

PRACA POGLĄDOWA

# MIEJSCE LEKU PEGASYS W TERAPII ZAKAŻEŃ HBV W 2018 ROKU

## PEGASYS IN THE TREATMENT OF HBV INFECTIONS IN 2018

✉ ANNA PIEKARSKA

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi



Anna Piekarska  
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź  
Tel.: 42 251 60 98  
anna.piekarska@umed.lodz.pl

Wpłynęło: 17.05.2018  
Zaakceptowano: 22.06.2018  
Opublikowano on-line: 16.09.2018

Cytowanie: Piekarska A. Miejsce leku Pegasys w terapii zakażeń HBV w 2018 roku. Zakażenia XXI wieku 2018;1(4):149–151. doi: 10.31350/zakazenia/2018/4/Z2018024

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018. Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

### STRESZCZENIE:

Skuteczne leczenie zakażeń HBV wciąż pozostaje ogromnym wyzwaniem. Obowiązujące od 2018 roku Rekomendacje dotyczące leczenia HBV wystosowane zarówno przez European Association for Study of Liver (EASL), jak i Polską Grupę Ekspertów HBV, zalecają dwie główne strategie terapeutyczne zakażeń HBV, pierwszą opartą na immunoterapii, w praktyce sprowadza się do 48-tygodniowego leczenia interferonem- $\alpha$ 2a, i drugą obejmującą zastosowanie analogów nukleoz(t)ydowych, najczęściej dożywotnie. Zgodnie z rekomendacjami EASL i PGE HBV leczenie należy rozpocząć od terapii Peg-IFN- $\alpha$  i chorych z mało- lub średniozaawansowaną chorobą wątroby, zarówno w przypadkach chorych HBeAg-dodatnich, jak i ujemnych. W pracy omówiono zalety i wady takiego postępowania, jak również proponowane zastosowania Peg-IFN w połączeniu z leczeniem analogowym lub w jego następstwie.

**SŁOWA KLUCZOWE:** przewlekłe zapalenie wątroby typu B, leczenie, pegylowany interferon- $\alpha$ 2a

### ABSTRACT:

Successful treatment of HBV infections remains a huge challenge. The recommendations regarding HBV treatment issued in 2018 by the European Association for Liver Study (EASL) and the Polish HBV Expert Group recommend two main therapeutic strategies for HBV infections. The first one, based on immunotherapy, is in practice a 48-week interferon- $\alpha$ 2a-based treatment, and the second one uses nucleos(t)ide analogs, most often to the end of life. According to the recommendations of EASL and PGE HBV, the treatment should start with Peg-IFN- $\alpha$  therapy in patients with liver disease of low or advanced stage, both in HBeAg-positive and negative patients. Proposed Peg-IFN application, in combination with analogs or in sequential treatment, was also discussed.

**KEY WORDS:** hepatitis B, treatment, pegylated interferon- $\alpha$ 2a

## WSTĘP

W dobie ogromnego sukcesu w terapii zakażeń HCV mogłoby się wydawać, że leczenie zakażeń wirusowych „skazane” jest na sukces. Tymczasem skuteczne leczenie zakażeń HBV wciąż pozostaje ogromnym wyzwaniem. Pomimo nowych koncepcji terapeutycznych, jak połączenie terapii genowej z immunoterapią, opanowanie zakażeń HBV na skalę zbliżoną do uzyskanej w przypadku HCV pozostaje nadal w sferze planów.

W praktyce klinicznej zastosowanie mają wciąż te same leki co 5 lat temu, a liczba opcji terapeutycznych paradoksalnie zmniejszyła się w ostatnich latach, a nie wzrosła. Z rekomendacji wycofano bowiem leki, których niska bariera genetyczna skutkowałą opornością HBV.

## REKOMENDACJE LECZENIA HBV W 2018 ROKU

Obowiązujące w 2018 roku Rekomendacje dotyczące leczenia HBV wystosowane zarówno przez European Association for Study of Liver (EASL), jak i Polską Grupę Ekspertów HBV, zalecają dwie główne strategie terapeutyczne zakażeń HBV. Pierwsza z nich oparta jest na immunoterapii i w praktyce sprowadza się do 48-tygodniowego leczenia interferonem- $\alpha$ 2a. Druga obejmuje zastosowanie analogów nukleoz(t)ydowych, aż do uzyskania serokonwersji w układzie HBs/anty-HBs, co w praktyce oznacza najczęściej leczenie dożywotnie.

