

Regina Beata Podlasin

ZAKAŻENIE WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C U CHORYCH LECZONYCH POWTARZANYMI DIALIZAMI

Oddział IV Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie
P.o. Ordynatora Oddziału: Regina Podlasin
Dyrektor Szpitala: Andrzej Horban

Zakażenie HCV jest istotnym problemem epidemiologicznym i klinicznym u chorych dializowanych. Leczenie zakażenia HCV po przeszczepie nerki jest przeciwwskazane ze względu na zagrożenie odrzuceniem przeszczepu. Z tego powodu należy dążyć do eliminacji lub obniżenia poziomu HCV RNA w surowicy przed transplantacją. W artykule dokonano przeglądu aktualnych możliwości terapeutycznych oraz ograniczeń w ich stosowaniu u chorych dializowanych.

Słowa kluczowe: wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), schyłkowa niewydolność nerek, dializoterapia, interferon, pegylowany interferon, rybawiryna.

Key words: hepatitis C virus (HCV), end-stage renal disease, dialysis, interferon, pegylated interferon, ribavirin

EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (HCV) U CHORYCH DIALIZOWANYCH

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek leczeni powtarzanymi dializami stanowią grupę szczególnie narażoną na zakażenia wirusami hepatotropowymi. Częstość występowania przeciwciał anty HCV wśród pacjentów w różnych ośrodkach dializoterapii na świecie wynosi od 5% do 85% (1-4). Wyższa częstość występowania zakażeń HCV w tej grupie pacjentów związana jest z liczbą przetoczeń krwi, długością okresu dializoterapii (5) oraz formą dializ (wyższy odsetek zakażonych HCV wśród hemodializowanych (HD), niż u dializowanych otrzewnowo). W Polsce, w kolejnych latach od 1999 do 2003, obecność przeciwciał anty-HCV stwierdzano odpowiednio u 28,6%; 23,6%; 18,5% i 15,5% dializowanych (6).

Zaburzenia immunologiczne występujące u pacjentów dializowanych powodują, że w pewnej grupie zakażonych HCV nie dochodzi do wytworzenia przeciwciał przeciw wirusowi (HCV RNA +; anty-HCV(-)) (7-9), z drugiej zaś strony nie u wszystkich pacjentów, u których stwierdza się obecność przeciwciał, wykrywalny jest materiał genetyczny wirusa (anty-HCV +; HCV RNA(-)). Z tego powodu ocena liczby zakażeń HCV na podstawie obecności przeciwciał nie jest właściwa i u pacjentów dializowanych zakażenie należy diagnozować metodami wykrywającymi obecność HCV RNA.

