

Małgorzata Pawłowska, Waldemar Halota

ZASTOSOWANIE PEGYLOWANEGO INTERFERONU ALFA-2A
W LECZENIU ZAKAŻEŃ HCV U PACJENTÓW
PO UPRZEDNIM NIEPOWODZENIU TERAPII

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

W pracy przedstawiono możliwości zastosowania pegylowanego interferonu (IFN) alfa-2a w reterapii chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu C, reterapia
Key words: chronic hepatitis C, retherapy

WSTĘP

Pomimo osiągnięć, jakie dokonały się w leczeniu przewlekłych następstw zakażeń HCV, skuteczność stosowanej obecnie terapii nie wydaje się satysfakcjonująca. Szacuje się, że liczba chorych na świecie nieodpowiadających na leczenie będzie systematycznie wzrastać i po roku 2010 znacznie przekroczy liczbę 400 000.

Jako chorych nieodpowiadających na leczenie określa się osoby, u których pomimo zastosowanej terapii nie uzyskano ustąpienia wirēmii HCV. Są wśród nich zarówno chorzy niewykazujący zmian stężenia HCV RNA podczas leczenia, jak też pacjenci, u których podczas pierwszych trzech miesięcy terapii replikacja HCV obniża się nieznacznie, nie osiągając spadku o 2 log₁₀ (*non-responders* - NR). Inną grupę chorych klasyfikowanych ostatecznie w grupie NR stanowią pacjenci wykazujący tzw. częściową odpowiedź (*partial responders* - PR), u których pomimo spadku wirēmii > 2 log₁₀ w trakcie leczenia nigdy nie dochodzi do jej eliminacji oraz pacjenci uzyskujący EVR i ETR, demonstrujący nawrót wirēmii po odstawieniu leczenia (*relapsers* - R) (1).

Niepowodzenie dotyczy ogólnie prawie połowy pacjentów leczonych z powodu klinicznych następstw zakażenia HCV, szczególnie pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, z wysoką wirēmią w momencie rozpoczęcia leczenia, z zaawansowanym włóknieniem w obrazie histopatologicznym wątroby, współzakażonych HIV/HCV oraz przedstawicieli rasy czarnej (2).

Reterapia zakażeń HCV pegylovanym interferonem w skojarzeniu z rybawiryną (RBV) zależy od rodzaju pierwszego leczenia (monoterapia IFN, terapia kombinowana IFN+RBV, peg-IFN+RBV), jak też od typu odpowiedzi na zastosowane leczenie (NR, PR, R). Nie dziwi fakt „lepszej” odpowiedzi na leczenie obserwowanej u pacjentów z nawrotem wirerii (R) w porównaniu do nieodpowiadających (NR).

Skuteczność zastosowania peg-IFN+RBV u tych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie skojarzone IFN+R wynosiła u NR 11-20%, a skuteczność reterapii peg-IFN+RBV po monoterapii IFN - 30% (3).

W związku z narastającym problemem niepowodzeń terapeutycznych poszukiwane są nowe rozwiązania wśród których najczęściej rozważa się zmianę obowiązującej terapii peg-IFN+RBV poprzez:

- wydłużenie okresu leczenia;
- zwiększenie dawek leków;
- wzrost przystosowalności (adherencji) pacjentów do leczenia;
- reterapię innym preparatem peg-IFN lub codzienne dawki interferonu *consensus*-IFN (CIFN);
- kombinacje uwzględniające zastosowanie nowych leków p/HCV (4).

Podwaliny teorii wydłużonego leczenia zakażonych HCV dały badania kinetyki wirerii, z których wynika, że istnieją przynajmniej dwa modele odpowiedzi na leczenie. Na ich podstawie leczonych można podzielić na szybko odpowiadających, którzy nieoznaczalny poziom wirerii HCV osiągają do ósmego tygodnia leczenia oraz wolno odpowiadających, którzy uzyskują go dopiero w tygodniu 24. Przyjmując, że „utrwalenie” zaniku wirerii, a tym samym uzyskanie 90% wartości predykcyjnej uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej na leczenie (SVR) wymaga minimum 36 tygodniowej kontynuacji leczenia, zdecydowano o wydłużeniu terapii peg-IFN+RBV u wolno odpowiadających do 72 tygodni.

W badaniu TERAVID-4 wyższą skuteczność leczenia wśród pacjentów nieuzyskujących szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR) obserwowano po leczeniu ich przez 72 tygodnie w porównaniu do standardowego leczenia przez 48 tygodni. Wykazano w nim istotne statystycznie różnice w uzyskaniu SVR pomiędzy pacjentami leczonymi 48 i 72 tygodnie, głównie w wyniku zmniejszenia liczby nawrotów. (5).

