

Jacek Juszczak

OPTIMALIZACJA METOD LECZENIA PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C PEGYLOWANYM INTERFERONEM-ALFA Z RYBAWIRYNĄ

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Pomimo znaczącego postępu w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C po wprowadzeniu łączonej terapii pegylowanym interferonem- α z rybawiryną, nadal wskaźniki odpowiedzi u zakażonych genotypem-1 HCV są umiarkowane. Wiele zespołów pracuje nad modyfikacją metod terapeutycznych. Optimalizacja wyników leczenia jest realizowana poprzez indywidualizację terapii i branie pod uwagę znanych czynników wirusowych i gospodarza. Główne kierunki to: ustalenie najwłaściwszego czasu trwania leczenia u zakażonych genotypem-1 HCV, stosowanie indukcyjnej metody leczenia u nieodpowiadających lub z nawrotami po poprzednim leczeniu, jak również przedłużanie czasu terapii i zwiększanie dawek rybawiryny. Bardzo ważne jest także poszukiwanie optymalnego parametru pozwalającego na prognozowanie wyniku leczenia już we wczesnym okresie jego rozpoczęcia.

Słowa kluczowe: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, skojarzone leczenie pegylowanym interferonem- α z rybawiryną, modyfikacje metod leczenia
Key words: chronic viral hepatitis C, combined therapy with pegylated interferon- α and ribawirin, modifications of methods of treatment

WSTĘP

Od pięciu lat w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzw C) stosuje się pegylowaną postać interferonu- α (PegIFN- α) z rybawiryną (RBV). PegIFN- α ma dołączony do cząsteczki polietylenoglikol, co zmienia własności IFN α . Dostępne są: PegIFN- α 2a (m.c. 40 kD; firmy Roche) i PegIFN- α 2b (m.c. 12 kD, firmy Schering-Plough). Preparaty te różnią się własnościami farmakokinetycznymi zależnymi od wielkości cząstki polietylenoglikolu, 12 kD i 40 kD. Objętość dystrybucji wynosi, odpowiednio : 6-14 L i 69,3 L, czas półtrwania 77 h i 40 h, Tmax 79-96 h i 15-44 h (1). PegIFN- α 2a podaje się w iniekcjach, standardowo raz w tygodniu w dawce 180 μ g/kg m.c., natomiast PegIFN- α 2b 1,5 μ g/kg m.c. w obu wariantach lekowych z RBV w dawkach

dostosowanych do m.c. (tabletki: 800-1200 mg dziennie). Ten sposób terapii daje względnie wysokie odsetki trwałej eliminacji HCV. Jest ona definiowana jako niewykrywalność RNA-HCV po upływie 6 miesięcy od jej zakończenia (SVR: *sustained viral response*, trwały efekt wirusowy). Pojęcie SVR może nie być jednak całkowicie precyzyjne. Przy zastosowaniu bardzo czulej metody RT-PCR wykryto bowiem niewielkie ilości (2) HCV-RNA (polaryzacja nici dodatnia i ujemna) w mononuklearach krwi obwodowej, surowicy oraz w hepatocytach u części osób po upływie 4-9 lat od leczenia antywirusowego zakończonego uzyskaniem SVR.

WYNIKI STANDARDOWEGO LECZENIA SKOJARZONEGO PEG-INF- α 2A I PEG-INF- α 2B Z RYBAWIRYNĄ

Leczenie przez 48 tygodni Peg-IFN α z RBV daje średnio SVR (niezależnie od genotypu HCV) w 54% do 63% (3,4,5), a u zakażonych genotypem 1 – 42%-46% (3,4), natomiast genotypami 2 i 3 HCV od 76% do 93% (6). W otwartym, wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w Polsce (7) po 48-tygodniowym leczeniu 418 osób dorosłych PegIFN- α 2a z RBV, SVR uzyskało 55,7%; zakażonych genotypem 1 – 51,1% a genotypem nie-1 – 88,5%. Wartość odsetkowa SVR po leczeniu 139 osób (bez oznaczania genotypu) PegIFN-alfa2b z RBV przez 52 tygodnie wyniosła 59% (8). Obecnie są prowadzone badania nad bezpośrednim porównaniem efektywności obu rodzajów PegIFN- α metodą „pacjent-pacjent” (studium IDEAL); do tej pory znane są tylko wyniki etapowe.

