

Lamiwudyna – nadal aktualna opcja terapeutyczna w zapobieganiu reaktywacji i zakażeń wertykalnych HBV

Lamivudine – still actual therapeutic option for protection of HBV infection reactivation and vertical transmission

Waldemar Halota, Małgorzata Pawłowska

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz, Polska

Summary: Immunosuppressant therapy induced risk of HBV reactivation among selected group of patients. It concerns especially patients with anti-HBc serum presence. Among them occult B hepatitis are very frequent. Risk of reactivation needs chemoprophylaxis. Lamivudine is the first line therapy, because of limited period of treatment.

Antiviral therapy with Lamivudine during the third trimester of pregnancy in high – risk women with HBV infection reduces viral load in the mother and may decrease the risk of perinatal transmission.

Słowa kluczowe: zakażenie HBV • reaktywacja • transmisja wertykalna • lamiwudyna

Key words: HBV infection • reactivation • vertical transmission • lamivudine

Adres do korespondencji: Waldemar Halota, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: kikchzak@cm.umk.pl

Na świecie żyje około 400 milionów osób przewlekle zakażonych wirusem HBV, zagrożonych marskością, niewydolnością wątroby i rakiem wątrobowokomórkowym. Według CDC w Stanach Zjednoczonych, co piąty spośród nich umiera na skutek tego zakażenia. Rocznie na świecie liczbę zgonów w tym przypadku szacuje się na 500–1200 tysięcy osób. Jest to głównie konsekwencją braku dostępu do odpowiednich terapii zmieniających historię naturalną zakażenia HBV. Leczenie w pierwszym rzędzie powinno być prowadzone u osób z wysoką wiremią HBV, gdyż zagrożenie późnymi następstwami jest skorelowane proporcjonalnie do ładunku tego wirusa. W kontekście badań serologicznych dotyczyć to będzie zwłaszcza pacjentów z antygenem HB_e. Standardy terapii w tych przypadkach posiłkują się ponadto wynikami badań biochemicznych i morfologicznych wątroby.

Większość autorów wskazuje, iż możliwość terapii tych stanów chorobowych pojawiła się w 1992 roku wraz z wprowadzeniem interferonu alfa do praktyki klinicznej. Mimo, iż interferonoterapia, z zastosowaniem interferonu pegylowanego jest ciągle aktualną i atrakcyjną opcją terapeutyczną dla większości pacjentów, nie można zapominać o jej ograniczonej skuteczności, nie przekraczającej 30%. W tym kon-

tekście leki będące analogami nukleozydowymi i nukleotydowymi stanowią jej ważną alternatywę.

Popularność lamiwudyny, która jest najstarszym lekiem w tej grupie (1998), poddaje się znacznej krytyce ze względu na niską barierę genetyczną tego leku. Lekooporność na lamiwudynę po roku sięga prawie co piątego pacjenta, a po pięciu latach występuje u 70% leczonych. W tym kontekście nowe leki z tej grupy, zwłaszcza entekawir i tenofovir jednoznacznie wypierają lamiwudynę ze standardowego leczenia. Nie można jednak zapominać, iż zdobyła ona popularność w sposób zasłużony, ze względu na duży potencjał antywirusowy, cenę i brak istotnych działań niepożądanych. Co ważne, w niektórych sytuacjach klinicznych, zwłaszcza gdy czas planowanego leczenia jest relatywnie krótki, brakuje przesłanek do dyskryminowania tego leku. W takich sytuacjach lamiwudyna jest lekiem z wyboru, gdyż nowsze analogi nie przeszły niezbędnych badań klinicznych.

W pracy dokonano przeglądu doniesień o stosowaniu lamiwudyny w szczególnych zagrożeniach ze strony HBV.



Reaktywacja zakażenia HBV

W ciągu ostatnich lat coraz więcej zwolenników zyskuje pogląd, iż z zakażenia HBV w rzeczywistości nie można wyzdrowieć lub dzieje się tak bardzo rzadko. Dotyczy to zarówno spontanicznego wyzdrowienia, jak i skuteczności terapii. Wykazano bowiem, iż u większości osób z grupy wcześniej zakażonych HBV przetrwał materiał genetyczny tego wirusa, który może zapoczątkować reaktywację zakażenia. Testem surrogatowym dla osób zagrożonych tym zjawiskiem jest obecność anty-HBc w surowicy krwi, bez jakichkolwiek innych wykładników obecności wirusa. cccDNA, minichromosom jest kolistą, kowalentnie zamkniętą nicią HBV DNA, występującą w jądrze hepatocytu. Niekiedy towarzyszy temu minireplikacja HBV. W konsekwencji osoby, które są uznane za wyleczone z zakażenia HBV mogą być źródłem nowych przypadków, a też stać się ofiarą choroby, którą wcześniej przeżyły [1]. Wraz z rozwojem terapii immunosupresyjnej oraz chorób powodujących zaburzenia odporności liczba takich przypadków staje się coraz większa.

