

Małgorzata Pawłowska

ZNACZENIE RYBAWIRYNY W LECZENIU PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Klinika i Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK
Kierownik: Waldemar Halota

W pracy przedstawiono rolę rybawiryny w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu C, leczenie, rybawiryna
Key words: chronic hepatitis C, treatment, ribavirin

WSTĘP

Rybawiryna - analog guanozyny zsyntetyzowany w 1970 roku odznacza się aktywnością przeciwwirusową, zarówno wobec wirusów zawierających w swoim genomie kwas rybonukleinowy (RNA), jak i dezoksyrybonukleinowy (DNA). Po raz pierwszy zastosowano ją w postaci wziewnej w leczeniu zakażeń układu oddechowego RSV u dzieci, następnie w leczeniu gorączek krwotocznych.

Podanie rybawiryny (RBV) w monoterapii przewlekłych zakażeń HCV powodowało obniżenie aktywności AlAT u połowy leczonych pacjentów, jednak nie obserwowano u nich supresji wirerii HCV. Zastosowanie w drugiej połowie lat 90-tych terapii skojarzonej interferonem (IFN) i rybawiryną spowodowało istotny wzrost skuteczności leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C (pzw C). Ten dwulekowy schemat terapeutyczny obowiązuje do chwili obecnej, dzisiaj z uwzględnieniem IFN pegylowanego (1).

DZIAŁANIE PRZECIWWIRUSOWE RYBAWIRYNY

Rybawiryna potęguje działanie przeciwwirusowe IFN poprzez: hamowanie replikacji HCV, hamowanie aktywności dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPHD), działanie immunomodulacyjne oraz mutagenne (2).

RBV ulega wewnątrzkomórkowej fosforylacji do mono-, dwu- i trójfosforanów. Wbudowanie trójfosforanu rybawiryny przez polimerazę RNA do nici RNA HCV powoduje, poprzez powstanie stop-kodonu, zakończenie budowy tego łańcucha i zahamowanie replikacji HCV. Monofosforan rybawiryny jest kompetycyjnym inhibitorem dehydrogenazy

inozyno-monofosforanu (IMPHD), która katalizuje powstawanie wysokoenergetycznego GTP koniecznego do syntezy wirusowego RNA.

W badaniach eksperymentalnych na replikonach rybowiryna i inne inhibitory IMPHD hamowały częściowo replikację HCV (3).

Rybowiryna wzmacnia częstotliwość mutacji zwłaszcza w regionie NS5A, prowadząc do powstania defektywnych cząstek wirusowych. Efekt mutagenny rybowiryny uwidacznia się szczególnie w II fazie obniżenia wirēmii HCV, powodując niższą liczbę hepatocytów zakażonych *de novo*. Poprzez obniżanie zdolności replikacji i zwiększanie różnorodności genomu (mutacje, *quasispecies*) rybowiryna może także zmniejszać zdolność HCV do ucieczki spod kontroli immunologicznej gospodarza i w ten sposób zwiększać efektywność IFN. Działanie immunomodulacyjne RBV związane jest z jej wpływem na zmianę dynamicznej równowagi subpopulacji Th1 i Th2 limfocytów CD4 na korzyść Th1, co zwiększa klirens HCV. Pacjenci leczeni interferonem i rybowiryną wykazują silniejszą HCV - specyficzną odpowiedź immunologiczną.

SKUTECZNOŚĆ TERAPII KOMBINOWANEJ RBV I PEG IFN

Herman i wsp. porównując wczesną kinetykę wirēmii HCV u pacjentów leczonych monoterapią pegylovanym interferonem alfa-2a i terapią kombinowaną pegylovanym interferonem alfa-2a i rybowiryną wykazali, że trzecia faza obniżenia wirēmii, która odzwierciedla wzmożoną degradację zakażonych komórek, zdecydowanie przeważała u chorych leczonych terapią kombinowaną. Leczenie kombinowane w większym stopniu niż monoterapia przywracało prawidłową odpowiedź immunologiczną (4).

Analiza retrospektywna skuteczności leczenia pzw C przeprowadzona wśród pacjentów leczonych przez 48 tygodni pegylovanym IFN i rybowiryną lub monoterapią Peg IFN wykazała zdecydowanie wyższą skuteczność mierzoną uzyskaniem odpowiedzi wirusologicznej w momencie zakończenia leczenia (ETR), jak i trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR - *sustained viral response*) w grupie, w której zastosowano leczenie skojarzone. Istotnie statystycznie niższa była także częstość nawrotów w tej grupie pacjentów (5).