Z przedstawionych danych wynika, że o sukcesie leczniczym decydują w dużej mierze czynniki wirusowe. Spośród 6 genotypów z ok. 50 podtypami (oznaczenia 1a, 1b, etc.) bezspornie (9) gorszą odpowiedź uzyskuje się u zakażonych genotypami 1 i 4. Ważnym spostrzeżeniem jest udowodniona możliwość skrócenie leczenia zakażonych genotypem 2 i 3 do 24 tygodni (5). Innym, istotnym czynnikiem jest także wielkość ładunku wirusowego. U zakażonych genotypem 1 z ładunkiem powyżej 2×10^6 kopii/mL (ok. 800 000 IU/mL), leczonych przez 48 tygodni z dawką RBV dostosowaną do m.c. uzyskano SVR u 41%, natomiast u pacjentów z ładunkiem wirusowym poniżej 10^6 kopii/mL u 56%. W zakażeniach genotypami 2 i 3, odpowiednio: 74% i 81% (5). Ze strony pacjenta oddziałują czynniki populacyjne i osobnicze. Pozytywny wpływ na wartość SVR mają przede wszystkim młodszy wiek i brak włóknienia typu mostkowego lub marskości (wg 9). Liczni autorzy (wg 9) są zdania, że nawet brak SVR powoduje poprawę histologiczną zmian w wątrobie (hamowanie, a nawet cofanie się zmian marskich) i zmniejsza ryzyko rozwoju raka wątrobowo-komórkowego. Jednakże powszechnie uważa się, że wyniki terapii u zakażonych genotypem-1 są nadal niezadowalające. Pwzw C u 5% do 20% chorych po 20-25 latach doprowadza do marskości wątroby (wg 9). Po upływie ok. 10 lat u ok. 30% pacjentów z marskością dochodzi do jej niewyrównania (wg 9). Ryzyko rozwoju raka wątrobowo-komórkowego jest zróżnicowane, lecz w przybliżeniu wynosi 1%-2%/rok (wg 9). Skłania to do poszukiwania metod optymalizujących leczenie tego groźnego w skutkach zakażenia.

Definicje odpowiedzi na leczenie skojarzone

W związku z niepowodzeniami w leczeniu, w piśmiennictwie operuje się pojęciem chorych opornych na terapię (tzw. „trudnych”), co dotyczy ok. 50% spośród potencjalnych kandydatów, którzy nie uzyskują SVR. Można podzielić ich na trzy kategorie: nieosiągają-

cych niewykrywalnych wartości HCV-RNA podczas leczenia, uzyskujących supresję replikacji HCV w zbyt małym stopniu oraz z nawrotami po jego zakończeniu. Wjęciu szczerogółowym różne warianty niedostatecznej odpowiedzi definiuje się następująco, poza już omówionym pojęciem SVR.

B r a k o d p o w i e d z i : leczeni nigdy nie osiągają wartości HCV-RNA ≤ 2 log kopii/ml. Zgodnie z obecnie obowiązującym, zmodyfikowanym konsensem (wg: 9) po 12 tyg. należy przerwać terapię.

C z ę ś c i o w o o d p o w i a d a j ą c y : wartość zmniejszenia HCV-RNA ≤ 2 log po 12 tyg., lecz nadal HCV-RNA (+) po 24 tyg. Po 24 tyg. należy przerwać leczenie. Najczęściej są to osoby wymagające zmniejszenia dawki PegIFN i/lub RBV w pierwszych 12 tyg. (10).

W y ł o m w i r u s o w y : zanik HCV-RNA z ponownym pojawieniem się mimo leczenia. Występuje najczęściej po zmniejszeniu dawek leków po pierwszych 24 tyg. leczenia (10).

N a w r ó t : HCV-RNA (+) w okresie po zakończeniu leczenia (najczęstszym terminem pomiaru jest 6 miesięcy) trwającego 48 tygodni u zakażonych genotypem 1 i 24 tygodniowego – genotypem 2 i 3. Zwiększone ryzyko nawrotu dotyczy pacjentów wymagających zmniejszenia dawki RBV w pierwszych 24 tyg., zanim osiągnęli oni zanik HCV-RNA (10). Podane określenia wymagają częstego oznaczania HCV-RNA, co nie jest przestrzegane w naszych warunkach ze względu na mylnie pojmowane ograniczenia finansowe. Takie postępowanie jest niezbędne do rozpoznania typu odpowiedzi. Służy ono wytyczeniu postępowania u pacjentów ze zmniejszoną dawką obu lub jednego z leków, jak również śledzeniu efektywności terapii. Powinno więc być przeprowadzane po każdym miesiącu leczenia aż do uzyskania ujemnego wyniku HCV-RNA. Jest niezbędne do wykrycia bardzo wczesnej odpowiedzi wirusowej po 4 tyg. oraz wczesnej po 12 tyg., jak również u osób z wynikami nadal dodatnimi sprawdzenia efektywności terapii po 24 tyg. (definicje odpowiedzi na leczenie: patrz niżej). Jest konieczne także bezpośrednio i po 24 tyg. po zakończeniu terapii.

