

Joanna Pogorzelska, Robert Flisiak

PRZEWLEKŁE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU B LECZONE PEG-IFN ALFA- 2A W MONOTERAPII LUB SKOJARZENIU Z LAMIWUDYNĄ - WYNIKI OBSERWACJI DŁUGOTERMINOWEJ

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna, Akademia Medyczna w Białymstoku
Kierownik Kliniki: Danuta Prokopowicz

Wieloletnie badania wskazują na szczególne miejsce IFN alfa-2a w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B. Pacjenci, u których 48-tygodniowe stosowanie PegIFN-alfa-2a przyniosło efekt w postaci odpowiedzi wirusologicznej lub biochemicznej, mają dużą szansę na utrzymanie tego stanu w kolejnych latach. Ocena pacjentów leczonych IFN-alfa wskazuje na znaczące zmniejszenie ryzyka rozwoju marskości i raka pierwotnego wątroby.

Słowa kluczowe: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, HBV, leczenie
Key words: chronic hepatitis B, HBV, treatment

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (pwzw B) jest chorobą o zasięgu globalnym, dotyczącą według różnych danych nawet 400 milionów ludzi (1). HBV jest to najczęstszy czynnik etiologiczny wirusowych zapaleń wątroby na świecie. Najwyższy wskaźnik zapadalności notowany jest w Azji Południowo-Wschodniej oraz na Tajwanie (2). W Polsce, w ostatnich latach częstość zakażeń HBV znacznie zmalała dzięki wprowadzeniu szczepień ochronnych i poprawie przestrzegania zasad zapobiegania zakażeniom szpitalnym i ambulatoryjnym. Według danych Państwowego Zakładu Higieny w Polsce w 2006 roku zanotowano 1688 nowych przypadków zakażenia HBV (3). Poprawa sytuacji epidemiologicznej nie oznacza jednak rozwiązania problemu. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne dotyczą chorych zakażonych HBV w przeszłości, jak i nowo zidentyfikowanych przypadków pwzw typu B, głównie ze względu na ograniczoną skuteczność dostępnego leczenia oraz jego koszty.

Celem terapii pwzw B jest, jak w każdym zakażeniu, eradykacja wirusa lub przynajmniej eliminacja antygeny HBs. Jednak w przypadku zakażenia HBV zwykle takiego celu nie udaje się osiągnąć. Z konieczności jesteśmy więc zmuszeni do uznania za sukces trwałej supresji replikacji HBV-DNA, normalizacji aktywności ALT, serokonwersji w układzie HBe, a także poprawy obrazu histopatologicznego. Osiągnięcie tych celów zwykle powoduje zmniejszenie zakaźności, zahamowanie procesów zapalno-martwiczych w wątrobie,

hamując przy tym proces przebudowy marskiej i zmniejszając ryzyko rozwoju raka pierwotnego wątroby (4).

Obecnie na świecie w leczeniu zakażeń HBV stosowane są dwie grupy leków. Pierwsza to leki działające immunomodulująco: interferony alfa, interferon pegylovany alfa 2a (Peg-IFN α -2a), oraz propagowana głównie w Azji alfa1-tymozyna (5). Druga grupa to działające bezpośrednio przeciwwirusowo analogii nukleotydomowe i nukleozydowe, takie jak: lamiwudyna, adefowir i entekawir (6,7). W Polsce zastosowanie znajdują przede wszystkim lamiwudyna i Peg-IFN α -2a. Stosowanie adefowiru i entekawiru jest ograniczone ze względu na brak odpowiednich programów terapeutycznych (8).

