

Krzysztof Simon<sup>1</sup>, Wiesława Bludzin<sup>2</sup>, Andrzej Dziambor<sup>3</sup>, Dariusz Goryszewski<sup>4</sup>, Barbara Postawa-Kłosińska<sup>5</sup>, Jerzy Sieklucki<sup>6</sup>, Katarzyna Kolasa<sup>7</sup>, Benedicte Lescauwae<sup>8</sup>

## BADANIE NIEINTERWENCYJNE AI463-121 – LECZENIE PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HBV - CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA I SPOSÓB POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W WYBRANEJ KOHORCIE PACJENTÓW POLSKICH

<sup>1</sup>Zakład Chorób Zakaźnych i Hepatologii WL-S UM we Wrocławiu i I Oddział Chorób Zakaźnych, WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu

<sup>2</sup> Szpital Wojewódzki, Oddział Chorób Zakaźnych, Opole

<sup>3</sup>Szpital Specjalistyczny nr 1 Oddział Obserwacyjno Zakaźny i Hepatologii Zakaźnej, Bytom

<sup>4</sup> Specjalistyczny Szpital Wojewódzki, Oddział Chorób Zakaźnych, Ciechanów

<sup>5</sup> Szpital Specjalistyczny im. Stefana Żeromskiego, Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Dorosłych i Dzieci, Kraków

<sup>6</sup> Centrum Medyczne w Łąncucie, Oddział Chorób Zakaźnych z pododdziałem Hepatologicznym, Łącut

<sup>7</sup> Bristol-Myers Squibb, Warszawa

<sup>8</sup>Xintera Consulting, Leuven, Belgium

### STRESZCZENIE

**CEL PRACY.** Celem nieinterwencyjnego badania obserwacyjnego były: charakterystyka polskiej populacji zakażonej HBV, leczonej w nieuniwersyteckich ośrodkach medycznych, ocena zasad i czynników decydujących o rozpoczęciu leczenia, sposobu leczenia i monitorowanie przebiegu leczenia.

**MATERIAŁ I METODY.** W okresie od marca 2008 r. do grudnia 2010 r. obserwacji poddano pacjentów obojga płci, w wieku >18 rok życia, przewlekle zakażonych HBV z 5 ośrodków w Polsce. Wyjściowo zebrano dane: dotyczące stopnia zaawansowania choroby wątroby, statusu HBeAg/antyHBe, genotypu HBV, innych istotnych chorób, „ładunku wirusa”, wyników badania histopatologicznego biopsji wątroby, aktywności aminotransferaz w surowicy krwi oraz sposobu leczenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy oraz aktualnego, czasu jaki upłynął od momentu rozpoznania do rozpoczęcia leczenia, wykorzystania potencjału poradni i nieklinicznych oddziałów zakaźnych. Pacjentów poddano prospektywnej 24 miesięcznej obserwacji przebiegu i sposobu monitorowania leczenia, analizując podstawy decyzji o zmianie terapii, częstości i miejscu wykonywania badań konsultacyjnych. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na prowadzenie tych obserwacji.

**WYNIKI.** Obserwacją objęto 253 pacjentów: 94 leczonych i 159 nieleczonych w czasie rozpoczęcia obserwacji, głównie mężczyzn (69,1% vs. 56,6%). Grupę leczoną w porównaniu z nieleczoną cechowały starszy wiek (42,6 vs. 37,5 roku,  $p < 0,001$ ), dłuższy średni okres obserwacji od momentu postawienia rozpoznania (3,7 vs. 2,9), wyższy odsetek pacjentów z obecnym antygenem HBe (42,6% vs. 5,1%), niższy odsetek z prawidłową aktywnością aminotransferaz (58,1% vs. 76,1%) i wyższy ładunek wirusa (ang. VL HBV DNA PCR). Pacjenci byli najczęściej leczeni: lamiwudyną (51,6%), entekawirem (23,7%), pegylowanym interferonem alfa 2a (23,7%), adefowirem 11,1%. W trakcie 24 miesięcznej obserwacji w grupie leczonych u 13 (36,1%) dokonano zmiany terapii na inny analog nukleo(ty)-zydowy, u jednej osoby (2,8%) dodano drugi lek, a u 25 (69,4%) zakończono leczenie. W momencie zakończenia obserwacji 99,4% pacjentów pozostawało na monoterapii i niestety u 49,3% była to lamiwudyna.

