

*Małgorzata Pawłowska, Waldemar Halota*

## SZYBKĄ ODPOWIEDŹ WIRUSOLOGICZNĄ W PRZEBIEGU LECZENIA PEGYLOWANYM INTERFERONEM ALFA-2A PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U DZIECI – DONIESIENIE WSTĘPNE

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK  
Kierownik: Waldemar Halota

*W pracy przedstawiono ocenę odpowiedzi wirusologicznej po 4 tygodniach leczenia pegylowanym interferonem alfa-2a przewlekłego zapalenia wątroby typu B u dzieci.*

*Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu B u dzieci, interferon pegylowany alfa-2a, odpowiedź wirusologiczna*

*Key words: chronic hepatitis B in children, pegylated interferon alfa-2a, viral response*

### WSTĘP

Badania kinetyki wirerii HCV podczas leczenia pegylowanym interferonem i rybawiryną przewlekłych zapaleń wątroby tej etiologii stały się podstawą wprowadzenia pojęcia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej. Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR – *rapid viral response*) definiowana jako nieoznaczalna wiremia HCV po 4 tygodniach leczenia jest jednym z czynników korzystnej prognozy uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR – *sustained viral response*). Uważa się, że uzyskanie RVR oraz wartość wirerii HCV (*viral load*) przed leczeniem są, obok genotypu wirusa, głównymi czynnikami warunkującymi sukces terapeutyczny (1).

Wskazuje się, że spośród pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, którzy uzyskują RVR podczas leczenia pegylowanym interferonem alfa-2a i rybawiryną, aż 91% ma szansę uzyskać SVR. Z zasady uzyskanie RVR przesądza także o wystąpieniu wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (EVR – *early viral response*). Brak EVR natomiast związany jest z brakiem uzyskania SVR u ponad 90% pacjentów (2,3).

W badaniu *Wagnera* (4) 142 spośród 153 pacjentów zakażonych genotypem 2 i 3 HCV, którzy uzyskali RVR podczas terapii skojarzonej, przydzielono losowo do dwóch równolicznych grup leczonych odpowiednio przez 16 i 24 tygodnie. Analiza trwałej odpowiedzi wirusologicznej uzyskanej przez tych pacjentów wykazała, że czas leczenia nie wpływał istotnie na SVR, który wynosił odpowiednio 82% i 80%. U chorych, którzy nie uzyskali

RVR, leczonych przez 24 tygodnie, SVR było równe 38%. Badanie to potwierdziło rolę RVR jako czynnika korzystnej prognozy uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (4).

W przebiegu zakażeń HBV również bada się czynniki korzystnej prognozy uzyskania odpowiedzi na leczenie, wskazując na rolę oznaczania wirerii HBV w przebiegu leczenia interferonem (5).

W pracy podjęto próbę oceny odpowiedzi wirusologicznej po 4 tygodniach leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B (pzw B) interferonem pegylowanym.

## MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono u 13 dzieci (9 chłopców i 4 dziewczynek) w wieku 11-17 lat, chorych na pzw typu B, leczonych pegylowanym interferonem alfa-2a (Peg IFN alfa-2a) w dawce 100mcg/m<sup>2</sup>/tydzień.

U każdego z badanych dzieci wykrywano w surowicy obecność antygenu HBs. U 5 dzieci stwierdzano obecność antygenu HBe w surowicy krwi, u 8 wykrywano przeciwciała anti-HBe. W obrazach histopatologicznych wątroby tych dzieci przeważały zmiany o miernym zaawansowaniu. Aktywność zapalną oceniono u 7 dzieci na 1 punkt, u 6 dzieci na 2 punkty wg zmodyfikowanej skali Scheuera, nasilenie włóknienia u 8 na 1 punkt, u 4 na 2 punkty. Średnia aktywność AIAT przed leczeniem wynosiła 41,9 U/l. Dziewięcioro spośród objętych badaniem dzieci było leczonych po raz pierwszy, u 2 wcześniej stosowano interferon rekombinowany, u 2 lamiwudynę.

U wszystkich dzieci podczas leczenia monitorowano stężenie wirerii HBV DNA, aktywność biochemiczną choroby wątroby, parametry hematologiczne oraz występujące działania niepożądane terapii.

HBV DNA oznaczano metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) *real time* przy użyciu odczynników firmy Roche (próg wykrywalności 55 IU/ml), aktywność AIAT metodą kinetyczną.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej przy użyciu programu komputerowego Statistica, wnioskowanie statystyczne przeprowadzono na poziomie istotności  $p \leq 0,05$ .

