

Joanna Krzowska-Firych, Roma Modrzewska, Sławomir Grzegorz Kiciak

MAŁOPŁYTKOWOŚĆ W ZAKAŻENIU HCV. INTERFERON NATURALNY JAKO TERAPIA ALTERNATYWNA

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej im. prof. F. Skubiszewskiego
w Lublinie

Kierownik: Roma Modrzewska

W pracy przedstawiono wybrane aspekty patogenetyczne małopłytkowości w zakażeniu HCV oraz omówiono alternatywną terapię naturalnym interferonem (Alfaferone).

Słowa kluczowe: małopłytkowość, HCV, interferon naturalny α , Le-IFN α

Key words: thrombocytopenia, HCV, natural interferon α , Le-IFN α

WSTĘP

Szacuje się, że około 300 milionów ludzi na świecie jest zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). W Polsce liczba ta przekroczyła 700 tysięcy. Sytuację epidemiologiczną wirusowego zapalenia wątroby typu C (wzw C) w naszym kraju charakteryzuje tendencja niewielkiego wzrostu zapadalności (0.1 na 100 000 ludności rocznie). Według danych GUS w 2003 roku zakażenie HCV było wyjściową przyczyną śmierci 116 osób, co stanowiło 4,2% ogółu zgonów z powodu chorób zakaźnych. Powyższe dane podkreślają wagę problemu, zwłaszcza, że u 70-80% osób po ekspozycji na HCV dochodzi do rozwoju przewlekłego zapalenia, które u 20-30% chorych po 20-30 latach prowadzi do marskości wątroby oraz zwiększa ryzyko hepatokarcynogenezy (1, 2, 3).

Zakażenia wywołane HCV stanowią istotny ogólnoswiatowy problem zdrowotny. W oparciu o powyższe dane oraz brak swoistej profilaktyki, celowość leczenia przeciwwirusowego osób zakażonych HCV nie budzi żadnych wątpliwości.

Obecnie uznanym standardem terapeutycznym w przewlekłych wirusowych zapaleniach wątroby typu C (pwzw C) jest skojarzone stosowanie pegyłowanego interferonu alfa (PEG-IFN α) w połączeniu z syntetycznym analogiem guanozyny - rybawiryną (RBV). Skuteczność takiego leczenia szacowana jest na ponad 50%. W praktyce klinicznej duża grupa chorych pomimo leczenia nie eliminuje HCV-RNA. Z różnych przyczyn u 40% osób nie uzyskujemy trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained virological response, SVR*) (3).

Chorzy leczeni przeciwwirusowo stanowią heterogenną grupę. Tolerancja na zastosowane leki oraz odpowiedź na leczenie (trwała, przejściowa z nawrotem lub brak) są zróżnicowane. Opracowano szczegółowe schematy oceny skuteczności terapii wraz z kryteriami zaprzestania podawania leków w zależności od odpowiedzi wirusologicznej i stanu klinicznego pacjenta. Z danych prezentowanych w piśmiennictwie wynika, że w trakcie standardowej terapii 35-42% leczonych osób wymaga redukcji dawek leków z powodu objawów niepożądanych i cytopenii, a u 1/3 w tej grupie leczenie musi być przerwane (4). U takich chorych poza ponownym leczeniem, alternatywą jest skojarzone podawanie z RBV innego niż pegylowany IFN alfa lub monoterapia wybranym preparatem interferonu. Z kolei u chorych, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do terapii przeciwwirusowej z uwagi na istniejące przeciwwskazania, jak na przykład z powodu leukopenii, czy trombocytopenii, polskie standardy postępowania z chorymi przewlekle zakażonymi HCV dopuszczają i rekomendują zastosowanie interferonu naturalnego (4, 5).