KINETYKA ODPOWIEDZI NA LECZENIE ANTY-HCV

Dużą rolę w analizie odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe odgrywają badania kinetyki zmniejszania się stężenia HCV-RNA. W zakażeniu przewlekłym występuje stan równowagi pomiędzy wytwarzaniem cząstek wirusowych a ich klirensiem (11). Podanie IFN-alfa, jak i PegIFN- α (oraz RBV) powoduje zakłócenie tych proporcji. Eliminacja HCV-RNA jest najczęściej dwufazowa, a ponadto opisano rzadziej występujące, bardziej złożone modele, w tym trójfazowy, widoczny zwłaszcza w badaniach z zastosowaniem PegIFN- α z RBV. Pierwsza, szybka faza trwa 1-2 dni, w czasie których liczba cząstek HCV-RNA u zakażonych genotypem-1 zmniejsza się o 1-2 \log_{10} , a genotypem 2 o 3-4 \log_{10} (czas półtrwania HCV-RNA wynosi 2,7 h). Odpowiada ona hamowaniu wytwarzania nowych cząstek wirusowych w hepatocytach (11). Faza druga, wolniejsza jest efektem eliminacji zakażonych komórek. W modelu trójfazowym trwa 7-28 dni. Faza trzecia jest związana z nie do końca wyjaśnionym mechanizmem działania RBV. Bierze się tu pod uwagę zarówno nasilenie odpowiedzi immunologicznej, jak i możliwość powodowania przez RBV letalnych mutacji wirusa (11).

Na podstawie badań kinetycznych wprowadzono określenia charakteryzujące reaktywność leczonych. W pewnym uproszczeniu są to: RVR (*rapid viral response*, szybka odpowiedź wirusowa), co odpowiada zmniejszeniu HCV-RNA o ≥ 2 log w pierwszych 4 tyg. leczenia; EVR (*early viral response* wczesna odpowiedź wirusowa), zmniejszenie wartości HCV-RNA o ≥ 2 log lub niewykrywalność w 12 tyg.; EOT (*end of treatment response*, odpowiedź bezpośrednio po zakończeniu leczenia).

Poza oznaczaniem HCV-RNA można przewidywać odpowiedź na leczenie pod pewnymi warunkami, także poprzez oznaczanie antygenu HCV (HCVAg) przed i w trakcie terapii. Jest to temat wymagający odrębnego omówienia. Także w naszym ośrodku uzyskaliśmy zachęcające wyniki dotyczące bardzo wczesnego prognozowania odpowiedzi już po pierwszych kilku dniach leczenia (publikacja przyjęta do druku w *Clin. & Experim. Hepatology*). Jednakże obecnie odpowiedni test do oznaczeń HCVAg jest niedostępny.

