

Małgorzata Pawłowska, Elwira Palewicz, Waldemar Halota

**OCENA WCZESNEJ ODPOWIEDZI WIRUSOLOGICZNEJ (EVR)
W RETERAPII PEGYLOWANYM INTERFERONEM ALFA-2b
I RYBAWIRYNĄ PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C
U DZIECI**

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

W pracy oceniono wczesną odpowiedź wirusologiczną na leczenie pegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną u 13 dzieci chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C, uprzednio nieskutecznie leczonych rekombinowanym interferonem lub interferonem i rybawiryną. EVR uzyskano u połowy leczonych dzieci, częściej u dzieci młodszych, z wyższą wyjściową aktywnością biochemiczną choroby, niższą replikacją HCV oraz krótszą przerwą od poprzedniej terapii.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu C, wczesna odpowiedź wirusologiczna, dzieci

Key words: chronic hepatitis C, early viral response, children

WSTĘP

Wprowadzenie do leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu C (pzw typu C) terapii skojarzonej pegylowanym interferonem i rybawiryną znacznie zwiększyło jego skuteczność również u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 HCV (1,2). Badania kinetyki wirerii HCV oraz czynników korzystnej prognozy skuteczności terapii wykazały, że większość pacjentów, którzy osiągają wczesną odpowiedź na leczenie (EVR – *early viral response*) ma szansę uzyskać trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR – *sustained viral response*) (3). EVR definiuje się jako obniżenie stężenia wirerii HCV o więcej niż 2 log w stosunku do wartości sprzed leczenia lub jej niewykrywanie po 12 tygodniach leczenia. Według *Davis'a*, EVR osiąga 69-76% wcześniej nieleczonych chorych na pzw typu C, poddanych terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa 2b i rybawiryną. U 67-80% z nich występuje SVR (4). Skuteczność kolejnych cykli leczenia (reterapii) zależy od wielu czynników, szczególnie od rodzaju zastosowanej wcześniej terapii oraz odpowiedzi na poprzednie leczenie. Wykazano, że reterapia pegylowanym interferonem i rybawiryną indukuje SVR u 40-68% pacjentów z nawrotem wirerii (*relapsers*) i tylko u 11% chorych,

którzy nie odpowiedzieli (*non-responders*) na wcześniejsze leczenie rekombinowanym interferonem i rybawiryną (5,6).

W piśmiennictwie jest niewiele doniesień dotyczących leczenia pzw typu C u dzieci. Przedstawiają one skuteczność terapii skojarzonej interferonem rekombinowanym z rybawiryną i dotyczą dzieci wcześniej nieleczonych. Skuteczność tego leczenia, mierzona uzyskaniem SVR, waha się od 54% do 67% (7,8,9). Podobną skuteczność (56%) wykazano w badaniach przeprowadzonych przez autorów wśród 103 dzieci leczonych przez 12 miesięcy rekombinowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną (wyniki badań dotychczas nieopublikowane). Powyższe dane wskazują, że podobnie jak w grupie osób dorosłych, wzrasta liczba chorych nieodpowiadających na leczenie, kandydatów do reterapii.

Celem pracy była ocena wczesnej odpowiedzi wirusologicznej u dzieci chorych na pzw typu C poddanych reterapii pegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną.

MATERIAŁ I METODY

Badanie objęło 13 dzieci (2 dziewczynki i 11 chłopców) w wieku od 8 do 18 lat (średnia wieku 13,9 roku) chorych na pzw typu C, leczonych nieskutecznie monoterapią rekombinowanym interferonem (n=4) lub terapią skojarzoną rekombinowanym interferonem i rybawiryną (n=9) przez 12 miesięcy. Protokół badania został zaaprobowany przez Komisję Bioetyczną Collegium Medicum UMK.

Czas od ukończenia poprzedniego leczenia wynosił od 1-8 lat, średnio 2,7 roku. U wszystkich dzieci wykrywano obecność HCV-RNA w surowicy krwi, u 11/13 podwyższoną aktywność AlAT. U 10/13 w obrazie morfologicznym wątroby wykrywano zmiany zapalne oraz włóknienie o niewielkim zaawansowaniu (ocenione na odpowiednio 1-2 p. i 1 p. według zmodyfikowanej skali Scheuera).