MAŁOPŁYTKOWOŚĆ W ZAKAŻENIU HCV

Małopłytkowość definiuje się jako obniżenie liczby płytek we krwi poniżej prawidłowego poziomu, która często manifestuje się skazą krwotoczną. Przyczyną małopłytkowości jest zwykle zmniejszone wytwarzanie płytek w szpiku, lub ich nadmierne niszczenie w śledzionie. Niezależnie od etiologii w przewlekłych zaawansowanych chorobach wątroby jest skutkiem wzmożonej sekwestracji płytek w powiększonej śledzionie. Z kolei w zakażeniach wywołanych HCV może być objawem występującym również u chorych bez nadeśnienia wrotnego, co wskazuje na istnienie innych mechanizmów patogenetycznych. Aktualnie w oparciu o prezentowane w literaturze badania związek pomiędzy zakażeniem HCV, a rozwojem małopłytkowości jest powszechnie akceptowany, jednak złożone mechanizmy tego zjawiska nie zostały w pełni poznane i wyjaśnione (6).

Wang i wsp. w badaniach, których celem było ustalenie związku zakażenia HCV a występowaniem trombocytopenii, analizowali populację 1690 osób z terenów, gdzie zakażenia wirusami pierwotnie hepatotropowymi B i C występują endemicznie. WZW typu C rozpoznano u 17.4% badanych. W tej grupie małopłytkowość towarzyszyła zakażeniu HCV u 10.2% osób. Zdaniem autorów, u chorych z małopłytkowością wskazana jest diagnostyka w kierunku zakażenia HCV (7). Kolejnym dowodem potwierdzającym powyższą tezę są wyniki badań przeprowadzonych przez *Rajana* i wsp. Analizie retrospektywnej poddano dane pacjentów z przewlekłą plamicą małopłytkową z lat 1996-2000. U 30% chorych trombocytopenii towarzyszyło zakażenie HCV, przy czym w tej grupie rzadko obserwowano objawy kliniczne małopłytkowości nawet u chorych, u których liczba płytek była niższa niż $50 \times 10^9/l$ (6).

De Almeida i wsp. próbowali ustalić, czy istnieje związek pomiędzy genotypami HCV a występowaniem trombocytopenii. W badaniu, którym objęto 57 osób zakażonych HCV z małopłytkowością i 49 pacjentów bez trombocytopenii, nie potwierdzono takiej zależności. Wykazano natomiast, obecność materiału genetycznego wirusa w płytkach krwi u 60% osób z trombocytopenią i u 35% zakażonych HCV, u których liczba płytek była prawidłowa (8).

Znane są pozawątrobowe rezerwuary wirusa. HCV wykazuje mielotropizm i ma zdolność replikacji w szpiku, co prawdopodobnie wpływa na zaburzenie dojrzewania

megakariocytów oraz upośledzenie ich funkcji (6). Obserwacje chorych zakażonych HCV z towarzyszącą małopłytkowością, którzy byli leczeni rekombinowanym interferonem alfa, również przemawiają za udziałem wirusa w rozwoju trombocytopenii. U pacjentów, u których na skutek leczenia doszło do eliminacji HCV, zanikowi wirerii towarzyszył istotny wzrost liczby płytek krwi (9). Z kolei przy braku odpowiedzi na leczenie, liczba trombocytów pozostawała niska (10).

Monitorowanie liczby płytek krwi u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i marskością może stanowić przydatny marker w ocenie ryzyka rozwoju pierwotnego raka wątroby (HCC), głównie na terenach, gdzie zapadalność na wirusowe zapalenie wątroby typu C jest wysoka. Interesujące wyniki badań przedstawili *Lu* i wsp. U 48% chorych z HCC rozpoznano trombocytopenię. U chorych, u których karcynogeneza miała związek z zakażeniem HCV, małopłytkowość towarzyszyła 63% osób (11). Inne badania w trakcie jedenastoletniej obserwacji chorych wykazały, że spadek liczby płytek krwi u pacjentów zakażonych HCV stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju HCC i niewydolności wątroby (12).