Podstawowymi kryteriami kwalifikującymi do leczenia są: stężenie HBV-DNA, aktywność aminotransferazy alaninowej w surowicy oraz nasilenie zmian histologicznych w wątrobie (4). W Polsce leczenie pzwz typu B najczęściej ograniczone było do monoterapii lamiwudyną w dawce 100 mg na dobę lub Peg-IFN α -2a w dawce 180 μ g raz w tyg. Zaletami lamiwudyny są niski koszt terapii i bardzo dobra tolerancja, wynikająca z braku znaczących działań niepożądanych. Wadą natomiast jest indukowanie lekoopornych mutacji HBV (po roku u 14% chorych, a po 5 latach u 69%) oraz częste nasilenie replikacji po odstawieniu leku. Terapia z wykorzystaniem Peg-IFN α -2a wprawdzie nie wywala lekooporności, ale działania uboczne i stosunkowo wysoka cena ograniczają jego zastosowanie (9). Poszukując potwierdzenia korzystnych efektów terapii skojarzonej, podjęto badania nad skutecznością i bezpieczeństwem równoczesnego zastosowania Peg-IFN α -2a i lamiwudyny w porównaniu z ich zastosowaniem w monoterapii.

TERAPIA SKOJARZONA PEG-IFN ALFA-2A I LAMIWUDYNA

W roku 2004 *Marcellin* i wsp. (10) opublikowali wyniki dużego badania klinicznego porównującego efekty leczenia pzwz B Peg-IFN α -2a i lamiwudyną pacjentów HBeAg(-). Badania przeprowadzono w czternastu krajach z udziałem 53 ośrodków badawczych (w tym czterech w Polsce). Badaniami objęto 537 chorych z pzwz B, HBeAg(-) podzielonych na trzy grupy leczone przez 48 tygodni Peg-IFN α -2a i lamiwudyną w monoterapii lub w skojarzeniu. Wyniki leczenia chorych w 24 tygodnie po zakończeniu leczenia wykazały znamiennie częstszą normalizację ALT w grupach chorych leczonych Peg-IFN α -2a w monoterapii (59%) lub w skojarzeniu z lamiwudyną (60%) aniżeli w grupie leczonych lamiwudyną (44%). Podobne wyniki uzyskano analizując odsetek chorych, u których w 72 tygodniu badania odnotowano redukcję HBV-DNA do poziomu poniżej 20000 kopii/ml. Wprawdzie w trakcie leczenia największą supresję HBV-DNA zarejestrowano w grupie otrzymującej terapię skojarzoną (średnio o $-5,0 \log_{10}$ kopii/ml), a najmniejszą w grupie monoterapii Peg-IFN α -2a ($4,1 \log_{10}$ kopii/ml), to jednak w 24 tygodnie po odstawieniu leków średnie stężenia HBV-DNA w grupach otrzymujących Peg-IFN α -2a były podobne, a przy tym znamiennie niższe od uzyskanego w grupie leczonych lamiwudyną.

W roku 2005 *Lau* i wsp. opublikowali wyniki analogicznego badania dotyczącego chorych z obecnością HbeAg (11). Badaniami objęto 814 chorych zamieszkałych w 16 krajach na pięciu kontynentach. W badaniach wzięło udział 67 ośrodków badawczych (w tym trzy ośrodki z Polski). Czas leczenia wynosił, podobnie jak w poprzednim badaniu 48 tygodni, a w końcowej ocenie przeprowadzonej w 24 tygodnie po jego zakończeniu, stwierdzono

najwyższy odsetek eliminacji HBeAg (34%) i serokonwersji HBe (32%) u chorych leczonych Peg-IFN α -2a w monoterapii. Odsetki wykazane w tej grupie, a także w grupie chorych otrzymujących Peg-IFN α -2a w skojarzeniu z lamiwudyną (eliminacja-28%, serokonwersja-27%) były znamienne wyższe od obserwowanych w grupie leczonej lamiwudyną (odpowiednio 21% i 19%). Również analiza odsetka chorych, u których nastąpiła redukcja HBV-DNA poniżej 100000 kopii/ml, wykazała znamienne wyższe wartości w obu grupach leczonych Peg-IFN α -2a (32% i 34%) w porównaniu z grupą leczonych lamiwudyną (22%).

Wyniki tych dwóch badań wykazały wyższą skuteczność interferonów pegylowanych niż lamiwudyny w leczeniu pwzw typu B, a także bezzasadność terapii skojarzonej tymi lekami.

