

*Ewa Koślińska-Berkan, Jan Kuydowicz*

## WPLYW INTERFERONU ALFA-2b NA ODPOWIEDŹ HUMORALNĄ PO SZCZEPIENIU PRZECIWKO WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B U CHORYCH NA PRZEWLEKŁE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik Kliniki: Jan Kuydowicz

*Dokonano oceny odpowiedzi humoralnej na szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C. Oceniono wpływ równoległego leczenia IFN  $\alpha$ -2b na skuteczność szczepień.*

*Słowa kluczowe: szczepienia, przewlekłe zapalenie wątroby typu C, IFN- $\alpha$  2b*  
*Key words: vaccination, chronic hepatitis C, IFN- $\alpha$  2b*

Dane epidemiologiczne wskazują, że na całym świecie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) jest blisko 350 milionów ludzi, co stanowi około 5% całej ludzkości. Polska należy do krajów o niekorzystnej sytuacji epidemiologicznej, ponieważ liczbę nosicieli HBV w Polsce ocenia się na 1-2% w stosunku do populacji ogólnej, a liczbę osób wykazujących obecność anty-HBc w surowicy krwi na około 20% (2).

W ciągu ostatnich lat na skutek planowanej akcji zapobiegania i zwalczania wzv B, szczególnie poprzez dokładną kontrolę dawców krwi oraz wprowadzenie szczepień ochronnych przeciwko wzv B w grupach ryzyka, uzyskano znaczne zmniejszenie zapadalności w skali kraju. Nadal jednak około 1,5 tysiąca osób rocznie choruje jawnie na wirusowe zapalenie wątroby typu B.

Najskuteczniejszą metodą zapobiegania zakażeniu HBV są szczepienia ochronne. Skuteczność szczepień profilaktycznych przeciw zakażeniu HBV związana jest z syntezą przeciwciał anty-HBs, które po osiągnięciu określonego poziomu chronią przed zakażeniem (1,2,3). Na podstawie ustaleń empirycznych przyjęto, że chroniący przed zakażeniem poziom przeciwciał anty-HBs wynosi 10 IU/l. (2,3).

W przeważającym odsetku (wg różnych autorów od 94% do 100%) u szczepionych stwierdza się taki poziom przeciwciał. Trzykrotne podanie szczepionki powoduje produkcję przeciwciał w rozległym przedziale wartości aż do  $1 \times 10^6$  IU/l, przy czym każda kolejna dawka wywołuje dość gwałtowny wzrost miana przeciwciał (2,3,4).

Słaba odpowiedź humoralna lub brak odpowiedzi na szczepienie może być skutkiem osłabienia reaktywności immunologicznej osób poddawanych immunosupresji, u chorych

z mocznicą, białaczką, chorobami nowotworowymi, zakażeniem HIV czy HCV (6,7,8). Liczni autorzy podkreślają prawdopodobny negatywny wpływ zakażenia HCV na stopień serokonwersji i poziom przeciwciał po szczepieniu przeciw HBV (5,6,9).

### CEL PRACY

Celem pracy było porównanie odpowiedzi humoralnej na szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C będących w trakcie leczenia IFN $\alpha$ -2b z grupą chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C nieotrzymujących interferonu.

### MATERIAŁ I METODY

Do szczepień zakwalifikowano 37 chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C. Rozpoznanie tej choroby zostało postawione zgodnie z obowiązującymi standardami (anty-HCV+, HCV-RNA+, ocena histopatologiczna biopunktatu wątroby). Warunkiem kwalifikacji do szczepień był brak serologicznych markerów zakażenia HBV: HBsAg(-), anti-HBcT(-) i anti-HBs(-). Zaszczepiono 17 kobiet oraz 20 mężczyzn w wieku od 16 do 67 lat (śr. 44,60 $\pm$ 14,4) stosując szczepionkę Engerix-B 20  $\mu$ g, według schematu 0,1,2 miesiące. Szczepieniu poddano dwie grupy chorych: 12 osób leczonych interferonem alfa-2b w dawce 5 MU 3x w tyg. od dwóch miesięcy z powodu zakażenia HCV (grupa A), oraz 25 osób nieotrzymujących interferonu (grupa B). Oceny odpowiedzi humoralnej dokonano na podstawie porównania odsetków serokonwersji do anti-HBs i średniego geometrycznego miana przeciwciał (GMT) w 30 dni po podaniu kolejnych dawek szczepionki. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą testu  $\chi^2$ .