Zgodnie z rekomendacjami EASL i PGE HBV leczenie należy rozpocząć od terapii Peg-IFN- $\alpha$  i chorych z mało- lub średniozaawansowaną chorobą wątroby, zarówno w przypadkach chorych HBeAg-dodatnich, jak i ujemnych.

Główne zalety zastosowania pegyłowanego interferonu w pierwszej linii leczenia zakażenia HBV to ograniczony czas leczenia oraz indukcja długotrwałej kontroli immunologicznej zakażenia, która pozwala na pozostawienie chorego w obserwacji, bez konieczności leczenia przeciw-wirusowego. Wpływ pegyłowanego interferonu- $\alpha$ 2a na replikację HBV, a także na immunomodulację i kontrolę immunologiczną nie jest dostatecznie poznany i wciąż stanowi przedmiot badań. Tan i wsp. stwierdzili, że podanie Peg-IFN indukuje szybką drogę sygnałową, zwiększając syntezę cytokin (IL-15, IL-6 i CXCL-10), proliferację komórek NK i aktywując limfocyty T CD8+. Stymulacja immunologiczna może zostać zmniejszona po pierwszej dawce IFN, ale ten efekt pozornej „oporności immunologicznej” może być zredukowany u chorych, u których replikacja HBV jest simultanicznie hamowana przez tenofovir (TDF).

Bardzo istotną zaletą immunoterapii w zakażeniu HBV jest także większy niż w przypadku pozostałych leków wpływ na eliminację HBeAg i HBsAg. Z powodu pozytywnych

efektów odległych terapii immunologicznej zaleca się ją jako terapię I linii u chorych bez marskości wątroby, którzy nie mają przeciwwskazań do tego leczenia. Główne wady terapii interferonem to stosowanie leku w iniekcjach, liczne działania niepożądane i choroby współistniejące stanowiące przeciwwskazania do terapii. Alternatywne leczenie analogami pozwala wprawdzie uzyskać szybko obniżenie wirēmii, jednak zaprzestanie leczenia równie szybko powoduje jej powrót do wartości wyjściowych (szczególnie u chorych HBeAg-ujemnych). Brak trwałego efektu w postaci kontroli nad replikacją HBV w przypadku zastosowania leków analogowych sprawia, że wymagane jest wieloletnie (często dożywotnie) stosowanie tych preparatów. Pomimo dobrej tolerancji leczenia utrzymanie chorych przez wiele lat w terapii przeciw-wirusowej jest coraz trudniejsze i generuje wysokie koszty długoletniej opieki specjalistycznej.

Dotychczasowe próby połączenia obu sposobów leczenia przyniosły sprzeczne wyniki i nie spowodowały stworzenia jednoznacznych rekomendacji terapeutycznych. Standardem leczenia nadal pozostaje więc terapia sekwencyjna z użyciem pegyłowanego interferonu przez 48 tygodni, a następnie jednego z leków analogowych (entekawir lub preparat tenofoviru) u chorych z nawrotem wirēmii 6–12 miesięcy po zakończeniu immunoterapii.

Jak wspomniano powyżej, wieloletnie leczenie lekami analogowymi może stanowić w wielu przypadkach problem, dlatego też powstała koncepcja wykorzystania immunomodulującego działania interferonu u chorych już leczonych lekami analogowymi. Efekty takiego postępowania bywają zachęcające. Yan i wsp. zaprezentowali w trakcie zjazdu EASL w 2018 roku wyniki badania, w którym po 24 tygodniach leczenia entekawirem 87 chorych u 21 z nich zmieniono leczenie na Peg-IFN, a u kolejnych 13 osób zastosowano Peg-IFN wraz z entekawirem. U chorych, u których zmieniono leczenie, obserwowano istotny spadek ilościowo ocenionej antygenemii HBs. Efekt ten był najbardziej wyraźny w grupie przestawionej na interferon.