Bardzo duże znaczenie prognostyczne ma uzyskanie lub brak EVR, a więc wynik badania HCV-RNA po 12 tyg. leczenia, ponieważ prawdopodobieństwo uzyskania SVR zwiększa się wraz z głębokością supresji HCV-RNA (12). Ocena wyniku w tym terminie obejmuje trzy możliwości: brak odpowiedzi, niewykrywalność HCV-RNA lub zmniejszenie wartości o $2\log_{10}$ (odpowiedź typu EVR). W dużym studium retrospektywnym opartym na poprzednich badaniach randomizowanych (12) stwierdzono, że 67% pacjentów leczonych przez 48 tyg. Peg-IFN α 2a uzyskujących EVR – znalazło się w grupie z SVR (ujemna wartość predykcyjna 97%). Dla poszczególnych genotypów odsetki wynosiły, w kolejności – EVR vs. SVR: genotyp 1 – 81% vs. 47%, genotyp 2 – 94% vs. 80% i genotyp 3 – 99% vs. 80%. Podjęto prace nad możliwością jeszcze wcześniejszego określania odpowiedzi na terapię, poprzez określanie RVR, tj. stwierdzenia, czy w 4 tyg. leczenia uzyskano odpowiedź wirusową. W cytowanym opracowaniu (12) wykazano różnicę w odsetkach SVR pomiędzy pacjentami z ujemnym wynikiem HCV-RNA (poziom wykrywalności HCV-RNA < 50 IU/mL) a z wartością $\geq 2\log_{10}$ zmniejszenia stężenia HCV-RNA: odpowiednio, 87% i 52%. Wśród zakażonych genotypem 1 – 10% należało do pierwszej kategorii; wystąpieniu u nich RVR towarzyszyły konsekwentnie ujemne wyniki oznaczeń HCV-RNA przez cały, dalszy okres leczenia. Autorzy nie wykluczają, iż u pacjentów z tak szybką odpowiedzią wirusową, infekcja jest wywołana wariantem HCV szczególnie wrażliwym na terapię antywirusową. Niestety, aktualnie nie ma możliwości wykazania wrażliwości HCV na leczenie przeciwwirusowe przed jego wszczęciem. Gdyby tak było, u części zakażonych można byłoby zaplanować o wiele krótszy okres terapii. Ponieważ ujemna wartość predykcyjna dla pacjentów z RVR wynosiła tylko 74%, opisujący uzyskane wyniki uważają, że badanie RVR nie może być podstawą do podejmowania arbitralnych decyzji co do przerwania terapii jako nie rokującej sukcesu. Za optymalne dla przewidywania ostatecznego efektu terapii uważają, podobnie jak i inni autorzy, oznaczanie HCV-RNA po 12 tygodniach jej trwania. Także u leczonych Peg-IFN α 2b z RBV opisano wpływ wczesnej odpowiedzi wirusowej na wysokie wartości efektu końcowego; spośród pacjentów z EVR – 74% uzyskało SVR (13). Natomiast innego zdania są twórcy (14) modelu, w którym podstawowym parametrem jest oznaczanie HCV-RNA po upływie 4 tyg. leczenia. Ma on wysoką wartość predykcyjną (100%: swoistości, czułości, ujemnej i dodatniej wartości predykcyjnej u nigdy nieleczonych i odpowiednio, 100%, 100%, 95% i 78% u poprzednio leczonych bez efektu). Doniesienie to (stosowano standardowo Peg-IFN α 2b z RBV) obecnie jest dostępne tylko jako streszczenie, bez podania szczegółów tej atrakcyjnej możliwo-

ści. Analiza doniesień „historycznych” z okresu badań rejestracyjnych Peg-IFN α 2b z RBV z randomizacją (3) ujawnia, że niewykrywalność HCV-RNA w 4 tyg. w 85% a zarówno w 4 tyg. jak i w 24 tyg. terapii – skutkowała aż 92% wartością SVR u pacjentów z niskim obciążeniem wirusem. Dotyczy to także innego, randomizowanego, badania rejestracyjnego Peg-IFN α 2a z RBV (5) poddanego ponownemu oszacowaniu wyników (15). Niezależnie od długości leczenia (24 lub 48 tyg.) oraz dawki RBV (stałej, 800 mg/d lub dobieranej wagowo, 1000-1200/d) EVR częściej występowało u chorych z wiremią $\leq 1,5 \times 10^6$ kopii/mL w porównaniu z $\geq 1,5 \times 10^6$ kopii/mL; pacjenci ci mieli także rzadziej nawroty. Ostatnio przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych nad efektywnością leczenia 235 pacjentów Peg-IFN α 2b (1,5 μ g/kg 1 raz w tyg.) z rybawiryną (800-1400 mg/d, w zależności od m.c.) przez 24 tyg., zakażonych HCV genotypem-1 z wiremią $\leq 600\ 000$ /mL (16). Bezpośrednio po zakończeniu leczenia stwierdzono niewykrywalność HCV-RNA poniżej podanej granicy u pacjentów z ujemnym wynikiem HCV-RNA po 4 tyg. leczenia w 80%, a SVR w 50%. Autorzy uważają, że zakażeni HCV genotypem-1 z niską wartością stężenia HCV-RNA, jeśli mają ujemne wyniki po 4 tyg. leczenia mogą być leczeni tylko 24 tygodnie bez zmniejszenia szansy na SVR.