### WYNIKI

Rezultaty przeprowadzonych badań zostały przedstawione w tabelach I, II i III. Z przeprowadzonych badań wynika, że chorzy szczepieni w trakcie leczenia interferonem alfa-2b wykazują zarówno wyższe odsetki serokonwersji, jak i wyższe średnie miana przeciwciał anti-HBs. Analiza statystyczna wykonana testem niezależności  $\chi^2$  z poprawką Yate'sa określiła różnicę częstości serokonwersji w obu grupach jako istotną dla badania III, wykonanego 4 tygodnie po zakończeniu szczepienia podstawowego. Podobnie średnie miana anti-HBs uzyskiwane przez szczepionych w trakcie leczenia IFN $\alpha$ -2b, były wyższe na poszczególnych etapach szczepień. U wszystkich osobób leczonych IFN $\alpha$ -2b, które odpo-

Tabela I. Odsetki serokonwersji do anti-HBs w badanych grupach  
Table I. Seroconversion rates to Anti-HBs by groups

Grupa	Badanie po kolejnej dawce szczepionki		
	1	2	3
A (%)	11,8	58,3	91,7*
B (%)	8,0	44,0	60,0

Tabela II. Średnie geometryczne miano przeciwciał anti-HBs (GMT IU/L) po kolejnych dawkach szczepionki

Table II. Geometric mean titre of Anti-HBs after following doses of vaccine

Grupa	GMT po kolejnych dawkach szczepionki		
	1	2	3
A IU/L	14,69	19,16	190,37*
B IU/L	9,43	18,09	114,70

Wartość statystyki  $\chi^2$  – zależność istotna statystycznie \* $p < 0,05$

Tabela III. Poziom przeciwciał anti-HBs w obu grupach chorych po zakończeniu szczepienia (odsetki obliczone w stosunku do wykazujących serokonwersję)

Table III. Anti-HBs levels in groups after completion of immunisation

Poziom Anty-HBs	Grupa	
	A (leczeni IFN $\alpha$ )	B (nieleczeni IFN)
< 10 IU	0	1 (6,7%)
10-100 IU	5 (45,4%)	4 (26,7%)
100-1000 IU	5 (45,4%)	7 (46,7%)
1000-10 000 IU	1 (9,1%)	1 (6,7%)
> 10 000 IU	0	0

wiedziały serokonwersją na trzykrotne podanie szczepionki (91,7%), stwierdzono poziom przeciwciał chroniący przed zakażeniem (powyżej 10 IU/l), a blisko połowa z nich odpowiedziała w przedziale 101-1000 IU/l (tab. III). W grupie chorych nieleczonych, z 15 osób, które odpowiedziały na szczepienie podstawowe (60%), u jednej osoby nie stwierdzono ochronnego poziomu przeciwciał. Tabele I i II przedstawiają kolejno odsetki serokonwersji i GMT dla obu szczepionych grup pacjentów.

## DYSKUSJA

Nieliczni autorzy donoszą o słabszej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie przeciwko wzv B u osób zakażonych HCV (2,6,7,10,11,12). Navarro i wsp. uważają, że słaba odpowiedź na szczepienie przeciwko HBV wynika z modyfikacji odpowiedzi humoralnej przez konkurencyjne zakażenie HCV (5). Podobną zależność zaobserwowali także Mattos i wsp., którzy z uwagi na upośledzoną reakcję immunologiczną chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C, zwłaszcza zakażonych genotypem I, proponują wprowadzenie schematów szczepień opartych na wyższych dawkach szczepionki (11). Nasze badania potwierdzają te spostrzeżenia. W grupie chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C, stwierdzono wyraźnie niższe odsetki serokonwersji do anti-HBs oraz średnie geometryczne miano przeciwciał w stosunku do zdrowych, dorosłych osób. Przyczyn obniżenia reakcji na szczepienie przeciwko HBV wśród chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C należałoby zapewne szukać w immunologicznej charakterystyce tych osób, oceniając ele-

menty leżące u podstaw produkcji przeciwciał, a więc liczbę limfocytów T, ich podstawowe podklasy, współdziałanie z monocytym, czy z limfocytym B. Na skutek przewlekłego uszkodzenia hepatocytów zmniejsza się synteza składników dopełniacza i białek ostrej fazy, stanowiących istotny element układu odpornościowego człowieka (5,7). Wydaje się, że słaba odpowiedź na szczepienie chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C związana jest z zaburzeniami czynności limfocytów  $T_H$  i  $T_S$ , a także z obniżoną produkcją endogennego interferonu (5,6,7,12). Pojawiły się pojedyncze prace donoszące o korzystnym wpływie  $IFN\alpha$  na skuteczność szczepień, który podobnie do wykorzystywanej w szczepieniach u hemodializowanych  $IL-2$  ma właściwości immunomodulacyjne, poprzez zwiększanie ekspresji na błonach komórkowych antygenów zgodności tkankowej HLA oraz cytotoksyczności limfocytów (3).