OBSERWACJA DŁUGOTERMINOWA

W badaniach *Marcellin* i wsp. prowadzono obserwację długoterminową 230 chorych HBeAg(-), którzy w omawianym uprzednio badaniu podstawowym znajdowali się w grupach leczonych Peg-IFN α -2a w monoterapii i w skojarzeniu z lamiwudyną (12). Odpowiedź wirusologiczna w 6 miesiącu po zakończeniu leczenia, wyrażona wartościami HBV-DNA poniżej 20000 kopii/ml utrzymywała się w obu grupach, odpowiednio u 48% i 52% włączonych do tej fazy badania. Jednocześnie stężenie HBV-DNA było poniżej poziomu detekcji wynoszącego 400 kopii/ml, odpowiednio u 23% i 24% badanych. W późniejszej obserwacji, pomiędzy 9 a 24 miesiącem po zakończeniu leczenia u chorych HBeAg(-), odsetek badanych z obu grup, u których stężenie HBV-DNA było niższe od 20000 kopii/ml wahał się od 25% do 35%. Analogiczny wskaźnik dotyczący stężenia HBV-DNA poniżej 400 kopii/ml wynosił od 10% do 16%. Odpowiedź biochemiczną wyrażoną normalizacją ALT w 6 miesiącu po zakończeniu leczenia uzyskano u 65% chorych z obu grup, a w dalszej obserwacji odsetek ten wahał się od 28% do 50%. Należy uwzględnić fakt, że wskaźniki rejestrowane pomiędzy 9 a 24 miesiącem były niższe od stwierdzanych po 6 miesiącach od zakończenia leczenia, gdyż dotyczyły niekompletnych danych. W związku z tym, że odsetek brakujących danych w 24 tygodniu wahał się od 49% do 62%, a brak wyników w tej analizie traktowano jako brak odpowiedzi wirusologicznej lub biochemicznej, należy przypuszczać że w miarę uzupełnienia wyników, odsetki przetrwałej odpowiedzi powinny zbliżyć się do wartości odnotowanych po 6 miesiącach. Za takim scenariuszem przemawia analiza odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej u chorych, którzy uzyskali trwałą odpowiedź w badaniu podstawowym. W obu ocenianych grupach, po 72 tygodniu średnie aktywności ALT były zbliżone i utrzymywały się na poziomie około 15 U/l, a średnie wartości HBV-DNA ustabilizowały się na poziomie około 1000 kopii/ml.

W badaniu dotyczącym chorych HBeAg(+) spośród 271 chorych leczonych wyłącznie Peg-IFN α -2a obserwację kontynuowano u 172 chorych (13). Po 6 miesiącach od zakończenia terapii, serokonwersję do anti-HBe stwierdzono u 69 badanych, co stanowiło 40%. Po kolejnych 6 miesiącach serokonwersja wystąpiła u kolejnych 14 pacjentów. Jednak w związku z tym, że u 10 spośród tych, u których wcześniej dokonała się serokonwersja, ponownie pojawił się HBeAg, ostateczny odsetek serokonwersji w układzie HBe po roku od zakończenia leczenia wzrósł tylko do 42%. Obniżenie stężenia HBV-DNA poniżej 100000 kopii/ml, które po 6 miesiącach od zakończenia leczenia obserwowano u 66 badanych

(38%), utrzymało się przez kolejne pół roku u 53 osób. W tym czasie redukcja HBV-DNA nastąpiła u kolejnych 11 osób, ale jednocześnie wzrost wirerii odnotowano u 13 chorych, więc po roku od zakończenia terapii stężenie HBV-DNA poniżej 100000 kopii/ml stwierdzono u 64 chorych (37%).