## WYNIKI BADAŃ

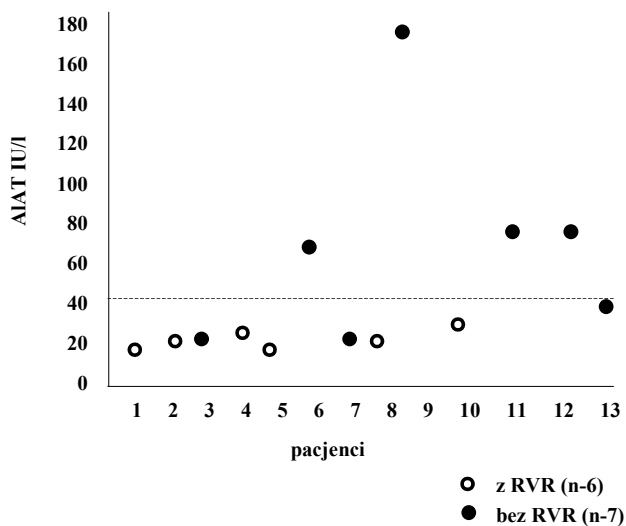
Po 4 tygodniach leczenia Peg IFN alfa-2a u badanych dzieci obserwowano istotne statystycznie obniżenie wartości stężenia HBV DNA w surowicy krwi (odpowiednio mediana  $7,8 \times 10^3$  i  $1,43 \times 10^2$ ) test Wilcoxon ( $p < 0,01$ ).

Obniżenie replikacji poniżej poziomu wykrywalności po 4 tygodniach leczenia Peg IFN alfa-2a (RVR) uzyskało 6/13 dzieci.

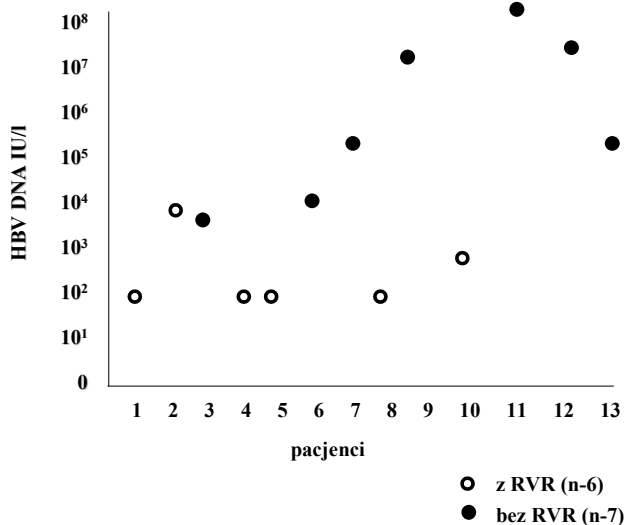
Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic średniej aktywności AIAT przed leczeniem i po 4 tygodniach leczenia.

Zanik HBV DNA po 4 tygodniach leczenia obserwowano u dzieci, u których w momencie rozpoczęcia terapii stwierdzano niższą wyjściową aktywność AIAT oraz niższe wartości HBV DNA przed leczeniem (ryc. 1, 2).

Ryc. 1. Zanik HBV DNA w surowicy krwi a wyjściowa aktywność AlAT  
 Fig. 1. HBV DNA disappearance and baseline ALT activity



Ryc. 2. Zanik HBV DNA w surowicy krwi a wyjściowa wiremia  
 Fig. 2. HBV DNA serum disappearance and baseline viral load



Wszystkie dzieci, u których po 4 tygodniach stosowania PegIFN alfa-2a wystąpił zanik replikacji HBV, były leczone po raz pierwszy, a w ich surowicy sprzed leczenia stwierdzano obecność przeciwciał anti-HBe.

Wśród objętych badaniem dzieci podczas leczenia obserwowano systematyczne obniżanie liczby leukocytów. Liczba leukocytów po 4 tygodniach terapii ( $3,72 \pm 0,96$ ) była istotnie statystycznie niższa niż przed leczeniem ( $5,63 \pm 1,04$ ), na poziomie istotności  $p < 0,001$  (test t-Studenta). W tej grupie zaznaczyła się również dodatnia korelacja między stężeniem wirerii HBV a liczbą leukocytów. Nie była ona jednak istotna statystycznie.