Diago i wsp. na podstawie obserwacji 72 pacjentów z pzw C zakażonych genotypem 1 HCV, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie rekombinowanym IFN+RBV, rozlosowanych do trzech grup otrzymujących pegylowany IFN alfa-2a w dawkach 180, 270 i 360 mcg/tydzień przez 12 tygodni, a następnie w dawce 180 mcg przez kolejne 36 tygodni wykazał, że najwyższą wczesną wirusologiczną odpowiedź na leczenie (EVR - zanik HCV RNA lub jego obniżenie o min. 2 log w 12 tygodniu leczenia w stosunku do wartości sprzed leczenia), osiągnęli pacjenci leczeni najwyższą dawką peg-IFN alfa-2a. Pomiędzy poszczególnymi grupami nie obserwowano różnic w działaniach niepożądanych tej terapii (6).

Zwiększenie skuteczności terapii poprzez zwiększenie dawek leków dotyczy także RBV. *Pockros* i wsp. wskazali, że najwyższy odsetek negatywizacji wirerii HCV w 24 tygodniu terapii skojarzonej dotyczył pacjentów z najwyższym stężeniem RBV w 4 tygodniu leczenia (7). W innym badaniu pacjenci, którzy uzyskali SVR wykazywali w 12 tygodniu leczenia istotnie statystycznie wyższe stężenie RBV w osoczu, niż chorzy nieodpowiadający na le-

czeniu. Według *Breilh* jest prawdopodobne, że wysokie stężenie rybawiryny we wczesnym okresie leczenia może być użyteczne w prognozowaniu leczenia (8).

Powszechnie wiadomo, że działaniem niepożądanym rybawiryny, zmuszającym niejednokrotnie do obniżania jej dawek jest indukcja niedokrwistości. Dlatego zaleca się stosowanie w tych przypadkach erytropoetyny. W pilotażowym badaniu przeprowadzonym przez *Shiffmana* u 150 chorych zakażonych genotypem 1 HCV zastosowano leczenie peg-IFN+RBV w różnych dawkach + erytropoetyną.

Grupa I (50 pacjentów) otrzymała peg-IFN+RBV w dawce 13,3 mg/kg/dobę, grupa II (50 pacjentów) analogiczne leczenie + erytropoetynę, w grupie III kolejnym 50 pacjentom podano zwiększoną do 15,2 mg/kg/dobę dawkę RBV + erytropoetynę. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w uzyskaniu EVR i ETR pomiędzy pacjentami w poszczególnych grupach, natomiast SVR w największym odsetku obserwowano w grupie pacjentów leczonych peg-IFN, wysokimi dawkami RBV i erytropoetyną (9).

Problem reterapii innym preparatem pegylowanego IFN podjęto w badaniu REPEAT, w którym u pacjentów nieodpowiadających na leczenie peg-IFN alfa-2b+RBV zastosowano peg-IFN alfa-2a+RBV. Pacjentów podzielono na 4 grupy: w dwóch pacjenci otrzymywali przez pierwsze 12 tygodni peg-IFN alfa-2a w dawce 360 mcg/tydzień, a następnie w dawce 180 mcg/tydzień przez 48 i 72 tygodnie; w kolejnych dwóch grupach Peg-IFN alfa-2a w dawce 180 mcg/tydzień w analogicznych przedziałach czasowych. We wszystkich grupach zastosowano równolegle RBV w dawce odpowiedniej do masy ciała (10). W 12 tygodniu leczenia wczesną odpowiedź wirusologiczną obserwowano u 45% pacjentów leczonych peg-IFN alfa-2a w dawce 180 mcg oraz 62% otrzymujących peg-IFN alfa-2a w dawce 360 mcg/tydzień. Różnice pomiędzy badanymi grupami były statystycznie istotne ($p < 0,0001$). Obniżenie wirēmii HCV < 600 IU/ml obserwowano odpowiednio u 25% leczonych dawką 180 mcg/tydz. i 42% NR, u których zastosowano terapię peg-IFN alfa-2a w dawce 360 mcg/tydzień, a HCV RNA < 50 IU/ml wykrywano u 13% leczonych peg-IFN alfa-2a w dawce 180 mcg/tydz. i 20% otrzymujących ten lek w dawce 360 mcg/tydz. ($p < 0,003$). Zdecydowanie lepiej na to leczenie odpowiadali pacjenci z mniej zaawansowanymi zmianami histologicznymi w wątrobie. Do 12 tygodnia leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w indukcji hematologicznych działań niepożądanych (małopłytkowość, leukopenia) pomiędzy grupami w zależności od dawki peg-IFN alfa-2a.

PODSUMOWANIE

Reasumując, w grupie pacjentów nieodpowiadających na leczenie peg-IFN alfa-2b+RBV, zastosowanie peg-IFN alfa-2a+RBV pozwoliło uzyskać wysoką wczesną odpowiedź na leczenie, również u pacjentów z zaawansowanymi zmianami histopatologicznymi w wątrobie. Wyższą skuteczność leczenia obserwowano u chorych, którzy otrzymali wysokie dawki peg-IFN alfa-2a (360 mcg/tydz.). Działania uboczne wysokich i standardowych dawek peg-IFN alfa-2a nie różniły się statystycznie.

W poszukiwaniu nowych strategii leczenia przewlekłych następstw zakażeń HCV prowadzone są badania nad zastosowaniem nowych interferonów, induktorów interferonu, analogów rybawiryny, agonistów receptorów Toll oraz specyficznych inhibitorów enzymów HCV.

