

Małgorzata Pawłowska, Waldemar Halota

PRZEWLEKŁE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C – PACJENCI „TRUDNI DO LECZENIA”

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

W pracy opisano strategię terapeutyczne leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C w wybranych grupach pacjentów „trudnych do leczenia”.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu C, pacjenci trudni do leczenia
Key words: chronic hepatitis C, patients, „difficult to treat”

Pomimo wielu osiągnięć w zakresie diagnostyki i terapii zakażeń HCV problem stanowią grupy chorych określane jako „pacjenci trudni do leczenia”. Zeuzem w 2002 roku zaliczył do nich: zakażonych genotypem 1 lub 4 HCV, pacjentów z marskością wątroby, chorych rasy czarnej, pacjentów z zaburzeniami w układzie immunologicznym, w tym biorców przeszczepów, jak też zakażonych HIV/HCV, hemodializowanych oraz chorych nieuzyskujących odpowiedzi na zastosowane leczenie (1).

Przeprowadzone wielośrodkowe badania kliniczne oceniające skuteczność leczenia chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C pegylowanym interferonem i rybawiryną wykazały zdecydowanie niższą trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) u zakażonych genotypem 1 HCV (2,3). Te obserwacje, obok badań nad kinetyką wirerii i czynnikami prognozy odpowiedzi na leczenie, stały się podstawą do zalecenia wydłużenia w tej grupie chorych terapii kombinowanej do 72 tygodni.

Nieliczne badania skuteczności leczenia u zakażonych genotypem 4 HCV sugerują związki odpowiedzi na leczenie z pochodzeniem pacjenta. Roulot i wsp. wykazali wyższą trwałą odpowiedź wirusologiczną u imigrantów egipskich w porównaniu z pacjentami francuskimi (4).

Leczenie chorych z marskością wątroby etiologii HCV obarczone jest niższą skutecznością, ale też wyższym ryzykiem niepożądanych działań. Wskazuje się na korzystne działanie terapii kombinowanej pegylowanym interferonem alfa 2b i rybawiryną w kontekście remisji zmian histopatologicznych w wątrobie, także bez towarzyszącej odpowiedzi wirusologicznej na leczenie. Poynard i wsp. przedstawili remisję marskości w przebiegu leczenia u 75 na 153 analizowanych chorych (5).

Kolejną grupę pacjentów „trudnych do leczenia” stanowią współzakażeni HIV i HCV.

W tej grupie chorych moment rozpoczęcia leczenia pzw C zależy od zaawansowania zakażenia HIV. U pacjentów z liczbą limfocytów CD4 > 350 komórek/ml, wiremią HIV niższą niż 50.000kopii/ml i podwyższoną aktywnością AIAT należy rozpoczynać leczenie pzw C przed włączeniem terapii antyretrowirusowej (ART) lub prowadzić je jednocześnie, uwzględniając w doborze schematu ART możliwość kumulacji działań niepożądanych (6). Z czterech wielośrodkowych badań oceniających skuteczność leczenia pzw C u zakażonych HIV wynika, że trwała odpowiedź na leczenie jest w tej grupie niższa w porównaniu do osób immunokompetentnych, częściej obserwuje się przerwanie leczenia w wyniku działań niepożądanych a też nawroty zakażenia (7-10). We wszystkich badaniach wykazano wyższą skuteczność pegylowanego interferonu i rybawiryny w porównaniu z interferonem rekombinowanym, dlatego standardem leczenia pzw C u zakażonych HIV jest terapia skojarzona pegylowanym interferonem i rybawiryną. Podobnie jak w innych grupach pacjentów, również wśród zakażonych HIV, lepiej odpowiadają chorzy zakażeni genotypem 2 i 3 HCV. Niższą skuteczność leczenia pzw C w tej grupie pacjentów warunkują: dysfunkcja układu immunologicznego, wyższa replikacja HCV oraz niższa „adherencja” chorych. Dyskusyjna pozostaje dynamika zmian histopatologicznych w wątrobie, jak też wpływ stłuszczenia wiążanego ze stosowaniem inhibitorów proteazy. U zakażonych HIV/HCV zaleca się dłuższy niż standardowy okres leczenia pzw C pegylowanym IFN i rybawiryną: dla zakażonych genotypem 1 HCV – 12 do 18 miesięcy, dla zakażonych genotypem 2, 3 HCV – 6 do 12 miesięcy (6).

U chorych dializowanych, których również zalicza się do omawianej grupy, zasadność leczenia w okresie przed transplantacją nerek wynika z trudności w leczeniu po przeszczepie z powodu interakcji z lekami immunosupresyjnymi. Wysoka skuteczność IFN wśród tych chorych związana jest z niską replikacją HCV i wysoką aktywnością IFN, wynikającą z dodatkowej jego aktywacji przez błony dializacyjne oraz wolniejszego rozkładu cytokiny z powodu niewydolności nerek (11, 12).