NATURALNY PRZEBIEG ZAKAŻENIA HCV U CHORYCH DIALIZOWANYCH

Opinie dotyczące przebiegu zakażenia HCV u osób dializowanych nie są jednoznaczne. Ocena na podstawie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), u większości pacjentów pozostającej w przedziale wartości uznawanych za prawidłowe, wskazywałaby na minimalną aktywność procesu chorobowego. Wielkość wirerii HCV wg jednych autorów jest wyższa (10), a wg innych niższa (11) niż u pacjentów z prawidłową funkcją nerek. Aktywność zapalna i stopień włóknienia oceniane w biopsjach wątroby mają u większości chorych niewielkie nasilenie (10-12), podobne jak u pacjentów zakażonych HCV z dobrą czynnością nerek i prawidłową aktywnością ALT (10). Większość autorów nie znajduje korelacji pomiędzy nasileniem zmian zapalnych w biopsjach a parametrami biochemicznymi (ALT, AST, GGTP), czy poziomem wirerii HCV. Jedynie *Sezer* i wsp. wykazali zależność pomiędzy aktywnością ALT a aktywnością martwiczo-zapalną w badaniu histopatologicznym (13). Najwięcej rozbieżności dotyczy tempa i ryzyka rozwoju marskości wątroby. W przytaczanych wcześniej pracach (10-13) odsetek chorych, u których histopatologicznie rozpoznano marskość, wynosił 6 do 11%. Żaden z autorów nie wykazał, aby jakiegokolwiek badania nieinwazyjne pozwoliły na zidentyfikowanie chorych z marskością wątroby w fazie jej wyrównania. W pracy *Espinosa* i wsp. marskość rozpoznano u 17,5% badanych pacjentów – zwrócono uwagę nie tylko na znaczną częstość występowania marskości, ale również na brak związku pomiędzy czasem trwania zakażenia HCV, a ryzykiem rozwoju niewydolności wątroby w badanej grupie (14). W ostatnio opublikowanej pracy *Okuda* i *Yokosuka* opisują 25-osobową grupę HD obserwowanych przez okres co najmniej 15 lat – w żadnym przypadku nie rozpoznano (klinicznie) progresji do marskości, a ponadto u 15 pacjentów (60%) stwierdzono samoistną eliminację HCV RNA; w tym samym czasie żaden z pacjentów z grupy kontrolnej (zakażonych HCV z prawidłową funkcją nerek) nie wyeliminował HCV RNA, a marskość rozwinęła się u 18/50 (36%) (15). W obserwacjach własnych autorki, wśród 72 dializowanych, zakażonych HCV średnio przez 4,3 roku (0,5-15 lat) – histopatologicznie nie rozpoznano ani jednego przypadku marskości (16). Pomimo, że przebieg zakażenia HCV u osób dializowanych określany jest przez większość autorów jako łagodny, to ryzyko zgonu pacjentów zakażonych HCV jest większe niż niezakażonych HCV (3,14,17,18).

WPŁYW ZAKAŻENIA HCV NA ROKOWANIE CHORYCH
PO PRZESZCZEPIE NERKI (RTX)

W ciągu pierwszych lat po RTx chorzy są zagrożeni wystąpieniem cholestatycznego, włókniejącego zapalenia wątroby (FCH – *ang. fibrosing cholestatic hepatitis*), będącego przyczyną zgonu od 1 do 5% w tej grupie pacjentów (19-21). Ta gwałtownie postępująca patologia wątroby wiązana jest ze współistnieniem zakażenia HCV, stosowaniem azatiopryny i być może koinfekcją wirusem cytomegalii.

Leczenie immunosupresyjne po RTx sprzyja progresji zmian zapalnych i włóknienia, zwiększając 6-krotnie ryzyko rozwoju marskości wątroby w porównaniu z chorymi zakażonymi HCV nieotrzymującymi leków immunosupresyjnych (22), jak również w odniesieniu do biorców RTx wolnych od zakażenia HCV (18). Po RTx ryzyko zgonu jest wyższe wśród pacjentów zakażonych HCV niż u niezakażonych biorców (23,24). Różnica praw-

dopodobięstwa przeżycia pomiędzy pacjentami zakażonymi i niezakażonymi HCV staje się istotna statystycznie dopiero w drugiej dekadzie po przeszczepie – po 10 latach wynosi ok. 5%, a po 20 prawie 24% (23). Zgony wśród pacjentów z infekcją HCV są najczęściej skutkiem niewyrównanej marskości wątroby lub posocznicy. Chorzy, u których doszło do rozwoju marskości wątroby już przed RTx, są w znacznie większym stopniu zagrożeni zgonem po transplantacji (24). Rodzaj leczenia immunosupresyjnego ma wpływ na stopień nasilenia replikacji HCV (19), progresję zmian zapalnych, a zwłaszcza włóknienia (3,21).

Po ok. 5 latach od RTx zaznacza się niekorzystna różnica w przeżyciu przeszczepu u chorych zakażonych HCV w porównaniu z pacjentami wolnymi od tego zakażenia (25-27). Jest to skutkiem m.in. rozwoju kłębuszkowego zapalenia z lub bez krioglobulinemii w przeszczepionej nerce (28). Obserwacji tych nie potwierdzają prace innych autorów (29,30).