PATOMECHANIZM MAŁOPLYTKOWOŚCI W ZAKAŻENIU HCV

Patomechanizm małopłytkowości w zakażeniu HCV jest prawdopodobnie wieloczynnikowy. Istnieją teorie o autoimmunologicznym tle trombocytopenii, które sugerują, że wirus indukuje syntezę przeciwciał przeciw płytkowym. *Giordano* i wsp. u 265 osób z pzw C małopłytkowość o podłożu autoimmunologicznym stwierdzili u 2.6% badanych. (13). Istnieje pogląd, że immunoglobuliny na płytkach krwi (platelet-associated, PAIgG) są odpowiedzialne za niszczenie trombocytów u chorych zakażonych HCV. W badaniu *Sanjo* i wsp. osoczowe stężenie przeciwciał przeciw płytkowym u pacjentów z małopłytkowością były wyższe w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób (14). Badanie *Garcia* i wsp. obejmujące 51 osób z przewlekłą nabytą trombocytopenią, zakażenie HCV potwierdzono u 22.5% badanych. Jednak immunoglobuliny (PAIgG) wykryto jedynie u dwóch z 13 osób, co zdaniem autorów przemawia przeciwko mechanizmom autoimmunologicznym w tej grupie badanych (9). Interesujące wyniki badań zaprezentowali *Penzer* i wsp., którzy u 66% chorych zakażonych HCV wykryli w surowicy krwi przeciwciała skierowane przeciwko glikoproteinie płytkowej GPIIb/IIIa. Nie wykazano jednak związku pomiędzy obecnością tych przeciwciał a liczbą płytek krwi, genotypem wirusa, czy też wpływem na leczenie INF. Zdaniem autorów u chorych zakażonych HCV często wykrywane są przeciwciała przeciw płytkowe, jednak ich obecność nie upoważnia do rozpoznania trombocytopenii na tle immunologicznym (15).

Innym postulowanym mechanizmem, który może mieć znaczenie w patomechanizmie trombocytopenii jest obniżona synteza trombopoetyny (TPO). Jest to cytokina wytwarzana głównie przez parenchymalne komórki wątroby, a także przez fibroblasty szpiku. TPO przyspiesza dojrzewanie megakariocytów, ułatwia ich fragmentację i tworzenie płytek, a także wspomaga różnicowanie komórek krwiotwórczych. *Gianini* i wsp. wykazali, że liczba płytek i stężenia TPO (sTPO) są niższe u pacjentów z wysokim współczynnikiem włóknienia wątroby (16). Natomiast *Panasjuk* i wsp. obserwowali dodatnią korelację pomiędzy liczbą trombocytów a stężeniem TPO w marskości wątroby (17). Poglądy dotyczące wpływu

zaburzeń syntezy TPO, a rozwojem trombocytopenii nie są jednoznaczne. *Sanjo* i wsp. nie wykazali różnic w stężeniu hormonu u chorych z marskością wątroby, z przewlekłym zapaleniem wątroby i u osób zdrowych. Zdaniem autorów dominującymi mechanizmami indukującymi rozwój trombocytopenii jest hipersplenizm i procesy autoimmunologiczne, a nie zaburzenia syntezy TPO (14). *Aref* i wsp. nie wykazali korelacji pomiędzy stężeniami TPO a liczbą płytek krwi u osób z chorobami wątroby. U pacjentów, u których liczba trombocytów była $\geq 60 \times 10^9/l$, stężenia TPO były istotnie statystycznie wyższe niż u osób, u których liczba płytek była $< 60 \times 10^9/l$. Wykazano także wyższe stężenie TPO u chorych zakażonych HCV i u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu z grupą kontrolną (zdrowi). Zdaniem autorów sTPO nie mają związku z występowaniem małopłytkowości u pacjentów z chorobami wątroby (18).

Z uwagi na odrębną patogenezę trombocytopenii indukowanej zakażeniem HCV w literaturze pojawiły się sugestie, aby stanowiła ona odrębną jednostkę chorobową (6).

LECZENIE CHORYCH Z MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ ZAKAŻONYCH HCV

Leczenie chorych z małopłytkowością w przebiegu zakażenia HCV niejednokrotnie wywołuje wiele dylematów. Z jednej strony chorzy ci mogą nie spełniać kryteriów włączenia do leczenia przeciwwirusowego, a z drugiej strony zastosowanie terapii rekombinowanym INF może pogłębiać istniejącą cytopenię w następstwie mielosupresyjnego działania interferonu oraz indukowania zaburzeń autoimmunologicznych (9).