Reaktywację wirerii i jej następstwa kliniczne opisywano w takich przypadkach jak chemioterapia nowotworów, reumatoidalnego zapalenia stawów i zapalenia jelit, immunosupresji potransplantacyjnej, a też w przebiegu chorób z upośledzeniem odporności [2]. Opisano, że w wyniku upośledzonej odporności obserwowano nawet przypadki *hepatitis fulminans* i typowe dla nich zgony [3]. Immunosupresja prowadzić może do pojawienia się wysokich stężeń HBV i liczby zakażonych hepatocytów, których śmierć w okresie rekonstrukcji immunologicznej prowadzić może do ostrej niewydolności wątroby. Do szczególnie zagrożonych tymi konsekwencjami należą pacjenci leczeni aktywnie biologicznymi lekami z powodu chorób reumatycznych czy rozrostowych. W tym przypadku prym wiodą rytuksymab, infliksymab, abatacept i alemtuzumab. Inne leki, w tym kortykoidy, rzadziej prowadzą do tych powikłań. Szczególnie zagrożeni są pacjenci, u których występuje jawna manifestacja zakażenia HBV [4,5].

Manifestacja kliniczna omawianej reaktywacji rzadko występuje u osób poddanych zabiegom przeszczepienia, gdyż są oni leczeni przewlekłe lekami immunosupresyjnymi [6]. Nie zwalnia to od stosowania leczenia antywirusowego, szczególnie gdy przeszczepiany organ pochodzi od osoby z dodatnimi przeciwciałami anty-HBc [7]. W tych przypadkach wątroba winna być przeszczepiona wyłącznie identycznie serologicznemu biorcy [4].

Zagrożenie reaktywacją omawianego zakażenia jest bezwzględnie wskazaniami do chemioprophylaktyki w wybranych grupach pacjentów. Lamiwudyna jest w tych przypadkach szczególnie często rekomendowana. W przeglądowej pracy Loomba i wsp., która jest metaanalizą 13 badań u 424 pacjentów, jednoznacznie wykazano, iż wśród pacjentów, u których nie stosowano chemioprophylaktyki lamiwudyną, wystąpiły konsekwencje kliniczne [8].

W podobnych pracach, które ukazały się niemal równolegle, Katz oraz Hsu ze wsp. jednoznacznie potwierdzają skuteczność lamiwudyny w chemioprophylaktyce reaktywacji HBV mimo, że lekooporność na ten lek występowała u Katza w jednej trzeciej przypadków. Jej częstość zależała od czasu prowadzonej profilaktyki [9,10]. Potwierdza to wcześniejsze doniesienia Laua i wsp., którzy podobnie jak Hsu wskazują, iż lamiwudynę powinno stosować się do chemioprophylaktyki,

gdź jest bardziej skuteczna od stosowanej w leczeniu w reaktywacji. [11].

Reasumując, lamiwudyna jest podstawowym lekiem rekomendowanym do chemioprophylaktyki reaktywacji u chorych zagrożonych wznową zakażenia HBV. Należy jednak pamiętać, iż dotyczy to szczególnie sytuacji, w których immunosupresja nie przekracza jednego roku.

Zakażenia wertykalne

U kobiet ciężarnych zakażonych HBV istnieją dwa główne wskazania do podawania leków przeciwwirusowych: leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B u kobiety ciężarnej oraz profilaktyka wertykalnego zakażenia HBV.

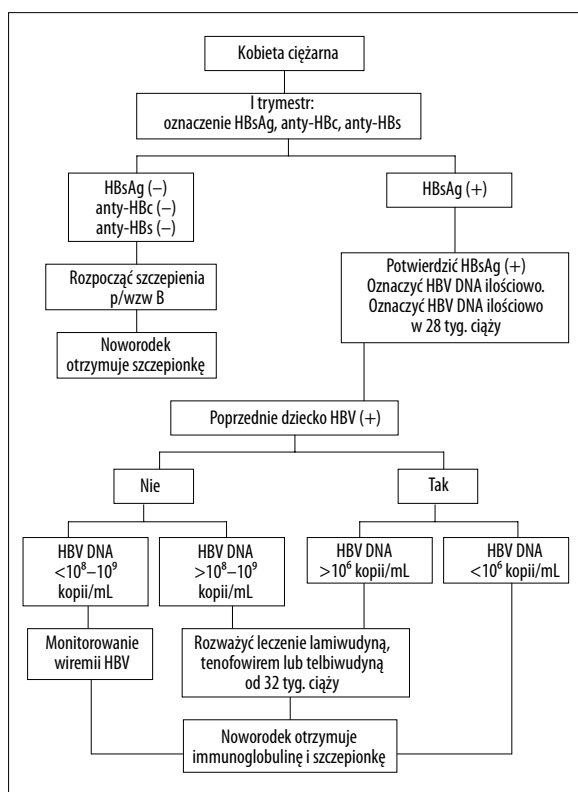
Największe doświadczenia w podawaniu leków przeciwwirusowych u kobiet ciężarnych dotyczą lamiwudyny, którą stosowano zarówno u kobiet zakażonych HIV jak i HBV [12]. Ponad 4600 kobiet było eksponowanych na ten lek w drugim lub trzecim trymestrze ciąży. Z danych pochodzących z bazy rejestrującej działania teratogenne i niepożądane leków antyretrowirusowych u kobiet ciężarnych wynika, że częstość wrodzonych anomalii u dzieci urodzonych przez matki otrzymujące lamiwudynę wynosiła 2,2–2,4% i była podobna do częstości tych zdarzeń w populacji ogólnej [13].