Wykazano, że u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek chorych na pzw C skutecznie leczonych IFN przed transplantacją, odpowiedź wirusologiczna jest trwała również przez 5 lat po przeszczepieniu nerki, a stężenie HCV-RNA i zaawansowanie zmian histopatologicznych w wątrobie są istotnie niższe.

Przeprowadzone badania farmakokinetyczne bezpieczeństwa i tolerancji pegylowanego interferonu alfa 2a potwierdziły celowość leczenia pacjentów dializowanych tym preparatem interferonu (13). Pozytywne dane dotyczące farmakokinetyki pegylowanego interferonu alfa 2b u tych chorych przedstawili Gupta i wsp. (14). Nadal kontrowersyjne są poglądy dotyczące zastosowania w tej grupie chorych terapii skojarzonej z rybawiryną ze względu na możliwość działań niepożądanych w postaci niedokrwistości i hiperkaliemii.

W ostatnim okresie zwraca się uwagę na związki odpowiedzi na leczenie pzw C z niektórymi zaburzeniami metabolicznymi. Ocenianymi parametrami są: masa ciała pacjentów (BMI, otyłość), obecność stłuszczenia w wątrobie oraz oporność na insulinę, a nawet cukrzyca typu 2 (15). Stwierdzono odmienne zachowanie się stłuszczenia wątroby u zakażonych różnymi genotypami HCV. U zakażonych genotypem 3 HCV wykazano związek stłuszczenia wątroby ze stężeniem wiremii HCV. Jego zaawansowanie zmniejszało się równoległe do poprawy wirusologicznej, ponadto nie obserwowano wpływu stłuszczenia na trwałą odpowiedź wirusologiczną (*sustained viral response* – SVR) (16). U zakażonych genotypami innymi niż 3 stłuszczenie jest związane z BMI, występuje niezależ-

nie od stężenia wirerii. Pacjenci ze stłuszczeniem wątroby zakażeni genotypem 1 i 2 HCV wykazywali niższą odpowiedź na leczenie (17).

Również otyłość wskazywana jest przez niektórych autorów jako niekorzystny prognostycznie czynnik odpowiedzi na leczenie u chorych na pzw C. Z analizy piśmiennictwa wynika, że otyli pacjenci wykazują niższą odpowiedź wirusologiczną na leczenie IFN niezależnie od postaci leku, a mniejsza powierzchnia ciała stanowi niezależny czynnik korzystnej prognozy (2). Według *Almasio* przy stosowaniu pegylowanego interferonu i rybawiryny w dawkach zależnych od masy ciała, różnice w odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami otyłymi i bez otyłości nie były statystycznie istotne (18). *Cesario* i wsp. wykazali, że stłuszczenie oraz bardziej zaawansowane włóknienie częściej występują u pacjentów otyłych, natomiast SVR u pacjentów otrzymujących leki w dawkach dostosowanych do masy ciała była podobna, nie zależała od otyłości (odpowiednio 53% u otyłych i 48% u chorych z BMI < 30 kg/m²) (19). Natomiast *Ferenci* uważa, że poglądy na ten temat są przeceniane (20). Niewątpliwie problem odpowiedzi na leczenie pacjentów z wysoką masą ciała wymaga dalszych wielośrodkowych i prospektywnych badań.

Badania eksperymentalne wskazują na udział zakażenia HCV w powstawaniu oporności na insulinę. Oporność na insulinę obserwowano u chorych „szczególnie trudnych do leczenia” jak: pacjentów z marskością wątroby, otyłych czy współzakażonych HIV/HCV. Wskazywano na związek oporności na insulinę z progresją włóknienia i rozwojem stłuszczenia u zakażonych HCV (15,21). *Romero-Gomez* i wsp. oceniając związek oporności na insulinę i SVR u 159 chorych na pzw C, leczonych pegylowanym interferonem i rybawiryną wykazali, że jest ona obok włóknienia i genotypu HCV niezależnym czynnikiem odpowiedzi na leczenie. Wyższa oporność na insulinę, mierzona wartością wskaźnika HOMA-IR uwzględniającego stężenia glukozy i insuliny na czczo, obniżała trwałą odpowiedź wirusologiczną na leczenie (22).

Dużym problemem jest leczenie pacjentów, u których nie wystąpiła reakcja na wcześniej zastosowaną kurację. Dotyczy to około 40% osób poddanych leczeniu. Skuteczność reterapii zależy od zastosowanego poprzednio schematu leczenia, jak też rodzaju odpowiedzi na to leczenie (brak odpowiedzi czy nawrót). Wykazano, że reterapia pegylowanym IFN i rybawiryną indukuje SVR u ponad 40% pacjentów z nawrotem wirerii (*relapsers*) i tylko u 11%, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie IFN rekombinowanym i rybawiryną (23).

W wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym we Włoszech, SVR w reterapii pegylowanym IFN alfa-2b i rybawiryną osiągnęło 20% ze 141 chorych, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie interferonem i rybawiryną (24). W innym wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, 18% pacjentów wcześniej niereagujących na leczenie interferonem rekombinowanym z lub bez rybawiryny uzyskało SVR po leczeniu pegylowanym interferonem alfa-2a i rybawiryną (25).

