinicznego pacjentów analizowano odpowiedź biochemiczną, serologiczną i wirusologiczną na stosowane leczenie.*

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

**WSTĘP**

Szacuje się, że zakażenie wirusem HBV dotyczy ponad miliona ludzi na świecie, a u ponad dwóch milionów stwierdza się znaczniki serologiczne HBV. Większość zakażeń HBV przebiega bezobjawowo poprzez fazę ostrą do samowyleczenia. Około 5% zakażeń przechodzi w proces przewlekły z rozwojem marskości u 19-25% z nich i następnie rozwoju pierwotnego raka wątroby (HCC). Dla chorych z niekorzystnym przebiegiem choroby często jedyną możliwością leczenia jest przeszczepienie wątroby. Wraz z wprowadzeniem szczepień przeciwko wzv typu B w Polsce widoczny jest wyraźny spadek liczby zachorowań i zapadalności na wirusowe zapalenie wątroby typu B, z prawie 40,0/100 tys. w 1990 roku do 3,86/100 tys. w 2004 roku.

Lamiwudyna jest analogiem nukleozydowym od kilku lat stosowanym w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B. Jej działanie przeciwwirusowe polega na hamowaniu replikacji genomowego DNA wirusa. Dobra tolerancja leku (nieliczne objawy niepożądane), łatwość jego stosowania (forma doustna) i spodziewana wielokierunkowa skuteczność terapii (poprawa histologiczna, normalizacja biochemiczna, serokonwersja w układzie HBe i HBs, supresja HBV DNA) spowodowały objęcie leczeniem znacznej liczby chorych.

W Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie w latach 2001-2002 leczono lamiwudyną 224 osoby w różnym stadium zaawansowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. W chwili rozpoczęcia leczenia u wszystkich chorych stwierdzano obecność HBeAg.

Kryteria kwalifikacji do leczenia były następujące:

- obecność HBsAg powyżej 6 miesięcy
- czynna replikacja HBV potwierdzona obecnością HBV DNA w surowicy lub stwierdzenie dodatniego miana pDNA lub tylko dodatniego HBeAg,
- podwyższona stale lub okresowo aktywność AIAT 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,
- chorzy bez współistniejącego zakażenia HIV i HCV.

#### MATERIAŁ I METODY

Do leczenia lamiwudyną zakwalifikowano 135 mężczyzn w wieku 17-81 lat (średnio  $56\pm 17$ ) i 89 kobiet w wieku 16-86 lat (średnio  $55\pm 18$ ). U wszystkich stwierdzono obecność HBeAg. Aktywność AIAT w chwili rozpoczęcia leczenia wynosiła 11-1098 IU/L (średnio  $135\pm 124$ ). Wśród mężczyzn była wyższa 11-1098 IU/L (średnio  $138\pm 137$ ) niż u kobiet 12-495 IU/L (średnio  $129\pm 101$ ).

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 50 mg/dobę.

Monitorowanie leczenia odbywało się w 4, 12, 24, 36 i 48 tygodniu. Badano stan przedmiotowy pacjenta, oceniano morfologię krwi, wydolność wątroby (bilirubina, AIAT, AspAT, fosfataza zasadowa) oraz nerek (kreatynina). W 48 tygodniu leczenia oceniano skuteczność wczesną terapii (HBsAg, HBeAg, antyHBe, PCR HBV DNA). Za normę aktywności AIAT i AspAT przyjęto zakres 5-40 IU/L. HBV DNA oznaczano testem Amplificor HBV Monitor test (Roche Molecular Sys. Branchburg, USA).

#### WYNIKI

Zakończyło leczenie przed upływem 48 tygodni 16 osób, z których:

- 12 zmarło (4 z powodu dekompensacji choroby wątroby, 2 w wyniku krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, 1 z powodu zawału serca, 1 udaru mózgu, przyczyny 4 zgonów nie poznano),
- 3 osoby odstąpiły od leczenia na własną prośbę,
- 1 kobieta zaszła w ciążę.

W 48 tygodniu leczenia dokonano oceny efektów terapii u 208 osób. Średnia wieku ocenianej grupy wynosiła  $55\pm 18$  lat, a średnia początkowa aktywność ALAT  $137\pm 126$  IU. W grupie było:

- 126 mężczyzn w wieku 17-81 lat (średnio  $56\pm 17$ ), z początkową aktywnością ALAT 11-1098 IU/L (średnio  $141\pm 141$ ),

– 82 kobiety w wieku 16-86 lat (średnio 55±19), z początkową aktywnością ALAT 12-495 IU/L (średnio 132±102).

W 48 tygodniu antygeny HBs nie stwierdzono u 10 osób (3,0%). Serokonwersja do anti-HBs nie była badana.

Antygeny HBe nie stwierdzono u 75 osób (33,4%). Serokonwersję z wytworzeniem przeciwciał anti-HBe stwierdzono u 34 osób (15,1%).

Normalizację aktywności aminotransferaz uzyskano u 100 ze 187 (53,4%) osób z podwyższonym ALAT w chwili rozpoczęcia leczenia, w tym u 29 z 34 osób z dokonaną serokonwersją w układzie „e”.

