

*Andrzej Horban¹, Marek Wasilewski¹, Hanna Berak¹, Janusz J. Stańczak²,
Krzysztof Bardadin³, Hanna Paprocka⁴*

OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA SKOJARZONEGO
INTERFERONEM ALFACON-1 I RYBAWIRYNĄ PACJENTÓW
Z PRZEWLEKŁYM WIRUSOWYM ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU C

¹ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie, Oddział Dzienny

² Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie, Pracownia Diagnostyki Molekularnej,

³ Zakład Patomorfologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
w Warszawie

⁴ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie, Centralne Laboratorium Analityczne
Kierownik placówki: Andrzej Horban

W pracy dokonano analizy skuteczności i przebiegu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C interferonem alfacon-1 skojarzonym z rybawiryną.

Słowa kluczowe: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, leczenie HCV, interferon alfacon-1, rybawiryna

Key words: chronic hepatitis C treatment, HCV treatment, interferon alfacon-1, ribavirin

WSTĘP

Zakażenie HCV jest w chwili obecnej główną przyczyną pzw w krajach, w których dzięki stosowanym szczepieniom zakażenie HBV nie występuje. Zalicza się do nich również Polskę. U ponad 80% osób zakażonych rozwija się przewlekłe zapalenie wątroby (1,2). Pierwszym krokiem w leczeniu osób z pzw C było zastosowanie interferonu. Wprowadzenie leczenia skojarzonego interferonem i rybawiryną spowodowało zwiększenie skuteczności leczenia. Jednym ze stosowanych preparatów jest interferon alfacon-1 (*Infergen*® firmy Yamanouchi) będący syntetycznym interferonem typu I (alfa) niemający naturalnego odpowiednika (2,3). W stosunku do naturalnych interferonów alfa-2a do alfa-2j różni się 7 aminokwasami w cząsteczce (z homologią 3-6 aminokwasów). Wyniki badań klinicznych wykazały, że jego bezpieczeństwo i tolerancja jest porównywalna do interferonów alfa-2a i alfa-2b, przy większej skuteczności leczenia pacjentów zakażonych genotypem 1 (4).

MATERIAŁ I METODY

W okresie od czerwca 2002 r. do lutego 2003 r. zastosowano leczenie skojarzone interferonem alfacon-1 (*Infergen* firmy Yamanouchi) i rybawiryną (*Ribavirin* firmy Meduna

GmbH) u 94 pacjentów z pzw C. Wśród nich było 46 kobiet, w wieku od 20 do 69 lat (średni wiek 44 lata) i 48 mężczyzn, w wieku od 20 do 60 lat (średni wiek 42 lata). Rozpoznanie pzwC stawiano na podstawie: obecności przeciwciał anty HCV w surowicy, obecności materiału genetycznego wirusa HCV w surowicy krwi oraz obrazu histologicznego bioptatu wątroby odpowiadającego przewlekłemu wirusowemu zapaleniu wątroby typu C (ze stwierdzonym czynnym procesem zapalnym)

Nie zakwalifikowano do leczenia skojarzonego pacjentów, u których stwierdzono: przeciwwskazania do leczenia interferonem albo rybawiryną, współistniejące inne choroby wątroby, współzakażenie HBV lub HIV, kobiet ciężarnych lub karmiących, chorych uzależnionych od alkoholu, leków, narkotyków oraz chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Identyfikacja RNAHCV wykonywana była metodą RT PCR z wykorzystaniem testu AmpliCor HCV firmy Roche o czułości >50 kopii/ml. Wykonywano biopsję wątroby metodą Menghiniego, korzystając z zestawów *Hepafix* firmy Braun o rozmiarze 16G. Materiał biopsyjny bezpośrednio po pobraniu utrwalano w 4% buforowanym roztworze formaliny, następnie przeprowadzano do bloczka parafinowego w sposób typowy. Skrawki barwione były rutynowo hematoksylina i eozyna, srebrzeniem siateczki wg Gordon-Sweet'a, barwieniem na kolagen (Chromothrope-Anilin-blue) oraz metodą Perl's na obecność jonów żelaza. Ocena mikroskopowa wykonana we wszystkich przypadkach dotyczyła stopnia aktywności i zaawansowania wg kryteriów podanych przez Scheuer'a, stopień stłuszczenia oceniono wg 4 stopniowej skali (brak; poniżej 25%; pomiędzy 26 a 75%; powyżej 75%). Dokonano podziału pacjentów na grupy zależnie od zaawansowania choroby wątroby. I tak z mniejszym zaawansowaniem choroby wątroby (grading i staging <2) było 55 pacjentów (35 kobiet i 20 mężczyzn), w tej grupie u 14 pacjentów stwierdzono stłuszczenie wątroby. W grupie z większym zaawansowaniem choroby wątroby (grading >2 lub staging >2) było 23 pacjentów (7 kobiet, 16 mężczyzn), w tej grupie u 10 pacjentów stwierdzono stłuszczenie wątroby. U 5 pacjentów postawiono rozpoznanie marskości wątroby.