Su i wsp. opisał 38 kobiet zakażonych HBV, leczonych lamiwudyną, które zaszły w ciążę podczas terapii. U 36 z tych kobiet, które kontynuowały terapię do końca ciąży nie obserwowano komplikacji ciąży, wad wrodzonych płodu ani transmisji zakażenia na noworodki. U 10 z nich wystąpiła serokonwersja w układzie HBe/anty-HBe. Dwie kobiety, które przerwały leczenie rozwinęły zaostrzenie choroby wątroby po 6 miesiącach [14].

Hung i wsp. opisał przypadek zaostrzenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B u ciężarnej otrzymującej przed ciążą lamiwudynę przez 17 miesięcy, którą odstawiono z powodu pojawienia się mutacji YMDD. Krótko po zaprzestaniu leczenia kobieta zaszła w ciążę. Badania czynności wątroby przeprowadzone w I trymestrze ciąży wykazały wzrost aktywności aminotransferaz. Dalszy wzrost ich aktywności do wartości AlAT 2230 U/L, i AspAT 2250 U/L oraz wzrost wirerii HBV do $7,31 \times 10^8$ kopii/mL w 17 tygodniu ciąży były przyczyną włączenia lamiwudyny. W 21 tygodniu ciąży aktywność aminotransferaz wynosiła: AlAT 341 U/L, AspAT 91 U/L, wystąpiła serokonwersja w układzie HBe/anty-HBe. Wysokość wirerii HBV w 36-tym tygodniu ciąży obniżyła się do wartości $3,19 \times 10^2$. W 38 tygodniu ciąży kobieta urodziła zdrowego chłopca o masie ciała 3,314 g [15].

Wysokość wirerii HBV u matki jest jednym z głównych czynników ryzyka transmisji wertykalnej zakażenia HBV. W jednym z badań przeprowadzonych w Indiach wykazano, że stężenie HBV DNA wyższe niż $1,5 \times 10^5$ kopii/mL istotnie statystycznie zwiększało transmisję wewnątrzmaciczną tego zakażenia na płód. W takich przypadkach immunizacja czynnościowa u noworodków tych matek nie zapobiega transmisji zakażenia HBV [16].

Van Zonneveld i wsp. porównali częstość transmisji wertykalnej zakażenia HBV u 8 kobiet z wirerią HBV $1,2 \times 10^9$ kopii/mL leczonych lamiwudyną od 34-tego tygodnia ciąży z danymi historycznymi pochodzącymi od 24 kobiet ciężarnych



Rycina 1. Algorytm postępowania z ciężarną zakażoną HBV [19].

zakażonych HBV, które nie były leczone. Wszystkie noworodki otrzymały czynno-bierną profilaktykę zakażenia HBV, zaczynając od I doby życia i były obserwowane przez pierwszy rok życia. Wśród dzieci matek otrzymujących lamiwudynę, u 4 wykryto obecność antygenu HBs w momencie urodzenia, ale tylko u jednego dziecka utrzymywała się ona do końca 12-tego miesiąca życia. Częstość transmisji wertykalnej zakażenia HBV w tej grupie wynosiła 12,5% i była istotnie statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej (28%) [17].