**PODSUMOWANIE.** 1. Niezależnie od pewnych ograniczeń metodycznych tego typu obserwacji, zebrane dane dobrze charakteryzują pod względem demograficznym pacjentów polskich przewlekle zakażonych HBV, wskazują na sposób kwalifikowania do leczenia oraz sposób prowadzenia leczenia w warunkach standardowego oddziału zakaźnego w Polsce

2. Sposób kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego u osób zakażonych HBV w 5 ośrodkach w Polsce był zasadniczo zgodny ze standardami europejskimi, ale niestety sposób leczenia odbiegał od obowiązujących aktualnie standardów.

**Słowa kluczowe:** zakażenie HBV, interferon alfa, analogi nukleoty(-zy)dowe

## WSTĘP

Sytuacja epidemiologiczna zachorowań na wzrostu typu B w Europie i w Polsce w ciągu ostatnich trzydziestu lat poprawiła się znacząco. Zapadalność w 2011 r. wyniosła ok. 3,1/100tys mieszkańców (pod koniec lat 70. XX wieku ok. 40/100tys), jednak liczbę przewlekle zakażonych HBV ocenia się na 320 tys. Niestety znaczniki przebytego zakażenia HBV stwierdza się u ok. 15% populacji (obecne przeciwciała anti-HBc, co nie wyklucza minireplikacji HBV ze wszystkimi jej konsekwencjami) (1,2,3,4). U 1,3-5,9%/rok przewlekle zakażonych HBV dochodzi do rozwoju marskości wątroby (ostatecznie dotyczy to aż 25-40% zakażonych); u ok. 4%/rok pacjentów z marskością wątroby dochodzi do rozwoju pierwotnego raka wątroby (5,6,7). Kwalifikacja i dostępne leczenie pacjentów zakażonych HBV, z przewlekłą patologią wątroby i/lub postaciami pozawątrobowymi zakażenia, jest postępowaniem złożonym, wymaga zarówno głębokiej wiedzy i odpowiedniego doświadczenia, a przede wszystkim dostępu do nowoczesnej diagnostyki i nowoczesnych metod terapeutycznych (2,8-12).

**Celem podstawowym terapii zakażenia HBV** jest poprawa jakości życia, wydłużenie i zwiększenie liczby przeżywalności poprzez zapobieganie progresji choroby do marskości, niewyrównaniu czynności wątroby, rozwojowi raka wątrobowokomórkowego i jednocześnie ograniczenie szerzenia się zakażeń HBV. Ten cel można osiągnąć poprzez trwałą supresję replikacji HBV.

Według obowiązujących standardów terapeutycznych leczenia zakażenia HBV, opracowanych przez grupy ekspertów zajmujących się problematyką chorób wątroby (np Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą czy Polska Grupa Ekspertów Leczenia HBV) uważa się że etiotropowo należy leczyć następujących pacjentów dorosłych jak i dzieci (12-14):

1. z obecnym antygenem HBsAg, i ewentualnie HBeAg;
2. z liczbą kopii HBV DNA w surowicy krwi > 2 000 IU/ml (10000kopii/ml). Mniejsza liczba kopii stwierdzana w surowicy krwi zwykle, niestety nie zawsze, nie stanowi istotnego ryzyka rozwoju marskości wątroby czy pierwotnego raka wątroby, i zwykle w ogóle jakiegokolwiek patologii;
3. z aktywnością biochemiczną procesu chorobowego wyrażającą się przynajmniej jednorazową zwyżką

aktywności aminotransferaz (AspAT, AlAT) w surowicy krwi powyżej normy, w okresie ostatnich 3 miesięcy;

4. z przewlekłym zapaleniem wątroby o różnym stopniu zaawansowania, z marskością pozapalną, z objawami pozawątrobowymi (niezależnie od obecności czy braku zmian w wątrobie) i ze współistniejącym HCC.

Do leczenia przyczynowego zakażeń HBV zarejestrowano dwie grupy leków różniących się mechanizmem działania: leki o działaniu immunomodulacyjnym - preparaty interferonu alfa oraz leki hamujące bezpośrednio replikację HBV - analogi nukleozydowe/nukleotydydowe.

Terapii nie prowadzi się u pacjentów, którzy nie wyrażają pisemnej zgody na leczenie, z przeciwwskazaniami do leczenia (szczególnie licznych przy stosowaniu preparatów interferonu alfa), u tzw. nosicieli HBV oraz pacjentów zakażonych HBV w fazie immunotolerancji. Niemniej nie każdy pacjent musi spełniać jednocześnie wszystkie wymienione wyżej kryteria kwalifikacyjne (3,8,9,14,15).