OPTYMALIZACJA RETERAPII

Osoby, które nie uzyskują SVR, są kandydatami do reterapii. Jej wyniki nie są jednak zadowalające. Zakażeni genotypem 1 z marskością wątroby i wysokimi wartościami wirēmii, po ponownym leczeniu uzyskują SVR tylko w 6% do 23% (10). Z kolei, ponownie leczeni z powodu nawrotu zakażenia HCV – ok. 40% (17). Chorzy z zaawansowanym włóknieniem i/lub z marskością (genotyp 1), leczeni PegIFN α 2b z RBV, uprzednio nieodpowiadający na leczenie, uzyskują SVR w ok. 12% (18). Uważa się, że jeżeli ponownie leczony osiąga EVR, terapię należy kontynuować do 48 tyg., a w przeciwnym razie – przerwać. W celu zwiększenia efektywności prowadzone są badania nad zastosowaniem leczenia indukcyjnego podwojonymi dawkami PegIFN α , zwiększonymi dawkami tego leku lub poprzez przedłużenie czasu trwania. W randomizowanym badaniu o nazwie REPEAT, obejmującym 950 pacjentów, u których nie uzyskano SVR po uprzednim leczeniu PegIFN α 2b, względnie przerwano je z powodu braku tolerancji, zastosowano różne schematy (4 ramiona) leczenia kombinowanego PegIFN α 2a z RBV w dawce 1000-1200 mg w zależności od m.c. Ostatnio podsumowano wyniki etapowe po 12 tyg. (19). Najlepsze wyniki (punktem odniesienia jest leczenie standardowe) osiągnięto po podaniu przez 12 tyg. (faza indukcji) 360 mg PegIFN α 2a (w dalszym etapie dawkę zmniejszano o połowę). Bardzo rygorystyczną granicę wykrywalności HCV-RNA < 50 IU/mL uzyskano u 20% (dawka indukcyjna) vs. 13% (dawka standardowa), a przy granicy wykrywalności < 600 IU/mL u, odpowiednio, 42% vs. 25%, natomiast zmniejszenie wartości HCV-RNA o $\geq 2 \log_{10}$ u, odpowiednio, 62% vs. 45% (znamiennosc statystyczna we wszystkich tych porównaniach). U pacjentów z zaawansowanym włóknieniem i/lub marskością SVR było wyższe o 12% u otrzymujących podwojoną dawkę PegIFN α 2a. Zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi było w obu grupach na podobnym poziomie. Przerwano leczenie z powodu objawów niepożądanych u 2%, zarówno u leczonych dawką indukcyjną, jak i standardową. Również podwójne dawki PegIFN α 2b z RBV 12-15 mg/kg m.c. zastosowano w ramach badania randomizowanego u 704 pacjentów (91% zakażonych genotypem 1) po uprzednim niepo-

wodzeniu w leczeniu IFN α 2b (20) z oceną efektywności po 24 tyg. terapii. Po tym terminie nie wykrywano HCV-RNA u 17% pobierających dwukrotnie większą dawkę PegIFN α 2b (3,0 μ g/kg m.c.) aniżeli standardowa (1,5 μ g/kg m.c.); w tej drugiej grupie oceniany parametr dotyczył 12% leczonych (znamiennosc istotna statystycznie).

Wychodząc z założenia, że brak powodzenia w leczeniu może być spowodowany u pewnej części zakażonych zbyt krótkim okresem jego trwania (10), wydłużono je do 72 tyg.; grupę kontrolną utworzyli leczeni przez 48 tyg. Zastosowano PegIFN α 2a z RBV, uzyskując SVR u leczonych dłużej w 46%, a krócej w 32% (znamiennosc statystyczna) ze znacznym zmniejszeniem nawrotów: 48% vs. 13% (21).

DAWKOWANIE RBV JAKO KLUCZOWY ELEMENT ZWIĘKSZENIA EFEKTYWNOŚCI TERAPII

Dla odniesienia sukcesu terapeutycznego istotne jest także dawkowanie RBV. Wykazano (5), że dostosowanie dawki do m.c. pacjenta daje zwiększone wartości SVR. Podkreśla się także znaczenie utrzymania dawkowania obu leków nie mniej niż na granicy 80% dawki należącej (22). Szczególnie dotyczy to pierwszych 12 tygodni leczenia, a więc nie chodzi o dawkę całkowitą podczas pełnego kursu terapii. Jednakże ogólna dawka RBV nie powinna być mniejsza aniżeli 80% zaplanowanej (5). U pacjentów otrzymujących pełne dawkowanie obu leków, uzyskujących wczesne stłumienie replikacji HCV, SVR może być wyższy o kilka procent: 75% vs. 67% (4). Podawanie wyższych dawek RBV wyraźnie wpływa na odsetki SVR. U leczonych PegIFN α 2b w badaniu randomizowanym porównano efektywność 800 mg RBV z dawką dostosowaną do m.c. (800-1400 mg) w 48-tygodniowym okresie terapii (23). Znamienne statystycznie wyższe SVR uzyskano (23) u otrzymujących RBV w zależności od m.c. w porównaniu z dawką „sztywną” u wszystkich leczonych (44% vs. 41%), jak i u zakażonych genotypem 1 (34% vs. 29%); mniejszy był również odsetek nawrotów (34% vs. 29%). Także w badaniu przeprowadzonym dla celów rejestracyjnych wykazano (3), że zastosowanie RBV powyżej arbitralnie przyjętej dawki > 10,6 mg/kg m.c. u zakażonych genotypem 1, leczonych PegIFN α 2b w dawkach standardowych (1,5 μ g/kg m.c.) daje wyższe wartości odsetkowe SVR w porównaniu z dawką RBV < 10,6 mg/kg m.c.; odpowiednio: 48% vs. 38%. Potwierdzają to wielośrodkowe badania polskie (7); przy takich samych wartościach podanej RBV uzyskano SVR (bez podziału na genotypy), odpowiednio, w 59,5% i 43,9% (znamiennosc statystyczna).