WPLYW WIELKOŚCI DAWKI RBV NA SKUTECZNOŚĆ LECZENIA

W badaniach klinicznych wykazano, że wśród pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, leczonych przez 48 tygodni Peg IFN + RBV, wyższą trwałą odpowiedź wirusologiczną na leczenie (SVR) uzyskują pacjenci leczeni wyższymi dawkami RBV ($p < 0,005$), niezależnie od czasu leczenia (6).

Podobnych obserwacji dostarcza analiza rutynowego leczenia chorych na pzw C. Pacjenci leczeni niższymi dawkami RBV uzyskują istotnie statystycznie niższą SVR.

Analiza prawdopodobieństwa uzyskania SVR w zależności od dawki rybowiryny przeprowadzona podczas terapii skojarzonej 1732 pacjentów wykazała, że jest ono zależne od genotypu HCV. U zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV dawka RBV nie miała wpływu na SVR. Wśród zakażonych genotypem 1 HCV prawdopodobieństwo uzyskania SVR wzrastało o 40-50% wraz ze wzrostem dawki RBV w przedziale 12-16 mg/kg/dobę. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości w analogicznych przedziałach wysokich

dawk rybawiryny wzrastało w zakresie od 6% do 16%, niezależnie od genotypu HCV. Te badania wskazują na zasadność indywidualnego dawkowania rybawiryny (7).

Wyniki wielu badań potwierdzają duży wpływ stężenia RBV na uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej. *Pokros* wykazał dodatnią korelację między stężeniem RBV w 4 tygodniu leczenia, a negatywnością wirerii HCV w 24 tyg. leczenia (8). *Breilh* ocenił stężenie RBV metodą chromatograficzną w 12 tygodniu terapii oraz jego związek z uzyskaniem EVR i SVR u 56 pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV. Średnie stężenie RBV w 12 tyg. leczenia wynosiło 3,19mg/l i było istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów, którzy uzyskali SVR. Badacze wykazali, że stężenie RBV w 12 tyg. leczenia ≥ 3 mg/l stanowi czynnik korzystnej prognozy uzyskania SVR (9).

Lindahl i wsp. oceniali bezpieczeństwo i tolerancję leczenia skojarzonego Peg IFN i wysoką, indywidualizowaną dawką RBV ustaloną w oparciu o ocenę wpływu na funkcję nerek. Średnia wyjściowa dawka RBV wynosiła 1500mg/dobę, średnia dawka w 24. tyg. 2590mg/dobę, najwyższa 4000mg/dobę. Wysokie dawki RBV były bardzo skuteczne (SVR uzyskało 9/10 leczonych), ale jednocześnie obarczone częstymi, poważnymi działaniami ubocznymi, głównie niedokrwistością, wymagającą podawania erytropoetyny (10).

Shiffmann i wsp. oceniali skuteczność leczenia pegylovanym interferonem alfa-2b i rybawiryną w dawkach wyższych niż standardowe wraz z dodatkowym stosowaniem erytropoetyny. Badanie przeprowadzono u 150 wcześniej nieleczonych chorych na pzw C, zakażonych genotypem 1 HCV przydzielonych do trzech grup, różniących się dawką RBV i stosowaniem erytropoetyny. Badacze wykazali istotny wzrost SVR u pacjentów z grupy otrzymującej najwyższe dawki RBV (15,2mg/kg/dobę) wraz z erytropoetyną (11).

Pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV z wysoką wiremią, o masie ciała >85 kg to tak zwani chorzy „trudni do leczenia”. Celem badania przeprowadzonego przez *Fried'a* była ocena, czy intensyfikacja leczenia skojarzonego, przez zastosowanie wyższych niż standardowe dawek obu leków, wpłynie na wzrost jego skuteczności mierzonej uzyskaniem SVR. Badanie przeprowadzono u 187 pacjentów. Wykazano, że zwiększone dawki Peg IFN alfa-2a (270 mcg/tydzień) i RBV (1600 mg/dobę) miały wyższą skuteczność, co potwierdza poglądy dotyczące optymalizacji terapii (12).

W bieżącym roku przedstawiono analizę wpływu redukcji dawek rybawiryny i/lub IFN na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u zakażonych genotypem 1 HCV. Analizowano szybką odpowiedź wirusologiczną (RVR – *rapid viral response*) u 569 pacjentów leczonych PegIFN alfa-2a i RBV oraz trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) u 427, którzy ukończyli leczenie. W grupie pacjentów, którzy ukończyli leczenie, częściej obserwowano redukcje dawek RBV niż IFN (odpowiednio 43% vs 27%). Najwyższa odpowiedź wirusologiczna występowała u pacjentów, którzy przyjęli ponad 97% przewidzianej dawki RBV, a SVR obniżała się wraz z obniżaniem dawki skumulowanej RBV. W przypadku obniżenia skumulowanej dawki RBV $<60\%$ obserwowano niższą trwałą odpowiedź immunologiczną (różnica statystycznie istotna $p < 0,006$). Natomiast u pacjentów, którzy uzyskali RVR, obniżenie dawki rybawiryny miało niewielki wpływ na SVR (13).