Alternatywą dla chorych z trombocytopenią zakażonych HCV, u których standardowa terapia jest przeciwwskazana lub została przerwana, jest leczenie IFN naturalnym (leukocytarny, Le-IFN α) (19). Na polskim rynku dostępny jest preparat firmy ALFA WASSERMANN - Alfaferone. U chorych z pzw C zaleca się stosowanie dawek 3-6 MU 3x w tygodniu w połączeniu z rybawiryną (800-1000-1200 mg) przez 48 tygodni dla genotypu 1 i 4 i 24 tygodnie dla genotypów 2 i 3. Dopuszczalne są jednak inne indywidualne schematy leczenia (19, 20).

Alfaferone jest mieszaniną kilkunastu podtypów INF-alfa (1,2,4...) i INF- ω , które fizjologicznie występują u ludzi. Pozyskiwany jest z hodowli leukocytów ludzkich izolowanych od zdrowych dawców. Naturalny charakter leku sprawia, że nie indukuje syntezy przeciwciał przeciw interferonowych. Wykazano, że w monoterapii wywiera zbliżony z innymi rekombinowanymi IFN efekt terapeutyczny. Z kolei w leczeniu skojarzonym z rybawiryną SVR uzyskuje ponad 40% chorych. U pacjentów z nawrotem po uprzednim leczeniu przeciwwirusowym lek był skuteczny u ponad 30%. Kolejną zaletą terapii Le-IFN α są znacznie mniej nasilone działania niepożądane (19, 20, 21). W badaniu *Colombutto* i wsp. oceniano wpływ różnych postaci IFN na liczbę płytek krwi i leukocytów. Do leczenia włączono 340 osób. W tej grupie 60% otrzymywało rekombinowany INF alfa, 19% Le-IFN α , a 21% IFN limfoblastoidalny. Wykazano, że w przypadku Le-IFN α średni spadek płytek i leukocytów we krwi był najmniejszy (22). *Benci* i wsp. zastosowali Alfaferone u 20 pacjentów z pzw C i bezobjawową małopłytkowością w dawce 3 MU 3x w tygodniu przez 12 miesięcy. Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) uzyskano u 4 pacjentów (22%), przy czym u 3 osób z tej grupy liczba trombocytów istotnie wzrosła począwszy od trzeciego miesiąca leczenia i nie uległa zmianie po zakończeniu terapii (23).

STOSOWANIE ALFAFERONU I RYBAWIRYNY W POLSKICH OŚRODKACH

Za wyborem Alfaferonu w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi przemawiają również wyniki badań prowadzonych w polskich ośrodkach. Wśród chorych leczonych Alfaferonem i rybawiryną w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Bydgoszczy, leukopenia ani małopłytkowość nie uległy istotnemu nasileniu w trakcie stosowania Le- $\text{INF}\alpha$ i nie stanowiły wskazań do przerwania terapii. Również istniejąca przed leczeniem trombocytopenia (poniżej $50 \times 10^9/l$) nie była przeciwwskazaniem do zastosowania leczenia (24). Doświadczenia własne ze stosowaniem leku w Klinice Chorób Zakaźnych w Lublinie są zachęcające do jego dalszego stosowania. Wyniki leczenia chorych będą przedstawione w odrębnym opracowaniu.

W oparciu o powyższe dane w wybranych stanach klinicznych Le-IFN alfa (Alfaferone) stanowi racjonalną, alternatywną terapię dla pacjentów zakażonych HCV.

J Krzowska-Firych, R Modrzewska, S G Kiciak

THROMBOCYTOPENIA IN HCV INFECTION. NATURAL INTERFERON AS AN ALTERNATIVE THERAPY

SUMMARY

The current standard of care for the treatment of hepatitis C virus (HCV) infection is the combination of pegylated interferon and ribavirin. The interferon-based therapy is contraindicated in patients with HCV-associated thrombocytopenia. The pathogenesis of HCV-associated thrombocytopenia is still unclear. In this paper the main aspects of HCV-associated thrombocytopenia and alternative therapy with natural interferon (Alfaferone) are presented.