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej.

Schemat leczenia: pacjenci otrzymywali interferon alfacon-1 w dawce 9µg trzy razy w tygodniu i rybawirynę codziennie (1000 mg przy masie ciała <75 kg i 1200 mg przy masie ciała >75 kg) w dwóch dawkach podzielonych dziennie. Kontrolne badania laboratoryjne wykonywano w trakcie leczenia w tygodniach 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 i 48 oraz po zakończonym leczeniu w 12 i 24 tygodniu. W tygodniach 12, 24, 36, 48 i 24 tygodnie po zakończonym leczeniu wykonywano oznaczenie PCR HCV RNA. Pacjentom, u których w 12 i 24 tygodniu stwierdzono dodatni wynik badania, przerywano leczenie; pozostali byli leczeni przez 48 tygodni. Kompletnie dane (obejmujące również okres 6 miesięcznej obserwacji po leczeniu) uzyskano u 88 pacjentów. U 78 pacjentów wykonano biopsję wątroby, ocenioną przez jednego patologa.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

25 pacjentów, zgodnie z protokołem, zakończyło leczenie po 24 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej. Ponadto u 8 osób stwierdzono wystąpienie poważnego działania niepożądanego, zmuszającego do przerwania leczenia; 2 pacjentów przerwało leczenie na własne żądanie. Byli oni leczeni średnio przez 20 tygodni ($\pm 10,6$). Pozostałych 65 osób było leczonych przez 48 tygodni. Nie było przypadków zajścia w ciążę pacjentki

leczonej lub partnerki leczonego pacjenta. Poważne działania niepożądane były następujące: zaburzenia depresyjne u 3 osób (żaden z pacjentów nie wymagał hospitalizacji), znaczna niedokrwistość u 2 osób oraz krwawienie śródmózgowe, zawał mięśnia sercowego, niejasny zespół neurologiczny, przebiegający z demielinizacją nerwu wzrokowego, hipertriglicerydemia i miopatia po fibratach, włączonych z powodu zaburzeń lipidowych po jednym przypadku. Związek przyczynowo- skutkowy z zastosowanymi lekami był prawdopodobny w przypadkach depresji i zespołu neurologicznego (działanie niepożądane interferonu) oraz niedokrwistości (działanie niepożądane rybawiryny), natomiast hipertriglicerydemia przypuszczalnie miała charakter zaostrzenia.

Leczenie ukończyło 83 pacjentów. U 44 (53%) osób osiągnięto trwałą eliminację wirusa HCV. Żaden z pacjentów, u których w 12 i 24 tygodniu leczenia stwierdzono HCV RNA w surowicy, nie osiągnął trwałej odpowiedzi (eliminacji HCV). Natomiast z grupy 41 pacjentów, u których w 12 tygodniu stwierdzono dodatni wynik badania PCR HCV RNA, tylko u 6 osób (14,6%) uzyskano trwałą odpowiedź. U 11 osób stwierdzono przejściową odpowiedź, 40 osób utrzymało odpowiedź, u 4 zaobserwowano odpowiedź opóźnioną (dodatni wynik badania PCR HCV RNA w momencie zakończenia leczenia i ujemny w 24 tygodnie po leczeniu). Przeanalizowano odpowiedź wczesną (w 12 tygodniu leczenia) i wczesne efekty leczenia (w chwili zakończenia leczenia) oraz trwałą odpowiedź. Uzyskane wyniki ilustruje tabela I. Dokonano analizy, czy wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR) pozwala przewidywać trwałą odpowiedź (SVR). Ujemny wynik badania PCR HCV RNA w surowicy w 12 tygodniu leczenia wskazywał na skuteczność leczenia, a dodatni wynik badania PCR HCV RNA w surowicy w 12 tygodniu leczenia wskazywał na nieskuteczność leczenia (wynik istotny statystycznie, test Fischera i χ^2). U 24 pacjentów stwierdzono stłuszczenie wątroby. Leczenie okazało się skuteczne u 11 (45,8%) z nich; 55 pacjentów nie miało cech stłuszczenia w biopsji wątroby i spośród nich trwałą eliminację wirusa zaobserwowano u 28 osób (50,9%). Spośród 5 pacjentów z marskością wątroby trwały efekt leczenia uzyskano tylko u jednego. W grupie pacjentów z mniejszym zaawansowaniem choroby wątroby (z 55) osiągnięto trwałą eliminację wirusa u 31 (56%) pacjentów, a spośród 14 pacjentów ze stłuszczeniem u 7 (50%). W grupie pacjentów z większym zaawansowaniem choroby wątroby osiągnięto trwałą eliminację wirusa u 8 pacjentów (35%), w tym spośród pacjentów ze stłuszczeniem u 4 spośród 10 osób (40%). W trakcie leczenia oceniano funkcję tarczycy (poziom TSH) w tygodniach 12, 24, 36 i 48. Wśród pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy przeważały kobiety: 27 i tylko 9 mężczyzn (różnica statystycznie istotna, $p < 0,05$). Obserwowana częstość patologii tarczycy jest podobna jak w innych pracach (5,6,7).