Koncepcję zastosowania immunoterapii u chorych leczonych entekawirem zaprezentowali także Wu i wsp. W grupie 94 chorych, którzy uzyskali serokonwersję w układzie HBe/anty-HBe, zmieniono leczenie na interferon- $\alpha$ 2b lub interferon- $\alpha$ 2b połączony z preparatem interleukiny-2 i szczepionką anty-HBV. W tej ostatniej grupie chorych uzyskano utratę antygenemii HBsAg u 9,38% pacjentów po 48 tygodniach leczenia.

Nadal w sferze badań klinicznych pozostaje koncepcja przestawiania chorych leczonych lekami analogowymi na Peg-IFN. Huang i wsp. opublikowali w ostatnim roku badanie, w ramach którego chorym, którzy uzyskali supresję HBV DNA oraz niskie wartości qHBs w wyniku leczenia lekami analogowymi, podawano w kontynuacji leczenia Peg-IFN lub stosowany wcześniej analog. W wyniku zmiany leczenia na Peg-IFN uzyskano utratę HBsAg u 32,2%

chorych HBeAg-ujemnych (vs. 0% w grupie pozostawionej na leczeniu analogowym). W grupie chorych HBeAg-dodatnich zmiana leczenia z analogowego na Peg-IFN spowodowała serokonwersję w układzie „e” u 65,1% chorych. Te dane pokazują, że warto rozważyć zmianę leczenia u chorych osiągających supresję wirerii w trakcie leczenia analogiem nukleoz(t)ydowym.

Od kilku lat badany jest także model leczenia łączącego Peg-IFN z terapią analogową. 5-letnie obserwacje terapii łączonej przedstawił w ostatnim roku Stelma i wsp. w piątym roku obserwacji po 48-tygodniowym leczeniu Peg-IFN z adefowirem, autorzy stwierdzili utratę HBsAg u 19% i 16% chorych, odpowiednio HBeAg-dodatnich i HBeAg-ujemnych. 88% chorych, którzy utracili HBsAg, wytworzyło po 5 latach obserwacji przeciwciała anti-HBs, co jest dowodem pełnej kontroli immunologicznej i najlepszym dowodem skuteczności leczenia przeciwvirusowego.

Istotny argument przemawiający za stosowaniem Peg-IFN przedstawili w trakcie konferencji EASL 2018 Ren i wsp. Autorzy zaprezentowali wyniki 10-letniej obserwacji prowadzonych w grupie 1112 chorych zakażonych HBV, leczonych Peg IFN lub jednym z leków analogowych (NA). W obserwowanej grupie odnotowano 31 przypadków raka wątrobowo-komórkowego (HCC), przy czym 21 z nich wystąpiło u chorych leczonych tylko NA. Autorzy przedstawionej pracy w wyniku analizy doszli do wniosku, że czynnikami ryzyka rozwoju HCC w obserwowanej grupie były starszy wiek, płeć męska, marskość wątroby oraz rodzaj zastosowanego leczenia przeciwvirusowego – w grupie Peg-IFN ryzyko HCC było istotnie niższe ( $p=0,0002$ ).

Wyniki skutecznej próby zastosowania Peg-IFN u chorych z zaostrzeniem PZW B przedstawili w ostatnim czasie Lin i wsp. W grupie 141 chorych HBeAg-dodatnich i ujemnych, prezentujących cechy zaostrzenia PZW B, zastosowano Peg-IFN lub entekawir bądź telbivudynę. Utrata HBsAg była istotnie częstsza w grupie pacjentów leczonych Peg-IFN niż w grupach leczonych analogami (14,3% vs. 1,3%).

Nie należy zapominać, że leczenie Peg-IFN jest obecnie jedyną opcją leczenia zakażenia HBV u dzieci (brak refundacji TDF w Polsce dla nastolatków pomimo rejestracji TDF). W 2018 roku ukazała się praca Wirth S i wsp. podsumowująca skuteczność i bezpieczeństwo leczenia Peg-IFN u 161 dzieci HBeAg-dodatnich w wieku od 3 do 18 lat. Autorzy opisali w 27% przypadkach serokonwersję w układzie „e” i w 8,9% klirens antygenu HBs. Bezpieczeństwo terapii określono na poziomie podobnym do stwierdzanego w leczeniu dorosłych oraz zakażonych HCV za pomocą Peg-IFN. Zaburzenia parametrów wzrastania u dzieci leczonych były minimalne i porównywalne z grupą kontrolną, choć należy zaznaczyć, że Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) leku Pegasys nadal zawiera ostrzeżenie o zaburzeniach wzrastania u dzieci leczonych tym preparatem.