Bronowicki i wsp. analizowali przebieg leczenia PegIFN alfa-2a i niską dawką RBV (800mg/dobę) u 516 pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV. W 24 tyg. leczenia 70% badanych uzyskało zanik wirerii HCV i było przydzielonych losowo do monoterapii pegylovanym interferonem lub do kontynuacji terapii skojarzonej. U pacjentów, u których kontynuowano monoterapię PegIFN obserwowano istotnie statystycznie wyższą częstość

„przełomów” (pojawienia się HCV RNA podczas leczenia po okresie niewykrywalnej wiremii) oraz nawrotów (HCV RNA niewykrywalny w momencie ukończenia leczenia i obecny 24 tyg. po ukończeniu terapii). Wykazano, że rybawiryna utrwała odpowiedź wirusologiczną na interferon i u większości pacjentów powinna być kontynuowana do końca leczenia (48 tyg.) (14).

Analiza reterapii PegIFN i RBV wskazała na wysoką trwałą odpowiedź wirusologiczną szczególnie u pacjentów wykazujących nawroty po wcześniejszej 24 tyg. terapii. Trwała odpowiedź wirusologiczna była nieco wyższa u chorych leczonych wyższymi dawkami RBV (15).

PODSUMOWANIE

Podsumowując, skuteczność współczesnej terapii pzw C jest związana ze stosowaniem pegylowanego interferonu oraz rybawiryny w optymalnych dawkach, dostosowanych indywidualnie do pacjenta. Istotne jest utrzymywanie przewidzianych dawek leku przez cały okres leczenia oraz wyrównywanie zaburzeń hematologicznych poprzez podawanie erytropoetyny czy niewielką redukcję dawek RBV (o 200 mg/dobę).

M Pawłowska

THE ROLE OF RIBAVIRIN IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

SUMMARY

Ribavirin, a guanosine analogue synthesized in 1970, possess activity against several RNA and DNA viruses. The addition of ribavirin to IFN-alpha in the treatment of chronic hepatitis C led to marked improvements in SVR rates. Now ribavirin plays an important role in combination with pegylated interferon during all stages of HCV therapy. Potential mechanisms for antiviral activity of ribavirin includes direct inhibition of HCV replication, inhibition of the enzyme inosine-monophosphate-dehydrogenase (IMPDH), immunomodulation and mutagenesis. Efficacy of ribavirin in hepatitis C combined therapy depends of appropriate ribavirin initial dose and maintaining the patient on this dose for as long as possible-until the end of therapy.

PIŚMIENNICTWO

1. Pawłowska M, Halota W. Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C – nowe leki, nowe nadzieje. *Przegl Epidemiol* 2006;60,4:723-730.
2. Feld JF, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436,7053:967-972.
3. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002;35:1002-1009.
4. Herrmann E, Lee JH, Marinos G, i in.. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology* 2003;37:1351-1358.
5. Fried MW, Shiffman M.L, Reddy R, i in. Peg interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
6. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, i in. Peginterferon alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.

7. Snoeck E, Wade JR, Duff F, i in. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Pharmacol* 2006;62,6:699-709.
8. Jen JF, Glue P, Gupta S, i in. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Ther Drug Monit* 2000;22:555-565.
9. Breilh D, Castwra L, Trimoulet P, i in. Ribavirin plasma concentration is predictive of sustained virological response in HCV infected patients. A prospective study. *Hepatology* 2005;42 (4),Suppl 1:681A.
10. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, i in. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:275-279.
11. Shiffman ML, Price A, Hubbard S, i in. Treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1 with peginterferon alfa-2b, high weight based dose ribavirin and Epoetin alfa (EPO) enhances sustained response. *Hepatology* 2005;42(4), Suppl.1:217A.
12. Fried M, Jensen D, Rodriquez-Torres M, i in. Improved sustained virological response (SVR) rates with higher, fixed doses of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with "difficult to cure" characteristics. *Hepatology* 2006;44(4) Suppl.1:314A.
13. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, i in. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:124-129.
14. Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, i in. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;131:1040-1048.
15. Berg C, Goncales FL, Bernstein DE, i in. Re-treatment of chronic hepatitis C patients after relapse: efficacy of peginterferon alfa-2a and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006;13(7):435-440.

Otrzymano: 17.10.2007 r.

Adres autora:

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