

*Małgorzata Pawłowska*

## DECYZJE TERAPEUTYCZNE U CHORYCH NA PRZEWLEKŁE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C NIEODPOWIADAJĄCYCH NA LECZENIE

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Collegium Medicum  
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Kierownik: Waldemar Halota

*W pracy przedstawiono propozycje terapeutyczne postępowania u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie lub demonstrujących nawroty wirerii HCV. Przedstawiono wstępne wyniki 3 wielośrodkowych badań dotyczących podtrzymującej monoterapii pegylowanym interferonem w prewencji postępu zmian histopatologicznych w wątrobie w tej grupie pacjentów.*

*Słowa kluczowe: pacjenci nieodpowiadający na leczenie, pacjenci demonstrujący nawrót wirerii, leczenie podtrzymujące*

*Key words: non-responders, relapsers, maintenance therapy*

Wprowadzenie terapii skojarzonej pegylowanym interferonem i rybawiryną do leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu C (pzw C) zdecydowanie poprawiło skuteczność terapii. Pomimo tego nadal ponad 40% chorych nie osiąga trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Dotyczy to w szczególności pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, z wysoką replikacją HCV (HCV RNA ponad 800.000 IU/ml), zaawansowanymi zmianami histopatologicznymi w wątrobie, o masie ciała powyżej 75 kg oraz po 40. roku życia. Za czynniki niekorzystnej odpowiedzi na leczenie uznaje się także brak adherencji, nadużywanie alkoholu (powyżej 80 g/dobę), obecność stłuszczenia wątroby oraz brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie pzw C (1, 2,3,4).

Wśród pacjentów nie uzyskujących trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR – *sustained viral response*) wyróżnia się dwie grupy:

- pacjentów nieodpowiadających na leczenie (NR – *non responders*), u których przez cały czas występuje replikacja HCV;
- pacjentów demonstrujących nawrót wirerii HCV 24 tygodnie po ukończeniu leczenia (R – *relapsers*) pomimo uzyskania zaniku wirerii HCV w momencie zakończenia leczenia (ETR – *end of treatment response*).

Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (EASL) oraz Narodowy Instytut Zdrowia USA (NIH) wprowadziły także definicję pacjenta częściowo odpowiadającego na leczenie tzw. *partial responder*. Określa ona NR, u którego podczas leczenia uzyskano zmniejszenie

szenie stężenia wirerii HCV w surowicy o więcej niż 1 log w porównaniu do wartości sprzed leczenia (5).

Przynależność do określonej grupy, jak też rodzaj zastosowanej terapii, mają wpływ na skuteczność kolejnego kursu leczenia. Wykazano, że reterapia pegylovanym interferonem i rybawiryną indukuje trwałą odpowiedź u 40-68% pacjentów z nawrotem wirerii (relapsers) i tylko u 11% nieodpowiadających (*non responders*) na wcześniejsze leczenie interferonem-alfa i rybawiryną (6,7). Leczenie pacjentów nieodpowiadających (NR) na leczenie klasycznym interferonem i rybawiryną, nawet przy zastosowaniu dużych dawek pegylowanego interferonu, nie osiągało skuteczności 20%.

*Kaiser* i wsp. przedstawili badanie, w którym reterapia indukcyjna consensus interferonem i rybawiryną u nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie IFN+R osiągnęła skuteczność 43%. Podobne leczenie zastosowane u nieodpowiadających (NR) na wcześniejsze leczenie pegylovanym interferonem i rybawiryną wskazało na SVR u 27% leczonych (8,9). Niewątpliwie powyższe wyniki wymagają potwierdzenia w wielośrodkowych badaniach klinicznych.