Wśród objętych badaniem dzieci sześcioro było zakażonych genotypem 1 HCV, siedmioro genotypem 4 HCV. Średnia aktywność AlAT przed leczeniem wynosiła od 20 do 99 IU/L (średnio $65,3 \pm 21,1$ IU/L), stężenie wirerii HCV od 60.100 do 700.000 IU/ml, średnio 488.315 IU/ml.

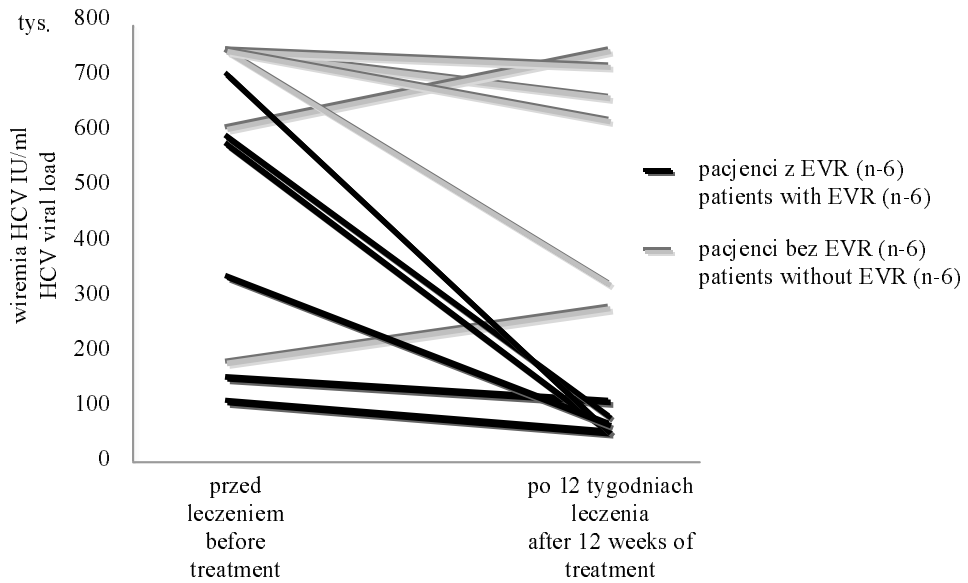
Wszystkie dzieci w leczeniu otrzymały pegylowany IFN-alfa 2b w dawce 1,5 mcg/kg/tydzień oraz rybawirynę w dawce 15 mg/kg/dobę. Leczenie zaplanowano na okres 12 miesięcy.

Stężenie HCV RNA oznaczano metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej z użyciem testu Amplicor firmy Roche Diagnostics, genotypy HCV oznaczano w teście INNO-LIPA. Aktywność aminotransferazy alaninowej oznaczano metodą kinetyczną (zakres normy do 31 IU/L).

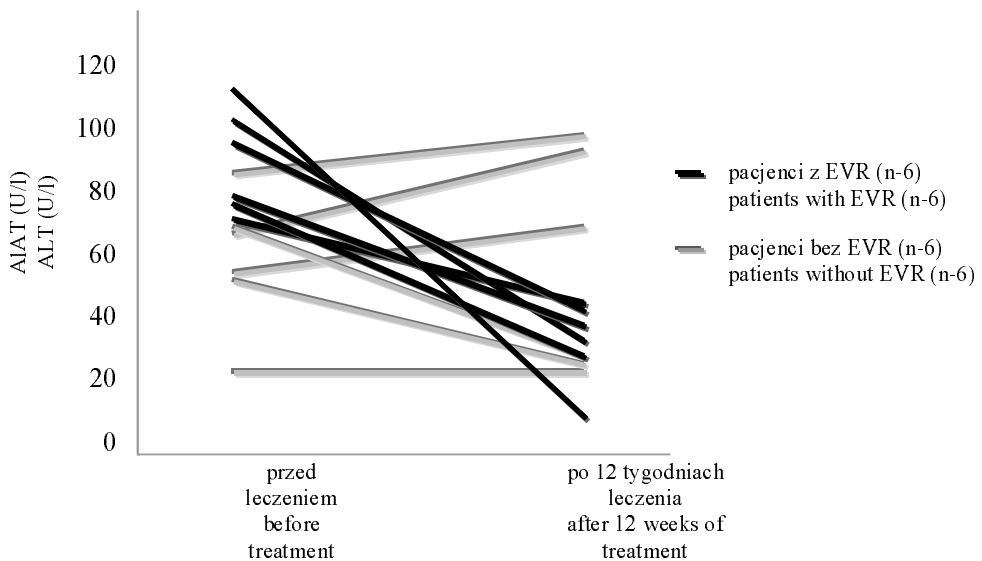
EVR oceniono zgodnie z definicją oznaczając wartości stężenia wirerii HCV w 12 tygodniu leczenia. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Wnioskowanie statystyczne przeprowadzono na poziomie istotności $p=0,05$.