Piśmiennictwo:

- Hui CK, Cheung WW, Zhang HY i wsp.: Kinetics and risk of *de novo* hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic therapy. *Gastroenterology*, 2006; 131: 59-68
- Hoofnagle JH: Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*, 2009; 49: S156-65
- Meeting Report: The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patients: recommendations from a single topic meeting. *J Clin Virol*, 2008; 41: 243-54
- Yeo W, Zee B, Zhong S i wsp.: Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*, 2004; 90: 1306-11
- Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ i wsp.: Lymphoma Committee of Taiwan Cooperative Oncology Group (TCOG). Steroid free chemotherapy decreased risk of hepatitis B virus infection (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology*, 2003; 37: 1320-28
- Lau GKK, Liang R, Chiu EKW i wsp.: Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection: a case controlled study. *Bone Marrow Transplant*, 1997; 19: 795-99
- Dickson RC, Everhart JE, Lake Jr i wsp.: NIDDK Liver Transplantation Database. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterol*, 1997; 113: 1668-74
- Loomba R, Rowley A, Wesley R i wsp.: Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*, 2008; 148: 519-28

Transmisje wertykalne zakażenia HBV badali Xu i wsp. w wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu ciężarnych zakażonych HBV pochodzących z Chin i Filipin 114 kobiet ciężarnych z wysoką wiremią HBV otrzymywały placebo/lamivudynę od 32 tygodnia ciąży do miesiąca po porodzie. Obniżenie wiremii HBV obserwowano u 98% matek leczonych lamiwudyną w porównaniu do 31% u nie leczonych. Spośród noworodków matek leczonych u 18% wykrywano obecność HBsAg w pierwszym roku życia, wśród noworodków matek nie leczonych u 39%. Zarówno u dzieci, jak i ich matek nie obserwowano niepożądanych działań leku. Autorzy sugerują, że podawanie lamiwudyny w trzecim trymestrze ciąży u ciężarnych z wysoką wiremią HBV znacznie zmniejsza ryzyko wertykalnej transmisji tego zakażenia, nie zwalniając z jego bierno-czynnej profilaktyki u noworodka [18]. W zaproponowanym algorytmie postępowania w zakażeniach HBV u kobiet ciężarnych lamiwudyna jest jedną z głównych propozycji lekowych w profilaktyce wertykalnej transmisji tego zakażenia (Rycina 1) [19].

Należy pamiętać, iż generowanie lekooporności w przebiegu leczenia antywirusowego, zależy od potencjału terapeutycznego stosowanego leku. Wykazano jednoznacznie, że im większa redukcja HBV DNA w 12. lub 24. tygodniu leczenia, tym mniejsze ryzyko lekooporności na lamiwudynę [20].

W badaniu Globe, wiremnia niewykrywalna w 24. tygodniu leczenia zapowiadała niskie ryzyko lekooporności, niezależnie od obecności czy braku HBeAg [21]. W przypadku lamiwudyny ryzyko to wynosiło 2-3% w ciągu pierwszego roku i 5-9% w drugim roku terapii [22].

W świetle przedstawionych doniesień brakuje przesłanek, aby w określonych sytuacjach klinicznych rezygnować ze stosowania lamiwudyny. Dotyczy to przede wszystkim przypadków krótkotrwałych terapii, w których ryzyko wytworzenia lekooporności jest niewielkie. Dotyczy to obu przedstawionych w artykule sytuacji klinicznych. Należy pamiętać, iż lamiwudyna poza wysoką skutecznością charakteryzuje się podobnie wysokim bezpieczeństwem i nieporównywalnie niską ceną.

- Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvill A i wsp.: Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduce mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*, 2008; 15: 89-102
- Hsu C, Hsiung CA, Su IJ i wsp.: A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*, 2008; 47: 844-53
- Lau GK, Yiu HH, Fong DY i wsp.: Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterol*, 2003; 125: 1742-49
- Jonas M: Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver International*, 2009; 29(Suppl.1): 133-39
- Pregnancy Registry Steering Committee: Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2006. Registry coordinating center; 2006 Wilmington, NC. Report no 106
- Su GG, Pan KH, Zhao NF i wsp.: Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol*, 2004; 10: 910-12
- Hung JH, Chu CJ, Sung PL i wsp.: Lamivudine Therapy in the Treatment of Chronic Hepatitis B with Acute Exacerbation During Pregnancy. *J Chin Med Assoc*, 2008; 71(3): 155-58
- Pande C, Kumar A, Patra S i wsp.: High maternal hepatitis B virus DNA levels but not HBeAg positivity predicts perinatal transmission of hepatitis B to the newborn. *DDW San Diego*, 2008; A 252



17. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG i wsp.: Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*, 2003; 10: 294-97
18. Xu WM, Cui YT, Wang L: Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis b virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat*, 2009; 16: 94-103
19. Tran TT: Management of the pregnant hepatitis B patient. *Current Hepatitis Reports*, 2008; 7: 12-17
20. Hatakeyama T, Noguchi C, Hiraga N i wsp.: Serum HBV DNA is a predictor of early emergence of the YMDD mutant in patients treated with lamivudine. *Hepatology*, 2007; 45: 1179-86
21. Lai CL, Game E, Liaw YF i wsp.: Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Eng J Med*, 2007; 357: 2576-88
22. Wong GLH, Chan HLY: Predictors of Treatment Response In Chronic Hepatitis B. *Drugs*, 2009; 69(16): 2167-77