Przeanalizowano zachowanie się wartości poziomu hemoglobiny, krwinek białych oraz płytek krwi. Wartości średnie poziomu hemoglobiny i odchylenie standardowe w kolejnych tygodniach przedstawia rycina 1, średnie liczby krwinek białych rycina 2, płytek krwi rycina 3. Różnice wartości średnich w kolejnych tygodniach leczenia opisywanych parametrów były istotne statystycznie ($p < 0,05$). W przypadku hemoglobiny obserwowano obniżenie jej średniego poziomu z 13,2 g/l do 11,9 g/l w 4 tygodniu leczenia i niewielkie wahania do końca leczenia (poziomy 11,5-12 g/l). Liczba krwinek białych ulegała wyraźnemu obniżeniu ze średniego poziomu 4,7 tys./mm³ do 3,8 tys./mm³ w 6 tygodniu leczenia, stopniowo wzrosła w tygodniach 24-44 (do wartości 4,2 tys./mm³) i obniżyła się w 48 tygodniu do 3,7 tys./mm³. Analogicznie liczba płytek krwi wyraźnie obniżyła się ze śred-

Tabela I. Wyniki badań wirusologicznych

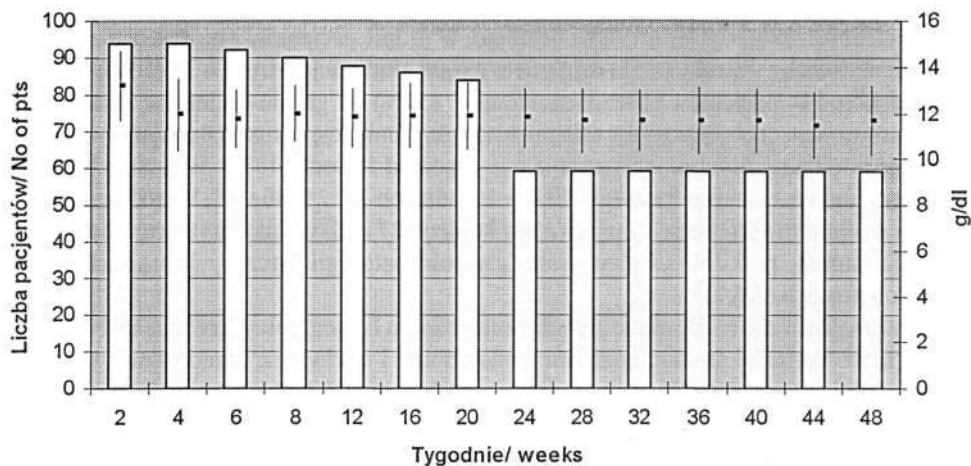
Table I. Virological results

EVR	ETR	SR	Liczba pacjentów
Nie wykonano	Nie wykonano	Nie wykonano	3
PCR HCV RNA (+)	PCR HCV RNA (+)	Nie wykonano	4
PCR HCV RNA (+)	PCR HCV RNA (+)	PCR HCV RNA (+)	28
PCR HCV RNA (+)	PCR HCV RNA (-)	PCR HCV RNA (+)	5
PCR HCV RNA (+)	PCR HCV RNA (-)	PCR HCV RNA (-)	6
PCR HCV RNA (-)	Nie wykonano	Nie wykonano	2
PCR HCV RNA (-)	PCR HCV RNA (+)	PCR HCV RNA (+)	2
PCR HCV RNA (-)	PCR HCV RNA (+)	PCR HCV RNA (-)	4
PCR HCV RNA (-)	PCR HCV RNA (-)	PCR HCV RNA (+)	6
PCR HCV RNA (-)	PCR HCV RNA (-)	PCR HCV RNA (-)	34