Autorzy konkludują, że leczenie dzieci w immunoaktywnej fazie zakażenia HBV z zastosowaniem Peg-IFN jest skuteczne, dobrze tolerowane, a utrata HBsAg jest częstsza niż u dorosłych.

Wranke i wsp. przedstawili wyniki badania HIDIT-1, w ramach którego obserwowali przez 10 lat pacjentów zakażonych HBV/HDV. W grupie chorych, u których zastosowano leczenie Peg IFN- $\alpha$ 2a w monoterapii, stwierdzono 9,8% (n=2) przypadków utraty HBsAg w długotrwałej obserwacji.

Powyższe doniesienia wskazują, że leczenie interferonem jest nadal ważną opcją leczenia przewlekłych zakażeń HBV w różnych grupach chorych. Zastosowanie Peg-IFN w różnych układach terapeutycznych wiąże się wyższym odsetkiem serokonwersji w układzie „s” niż w przypadku leków analogowych stosowanych w monoterapii.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

## PIŚMIENNICTWO

- Lampertico P, Agarwal K, Berg T i wsp. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67(2):370–398 [doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021].
- Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HBV – 2018, w trakcie publikacji.
- Tan AT, Hoang LT, Chin D i wsp. Reduction of HBV replication prolongs the early immunological response to IFN $\alpha$  therapy. *J Hepatol* 2014;60(1):54–61 [doi: 10.1016/j.jhep.2013.08.020].
- Yan L, Xu Y, Chen L i wsp. The effect of PEG-IFN add on or switch to on HBsAg clearance in HBeAg- CHB patients receiving entecavir treatment. *J Hepatol* 2018;68(Suppl 1): S506–S507 [doi:10.1016/S0168-8278(18)31260-1].
- Wu D, Wang P, Han M i wsp. Efficacy and safety of combination therapy with interferon and immunomodulators in entecavir-suppressed chronic hepatitis B patients (the endeavor study). *J Hepatol* 2018;68(Suppl 1):S509 [doi: 10.1016/S0168-8278(18)31265-0].
- Huang J, Zhang K, Chen W i wsp. Switching to PegIFN $\alpha$ -2b leads to HBsAg loss in patients with low HBsAg levels and HBV DNA suppressed by NAs. *Sci Rep* 2017 17;7(1):13747–13749 [doi: 10.1038/s41598-017-13747-9].
- Stelma F, van der Ree MH i wsp. HBsAg loss after peginterferon-nucleotide combination treatment in chronic hepatitis B patients: 5 years of follow-up. *J Viral Hepat* 2017;24(12):1107–1113 [doi: 10.1111/jvh.12738].
- Ren P, Cao Z, Mo R i wsp. Peginterferon is superior to nucleos(t)ide analogues for reduction of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma in patients with high-risk score. *J Hepatol* 2018;68(Suppl 1):S520–S521 [doi: 10.1016/S0168-8278(18)31288-1].
- Lin S, Ye Q, Wang M i wsp. Antiviral Therapy in Chronic Hepatitis B With Mild Acute Exacerbation. *Gastroenterology Res* 2017;10(1):6–14 [doi: 10.14740/gr754w].
- Wirth S, Zhang H, Hardikar W i wsp. Efficacy and Safety of Peginterferon Alfa-2a (40KD) in Children with Chronic Hepatitis B: The PEG-B-ACTIVE Study. *Hepatology*. 2018 Apr 24, epub ahead of print [doi: 10.1002/hep.30050].
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Pegasys wersja z dnia 15.03.2018 r.
- Wranke A, Yurdaidyn C, Heirdich B i wsp. A virological response to PEG-IFN $\alpha$  treatment of hepatitis delta is associated with an improved clinical long-term outcome: 10 years follow-up of the HIDIT-1 study. *Journal of Hepatology* 2018;68(Suppl 1):S507 [doi: 10.1016/S0168-8278(18)31261-3].