Leczenie przeciwwirusowe z zastosowaniem interferonów jest przeciwwskazane u chorych po RTx – w niewielu pilotażowych badaniach, w których było ono stosowane, u żadnego z chorych nie uzyskano trwałej odpowiedzi wirusologicznej, a u ponad połowy chorych doszło do odrzucenia i/lub niewydolności nerki przeszczepionej (21,31). Leczenie interferonem po RTx dopuszcza się jedynie u chorych z FCH.

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż pomimo niekorzystnego przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby u pacjentów zakażonych HCV po RTx, transplantacja nerki jest postępowaniem poprawiającym rokowanie – długoletnie przeżycie biorców przeszczepu nerki zakażonych HCV jest wyższe w porównaniu z pacjentami HCV+ pozostawionymi na dializoterapii (25,32,33).

Reasumując – zakażenie HCV u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zwiększa ryzyko zgonu w porównaniu z pacjentami wolnymi od zakażeń wirusami hepatotropowymi. Taką tendencję obserwuje się niezależnie od tego, czy kontynuowane jest leczenie dializami, czy też chory zostaje poddany RTx. Stosowanie leczenia przeciwwirusowego interferonami u chorych po RTx jest przeciwwskazane – tym samym idealnym rozwiązaniem byłaby eliminacja (lub obniżenie poziomu) HCV RNA przed przeszczepem. W sytuacji, gdy terapia przeciwwirusowa zakończyła się niepowodzeniem (lub jeśli jej podjęcie było niemożliwe), zakażenie HCV nie powinno stanowić przeciwwskazania do RTx, ponieważ wśród chorych ze schyłkową niewydolnością nerek zakażonych HCV, czas przeżycia osób poddanych transplantacji nerki jest dłuższy niż u chorych, u których kontynuowane jest leczenie dializami. Prawdopodobnie ta nie dotyczy chorych, u których doszło do rozwoju marskości przed RTx. Dobór leków immunosupresyjnych po RTx wpływa na stopień progresji choroby wątroby.

LECZENIE ZAKAŻENIA HCV U CHORYCH DIALIZOWANYCH

Obowiązujący standard leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C (pzw C) polega na stosowaniu terapii skojarzonej interferonem pegylovanym i rybawiryną (34,35). Zgodnie ze „Stanowiskiem Zarządów Głównych Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych oraz Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego...” pacjenci dializowani oczekujący na przeszczep nerki powinni mieć pierwszeństwo przy kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego. Obecnie dostępne na rynku i stosowane są dwa prepa-

raty rekombinowanych interferonów pegylowanych (PEG-IFN) – α -2a (PEGASYS) i α -2b (PegIntron). Różnią się one budową i masą cząsteczki – a w konsekwencji – właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi. Pomimo tych różnic skuteczność obu preparatów w leczeniu pzw C u pacjentów z prawidłową funkcją nerek jest zbliżona zarówno, gdy stosowane są w monoterapii, jak i w połączeniu z RBV (34,36). Badania farmakokinetyki PEG-IFN α -2a wykazały, że ze względu na wielkość cząsteczki (40 kD), lek jest w bardzo nieznacznym stopniu wydalany przez nerki, a główną drogą eliminacji jest metabolizm wątrobowy (37). *Lamb* i wsp. na podstawie badań 4 różnych dawek PEG-IFN α -2a u HD ocenili, że w tej grupie pacjentów dawki 135 i 180 μ g skutkują uzyskaniem terapeutycznych stężeń leków w surowicy, nieco wyższych niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (38). Badanie to było podstawą zarejestrowania leku z możliwością stosowania go u chorych dializowanych (39). Farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania drugiego z pegylowanych interferonów – α -2b – oceniali *Gupta* i wsp. Badali oni parametry farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki (1 μ g/kg m.c.) chorym z niewydolnością nerek o różnym stopniu nasilenia oraz 6 chorym HD. Uzyskane wyniki wykazały, że większa cząsteczka leku utworzona poprzez jego pegylację, spowodowała zmniejszenie klirensu leku w porównaniu z klasycznym interferonem α -2b, oraz że zabieg hemodializy nie wpływa istotnie na stopień jego eliminacji. Stwarza to podstawy do zastosowania PEG-IFN α -2b u chorych dializowanych, ale wymaga dalszych badań nad ustaleniem optymalnej dawki leku dla tej grupy (40). Ostatnio opublikowane badanie *Barril* i wsp. wskazuje, że przy ocenie farmakokinetyki interferonów należy uwzględnić również rodzaj błon dializacyjnych (41). Pomimo przedstawionych powyżej wyników badań farmakologicznych, niektórzy eksperci zdecydowanie opowiadają się przeciwko stosowaniu pegylowanych interferonów u pacjentów dializowanych, w obawie przed wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych (18).