WYNIKI BADAŃ

Średnie stężenie wirerii HCV w 12-tym tygodniu leczenia wynosiło 262.192 IU/ml i było istotnie statystycznie niższe niż w momencie rozpoczęcia leczenia ($p<0,05$). EVR zaobserwowano u 6/12 (50%) dzieci (ryc. 1).



Ryc. 1. HCV-RNA po 3 miesiącach leczenia, EVR
 Fig. 1. HCV-RNA after 12 weeks of treatment, EVR



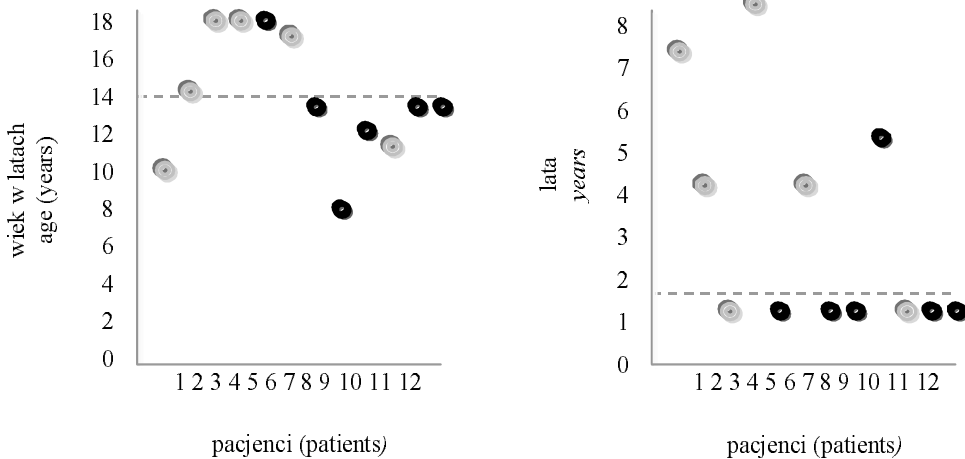
Ryc. 2. Aktywność AlAT w grupie badanej a EVR
 Fig. 2. ALT activity and EVR

Nie stwierdzono różnic pomiędzy wykrytym genotypem HCV a obniżeniem stężenia wirerii HCV. Jeden pacjent przerwał leczenie w drugim miesiącu z powodu wystąpienia depresji.

Analiza aktywności AIAT wykazała, że średnia aktywność AIAT w 12. tygodniu leczenia wynosiła 36,8IU/L i była istotnie statystycznie niższa niż w momencie rozpoczęcia leczenia. EVR obserwowano istotnie statystycznie częściej u dzieci z wyższą wyjściową aktywnością AIAT ($p < 0,05$) (ryc. 2).

Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy spadkiem stężenia wirerii HCV i obniżeniem aktywności AIAT ($p < 0,03$, $r = 0,63$).

EVR obserwowano częściej u dzieci młodszych (poniżej 13. roku życia) oraz u dzieci, u których reterapię zastosowano w krótszym okresie od poprzedniego leczenia (ryc. 3).



Ryc. 3. EVR a wiek i okres od poprzedniej terapii

Fig. 3. EVR and age and interval from previous therapy

Podczas leczenia u wszystkich badanych, z wyjątkiem jednego dziecka obserwowano spadek liczby leukocytów w surowicy krwi. Średnia liczba leukocytów w 12-tym tygodniu terapii wynosiła 3,38 tys./mm³ i była istotnie statystycznie niższa od średniej wartości leukocytów w momencie rozpoczęcia leczenia ($p < 0,001$). U pięciorga z sześciorga dzieci, które uzyskały EVR, wystąpiła leukopenia poniżej 3000/mm³.