Stosowanie RBV wiąże się z występowaniem niedokrwistości hemolitycznej. Zmniejszanie się stężenia hemoglobiny klinicyści regulują poprzez okresowe obniżanie dawek tego leku wówczas, gdy stężenie hemoglobiny zmniejszy się poniżej 10 g/dL. W dwóch badaniach dla celów rejestracyjnych zmniejszenia dawek wymagało 32% do 42% leczonych; przerwano je u 10%-14% osób (3,4). W opracowaniu rodzimym obejmującym największe liczby wyników leczenia PegIFN α 2a z RBV (7) wartość hemoglobiny wynosiła przed wdrożeniem terapii 15,0 \pm 1,4 (95% p.u. 14,8-15,1) g/dL, a po 48 tygodniach zmniejszyła się do 12,5 \pm 1,4 (95% p.u. 12,3-12,6) g/dL; w pojedynczych przypadkach niedokrwistość była jedną z przyczyn przerywania leczenia. Jeżeli weźmie się pod uwagę wyżej przedstawione okoliczności, może to wpływać niekorzystnie na wynik końcowy. Zapropozowano zapobiegawcze zastosowanie 1 raz w tygodniu erytropoetyny α , z wynikami przed-

stawionymi na podstawie obserwacji u 150 pacjentów otrzymujących PegIFN α 2b i 3 różne dawki RBV przez 48 tyg. (24). RBV w grupie z erytropoetyną dawkowano 13,3 mg/kg m.c. (800-1400 mg/d) lub 15,2 mg/kg m.c.; grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący pierwszą z ww. dawek bez erytropoetyny. Odsetki SVR były najwyższe (45%) u pacjentów z wysokim dawkowaniem RBV. W dwu pozostałych grupach wartości SVR były ok. dwukrotnie mniejsze. Zastosowanie erytropoetyny wydatnie ograniczyło konieczność zmniejszania dawek w trakcie terapii z powodu spadku stężeń hemoglobiny. W innym opracowaniu (25), którego celem było m.in. określenie wpływu m.c. pacjentów na SVR i dostosowanego do niej dawkowania RBV łącznie z Peg α 2b przez 48 tygodni u 2190 pacjentów, nie znaleziono korelacji pomiędzy m.c. a SVR (64,5% dla całego materiału, 47,1% u zakażonych genotypem 1, 85% – genotypem 2 i 79% genotypem 3). W wagowych wartościach skrajnych, z m.c. 40-50 kg i powyżej 85 kg SVR uzyskano, odpowiednio u 66,7% i 68,3 % pacjentów.

Ponieważ prowadzone są intensywne badania nad nowymi lekami anty-HCV z grupy inhibitorów jego enzymów i pochodnymi RBV o mniejszym oddziaływaniu toksycznym, należy oczekiwać w niedługim czasie nowych ustaleń terapeutycznych w tym zakażeniu. Ten obszerny temat wymaga odrębnego omówienia.