W bazie MEDLINE znaleziono jedną pracę dotyczącą stosowania monoterapii PEG-IFN α -2a u 10 chorych dializowanych – jest to wstępne doniesienie, opublikowane przed uzyskaniem oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) (42). Wyników innych badań nad zastosowaniem PEG-IFN w monoterapii oraz terapii skojarzonej PEG-IFN z RBV u chorych dializowanych należy oczekiwać w ciągu najbliższych miesięcy (43-45).

Najwięcej opublikowanych wyników badań na temat leczenia przeciwwirusowego chorych leczonych powtarzaniem dializami, zakażonych HCV, dotyczy stosowania klasycznego IFN w monoterapii. Prace te dotyczą niewielkich grup pacjentów, leczonych różnymi dawkami, różnie długo. *Fabrizi* i wsp. dokonali metaanalizy 14 prac opublikowanych w latach 1990-2002 (46). Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) obserwowano u 37% leczonych, zaś w 5 z tych badań, w których stosowano standardową dawkę IFN (3 MU 3 razy w tygodniu, przez 24 tygodnie) – średnia wartość SVR wyniosła 39%. W podgrupie pacjentów z genotypem 1. SVR obserwowano u 30,6% leczonych. W przeciwieństwie do chorych z prawidłową funkcją nerek, u chorych dializowanych wydłużenie okresu terapii z 24 do 48 tygodni nie spowodowało istotnej poprawy w częstości uzyskania SVR. Kilkakrotnie wyższy niż wśród chorych z dobrą czynnością nerek (47) odsetek SVR związany jest m.in. ze zmienioną farmakokinetyką IFN u chorych HD. Okres półtrwania IFN ulega wydłużeniu z 5,3 do 9,6 godziny, stężenie maksymalne (C_{max}) jest wyższe o 1/3, a pole pod krzywą (AUC) większe ponad 2-krotnie (48). Niestety, te odmienne parametry farmakokinetyczne (szczególnie wysokie C_{max}) są odpowiedzialne za nasilenie działań niepo-

Tabela I. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących stosowania monoterapii IFN alfa w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby u chorych dializowanych (zmodyfikowano wg Fabrizi i wsp. (46))

Table I. Characteristic of clinical trials in treatment with alfa-interferon monotherapy for chronic hepatitis C in dialyzed (modified according to Fabrizi et al. (46))

Autorzy rok publikacji liczba pacjentów (N=)	Wiek (lata)	Marskość	Genotyp 1 + 4	Dawka IFN Czas terapii	SVR	Przerwanie leczenia (%)
Koenig P. i wsp. 1994 N=37	54	BD	BD	5 MU <i>4 miesiące</i>	30%	35%
Pol S. i wsp. 1995 N=19	45	10%	74%	3 MU <i>6 miesięcy</i>	20%	5%
Raptopoulou-Gigi M. i wsp. 1995 N=19	53,7	0	BD	3 MU <i>6 miesięcy</i>	68%	31%
Fernandez J.L. i wsp. 1997 N=14	44,5	BD	62%	1.5-3 MU <i>6 miesięcy</i>	21%	21%
Izopet J. i wsp. 1997 N=23	47	9%	59%	3 MU <i>6 -12 miesiący</i>	52%	13%
Chan T.M. i wsp. 1997 N=11	41,6	0	91%	3 MU <i>6 miesięcy</i>	27%	0
Uchihara M. i wsp. 1998 N=9	50,1	0	100%	3-6 MU <i>6 miesięcy</i>	33%	33%
Benci A. i wsp. 1998 N=10	38	BD	BD	1 MU <i>12 miesięcy</i>	20%	10%
Huraib S. i wsp. 1999 N=17	38,6	0	95%	3 MU <i>12 miesięcy</i>	71%	6%
Campistol J.M. i wsp. [49] 1999 N=19	42	BD	89%	3 MU <i>6 miesięcy</i>	42%	53%
Espinosa M. i wsp. 2001 N=13	34	8%	86%	3 MU <i>12 miesięcy</i>	46%	23%
Casanovas-Taltavull T. i wsp. 2001 N=29	44,7	0	83%	3-1,5 MU <i>12 miesięcy</i>	62%	24%
Hanrotel C. i wsp. 2001 N=12	39	0	75%	3 MU <i>12miesiący</i>	33%	8%
Degos F. i wsp. [50] 2001 N=37	45	BD	78%	1,5 -3 MU <i>12 miesięcy</i>	19%	51%