W chwili zakończenia terapii nie stwierdzano HBV DNA u 85 chorych (37,9%), replikację poniżej  $10^5$  kopii/ml u 70 (31,2%), a powyżej  $10^5$  kopii/ml u 53 (23,6%) osób. Zanik HBeAg u 66,6% leczonych (50 spośród 75) był związany z niewykryciem replikacji HBV DNA.

## DYSKUSJA

Uzyskane przez nas wyniki (w procentach) porównano z wynikami uzyskanymi w trzech randomizowanych badaniach klinicznych obejmujących 731 pacjentów z Europy, Stanów Zjednoczonych i Azji (1,2,3) (tabela I).

Tabela I. Porównanie wyników własnych obserwacji\* i 3 losowych badań klinicznych  
Table I. The comparison of own\* and known randomized clinical trials results

	Wyniki badań*	Średnie wyniki badań losowych wg 1, 2, 3	Grupa kontrolna w badaniach losowych wg 1, 2, 3
Zanik HBV DNA	37,9%	44%	16%
Zanik HBeAg	33,4%	17-32%	6-11%
Serokonwersja w układzie „e”	15,1%	16-18%	4-6%
Zanik HBsAg	3%	<1%	0%
Normalizacja ALT	53,4%	41-72%	7-24%

\* wyniki badań w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie w latach 2001-2002

Po 48 tygodniach leczenia antygeny HBs nie stwierdzono u 3% leczonych, co znacznie przewyższa wyniki trzech badań kontrolowanych (1,2,3). Inne efekty terapii jak zanik HBeAg i serokonwersja w układzie „e” u 33,4 % i 15,1% w naszych obserwacjach są porównywalne do uzyskanych w powyższych badaniach 17-32% i 16-18% . Dla porównania, u chorych leczonych interferonem alfa przez 4-6 miesięcy uzyskano serokonwersję do anti-HBe u 20%. Schemat terapii lamiwudyną był zgodny z EASL (the European Association for the Study of the Liver) International Consensus Conference on Hepatitis B (4) z września 2002 roku. Zalecał on leczenie lamiwudyną przez rok lub przez 4-6 miesięcy po

uzyskaniu odpowiedzi wirusologicznej definiowanej jako zanik HBV DNA. W przypadku jej braku, korzyści z decyzji o przedłużeniu terapii (obniżenie poziomu wiremii i aktywności aminotransferaz) miały przewyższać negatywne skutki powstania oporności na lek. Zgodnie z AASLD (the American Association for the Study of Liver Diseases) Practice Guideline (5) leczenie pacjentów HBeAg (+) powinno trwać co najmniej rok lub 3-6 miesięcy po uzyskaniu serokonwersji w układzie "e". Przedłużenie terapii zaleca się, gdy powoduje ono obniżenie wiremii i aktywności aminotransferaz, co u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby oznacza poprawę stanu klinicznego oraz opóźnienie lub wręcz zahamowanie postępu choroby i procesu włóknienia. U osób z marskością wątroby jest jedynym skutecznym postępowaniem (6).

#### PODSUMOWANIE

Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że stosowanie lamiwudyny u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B przynosi efekty terapeutyczne. Wyniki uzyskane w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie w latach 2001-2002 nie różnią się od prezentowanych przez innych autorów i w pełni potwierdzają, że przyjęty sposób postępowania jest właściwy.

Następnym aspektem ocenianego schematu leczenia winno być określenie optymalnego czasu terapii w naszej populacji, zwłaszcza wśród osób z marskością wątroby, dla których nie ma innej opcji leczniczej niż podawanie analogów nukleozydowych hamujących replikację wirusa. Ze względu na profil bezpieczeństwa, udowodnioną skuteczność i relatywnie niską cenę lamiwudyna wydaje się być lekiem pierwszego rzutu. Jedynym ograniczeniem wydaje się być pojawienie udokumentowanej oporności na ten lek i w konsekwencji brak skuteczności klinicznej. U części osób analizowanych w niniejszej pracy terapię przedłużono, a wyniki są w trakcie opracowywania.

*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

Chronic hepatitis B is an important public health problem worldwide. In Poland the incidence rate decreased from 40,0 (in the year 1990) to 3,86 (in 2004) per 100,000 inhabitants. The goal of anti-chronic hepatitis B therapy is to prevent the progression of liver disease to cirrhosis which may effect in development of liver failure or HCC. The aims of treatment are: reduction of HBV viral load and normalization of ALT activity. Among HBeAg positive patients important marker is the loss of e antigenemia followed by seroconversion to anti-HBe positivity. Lamivudine is an oral nucleoside analogue with strong antiviral activity against hepatitis B virus. The objective of this study was to analyse the efficacy of lamivudine treatment of chronic hepatitis B patients positive for hepatitis B e antigen (HBeAg). 224 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). Results obtained at the end of therapy: loss of HBeAg was observed in 33,4% and seroconversion to anti-HBe in 15,1% patients, normalization of ALT activity was noticed in 53,4% patients, inhibition of HBV DNA replication was observed in 37,9% patients. The results are comparable with known randomized clinical trials.

## PIŚMIENICTWO

1. 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.
2. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-1263.
3. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46: 562-568.
4. The EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003;38:533-540.
5. Lok ASF, McMahon BJ, Chronic Hepatitis B: Update of Recommendations. *Hepatology* 2004; 39 (3):1-5.
6. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, i in. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351:1521-1531.

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