PIŚMIENNICTWO

1. Detre K, Belle S, Lombardero M. Liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Viral Hepatitis Rev* 1996; (2): 219-228.
2. Czarkowski M P, Kuszewski K. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2003 roku. *Przegl Epidemiol* 2005; 59: 303-308.
3. Halota W, Pawłowska M. Wirusowe zapalenia wątroby typu C- dominujący problem w hepatologii. *Przegl Epidemiol* 2002; 56 (Suppl. 4): 46-50.
4. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358 (9286): 958-965.
5. Halota W, Pawłowska M. Leczenie zakażeń HCV-standardy postępowania. *Medical Science Rev-Hepatology* 2006:12-14.
6. Rajan SK, Espina BM, Liebman HA. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia; clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; 129 (6): 818-824.
7. Wang CS, Yao WJ, Wang ST, et al. Strong association of hepatitis C virus (HCV) infection and thrombocytopenia: implications from a survey of a community with hyperendemic HCV infection *Clin Infect Dis* 2004; 39 (6): 790-796.

8. de Almeida AJ, Campos-de-Magalhaes M, de Melo Marcal OP, et al. Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study. *Ann Hematol* 2004; 83 (7): 434-440.
9. Garcia-Suarez J, Burgaleta C, Hernanz N, et al. HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant alpha2b-interferon therapy. *Br J Haematol* 2000; 110 (1): 98-103.
10. Iga D, Tomimatsu M, Endo H, et al. Improvement of thrombocytopenia with disappearance of HCV RNA in patients treated by interferon-alpha therapy: possible etiology of HCV-associated immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2005; 75 (5): 417-423.
11. Lu SN, Wang JH, Liu SL, et al. Thrombocytopenia as a surrogate for cirrhosis and a marker for the identification of patients at high-risk for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 107 (9): 2212-2222.
12. Moriyama M, Matsumura H, Aoki H, et al. Long-term outcome, with monitoring of platelet counts, in patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis after interferon therapy. *Intervirology* 2003; 46 (5): 296-307.
13. Giordano N, Amendola A, Papakostas P, et al. Immune and autoimmune disorders In HCV chronic liver disease: personal experience and commentary on literature. *New Microbiol* 2005; 28 (4): 311-317.
14. Sanjo A, Sato J, Ohnishi A, et al. Role of elevated platelet-associated immunoglobulin G and hypersplenism in thrombocytopenia of chronic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18 (6): 638-644.
15. Panzer S, Seel E, Brunner M, et al. Platelet autoantibodies are common in hepatitis C infection, irrespective of the presence of thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2006 77(6): 513-7.
16. Giannini E, Borro P, Botta F, et al. Serum thrombopoetin levels are linked to liver function in untreated patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37(5): 572-7.
17. Panasiuk A, Prokopowicz D, Żak J, et al. Reticulated platelets as a marker of megakaryopoiesis In liver cirrhosis; relation to thrombopoetin and hepatocyte growth factor serum concentration. *Hepatogastroenterology* 2004;51(58): 1124-1128.
18. Aref S, Mabed M, Selim T. Thrombopoetin (TPO) levels in hepatic patients with thrombocytopenia. *Hematology* 2004; 9 (5-6): 351-356.
19. Alfaferone Natural Interferon Alfa from Normal Human Leukocytes, Product Profile, 2001.
20. Halota W, Pawłowska M, Andrejczyn M. Interferony alfa w leczeniu przewlekłych zakażeń HCV. *Przegl Epidemiol* 2004; 58:405-411.
21. Alberti A. Therapy of hepatitis C: Re-treatment with Ralpha Interferon. *Hepatology* 1997; 26 (suppl. 1): 1375-1425.
22. Colombutto P, Olivieri F, Leandro G. Platelet and white blood cell counts during therapy with different types of alpha interferon in patients with chronic viral hepatitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29: 441-447.
23. Benci A, Caremani M, Tacconi D. Trombocytopenia in patients with HCV-positive chronic hepatitis: efficacy of leukocyte interferon-alfa treatment. *Int J Clin Pract* 2003 57(1): 17-19.
24. Dybowska D, Halota W. Zastosowanie interferonu naturalnego (Alfaferone) w praktyce klinicznej-doświadczenia własne. *Przegl Epidemiol* 2007;61:17-22.

Otrzymano: 25.06.2007 r.

Adres do korespondencji:

dr Joanna Krzowska-Firyeh
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM
ul. Biernackiego 9, 20-089 Lublin
Email: firyehjdr@poczta.onet.pl