**Cele pracy.** Brak jest dobrze udokumentowanych długotrwałych obserwacji dotyczących sposobu kwalifikacji, metod leczenia oraz sposobu monitorowania leczenia osób przewlekle zakażonych HBV, w warunkach realnej praktyki szpitalnej. Założenia tego badania sformułował i nadzorował przebieg obserwacji Komitet Sterujący (*Study Steering Committee*) w skład którego wchodził: *Prof. Stefan Zeuzem (SZ), Prof. Hakan Leblebicioglu (HL), Prof. Krzysztof Simon (KS), Prof. Jean-Pierre Zarski (JPZ), Dr. Stefan Arama (SA), Dr. Mihaela Radulescu (MR), Benedicte Lescrauwaet (BL), Samuel Gwed (SG), Nathalie Schmidely (NS), Damien Ponsonnet (DP), Annelore le Maux (ALM), Valérie Taillieu (VT), Cristina Ivanescu (CV)*

Celem tego badania obserwacyjnego były: charakterystyka populacji zakażonej HBV, obserwowanej i leczonej w wybranych nieuniwersyteckich centrach medycznych, ocena zasad i czynników decydujących o rozpoczęciu leczenia, monitorowanie przebiegu leczenia oraz (co przedstawiono w oddzielnej publikacji) przyczyny, sposób modyfikacji terapii oraz prawdopodobieństwo zmodyfikowania terapii. Badaniem objęto pacjentów z Niemiec, Francji, Turcji, Rumuni i Polski. Wyniki pracy zbiorczej zostały przyjęte do druku w *Journal of Viral Hepatitis*. W prezentowanej pracy przedstawiono wyniki kohorty pacjentów polskich.

## MATERIAŁ i METODYKA

Badanie prowadzono pomiędzy marcem 2008 r. a grudniem 2010 r. Obserwacji poddano pacjentów z 5 ośrodków w Polsce, które zgłosiły chęć uczestnictwa w badaniu. Byli to pacjenci obojga płci, w wieku >18 rok życia, u których na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji w okresie minimum 6 miesięcy stwierdzono dwukrotnie obecność antygeny HBs oraz biochemiczne i histologiczne cechy przewlekłego zapalenia wątroby lub pozapalnej marskości wątroby. Z obserwacji wykluczono pacjentów współzakażonych HCV, HIV, aktualnie włączonych do randomizowanych grantów badawczych, z niewyrównaną funkcją wątroby oraz z pierwotnym rakiem wątroby (HCC).

Wyjściowo u wszystkich pacjentów (posługując się przygotowaną kartą obserwacji i po uzyskaniu pisemnej zgody) zebrano podstawowe dane demograficzne, dane dotyczące stopnia zaawansowania choroby wątroby, statusu HBeAg/antyHBe, genotypów HBV, współtowarzyszących zakażeniu HBV innych istotnych chorób, wyjściowego „ładunku wirusa”, wyników badania histopatologicznego bioptatu wątroby, aktywności aminotransferaz w surowicy krwi, sposobu postępowania terapeutycznego w ciągu ostatnich 12 miesięcy, i oceniono czas, jaki upłynął od momentu postawienia rozpoznania do czasu rozpoczęcia leczenia. Następnie pacjentów poddano prospektywnej 24 miesięcznej obserwacji, analizując przebieg leczenia, sposób i częstość monitorowania, podstawy decyzji o zmianie terapii, częstość i miejsce wykonywania badań konsultacyjnych. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej testem t-Studenta, a prawdopodobieństwo zmiany terapii oceniono testem Kaplan-Meiera.

## WYNIKI

W Polsce obserwacją objęto 253 osoby: 94 w trakcie leczenia i 159 nieleczone w momencie rozpoczęcia obserwacji. Zwraca uwagę fakt większej liczby pacjentów nieleczonych niż leczonych, przy czym w obu grupach dominowali mężczyźni w średnim wieku (69,1 vs. 56,6), starsi w grupie leczonej (42,6 vs. 37,5 roku). Grupę leczoną w porównaniu z nieleczoną cechował dłuższy średni okres obserwacji od momentu postawienia rozpoznania (3,9 vs. 2,9 roku), niższy odsetek pacjentów z ujemnym HBeAg (57,4% vs. 94,9%), niższy odsetek z prawidłową aktywnością aminotransferaz (58,1% vs. 76,1%) i wyższe wartości HBV DNA w okresie przed rozpoczęciem naszych obserwacji. Ponadto w okresie 12 mies. przed wizytą wyjściową u 9 pacjentów stwierdzono serokonwersję HBeAg do antyHBeAg. Niestety u żadnego pacjenta nie wykonano genotypowania HBV (7). Podobny odsetek pacjentów w obu grupach (25%)

był obciążony istotnymi chorobami współistniejącymi głównie wymagających stałego leczenia: nadciśnieniem i cukrzycą.