Interesujących wyników dostarczyły niedawno opublikowane retrospektywne badania Lin i wsp. (14), którzy przeprowadzili analizę danych o 233 chorych HBeAg(+), leczonych IFN-alfa w 3 ośrodkach na Tajwanie w latach 1986-1993. Grupę kontrolną stanowiła grupa chorych, którzy z różnych powodów nie otrzymali leczenia. Średni czas obserwacji w obu grupach wynosił odpowiednio 6,8 i 6,1 roku. Już w ciągu pierwszego roku po zakończeniu leczenia serokonwersję w układzie HBe stwierdzono u 31% leczonych wobec 14% badanych z grupy kontrolnej. W dalszej, wieloletniej obserwacji wartości te odnotowano odpowiednio u 49% leczonych i u 37% chorych z grupy kontrolnej. Różnice pomiędzy obiema grupami były istotne statystycznie. W grupie kontrolnej częstość rozpoznania marskości wątroby, a także jej powikłań wynosiły odpowiednio 18,3% i 14,6% i były znamienne wyższe od obserwowanych w grupie leczonej interferonem (10,7% i 3,8%). Zapadalność na raka wątrobowokomórkowego była ponad trzykrotnie większa w grupie kontrolnej (2,1% vs. 6,9%). Eliminację HBsAg uzyskało 7 chorych leczonych interferonem (3%), gdy tymczasem w grupie kontrolnej zdarzyło się to zaledwie u jednego pacjenta (0,4%).

WNIOSKI

- 1) Pacjenci, u których 48-tygodniowe stosowanie Peg-IFN α -2a przyniosło efekt w postaci odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej, mają dużą szansę na utrzymanie tego stanu w kolejnych latach.
- 2) Wieloletnia ocena pacjentów leczonych IFN-alfa wskazuje na znaczące zmniejszenie ryzyka rozwoju marskości i raka pierwotnego wątroby.

J Pogorzelska, R Flisiak

LONG- TERM EFFECTS OF HBV TREATMENT PEG-IFN ALFA-2A ALONE OR COMBINED WITH LAMIVUDINE

SUMMARY

The long-term outcomes showed a special place of IFN alfa-2a in therapy of chronic hepatitis B. Multivariate analysis revealed that patients who received 48 weeks treatment PegIFN-alfa-2a with reduction of serum ALT level and suppression of HBV- DNA replication will have a chance to keep this effect in the future. The results of long term follow- up showed that IFN alfa-2a improves prognosis in terms of reduction of progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

PIŚMIENNICTWO

1. He J, Gu D, Wu X, i in. Major causes of death among men and women in China. *N Engl J Med* 2005;353:1124-1134.
2. Liaw Y, Leung N, Guan R, i in. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-489.

3. Meldunki Epidemiologiczne. Państwowy Zakład Higieny w Warszawie 2006.
4. Juszczak J, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, Flisiak R, Gładysz A, Halota W, Kryczka W, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K. Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów HBV. *Medycyna Praktyczna* 2007;3:106-109.
5. Dienstag J, Wei L, Xu D, i in. Cross-study analysis of the relative efficacies of oral antiviral therapies for chronic hepatitis B infection in nucleoside-naïve patients. *Clin Drug Invest* 27:35-49.
6. Marcellin P, Chang T, Lim S, i in. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816.
7. Chang T, Gish R, DeMan R, i in. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
8. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *J Hepatol* 2004;39:857-861.
9. Keeffe E, Dieterich D, Han S, i in. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936-962.
10. 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.
11. Lau G, Piratvisuth S, Luo K, i in. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
12. Marcellin P, Bonino F, Lau G, i in. The majority of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B treated with peginterferon alpha-2a (40KD) [Pegasys] sustained responses 2 years post-treatment. *J Hepatol* 2006; 44 (suppl. 2): 275.
13. Lau G, Piratvisuth S, Luo K, i in. Durability and occurrence of late response to peginterferon alpha-2a (40KD) [Pegasys] one year post-treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44 (suppl. 2): 23.
14. Lin S, Yu ML, Lee CM, i in. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;46:45-52.

Otrzymano: 14.06.2007 r.

Adres Autorów:

Prof. dr hab. Robert Flisiak
Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AMB
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14
e-mail: flisiakr@priv.onet.pl

Lek. Joanna Pogorzelska
Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AMB
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14
tel./fax (48 - 85) 7- 41 - 69 – 21
e-mail: joannapogo@yahoo.com