SVR (*sustained virological response*) – trwała odpowiedź wirusologiczna = negatywny wynik oznaczenia HCV RNA metodą PCR po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia leczenia

BD – brak danych (*data non available*)

żądanych. W badaniach analizowanych przez *Fabrizio* i wsp. stanowiły one przyczynę przerwania terapii u 27% chorych. Najczęstsze działania uboczne będące przyczyną przerwania terapii dotyczyły zaburzeń neurologicznych, następnie objawów grypopodobnych i dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Stopień trudności prowadzenia terapii IFN-em u chorych dializowanych odzwierciedlają dane z prac *Campistola* i wsp. oraz *Degos* i wsp. (49, 50). W obu tych badaniach konieczność przerwania terapii ze względu na działania niepożądane wystąpiła u ponad połowy chorych. Badanie *Degos* i wsp. zaplanowano pierwotnie na 120 pacjentów, ale rekrutację przerwano po włączeniu 37 chorych, spośród których u 19 zaistniała konieczność przerwania leczenia. Dane dotyczące wybranych parametrów ocenianych w poszczególnych badaniach analizowanych przez *Fabrizio* i wsp. zestawiono w tabeli I. W piśmiennictwie polskim znaleziono wyniki tylko jednej pracy dotyczącej stosowania interferonu u HD. Wyniki te nie odbiegały od uprzednio cytowanych – SVR uzyskano u 40%, a konieczność przerwania terapii zaistniała u prawie 30% leczonych (51). W niepublikowanym dotychczas materiale własnym autorki leczenie przerwano z powodu działań niepożądanych u ponad 20% chorych, zaś SVR uzyskano jedynie u 22% pacjentów spośród tych, u których rozpoczęto terapię.

Drugi z leków stosowanych w terapii skojarzonej to rybawiryń (RBV). Ten analog nukleozydowy jest wydalany głównie przez nerki i nie ulega wydializowaniu. U pacjentów dializowanych osiąga wysokie stężenia powodując nasiloną hemolizę, która w skojarzeniu z niedostateczną sekrecją erytropoetyny u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek może doprowadzić do zagrażającej życiu niedokrwistości. Z tego powodu uważa się, że stosowanie RBV u chorych dializowanych powinno być przeciwwskazane. Nie oznacza to jednak, że próby terapii skojarzonej z zastosowaniem tego leku nie były i nie są podejmowane. Wyniki pilotażowego badania *Tana* i wsp. (52) sugerują, że dawka RBV zredukowana do 200 mg/d, u pacjentów HD skutkuje stężeniami leku w surowicy zbliżonymi do tych, jakie są osiągane po podaniu standardowej dawki (800-1200 mg/d) pacjentowi z dobrą czynnością nerek. Obserwacje te potwierdza *Bruchfeld* i wsp. określając dawkę RBV dla chorych dializowanych na poziomie 170-300mg/d. Autorzy tej pracy zwracają uwagę na konieczność monitorowania stężenia leku w czasie terapii oraz suplementacji erytropoetyną w bardzo wysokich dawkach (20.000-30.000 IU/tydz.) (53). Bardzo dobre wyniki skojarzonej terapii klasycznym IFN i RBV u chorych HD – skuteczność wirusologiczna ok. 60% u pacjentów z genotypem 1 i 4, przy braku działań niepożądanych związanych ze stosowaniem RBV w dawce 200 mg 3x w tygodniu – przedstawili autorzy pracy opublikowanej w połowie ubiegłego roku (43).

