

*Małgorzata Pawłowska, Waldemar Halota*

## PEGYLOWANY IFN-ALFA W LECZENIU PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U PACJENTÓW Z NIEOBECNYM ANTYGENEM HBe

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii  
Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Kierownik: Waldemar Halota

*W pracy przedstawiono poglądy uzasadniające stosowanie pegylo-  
wanego interferonu alfa w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu  
B u pacjentów z nieobecny antygenem HBe.*

*Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu B z nieobecny antygenem HBe, in-  
terferon, leczenie*

*Key words: chronic hepatitis B, HBe negative patients, interferon, treatment*

### WSTĘP

W ostatnich latach wśród chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B (pzw B) systematycznie wzrasta liczba pacjentów z ujemny antygenem HBe. Stanowią oni obecnie ponad 30% chorych. Najczęściej są to chorzy z długim okresem zakażenia, znajdujący się w późnej fazie historii naturalnej pzw B (1). Przeprowadzone badania genotypowe wykazały, że częściej w tych grupach chorych z obszarów Azji Południowo-Wschodniej wykrywano genotypy B i C HBV. W Europie, największą grupą chorych na pzw B z ujemny antygenem HBe są pacjenci zakażeni genotypem D HBV zamieszkujący obszar Basenu Morza Śródziemnego. W tej populacji stanowią oni od 60-85% chorych. Badania molekularne wskazują również na występowanie w tej grupie chorych zakażeń mutantami HBV. Najczęściej spotykane są dwie mutacje mające wpływ na syntezę HBeAg: „mutacja *precore stop codon*” i podwójna mutacja „*basal core promoter*” (2). Mutacja w regionie przedrdzeniowym polega na zastąpieniu guaniny adeniną w pozycji 1896 genomu HBV i wytworzeniu stop-codonu, co powoduje zahamowanie translacji białek przedrdzeniowych i w konsekwencji doprowadza do zniesienia produkcji antygenu HBe. Jest ona spotykana często u zakażonych genotypem B HBV, natomiast rzadko występuje u zakażonych genotypem A HBV ze względu na wymagane równoległe mutacje w dwóch pozycjach C1858T i G 1896A (3). Częstość mutacji *precore* u chorych z nieobecny antygenem HBe ocenia się na 12-27% w USA i Europie Północnej, oraz na 90% w rejonach basenu Morza Śródziemnego (4). Podwójną mutację *basal core promoter* T-1762/A-1764, której wynikiem jest obniżenie transkrypcji przedrdzeniowego mRNA częściej obserwowano u zakażonych

genotypem C HBV. Częstość tej mutacji u HBeAg ujemnych pacjentów na Tajwanie wynosiła 60% (5).

### SKUTECZNOŚĆ LECZENIA PZW B INTERFERONEM

Interferon wprowadzony do leczenia przewlekłych zapaleń wątroby na początku lat 90-tych nadal pozostaje „złotym standardem” łącząc działanie immunomodulacyjne z działaniem przeciwwirusowym. Zdecydowana większość publikacji dotyczy skuteczności IFN w leczeniu pzw B u chorych HBsAg dodatnich. W bieżącym roku ukazało się opracowanie dotyczące wpływu leczenia rekombinowanym interferonem na włóknienie w wątrobie u chorych na pzw B z nieobecny antygenem HBe. Poddano ocenie biopsji wątroby 147 pacjentów, w tym 120 leczonych IFN. W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, że u HBe ujemnych leczenie IFN zmniejsza zaawansowanie włóknienia. Ważnym czynnikiem związanym z regresją włóknienia było również zmniejszenie aktywności zapalnej w wątrobie (6).

W 2004 roku opublikowano wyniki oceniające zastosowanie pegylowanego interferonu alfa-2a w leczeniu HBeAg ujemnych chorych na pzw B (7). To wielośrodkowe badanie objęło 537 pacjentów z 54 ośrodków w 13 krajach, głównie Azji Południowo-Wschodniej i Europy, w tym Polski. Pacjenci byli losowo przydzieleni do 3 grup leczonych przez 48 tygodni:

Grupa I – pegylowanym interferonem alfa 2a w dawce 180mcg/tydzień + placebo.

Grupa II – pegylowanym interferonem alfa 2a w dawce 180mcg/tydzień + lamiwudyną w dawce 100mg/dobę.