DYSKUSJA

Stanowisko Zarządów Głównych PTEiLChZ oraz PTH dotyczące leczenia wzw typu C zawierające aktualne standardy terapii tej choroby zaleca stosowanie pegylowanego interferonu i rybawiryny również u dzieci powyżej 3. roku życia (10).

Przekonują do tego również doświadczenia w leczeniu interferonami dorosłych i dzieci chorych na pzw typu C. Wyższa niż u dorosłych skuteczność leczenia dzieci rekombino-

wanym interferonem wynikać może z wczesnej fazy choroby, relatywnie wysokiej dawki interferonu, braku chorób współtowarzyszących czy zachowań ryzykownych, a też u najmłodszych z niedojrzałości układu immunologicznego.

Wirth i wsp. wskazują na dobrą tolerancję leczenia pegylowanym interferonem i rybawiryną na podstawie zastosowania tej terapii u 62 wcześniej nieleczonych dzieci z pzw typu C. Skuteczność tego leczenia mierzona uzyskaniem SVR wyniosła 59%, w tym u zakażonych genotypem 1 HCV 47,8%, a u zakażonych genotypem 3 HCV – 100%. U 83% opisywanych dzieci wystąpiła leukopenia, która była przyczyną zmniejszenia dawki tylko w trzech przypadkach. Analiza skuteczności tej terapii w zależności od drogi zakażenia wskazała lepszą odpowiedź dzieci zakażonych parenteralnie (11). W Polsce główną drogą zakażeń HCV są zakażenia szpitalne, co tym bardziej podkreśla zasadność tego leczenia u dzieci zakażonych HCV. Z wielośrodkowych badań polskich wynika, że terapia pegylowanym interferonem osób dorosłych chorych na pzw C jest skuteczna i bezpieczna (12,13,14). Równie obiecujące wnioski wypływają z doniesienia dotyczącego leczenia 10 dzieci (15).

Problemem niemniej ważnym, podjętym w naszych badaniach jest reterapia i czynniki wpływające na jej skuteczność. Wiadomo, że kolejne leczenie obarczone jest *a priori* niższą skutecznością przy analogicznych działaniach niepożądanych. Opisaliśmy przypadek uzyskania SVR w drugiej reterapii pzw C, w której zastosowano pegylowany interferon alfa 2b i rybawirynę (16).

Przeprowadzone przez autorów wstępne badania wskazują na znaczenie wieku dziecka i długości okresu czasu, jaki upłynął od poprzedniego leczenia, jako czynników korzystnych prognostycznie. Być może, pierwsze leczenie, pomimo braku skuteczności, inicjuje proces immunologiczny, który wzmocniony przez kolejną terapię lekiem „wyższego rzędu”, jakim jest pegylowany interferon, doprowadzi do eliminacji wirusii HCV i regresji zmian histologicznych w wątrobie. U dzieci wydaje się to tym bardziej prawdopodobne, że dotyczy immunomodulacji nie w pełni dojrzałego układu immunologicznego, a jednocześnie stosunkowo niewielkich zmian patologicznych wynikających z względnie krótkiego okresu zakażenia. Uzyskanie EVR przez dzieci z wyższą aktywnością biochemiczną choroby i niższą wyjściową wirusią HCV może wskazywać, że pierwszy cykl leczenia nie pozostał bez wpływu na interakcje wirus-gospodarz i konieczne jest szybkie wdrożenie kolejnej terapii. Wydaje się, że uzyskanie EVR przez połowę leczonych powtórnie dzieci stanowi obiecujący wynik.

WNIOSKI

1. Pegylowany IFN alfa-2b z rybawiryną wydaje się być efektywny w reterapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dzieci, które nie odpowiedziały na wcześniejsze leczenie rekombinowanym interferonem.

2. Czynnikiem korzystnej prognozy wydają się być wysoka wyjściowa aktywność ALAT, niższe stężenie HCV RNA, krótszy okres od ukończenia poprzedniego leczenia oraz młodszy wiek chorego.