Reasumując, przedstawione grupy pacjentów „trudnych do leczenia” są przyczyną ciągłych poszukiwań nowych leków i schematów terapeutycznych, które zapewniłyby uzyskanie u tych chorych trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

M Pawłowska, W Halota

CHRONIC HEPATITIS C – PATIENTS „DIFFICULT TO TREAT”

SUMMARY

Among „patients difficult to treat” there are infected with genotypes 1,4 HCV, patients with liver cirrhosis, blacks, immunocompromised, hemodialyzed and non-responders to previous treatment. Multicenter, randomized trials were confirmed lower sustained virologic response (SVR) in patients infected with genotype 1 HCV. To improve the response longer therapy during 72 weeks was suggested. In genotype 4 HCV infected relationship of therapeutic efficacy with patients ethnicity was shown. The standard of HCV therapy in HIV infected patients is combined therapy with pegylated interferon and ribavirin. This therapy depends of the advance of HIV infection and administered antiretroviral therapy. Pharmacokinetic examination of safety and tolerability of pegylated interferon in patients with renal insufficiency was revealed the base to administering it in these patients. Controversial in this group is administering of ribavirin. Relationships between body weight, body mass index, obesity, liver steatosis, insulin resistance and therapeutic response in patients with chronic hepatitis C are analyzed. Trials assessed the efficacy of retherapy with pegylated interferon and ribavirin patients, who non responded to previous therapy revealed positive results.

PIŚMIENNICTWO

1. Zeuzem S. New combination regimen for difficult-to treat chronic hepatitis C patients. 10th International Congress Infect Dis Singapore 2002;A 55.001.
2. Fried MW, Schiffman ML, Reddy KR, i in. Peginterferon alfa-2a + ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
3. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, i in. Peginterferon alfa-2b + ribavirin compared with interferon alfa-2b + ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
4. Roulot D, Baazia Y, Morand P, i in. Response to treatment of genotype 4 chronic hepatitis C is higher in Egyptian immigrants than in French patients. *J Hepatol* 2005;2(42):219.
5. 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.
6. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, i in. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004;18:1-12.
7. Chung R, Andersen J, Volberding P, i in. PEG-interferon-alfa-2a plus ribavirin vs interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV co-infected persons. *N Engl J Med* 2004;351:451-459.
8. Torriani FJ, Rockstroh J, Rodriguez-Torres, i in. Peginterferon-alfa-2a + ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-450.
9. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, i in. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *JAMA* 2004;292(23):2839-2848.
10. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, i in. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004;18:F27-F36.
11. Durlik M. Wirusowe zapalenia wątroby u chorych dializowanych i po przeszczepieniu nerki. *Med Sci Rev Hepatologia* 2001;1:173-177.

12. Gursoy M, Gur G, Arslan H, i in. Interferon therapy in haemodialysed patients with acute hepatitis C virus infections and factors that predict response to treatment. *J Viral Hepat* 2001;8(1):70-77.
13. Lamb MW. Pharmacokinetics of PEGASYS® (Peginterferon Alfa-2a [40KD]) in ESRD. *Hepatology* 2001;34(pt 2 of 2):326A.
14. Gupta SK, Pittenger AL, Swan SK. Single-dose pharmacokinetics and safety of pegylated interferon-alfa 2b in patients with chronic renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1109-1115.
15. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, i in. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004;126:586-597.
16. Westin J, Lagging LM, Dhillon AP, i in. Steatosis does not affect the result of antiviral treatment in HCV genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2005;2(42):227.
17. Hui JM, Sudy A, Farrell GC, i in. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology* 2003;125:1695-1704.
18. Almasio PL. Weight-based dosing: Which impact on efficacy and safety of therapy? *Dig Liv Dis* 2004;36(suppl 3):S349-S353.
19. Cesario K, Khandwala F, Edwards K, i in. Impact of obesity on degree of liver disease and response to therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Digestive Disease Week 2005;Chicago,USA*.
20. Ferenci P. Weight-based dosing of pegylated interferon-alpha in chronic hepatitis C. Just a marketing "gag"? *Dig Liv Dis* 2003;35:601-606.
21. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, i in. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;35:279-283.
22. Romero-Gomez M, del Mar Vilorio M, Andrade RJ, i in. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128: 636-641.
23. Pawłowska M. Decyzje terapeutyczne u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C nie opowiadających na leczenie. *Przeegl Epid* 2005;59:591-594.
24. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, i in. Pegylated interferon alfa 2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients. *Digestive Disease Week 2005;Chicago, USA*.
25. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL i in. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology*. 2004;126(4):1015-23.

Otrzymano: 14.11.2005 r.

Adres autora:

Dr hab.n.med. Małgorzata Pawłowska
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Collegium Medicum im. L.Rydygiera w Bydgoszczy UMK
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
tel. (0-52) 325 56 05
e-mail: kikchzak@cm.umk.pl