Spośród badań kwalifikujących do leczenia p/wirusowego u 25,0% leczonych i 20,1% pacjentów nieleczonych wykonano diagnostyczną biopsję wątroby i u 37 % wszystkich poddanych obserwacji badanie USG nadbrzusza. Przed rozpoczęciem obserwacji 98,0% pacjentów z grupy leczonej i 88,1% z grupy nieleczonej miało oznaczoną aktywność ALAT, przy czym aktywność ALAT u większości z nich była  $\leq 1$  x górna granica normy. Zwraca uwagę fakt istotnie rzadziej wykrywalnej wirerii HBV oraz wyższych wartości HBV DNA w badaniu wyjściowym w grupie pacjentów leczonych w porównaniu z pacjentami nieleczonymi.

W okresie przed i po rozpoczęciu obserwacji w związku z kwalifikacją do leczenia i ewentualnie prowadzoną terapią: 16,2% pacjentów z obu grup było hospitalizowanych – średni okres hospitalizacji 1,812 dnia (głównie z powodu braku możliwości wykonania i/lub rozliczenia w warunkach ambulatoryjnych niektórych badań monitorujących leczenie), ponadto 50,6% pacjentów miało konsultacje lekarską (w związku z wystąpieniem objawów sugerujących objawy niepożądane prowadzonej terapii lub pogorszenia stanu zdrowia), co daje ok. 3,198 wizyty na pacjenta, w tym 1,220 wizyty u specjalisty. W tabeli I zestawiono dane dotyczące leczenia p/wirusowego przed i w trakcie prowadzenia obserwacji. Ponad 13,9% (31/218, u pozostałych brak danych) pacjentów zarówno leczonych (choć częściej w tej grupie), jak i nieleczonych podało w przeszłości przebycie terapii p/wirusowej anty-HBV, którą zakończono kierując się zasadami prowadzenia leczenia przeciwwirusowego i obowiązującego programu NFZ. Na początku obserwacji większość pacjentów w grupie leczonej pozostawała na leczeniu lamiwudyną (51,6%) w mniejszym stopniu entekawirem, PEGIFNalfa 2a i adefowirem.

W trakcie 24 miesięcznej obserwacji u 38,3% leczonych dokonano modyfikacji terapii. W grupie nieleczonych na wizycie wyjściowej u 29,6% dokonano zmiany sposobu leczenia. Ostatecznie odsetek pacjentów pozostających na monoterapii, w momencie zakończenia obserwacji, wyniósł 99,4% (115/116) i aż u 49,3% leczonych była to lamiwudyna (średni okres leczenia w trakcie prowadzenia obserwacji 12 miesięcy). W okresie od wizyty wyjściowej do zakończenia obserwacji u 7,4% pacjentów doszło do serokonwersji HBeAg do anty-HBe).

## OMÓWIENIE WYNIKÓW

Z uzyskanych w tym badaniu obserwacyjnym danych wynika, że wszyscy nasi pacjenci spełniali kryteria rozpoznania przewlekłego wirusowego zapalenia

wątroby związanego z HBV (2,3,6); większość ocenianych pacjentów stanowili mężczyźni HBeAg ujemni (z przewagą HBeAg ujemnych w grupie nieleczonych), w wieku średnim (ok. 40 lat), przy czym grupa leczonych była nieco starsza niż nieleczonych, natomiast podobne u wszystkich pacjentów było obciążenie innymi chorobami współistniejącymi w momencie rozpoczęcia leczenia. HBeAg jest surogatowym znacznikiem nasilonej replikacji HBV, stąd duży odsetek pacjentów HBeAg ujemnych w grupie nieleczonych. Dane te są zbliżone do obserwacji innych autorów prowadzących leczenie pacjentów zakażonych HBV w warunkach typowej praktyki klinicznej (4,5,10). Zwraca uwagę niski odsetek pacjentów w kohorcie polskiej u których wykonano biopsje wątroby, co jest zgodne z ogólnymi tendencjami w Świecie i wskazuje, że w ocenie stopnia zaawansowania choroby wątroby posługiwano się coraz bardziej rozpowszechnionymi metodami nieinwazyjnymi, lub że kwalifikację do leczenia oparto na jedynie dwóch znacznikach (wartości HBV DNA i aktywności ALAT). Niemniej mierzona w surowicy aktywność ALAT bywa prawidłowa w marskości wątroby, wartości aktywności ALAT nie wiążą się ze stopniem zaawansowania choroby wątroby, jak i przyczyny wzrostu aktywności tego enzymu mogą być zróżnicowane (np. choroba tłuszczowa wątroby, uszkodzenie mięśni i inne)(3); tak więc przy istniejących wątpliwościach co do przyczyn patologii wątroby lub stopnia jej zaawansowania, zawsze należy rozważyć celowość wykonania biopsji wątroby.