Terapia STAT C obejmuje wiele preparatów o różnych punktach uchwytu. Jej celem jest oprócz zwiększenia skuteczności również skrócenie czasu leczenia i poprawa jego tolerancji, zmniejszenie oporności HCV, a także możliwość jej stosowania w grupach pacjentów „trudnych do leczenia”. Punktem uchwytu leków przeciwwirusowych najczęściej są NS3-4A proteaza serynowa HCV oraz NS5B RNA polimeraza. Nowe preparaty znajdują się we wczesnych fazach badań klinicznych.

Lawitz i wsp. przedstawili badanie oceniające wpływ na supresję wirerii HCV 28 dniowej terapii inhibitorem proteazy VX950 w dawce 750 mg 3x dziennie wraz z peg-IFN alfa-2a 180 mg/tydzień oraz RBV zastosowanej u 12 pacjentów zakażonych HCV. Pod koniec okresu obserwacji u żadnego leczonego nie wykryto HCV RNA przy progu wykrywalności < 10 IU/ml. Tolerancja leczenia była dobra (11). Badania wymagają potwierdzenia na większych grupach pacjentów.

Strategia przyszłości to na pewno terapia wielolekowa, lekami z różnych grup, działających w odmiennych punktach uchwytu, nadal jednak niewątpliwie związana z pegylowanym IFN.

M Pawłowska, W Halota

PEG IFN ALPHA-2A IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN PATIENTS WITH TREATMENT FAILURE

SUMMARY

Despite the significant advances that have been made in the treatment of chronic hepatitis C the efficacy of treatment response seems to be unsatisfactory. Treatment failure concern above one half of treated patients. It is estimated that the number of non-responders will be systematically increased. For these reasons as treatment strategies in these patients there is a need to define optimal way to use new therapies as: extending of treatment duration, higher initial doses of administered medications, an increase of patients adherence, changing of kind of pegylated interferon or treatment combinations PEG IFN + RBV with other drugs, especially HCV-enzymes inhibitors.

In the work the data of efficacy of retherapy with PEG IFN alfa-2a+RBV administered during 72 weeks were present. Retreatment with PEG IFN alpha-2a and RBV in patients who fail to achieve SVR in the treatment with PEG IFN alpha-2b+RBV revealed high early viral response, in patients with advanced liver histology too. In the future there are planned treatment of chronic hepatitis C with combined therapy with IFN, specific HCV-enzymes inhibitors and antiviral medications.

PIŚMIENNICTWO

1. Shiffman ML. Retreatment of patients who do not respond to initial therapy for chronic hepatitis C. *Cleve Clin J Med* 2004;71(suppl 3): S13-6.
2. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, i in. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2004;351(5):438-50.
3. Pawłowska M. Decyzje terapeutyczne u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C nie odpowiadających na leczenie. *Przegl Epidemiol* 2005;59:591-594.
4. Herrine SK, Rossi S, Nawarro VJ. Management of patients with chronic hepatitis C infection. *Clin Exp Med* 2006; 6:20-6.

5. Sanchez-Tapias J. Longer treatment duration with peginterferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in naïve patients with chronic hepatitis C and detectable HCV RNA by week 4 of therapy: final results of the randomized multicenter TeraVIC-4 study. *Hepatology* 2004;40, 218A:A.126.
6. Diago M, Romero-Gomez M, Crespo J, i in. Peginterferon alfa-2^a (40KD) (PEGASYS) and ribavirin (COPEGUS) in patients infected with HCV genotype 1 who failed to respond to interferon and ribavirin: final results of the Spanish high-dose induction pilot trial. *Hepatology* 2004;40 (suppl 1), 389A.
7. Pockros PJ, Carithers R, Desmond P, i in. Efficacy and safety of two-dose regimens of peginterferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in chronic hepatitis C: a multicenter, randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004;99(7):1298-305.
8. Breilh D, Castera L, Trimoulet P. Ribavirin plasma concentration is predictive of sustained virological response in HCV infected patients. A prospective study. *Hepatology* 2005; 42, (Suppl 1):1229A.
9. Shiffman ML, Price A, Hubbard S. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon alfa-2b high weight based dose ribavirin and epoetin alfa enhances sustained virologic response. *Hepatology* 2005;42(Suppl 1):55A.
10. Jansen DM, Marcelin P. Rationale and design of the REPEAT study: a phase III, randomized, clinical trial of peginterferon alfa-2a (40kDa) plus ribavirin In non-responders to peginterferon alfa-2b (12kDa) plus ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:899-904.
11. Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, i in. 28 days of the hepatitis C protease inhibitor VX-950, in combination with peg-interferon alfa-2a and ribavirin is well-tolerated and demonstrates robust antiviral effects. *Digestive Diseases Week* 2006.

Otrzymano: 13.11.2006 r.

Adres autora:

Doc. dr med. Małgorzata Pawłowska
Katedra I Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
tel/fax 0-52 325-56-05
e-mail: kikchzak@cm.umk.pl