EVR - early virological response, wczesna odpowiedź wirusologiczna

ETR - end of treatment virological response, odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia leczenia

SVR - sustained virological response, trwała odpowiedź wirusologiczna

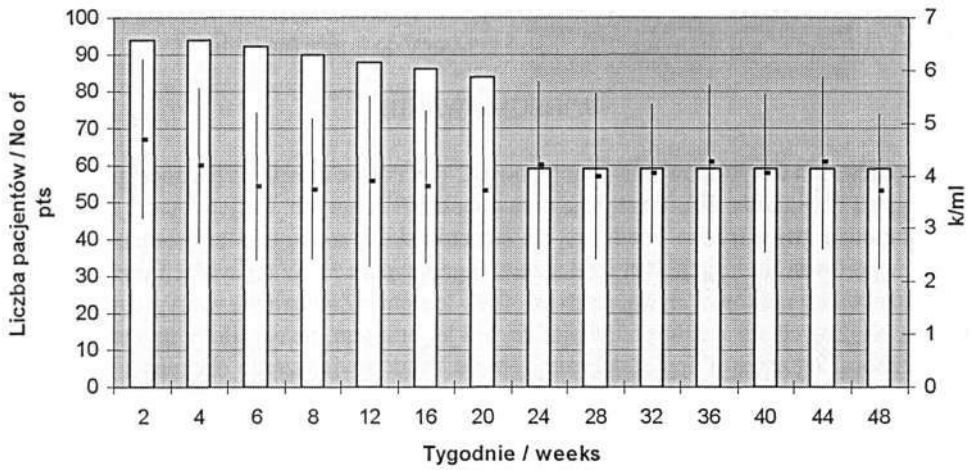


zakres wartości prawidłowych 11,5-14 g/dl

reference range 11,5-14 g/dl

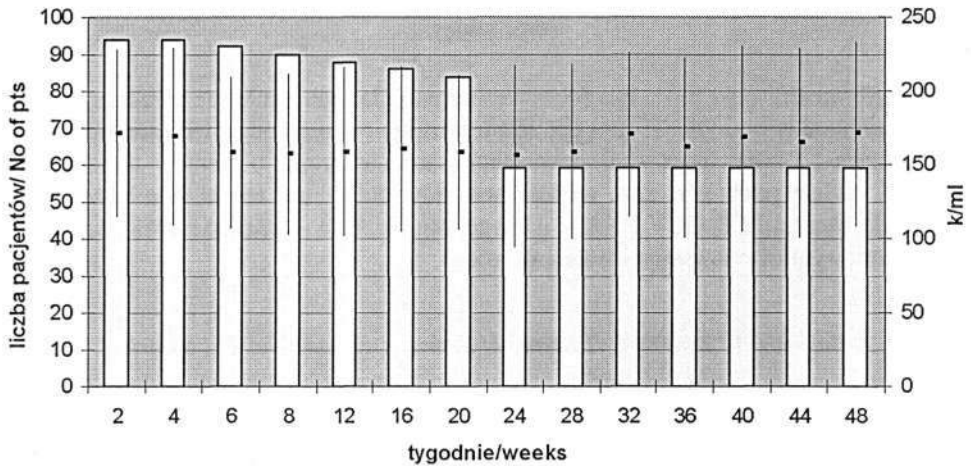
Ryc. 1. Wartości średnie poziomu hemoglobiny

Fig. 1. Mean hemoglobin levels



zakres wartości prawidłowych 4,0-10,0
reference range 4,0- 10,0

Ryc. 2. Wartości średnie leukocytów
Fig. 2. Mean leucocytes levels



zakres wartości prawidłowych 130-350
reference range 130-350

Ryc. 3. Wartości średnie płytek krwi
Fig. 3. Mean platelets levels

niego poziomu 172 tys./mm³ do 158,5 tys./mm³ w 6 tygodniu leczenia, wzrosła w tygodniu 32 do 171 tys./mm³ z wahaniami 165-171,5 tys./mm³ do końca leczenia.