Leczenie pzw C ma na celu zapobieganie niekorzystnym następstwom klinicznym zakażenia HCV, takim jak: marskość wątroby, niewydolność wątroby i pierwotny rak wątroby. Zahamowanie progresji lub zmniejszenie włóknienia są głównym celem terapii zapobiegającej marskości wątroby. Pacjenci z marskością wątroby należą do grupy „trudnych do leczenia” i co za tym idzie skuteczność leczenia w tej grupie oceniana na podstawie SVR jest istotnie niższa niż u chorych bez marskości. W wielu badaniach potwierdzono, że poprawa histologiczna jest skorelowana z wirusologiczną odpowiedzią na leczenie niezależnie od zastosowanego schematu terapeutycznego. Wykazano również, że około 40% pacjentów nieuzyskujących SVR może pod wpływem interferonu osiągnąć poprawę histologiczną. Dotyczyło to szczególnie pacjentów, u których dochodzi do obniżenia stężenia wirerii HCV pod wpływem leczenia (10,11). *Poynard* i wsp. na podstawie analizy par biopsji wątroby przeprowadzonych przed i po leczeniu różnymi schematami terapeutycznymi u 3010 pacjentów z pzw C wykazali, że pegylowany interferon i rybawiryna istotnie zmniejszają progresję włóknienia u tych pacjentów. U nieodpowiadających na leczenie regresja włóknienia była niższa, jednak porównując stopień progresji włóknienia u NR z szacowanym przed leczeniem wykazano, że IFN zwalnia progresję włóknienia, aczkolwiek w mniejszym stopniu niż u pacjentów odpowiadających na leczenie (12). Powyższe obserwacje dały argumenty do zastosowania przedłużonego leczenia u pacjentów nieuzyskujących SVR, szczególnie tych z zaawansowanym lub gwałtownie postępującym włóknieniem. Sugerowano, że w tej grupie chorych prewencja progresji włóknienia i następstw w postaci dekomensacji marskości, z klinicznego punktu widzenia upoważnia do przedłużonego leczenia pomimo obecności replikacji HCV (13). Obserwacje *Shiffmana* i wsp. wskazały na zasadność przedłużonego stosowania IFN u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR. W 2-letniej obserwacji tych chorych leczonych nadal IFN, uzyskali oni regresję zmian histologicznych w wątrobie skorelowaną z redukcją wirerii HCV (14).

Obecnie prowadzonych jest kilka wielośrodkowych badań mających na celu ocenę skuteczności przedłużonego stosowania interferonów pegylovanych w zapobieganiu włóknienia u pacjentów nieodpowiadających na leczenie, między innymi badania HALT-C, EPIC 3 i COPILOT. W badaniu HALT-C pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie IFN lub IFN+R, w I fazie otrzymują pegylowany interferon alfa-2a i rybawirynę

nę przez 24 tygodnie. Po ocenie wirusologicznej, pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi wirusologicznej będą randomizowani do fazy przedłużonej monoterapii pegylowanym IFN alfa 2a przez kolejne 42 tygodnie lub zakończą leczenie (15). Badanie EPIC 3 ma na celu ocenę skuteczności leczenia pegylowanym interferonem-alfa 2b u pacjentów, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie IFN+R (I faza), a następnie u NR określenie wpływu PEG IFN-alfa 2b w dawce 0,5 mcg/kg/tydzień na zahamowanie progresji włóknienia w wątrobie. Dotychczas do badania włączono 1122 pacjentów. Wykazano, że 64% spośród nich uzyskało EVR. Częściej byli to pacjenci zakażeni genotypem 2,3 HCV oraz pacjenci wcześniej demonstrujący nawrót wirerii (*relapsers*) (16). Badanie COPILOT dotyczy stosowania kolchicyny w porównaniu do niskich dawek pegylowanego interferonu alfa 2b (0,5 mcg/kg/tydzień) u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie. Dotychczasowe wyniki w 2-gim roku terapii wskazują na korzystniejsze działanie PEG IFN-alfa 2b niż kolchicyny w prewencji klinicznych następstw marskości wątroby u tych chorych (17). Zaplanowano również badanie wpływu interferonu gamma na zmiany histopatologiczne w wątrobie u NR z zaawansowanym włóknieniem (18).