PODSUMOWANIE

Oceniając postępy w leczeniu pzwz C przy użyciu PegIFN- α z rybawiryną należy zwrócić uwagę na następujące, istotne elementy. Udowodniono, że u zakażonych genotypami HCV 2 i 3 bardzo dobre wyniki SVR uzyskuje się po leczeniu trwającym tylko 24 tyg. Taki sam okres terapii, bez zmniejszenia częstości SVR w porównaniu z leczeniem standardowym, jest możliwy do osiągnięcia u zakażonych genotypem 1, z niskimi wartościami wirerii i z bardzo wczesną (po 4 tygodniach) odpowiedzią wirusową. Wśród chorych z infekcją genotypem 1 mamy do czynienia ze zróżnicowaną populacją. U części z nich leczenie może być skrócone o połowę, u ok. 50%-60% skuteczne jest wówczas, gdy prowadzi się je przez 48 tyg. U pozostałych – jest to jednak okres zbyt krótki. Po standardowym leczeniu pozostaje więc grupa osób bez odpowiedzi wirusologicznej lub z nawrotami. Do tej pory przeprowadzone badania kliniczne wskazują, iż jest to kategoria chorych leczona zbyt krótko. Wydłużenie leczenia poza standardowe, 48-tygodniowe, jak również zwiększenie dawek PegIFN- α może zwiększyć u nich odsetki SVR. Można to uzyskać także przez zwiększanie dawek RBV. Jednakże ryzykiem jest tu toksyczne oddziaływanie tego leku, powodującego niedokrwistość hemolityczną. Stosowanie erytropoetyny wiąże się ze znacznym zwiększeniem kosztów terapii. Jej racjonalne prowadzenie wymaga o wiele częstszych oznaczeń HCV-RNA (określenie genotypu i ilościowe badanie wirerii musi być standardem), aniżeli jest to u nas przyjęte ze względu na złe rozumiane oszczędności. W praktyce badania te wykonuje się przed leczeniem i po 12 tygodniach jego trwania, a po zakończeniu (także bezpośrednio po, co nie zawsze jest stosowane) obowiązkowo po 6 miesiącach. Szczególne znaczenie ma wykonywanie tego badania w pierwszych 12 miesiącach leczenia w skojarzeniu z oznaczaniem wirerii, ponieważ umożliwia to identyfikację osób z wybitnie zaznaczonym efektem supresyjnym wywieranym przez leki na wirusa, jak i tych, którzy wymagają leczenia wydłużonego. Po spełnieniu takich warunków można w dużej mierze wdrożyć postulat indywidualizacji w prowadzeniu terapii, obciążo-

nej poważnymi kosztami, które można zmniejszyć posługując się uzyskanymi informacjami etapowymi.

Z punktu widzenia metodologicznego ważną zdobyczą jest ustalenie różnego rodzaju definicji wynikających z badań nad kinetyką HCV pod wpływem leków, jak i opisujących typy odpowiedzi etapowej i końcowej. Umożliwia to ujednoczenie wymiany informacji pomiędzy klinicznymi ośrodkami badawczymi. Należy także zwrócić uwagę na ważny fakt: badanie skuteczności leczenia w tym, jak i w innych zakażeniach przewlekłych wymaga odpowiedniego horyzontu czasowego (ok. 2-3 lat), staranności i rygoryzmu w przestrzeganiu przyjętych protokołów. Ze względu na długi okres badań klinicznych, w prezentowanym artykule posłużono się wieloma informacjami z badań etapowych, przedstawianych w postaci doniesień prezentowanych na zjazdach międzynarodowych. Dowodem na znaczenie dobrze realizowanych założeń jest możliwość retrospektywnej analizy danych już opublikowanych, nawet przed kilkoma laty, wnoszących wiele istotnych informacji, które pierwotnie nie były brane pod uwagę jako pierwszoplanowe. Stają się one podstawą do konstruowania nowych programów badawczych, umożliwiając bardziej trafne formułowanie hipotez. Ponieważ różne warianty leczenia są przeprowadzane u konkretnych chorych, należy brać pod uwagę stopień dających się przewidzieć i nieprzewidywalnych objawów niepożądanych, co wymaga szczególnej uwagi w kwalifikacji do leczenia i w okresie jej trwania.

J Juszczyk

OPTIMIZATION OF THE METHOD OF TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C WITH PEGYLATED INTERFERON-ALFA AND RIBAVIRIN

SUMMARY

Despite of significant progress in the treatment of chronic hepatitis C after introduction of combination therapy with pegylated form of interferon-a with ribavirin, still overall response rate in HCV genotype-1 infected has been modest. Several teams has been working on modification of therapeutic methods. Optimization of the results is realized by individualization of therapy taking under consideration some known virological and host features. The main trends are following: settlement of optimal period of treatment of infected with HCV genotype-1, applying interferon-induction therapy for non-responders and relapsers at the course of previous treatment, as well as prolongation of therapy-period, and ribavirin-dose increasing. Very important is also looking for optimal predictive-viral parameters in early course of disease.

PIŚMIENNICTWO

1. Ferenci P. More effective by design. A guide to viral kinetics and PEGylated interferons. F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, 2003; str. 31-38.
2. Radkowski M, Gallegos-Orozco JF, Jablonska J, i in. Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:106-114.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC i in. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.

4. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR i in. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
5. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR i in. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
6. Alberti A. Optimizing PEG-interferon and ribavirin combination therapy for patients infected with HCV-2 or HCV-3: is the puzzle completed? *J Hepatol* 2004;40:993-99.
7. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, Beniowski M, i in. Pegylowany interferon α -2a z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przeegl Epidemiol* 2005;59:651-660.
8. Juszczak J, Białkowska J, Bolewska B, i in. Pegylowany interferon α -2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Pol Merk Lek* 2004;16:353-357.
9. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C, w: (bez redaktora) *Hepatitis C. Disease management guide*. Thomson PDR, Montvale, New Jersey, 2005, str. 201-241.
10. Sethi A, Shiffman ML. Approach to the management of patients with chronic hepatitis C who failed to achieve sustained virologic response. *Clin Liver Dis* 2005;9:453-471.
11. Perelson AS, Herrmann E, Micol F, Zeuzem S. New kinetic models for the hepatitis C virus. *Hepatology* 2005;42: 749-754.
12. Ferenci P, Laferi H, Gurguta C. Is shorter treatment with peginterferon alfa 2a plus ribavirin possible in HCV genotype 1 „super-responders”? Preliminary results of a prospective randomized clinical trial. *Hepatology*. 2005;42:218A, Streszczenie nr 56.
13. Davis GL, Wong JB, McHutchinson JG, in. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.
14. Martinot-Peignoux M, Ripault MP, Comanor L, i in. Accurate model predicting response, at week 4, in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin. *Global Antiviral J* 2005;1:103 (Suppl.2), Streszczenie nr 105.
15. Jensen D, Morgan T, Marcellin P, i wsp. Rapid virological response at week 4 (RVR) of peginterferon alfa-2A (40KD) (PEGASYS®) plus ribavirin (RBV, COPEGUS®) treatment predicts sustained virological response (SVR) after 24 weeks in genotype 1 patients. *Hepatology* 2005; 42:650A (Suppl. 1), Streszczenie nr 1156.
16. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P i in.: Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97-103 (Epub 2005 Nov.7 2005; streszczenie z publikacji elektronicznej w WWW.).
17. Sherman M, Yoshida E, Deschenes M, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon-based therapy: results of a multicentre open-label expanded access program in Canada. *J Hepatol*. 2005;42,220 (Suppl 2) Streszczenie nr 603.
18. Poynard T, Schiff E, Terg R, i in. Sustained virologic response (SVR) in the EPIC3 trial: week twelve virology predicts SVR in previous interferon/ribavirin treatment failures receiving peginteron/rebetol (PR) weight-based dosing (WBD). *J Hepatol* 2005;42,40A (Suppl 2), Streszczenie nr 96.
19. Marcellin P, Jensen D. Retreatment with PEGASYS® in patients not responding to prior peginterferon alfa-2B/ribavirin (RBV) combination therapy – efficacy analysis of the 12 week induction period of the repeat study. *Hepatology* 2005; 42:749A (Suppl. 1), Streszczenie LB04.
20. Gross J, Johnson S, Kwo P, i in. Double dose peginterferon alfa 2b with weight based ribavirin improves response for interferon/ribavirin non-responders with hepatitis C: final results of „Re-new.” *Hepatology* 2005;42:219A, Streszczenie nr 60.

21. Sanchez-Tapias J, Diago M, Escartin P, i in. Longer treatment duration with peginterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in naive patients with chronic hepatitis C and detectable HCV RNA by week 4 of therapy: Final results of the randomized multicenter Teraviv-4 study. *Hepatology* 2004;40:218A (Suppl. 1), Streszczenie nr 126.
22. McHutchison JG, Manns M, Patel K, i in. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123:1061-1069.
23. Jacobson IM, Brown R, Freilich B, i in. Weight-based ribavirin dosing increases sustained viral response in patients with chronic hepatitis C: final results of the WIN-R study, A US community based trial. *Hepatology*. 2005;42:749A, Streszczenie nr LB03.
24. Shiffman ML, Price A, Hubbard S, i in. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon alfa 2b, high weight based dose ribavirin and epoetin alfa enhances sustained virological response. *Hepatology*. 2005;42:217A, Streszczenie nr 55.
25. Abadir N, Claire P, Marotta P, i in. Pegatron prospective optimal weight-based dosing response program (POWER): Preliminary results. *Hepatology* 2005;42:693A,(Suppl. 1) Streszczenie nr 1256.

Otrzymano: 13.02.2006 r.

Adres autora:

Prof. dr hab. med. Jacek Juszczyk
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM
Św. Wincentego 2, 61-003 Poznań
e-mail: juszczyk@post.pl