PODSUMOWANIE

Doniesienia o występowaniu genotypów HCV w Polsce mówią o znaczącej przewadze genotypu 1 (zwłaszcza 1b). Występuje on u ponad 80% chorych. Pacjenci tacy, jak wiadomo, stanowią grupę trudno poddającą się leczeniu skojarzonemu interferonem i rybawiryną (w porównaniu z pacjentami zakażonymi genotypem 3). W tej sytuacji poszukiwaliśmy różnych czynników wpływających na efekty leczenia. Znalezienie wiarygodnych czynników, wiążących się z dobrą odpowiedzią lub jej brakiem, pozwoliłoby na zwiększenie skuteczności leczenia w lepiej dobranej grupie. I tak stwierdzenie obecności materiału genetycznego wirusa w surowicy (metodą PCR) zarówno w 12 jak i 24 tygodniu leczenia wiązało się w badanej grupie z brakiem trwałej odpowiedzi na leczenie. Podobnie stwierdzenie obecności materiału genetycznego wirusa w surowicy (metodą PCR) w 12 tygodniu leczenia również wskazywało na mniejszą skuteczność terapii - tylko 14% tych pacjentów zostało trwale wyleczonych. Podobne wyniki uzyskiwali inni autorzy (9). Natomiast dobrze rokujące dla wyleczenia jest niestwierdzenie obecności wirusa w momencie zakończenia leczenia - 78,4% takich pacjentów miała trwałą odpowiedź na leczenie. Poddano też analizie obraz histologiczny biopsji wątroby - trwała odpowiedź występowała częściej u pacjentów bez stwierdzanego stłuszczenia hepatocytów (50,9%) niż u pacjentów ze stłuszczeniem (45,8%) (różnica nieistotna statystycznie). Obserwacje o mniejszej skuteczności leczenia u pacjentów z nadwagą lub stłuszczeniem wątroby były już poczynione, ale nie potwierdziły się w naszej pracy (10,11). Leczenie pacjentów z marskością wątroby okazało się mało skuteczne - tylko 1 spośród 5 pacjentów trwale wyeliminował wirusa (12,13).

WNIOSKI

Interferon alfacon-1 może być dobrą alternatywą dla osób z miernie i średnio nasilonymi zmianami w wątrobie. Trwałą eliminację wirusa po skojarzonym leczeniu interferonem alfacon-1 i rybawiryną w obserwowanej przez nas grupie pacjentów stwierdzono u 46,8%. Należy podkreślić dużą wartość przewidywania skuteczności tego leczenia na podstawie wyniku PCR HCV RNA w 12 tygodniu leczenia - zaledwie 14% pacjentów z dodatnim wynikiem uzyskuje trwałą odpowiedź.

A Horban, M Wasilewski, H Berak, JJ Stańczak, K Bardadin, H Paprocka

STUDY OF THE EFFICACY OF COMBINED THERAPY WITH INTERFERON ALFACON-1 AND RIBAVIRIN FOR CHRONIC HEPATITIS C

SUMMARY

The results of combined interferon alfacon-1 and ribavirin therapy of 94 patients with chronic hepatitis C were analyzed. Complete data, including sustained viral response (SVR), were obtained in 88 patients. 46.8% of them achieved SVR. The most important factor influencing SVR, was the

presence of HCV RNA in serum at weeks 12 and 24 of therapy. SVR in these cases was achieved in 14.3% and 0%, respectively. Eight patients discontinued therapy due to adverse events. Most frequent were depressive reactions due to interferon (3 cases), and severe anemia due to ribavirin (2 cases). 37% of patients developed thyroiditis, significantly more frequent in women (27 versus 9).

PIŚMIENICTWO

1. Barrera JM, Bruguera M, Guadalupe-Ercilla M, i in. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting postransfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995;21:639-644.
2. Hino K, Sainokami S, Shimoda K, i in. Clinical course of acute hepatitis C and changes in HCV markers. *Dig Dis Sci* 1994;39:19-27.
3. Melian EB, Plosker GL Interferon Alfacon-1. *Drugs* 2001;61(11):1661-1691.
4. Heathcote J Consensus interferon: a novel interferon for the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat* 1998 Suppl 1:13-8.
5. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, i in. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology*, 1997;26(1):206-10.
6. Bini EJ, Mehandru S Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004; 164(21):2371-6.
7. Morisco F, Mazziotti G, Rotondi M, i in. Interferon-related thyroid autoimmunity and long-term clinical outcome of chronic hepatitis C. *DigLiverDis*. 2001;33(3):247-53.
8. Stanczak JJ, Opoka-Kegler J. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. *JHepatol* 1999;31(3):574.
9. Davis G.L. Monitoring of Viral Levels During Therapy of Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S145-S151.
10. McCullough AJ. Obesity and its nurturing effect on hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:557-559.
11. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, i in. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639-644.
12. Myers RP, Patel K, Pianko S, i in. The rate of fibrosis progression is an independent predictor of the response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2003;10:16-22.
13. Wright T.L. Treatment of Patients With Hepatitis C and Cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:S185-S194.

Otrzymano: 27.02.2006 r.

Adres autora:

dr n. med. Andrzej Horban
Wojewódzki Szpital Zakaźny
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
tel. 0-22 335 62 25