Grupa III – lamiwudyną w dawce 100mg/dobę.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że w 72 tygodniu badania (6 miesięcy po ukończeniu leczenia) odpowiedź biochemiczna, oceniana na podstawie normalizacji aktywności AlAT, była istotnie statystycznie wyższa w grupach chorych otrzymujących pegylowany interferon alfa 2a, w porównaniu do leczonych lamiwudyną (odpowiednio: 59%, 60%, i 44%). Analogicznie przedstawiała się odpowiedź wirusologiczna mierzona obniżeniem replikacji HBV DNA poniżej 20.000 kopii na ml. Była ona istotnie statystycznie wyższa w grupach pacjentów leczonych pegylowanym IFN (odpowiednio w grupach I i II – u 43% i 44% leczonych, w grupie III u 29% leczonych). Normalizacja aktywności AlAT i jednocześnie obniżenie wirerii HBV DNA dotyczyło odpowiednio 36%, 38% oraz 23% pacjentów w poszczególnych grupach. Odpowiedź histologiczną ocenianą na podstawie uzyskania regresji zmian morfologicznych w wątrobie uzyskało 52% pacjentów, u których wystąpiła normalizacja biochemiczna choroby oraz 56% chorych, u których obserwowano obniżenie wirerii HBV. Podczas leczenia u 171 pacjentów zarejestrowano działania niepożądane, najczęściej pod postacią gorączki, zmęczenia, bólów mięśni, głowy, stawów oraz utraty apetytu. U połowy pacjentów były one przyczyną redukcji dawki interferonu, u 29 pacjentów doprowadziły do wcześniejszego ukończenia leczenia (7).

Dalsze obserwacje tych pacjentów oceniające odpowiedź na leczenie w 96 tygodniu od rozpoczęcia badania (rok po ukończeniu leczenia) wskazują, że jest ona trwała, podobnie jak 6 miesięcy po ukończeniu leczenia wyższa w grupach leczonych pegylowanym interferonem alfa 2a niż lamiwudyną. Odpowiedź biochemiczną w tym okresie obserwowano odpowiednio w grupach u 59%, 52% i 43%, obniżenie wirerii poniżej 20.000 kopii/

ml utrzymywało się u 42%, 41% i 31% (8). *Farci* i wsp. wykazali, że u pacjentów, u których w 12 tygodniu leczenia doszło do obniżenia wirerii HBV poniżej 400 kopii/ml, w 24 tyg. po ukończeniu leczenia normalizację aktywności AlAT obserwowano u 70%. Obniżenie stężenia wirerii HBV stwierdzono u 61% tych pacjentów, w porównaniu do odpowiednio 53% i 31% u chorych, u których w 12 tyg. leczenia stężenie HBV DNA osiągało wyższe wartości (9).

Przedstawione wyniki badań wskazują, że pegylowany interferon alfa-2a jest lekiem pierwszego rzutu u HBeAg negatywnych chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B.

*M Pawłowska, W Halota*

PEGYLATED INTERFERON ALPHA IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B  
IN HBe NEGATIVE PATIENTS

SUMMARY

Among patients with chronic hepatitis B 30% there are HbeAg negative.

In Europe the most of these patients are infected with genotype D HBV and live on The Mediterranean Basin. Molecular investigations were revealed presence of mutant HBV infection in this group of patients. The most common type of mutations there are "precore stop codon" and dual mutation "basal core promoter".

In clinical trials was revealed that treatment with interferon-alfa decreases staging, especially in treatment responders. On the base of the results of multicenter, randomized trial it was revealed that biochemical treatment response assessed as ALT activity normalisation was higher in patients receiving pegylated interferon. Similar in these groups of patients virologic response measured as HBV viral load <20.000 copies/ml was higher. Pegylated interferon seems to be the first drug for treatment of chronic hepatitis B.

PIŚMIENNICTWO

1. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2005;12(4):333-345.
2. Pawłowska M, Halota W. Charakterystyka i znaczenie kliniczne odmian genetycznych HBV. *Hepatology Review* 2004;43-46.
3. Chan HL, Hussain M, Lok AS. Different hepatitis B virus genotypes are associated with different mutations in the core promoter and precore regions during hepatitis B e antigen seroconversion. *Hepatology* 1999;29:976-84.
4. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:122-6.
5. Lin CL, Liao LY, Liu CJ. Hepatitis B genotypes and precore/basal core promoter mutants in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2002;37:283-287.
6. Papatheodoridis GV, Petraki K, Cholongitas E. Impact of interferon-alpha therapy on liver fibrosis progression in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2005;12(2):199-206.
7. Marcellin P, Lau G, Bonino F, i in. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.

8. Marcellin P, Lau G, Bonino F. Sustained response to peginterferon alpha 2a (40kDa) (Pegasys) in HBeAg-negative chronic hepatitis B. 1-year follow-up data from a large, randomized multinational study. *J Hepatol* 2005;A:512.
9. Farci P, Marcellin P, Lu Z, i in. On-treatment predictors of sustained biochemical and virological response In patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) treated with peginterferon alpha-2a (40kDa) (Pegasys). *J Hepatol* 2005;175:A 484.

Otrzymano: 14.11.2005 r.

**Adres autora:**

Dr hab.n.med. Małgorzata Pawłowska  
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii  
Collegium Medicum im. L.Rydygiera w Bydgoszczy UMK  
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz  
tel. (0-52) 325 56 05  
e-mail: kikchzak@cm.umk.pl