M Pawłowska, E Palewicz, W Halota

EARLY VIROLOGIC RESPONSE IN RETHERAPY
WITH PEGYLATED INTERFERON ALPHA-2B PLUS RIBAVIRIN
IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS C

SUMMARY

The aim of the study was evaluation of EVR in children with chronic hepatitis C retreated with PegIFN and ribavirin.

We enrolled 13 children (11 boys and 2 girls) with CHC, median age 13,9 years, previously treated with IFN monotherapy (n-4) or combined IFN+ RBV (n-9) during 12 months, mean interval for previous therapy 2,7 years, infected with HCV genotypes 1 (n-6) and type 4 (n-7), mean baseline ALT activity 65,3 U/l, HCV-RNA 488.315 IU/ml. HCV RNA was evaluated with PCR method (Amplicor Roche test), HCV genotypes with InnoLipa test.

All children received pegylated IFN-alpha 2b 1,5 mcg/kg/week and ribavirin 15 mg/kg/day. EVR was defined as decrease of HCV RNA > 2 log₁₀ to baseline or serum undetectable in 12 week of treatment.

RESULTS. EVR was observed in 6/12 (50%) of children. EVR was more common in children < 13 years old and with shorter interval for end of previous therapy, higher baseline ALT activity (p<0,05) and lower HCV viral load. In patients with EVR more common leucopenia <3.000/ml was observed.

1 patient discontinued therapy because of depression.

CONCLUSIONS. 1. Pegylated IFN alpha-2b with RBV seems to be effective in children with chronic hepatitis C previously non responded to therapy.

2. Factors associated with favorable treatment prognosis include high baseline ALT activity, lower viral load, shorter interval for end of previous treatment and younger age.

PIŚMIENNICTWO

1. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SG, i in. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
2. Fried MW, Schiffman ML, Reddy KR, i in. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
3. Layden JE, Layden TJ, Reddy KR, i in. First phase viral kinetic parameters as predictors of treatment response and their influence on the second phase viral decline. *J Viral Hepat* 2002;9:340-345.
4. Davis GL, Wong JB, McHutchinson JG, i in. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.
5. Jacobson I, Russo MW, Brown I, 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.
6. Portal I, Botta-Fridlund D, Bourliere M, i in. Treatment with pegylated interferon alpha-2b+ri-bavirin in relapsers to standard interferon+ribavirin in chronic hepatitis C: efficacy and safety results from a randomized multicenter French study. *Hepatology* 2002;36:359A.
7. Gonzalez-Peralta R, Haber B, Jonas M, i in. Interferon-alfa2b In combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children. *Hepatology* 2002;36:591A.

8. Hartman C, Berkowitz D, Rimón N, i in. The effect of early treatment in children with chronic hepatitis. *J Pediatr Gastr Nutr* 2003;37:252-257.
9. Wirth S, Lang T, Gehring S, i in. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1280-1284.
10. Stanowisko Zarządów Głównych PTE i LChZ oraz PTH dotyczące leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Przeegl Epidemiol* 2005;59(2):621-622.
11. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013-1018.
12. Horban A, Beniowski M, Berak H, i in. Safety and tolerability of the combination therapy with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) in patients with chronic hepatitis C in Poland – interim analysis of data from EAP program. *Med Sci Monit* 2004;10(suppl.1):12-16.
13. Juszczak J, Beniowski M, Berak H, i in. Effectiveness of combined treatment with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in chronic C – study phase summary. *Med Sci Monit* 2004;10(suppl.1):5-11.
14. Juszczak J, Białkowska J, Bolewska B, i in. Pegyłowany interferon α -2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Pol Merk Lek* 2004;16,94:353-356.
15. Kowala-Piaskowska A, Służewski W, Figlarowicz M, i in. Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR) u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pwzw C) leczonych pegylowanym interferonem i rybawiryną. *Ped Pol* 2004;79(11):878-884.
16. Pawłowska M, Halota W. Sustained response to peginterferon alfa 2b and ribavirin in a second retreatment of chronic hepatitis C – case report. *Exp Clin Hepatology* 2005;1(1):36-38.

Otrzymano: 14.11.2005 r.

Adres autorów:

Dr hab. med. Małgorzata Pawłowska
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Collegium Medicum UMK
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
e-mail: kikchzak@cm.umk.pl