Niepokojące są natomiast wyniki oznaczania ilościowego HBV DNA i podwyższonej aktywności ALAT (aż u 41,9% pacjentów leczonych) w okresie przed rozpoczęciem obserwacji, a przecież są to kluczowe elementy decydujące o ocenie skuteczności prowadzonej terapii. Może to niestety wskazywać na nieskuteczność prowadzonego leczenia p/wirusowego analogami nukleo(zy)-tydowymi, choć może się też wiązać z dużym odsetkiem chorych leczonych pegylowanym interferonem alfa2a, gdzie efektów leczenia należy się spodziewać do kilku lat od jego zakończenia (11,17-19). Natomiast wysoki odsetek pacjentów leczonych, u których oznaczano ilościowo HBV DNA oraz aktywności ALAT, jak i częstość wykonywania tych badań, wskazuje na prawidłowość monitorowania leczenia w grupie pacjentów polskich zakażonych HBV. Niezrozumiale dla części członków Komitetu Sterującego były zaobserwowane w kohorcie polskiej hospitalizacji pacjentów leczonych p/wirusowo oraz częste przerywanie terapii analogami nukleo(zy)-tydowymi - niestety wiąże się to ze sposobem rozpoczynania, przerywania i finansowania terapii w Programie NFZ, jak i dystrybucją leków poprzez szpitale/ośrodki prowadzące terapie. Uzyskane dane wskazują też, że szereg pacjentów w trakcie terapii korzystało często z opieki szpitalnej lub specjalistycznej (co  $5.26 \pm 0.62$  miesięcy). Jednocześnie prawie połowa pacjentów, mimo prowadzonego leczenia i/lub rozpozna-

nia przewlekłego zakażenia HBV, z nieznanymi przyczynami w ogóle nie korzystała z opieki medycznej w okresie przed i po rozpoczęciu naszych obserwacji, co może skutkować niską jakością prowadzonego leczenia, jak i zbyt późnym włączeniem leczenia (zaawansowana choroba wątroby, powikłania).

Większość polskich pacjentów, zgodnie z już wtedy przestarzałym w stosunku do standardów europejskich programem NFZ, była leczona pojedynczym lekiem lamiwudyną (51,6%) lub pegylowanym interferonem alfa2a, rzadziej zdecydowanie bardziej skutecznym – entekawirem (12-16), natomiast żaden tenofowirem. W tym czasie terapia tenofowirem nie była refundowana przez NFZ (w aktualnym programie jest ale dalej jako lek drugiego rzutu). Stosowanie lamiwudyny i adefowiru jako leków pierwszorazowych jest od szeregu lat anachronizmem i nie jest zalecane w większości krajów europejskich (obecnie do leków pierwszego rzutu i to zarówno u pacjentów HBeAg dodatnich jak i HBeAg ujemnych zalicza się pegylowany interferon alfa2a oraz silnie działające analogi analogów nukleo(zy)-dowe entekawir i tenofowir) (6,12-19). Prezentowana praca ma swoje ograniczenia metodyczne, wynikające z faktu, że nie było to badanie randomizowane, szczególnie dotyczy to sposobu prowadzenia leczenia.

## PODSUMOWANIE

1. Niezależnie od pewnych ograniczeń metodycznych, zebrane dane charakteryzują pod względem demograficznym pacjentów polskich zakażonych HBV i kwalifikowanych do leczenia przeciwwirusowego, wskazują na sposób kwalifikowania do leczenia przeciwwirusowego oraz sposób prowadzenia leczenia w warunkach standardowego oddziału zakaźnego
2. O ile sposób kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego u osób zakażonych HBV jest zasadniczo zgodny ze standardami europejskimi, to niestety sposób leczenia zakażonych HBV w Polsce odbiega od standardów ustalonych przez Europejskie Towarzystwa Badań nad Wątrobą jak i zaleceń Polskiej Grupy Ekspertów HBV zarówno z 2010, jak i 2013 roku.

Otrzymano: 7.08.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 25.09.2013 r.

### Adres do korespondencji:

Prof. zw. dr hab.med. Krzysztof SIMON  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Kierownik Zakładu Chorób Zakaźnych i Hepatologii  
Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego  
ul.Koszarowa 5,51-149 Wrocław  
Telefon: +48/ 71 3957550, Fax: +48/ 713957505  
e-mail: krzysimon@gmail.com