Wyniki przedstawionych badań oceniają odpowiedź histologiczną u pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi wirusologicznej i być może umożliwią identyfikację czynników determinujących regresję histologiczną pomimo replikacji HCV. Czy przedłużona terapia będzie główną propozycją terapeutyczną dla nieuzyskujących trwałej odpowiedzi wirusologicznej, czy będą to nowe propozycje terapeutyczne, okaże się w najbliższych latach.

*M Pawłowska*

#### RETREATMENT STRATEGIES FOR THE PATIENTS WITH HCV INFECTION

##### SUMMARY

Despite recent advances in the treatment of chronic hepatitis C, especially introduction of combined therapy with pegylated interferons with ribavirin, significant number of patients fails to achieve sustained virologic response. Such patients may be divided into relapsers and non-responders. Pegylated interferon-based retherapy appear to induce sustained response in 40-68% of relapsers and only in 11% of non responders. New therapeutic approaches are needed for treatment of these group of patients. Current retreatment strategies includes administration of pegylated interferon and ribavirin, maintenance therapy with pegylated interferon for prevention of liver fibrosis and daily administration of consensus interferon and ribavirin. In the work the initial results of 3 clinical investigation (HALT-C, EPIC 3 and COPILOT) are presented, in which beneficial efficacy of pegylated interferon in non responders was observed.

##### PIŚMIENNICTWO

1. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, i in. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
2. McHutchinson JG, Manns MP, Patel K, i in. Adherence to combination therapy enhances sustained viral response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:061-1069.

3. Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:220-225.
4. Patton HM, Patel K, Behling C, i in. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;40:484-490.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C 2002. *Gastroenterology* 2002;123:2082-2099.
6. Jacobson I, Russo MW, Brown, i in. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a trial in prior nonresponders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers. *Hepatology* 2002;36:295A.
7. Portal I, Botta-Fridlund D, Bourliere M, i in. Treatment with pegylated-interferon alpha-2b + ribavirin in relapsers to standard interferon + ribavirin in chronic hepatitis C: efficacy and safety results from a randomized multicentric French study. *Hepatology* 2002;36: 359A.
8. Kaiser S, i in. C1FN/RBV in IFN/RBV nonresponders- sustained virologic response. 54<sup>th</sup> AASLD Boston 2003;A:248.
9. Keiser S i in. C1FN/RBV in PEG IFN/RBV nonresponders – virologic response. *Digestive Diseases Week 2004 New Orleans, A:106346*.
10. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T i in. A randomised, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa 2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
11. Shiffman ML, Hofmann CM, Thompson EB i in. Relationship between biochemical, virological and histological response during interferon treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:780-785.
12. Poynard T, McHutchinson J, Manns M. i in. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
13. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, i in. Interferon therapy reduces the risk of hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999;131:174-181.
14. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, i in. A randomised, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999;117:1164-1172.
15. Di Bisceglie AM, Binkovsky HL, Dienstag JL, i in. Design of HALT-C trial (hepatitis C antiviral long-term treatment to prevent cirrhosis). *Gastroenterology* 2000;118(suppl.2):1435A.
16. Poynard T, Schiff E, Terg R, i in. High early viral response (EVR) with PEG-Intron/Rebetol weight based dosing in previous interferon/ribavirin HCV treatment failures: early results of the EPIC 3 trial. *Hepatology* 2004;40(4) Suppl 1:A170.
17. Afdhal N, Freilich B, Levine R, i in. Colchicine versus PEG-INTRON long term (COPILOT) trial: interim analysis of clinical outcomes at year 2. *Hepatology* 2004;40(4) Suppl 1:A171.
18. Lee S. Histological response to interferon alfa-based therapies in hepatitis C. *Sem Liv Dis* 2004;24(Suppl.1):55-60.

**Adres autora:**

Dr hab. med. Małgorzata Pawłowska  
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK  
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz  
tel./fax (52) 322 48 70  
e-mail: kikechzak@cm.umk.pl