PROPONOWANE ZASADY POSTĘPOWANIA

Podsumowując przedstawione powyżej informacje można zaproponować następujący schemat postępowania u chorych dializowanych, u których badaniem HCV RNA potwierdzono zakażenie HCV:

I. Pacjenci, którzy nie są kandydatami na biorców przeszczepu nerki.

Kwalifikacja do leczenia powinna odbywać się na podstawie oceny zaawansowania choroby, przede wszystkim w oparciu o zmiany stwierdzone w obrazie histopatologicznym. Biopsję wątroby należy zaproponować każdemu choremu, niezależnie od aktywności ALT. W przypadku niewielkiego zaawansowania włóknienia nie ma wskazań do podej-

mowania terapii. Wskazana jest dalsza obserwacja z oceną aktywności choroby i ewentualnie biopsją po 5 latach.

II. Pacjenci, którzy są kandydatami do przeszczepu nerki.

U osób zakażonych HCV w czasie immunosupresji po RTx możliwa jest szybka progresja choroby wątroby. U wszystkich zakażonych HCV wskazane jest przeprowadzenie terapii przeciwwirusowej przed przeszczepieniem nerki, ponieważ stosowanie IFN po RTx jest przeciwwskazane. Biopsja wątroby powinna być wykonana po terapii, przed zakwalifikowaniem chorego do przeszczepu. Chorzy, u których w ocenie klinicznej i badaniu histopatologicznym nie stwierdza się marskości wątroby powinni być kwalifikowani do RTx.

III. Wybór leczenia przeciwwirusowego.

Duża częstość i nasilenie działań niepożądanych występujących u chorych dializowanych leczonych IFN wymaga doświadczenia i dokładnego monitorowania terapii. Podstawową formą terapii jest stosowanie klasycznego interferonu w dawce 3 MU podawanych trzy razy w tygodniu po dializie przez 6-12 miesięcy. Do czasu opublikowania wyników badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pegylowanego IFN u chorych dializowanych, ta forma leczenia nie może być rekomendowana, jako mająca przewagę nad terapią klasycznym interferonem. Dane dotyczące możliwości leczenia skojarzonego (IFN z RBV) są zbyt skąpe, aby takie leczenie mogło być zalecane. Terapia z zastosowaniem RBV może być prowadzona jedynie w warunkach badania klinicznego uwzględniającego monitorowanie stężenia leku.

RB Podlasin

HEPATITIS C INFECTIONS IN DIALYZED PATIENTS

SUMMARY

The prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection in dialyzed patients (pts) with end stage renal disease (ESRD) is higher than that of the general population. Generally it is thought that the course of hepatitis C is milder than in pts with normal renal function, but there is no agreement about natural history of HCV infection in dialyzed. Immunosuppressive therapy after renal transplantation (RTx) worsens the prognosis for pts with HCV infection. Additionally, actually available anti-HCV treatment is contraindicated after RTx due to the high risk of the graft rejection. That is the reason why antiviral therapy should be given before RTx and indications for treatment should be wider (treatment of HCV infection not only of hepatitis). The biggest number of papers addressed to anti-HCV treatment in dialyzed pts considers monotherapy with standard interferon. One out of two pegylated interferons was approved for dialyzed pts – but up to date there is no data about efficacy and safety of this compound in this group of pts. The use of ribavirin in ESRD pts is contraindicated due to the high risk of anemia.

Piśmiennictwo u Autorki

Adres autorki:

Regina Beata Podlasin
Oddział IV Woj. Szpitala Zakaźnego
ul. Wolska 37, Warszawa
e-mail: podlasin@cdit-aids.med.pl