U żadnego dziecka nie modyfikowano dawkowania leku ze względu na działania niepożądane.

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W leczeniu pzw duże znaczenie ma wczesne określenie czynników korzystnej prognozy odpowiedzi na to leczenie. W kontekście działań niepożądanych, jak i „uciążliwości” terapii, ma to znaczenie dla pacjentów leczonych interferonem, w tym szczególnie u dzieci. Jednym z oczekiwanych elementów odpowiedzi na leczenie jest zanik wirerii HBV do granic niewykrywalności. Szybka negatywizacja wirerii pozwala na wzmocnienie motywacji pacjenta do leczenia, co nierzadko ma wpływ na uzyskanie sukcesu terapeutycznego.

W przeprowadzonych badaniach własnych prawie połowa dzieci uzyskała zanik replikacji HBV po 4 tygodniach stosowania pegylowanego interferonu alfa-2a, co wydaje się prognozować korzystną odpowiedź wirusologiczną na leczenie. Zanik replikacji HBV obserwowano u dzieci, u których stwierdzano w surowicy obecność przeciwciał anti-HBe. W opublikowanych w 2004 roku wynikach badania wielośrodkowego, skuteczność leczenia pegylowanym interferonem alfa-2a pzw typu B, u pacjentów z nieobecnym antygenem e, mierzona supresją wirerii HBV, wynosiła 43% (6).

U badanych dzieci nie zaobserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych tej terapii. Podobnie *Schwarz* i wsp. oceniając bezpieczeństwo, skuteczność i farmakokinetykę pegylowanego interferonu alfa-2a u 14 dzieci chorych na pzw typu C wykazali, że lek ten był dobrze tolerowany, a działania uboczne podobne do spotykanych podczas terapii interferonem rekombinowanym (7). Obserwowany w badaniach własnych spadek liczby leukocytów nie spowodował u żadnego dziecka zmian dawkowania stosowanego leku.

Reasumując, wstępne obserwacje wczesnej supresji wirerii HBV u dzieci leczonych pegylowanym interferonem alfa-2a wskazują, że może być to korzystna opcja terapeutyczna, szczególnie dla leczonych pierwszorazowo pacjentów z obecnymi w surowicy przeciwciałami anti-HBe.

*M Pawłowska, W Halota*

## RAPID VIRAL RESPONSE DURING TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B WITH PEGYLATED INTERFERON ALFA-2A IN CHILDREN- PRELIMINARY REPORT

### SUMMARY

The aim of the study was to assess the viral response after 4 weeks of treatment with pegylated interferon alfa-2a chronic hepatitis B. Investigations were performed in 13 children in the age 11 – 17 years, with CHB, treated with PegIFN alfa-2a in the dose 100mcg/m<sup>2</sup>/week. After 4 weeks treatment statistically significant decrease of HBV viral load was observed. HBV DNA disappearance was observed in 6/13 children with lower baseline ALT activity and lower HBV viral load before treatment.

HBV DNA disappearance was revealed in naïve children with anti-HBe serum presence. During treatment no adverse events following dosis modifications were observed.

Our preliminary observations of early HBV viral load supression seem to reveal that peginterferon alfa-2a may be benefit therapeutic option for children with CHB.

## PIŚMIENNICTWO

1. Layden-Almer JE, Cobler S, Layden TJ. Viral kinetics in the treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006;13 (8):499-504.
2. Martinot-Peignoux M, Comanor L, Minor JM, i in. Accurate model predicting sustained response at week 4 of therapy with pegylated interferon with ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006;13 (10):701-707.
3. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology* 2006;43: S207-S220.
4. von Wagner MM, Huber M, Berg T. Peginterferon alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129 (2):522-7.
5. van der Eijk AA, Niesters HG, Hansen BE, i in. Quantitative HBV DNA levels as an early predictor of nonresponse in chronic HBe-antigen positive hepatitis B patients treated with interferon-alpha. *J Viral Hepat* 2006;13:96-103.
6. 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.
7. Schwarz KB, Mohan P, Narkewicz MR, i in. Safety, efficacy and pharmacokinetics of Peginterferon alfa-2a (40kD) in children with chronic hepatitis C. *JPGN* 2006;43:499-505.

Otrzymano: 13.06.2007 r.

### **Adres autora:**

dr hab.med. Małgorzata Pawłowska, prof. UMK  
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK  
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz  
tel./fax 0-52 325-56-05  
e-mail: mpawlowska@cm.umk.pl