Nasze wyniki szczepień w grupie chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C leczonych interferonem  $\alpha$  zdają się potwierdzać te spostrzeżenia. Grupa szczepiona w trakcie kuracji  $IFN$  wykazuje po cyklu szczepień znamienne wyższe odsetki serokonwersji, a także średnie GMT, w porównaniu do chorych nieleczonych. Uzyskane rezultaty dowodzą wysokiej skuteczności szczepień przeciwko wzv B u chorych w trakcie kuracji przeciwwirusowej-jeżeli szczepień tych nie dokonano wcześniej.

#### PODSUMOWANIE WYNIKÓW

1. Chorzy na przewlekłe zapalenie wątroby typu C reagują na szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B znacznie gorzej niż zdrowe dorosłe osoby.

2. Równoległe ze szczepieniem przeciwko wzv B leczenie interferonem  $\alpha-2b$  w sposób statystycznie znamienne poprawiło odpowiedź humoralną na to szczepienie u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C.

*E Koślińska-Berkan, J Kuydowicz*

THE INFLUENCE OF INTERFERON-ALPHA-2b ON THE EFFECTIVENESS OF THE HEPATITIS B VACCINE IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS C

#### SUMMARY

The aim of our study was to investigate the immunogenicity of hepatitis B vaccine in a group of patients suffering from chronic hepatitis C. Thirty seven patients with chronic hepatitis C (anti-HCV+, HCV-RNA+, histological findings) were selected. Only those patients without serological markers for HBV infection (HBsAg (-), anti-HBcT(-), anti-HBs (-)) were vaccinated the hepatitis B vaccine. The recombinant vaccine ( Engerix-B SKB 20  $\mu$ g ) was used according to a 0, 1, 2 month regime. The vaccinees were divided into two groups. Group A-12 patients with HCV infection, were treated with interferon alpha 2b during vaccination. Group B-25 patients did not receive the interferon.

The seroconversion rates and the concentrations of anti-HBs were taken at month 1, 2 and 3 after the first injection.

Results: Patients suffering from chronic hepatitis C react much less favorably to the hepatitis B vaccine than healthy subjects. Administration of the hepatitis B vaccine coupled with interferon – alpha treatment resulted in statistically significant improvement of the immunological response to the vaccine.

## PIŚMIENNICTWO

1. Juszczyk J. Strategia szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Zeszyty Hepatologiczne 1, Warszawa 1989:19-25.
2. Horton J. Immunogenność i skuteczność szczepionki Engerix-B. Zeszyty Hepatologiczne 1, Warszawa 1989:25-31.
3. Juszczyk J. Hepatitis C. Warszawa 1995.
4. Hess G, i in. Influence of vaccination schedules and host factors on antibody response following hepatitis B vaccination. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 1992;11:334-340.
5. Navarro J F, i in. Hepatitis C virus infection decreases the effective antibody response to hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1994;41,(2):113-116.
6. Białkowska J, Jabłkowski M, Kuydowicz J. Ocena skuteczności szczepienia przeciwko zapaleniu wątroby typu B pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby. *Przegl Epidemiol* 1998; 52(Suppl.1):26.
7. Nowicki M J, Tong M J. Alterations in the immune response of nonresponders to the hepatitis B vaccine. *J Inf Dis* 1985;152:1245-1248.
8. Urbanowicz W. Skuteczność szczepień profilaktycznych przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u chorych hemodializowanych. *Przegl Epidemiol* 2000;54:343-50.
9. Wong V, i in. Prospective study of hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *BMJ* 1996;312:1336-7.
10. Wiedman M, i in. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31(1):230-4.
11. Mattos AA, i in. Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus. *Am J Gastroenterol* 2004;41(3):180-4.
12. Muszytowski M, i in. Występowanie odpowiedzi na szczepienie przeciwko HBV u chorych przewlekle hemodializowanych i zakażonych wirusem C (HCV). *Przegl Lek* 1996;53(5): 417-19.

Otrzymano: 27.06.2005 r.

**Adres autorów:**

Ewa Koślińska-Berkan  
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM  
ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź