

Krzysztof Simon, Monika Pazgan-Simon

TERAPIA ZAKAŻENIA HCV: ZINDYWIDUALIZOWANE PODEJŚCIE DO LECZENIA

THERAPY OF HEPATITIS C: INDIVIDUALIZED APPROACH TO TREATMENT

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

U około 70% osób zakażonych HCV dochodzi do przejścia w stan przewlekły zakażenia, z możliwością rozwoju marskości i pierwotnego raka wątroby. W wielu pracach wykazano że na naturalny przebieg choroby wpływa szereg czynników i współistniejących chorób. Część z tych czynników negatywnie wpływa na skuteczność (osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej - SVR), jedynej, aktualnie dostępnej w leczeniu zakażeń HCV, terapii kombinowanej pegylowanym interferonem alfa z rybawiryną. Modyfikacje dawek obydwu stosowanych w leczeniu zakażeń HCV leków, jak i standardowego czasu leczenia, szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, są przedmiotem licznych polemik i badań klinicznych. Wykazano, że czas prowadzenia terapii można efektywnie modyfikować w zależności od kinetyki spadku wirēmii HCV w trakcie prowadzonego leczenia.

Słowa kluczowe: zakażenie HCV, pegylowany interferon alfa, rybawiryna, indywidualizacja leczenia

ABSTRACT

About 70% of HCV infection fail to resolve spontaneously and progress to chronic hepatitis C, eventually to cirrhosis and HCC. Many studies have demonstrated that clinical manifestation and the outcome of HCV infection are negatively influenced by a variety of cofactors and comorbidities. Moreover many of these cofactors often reduce the chance of achieving a sustained virological response (SVR) with only available combination therapy with pegylated interferon-alpha2 (PEG-IFN) and ribavirine (RBV). Dose modification of both currently licensed drugs for treatment of HCV infection and variations of treatment duration are the most discussed strategies to optimized the therapy, particularly in patients infected by genotype 1 HCV. Tailoring the duration of peginterferon/ribavirine therapy to HCV kinetics is useful to optimize the results of therapy.

Key words: HCV infection, pegylated interferon alpha, ribavirine, individualized treatment

WSTĘP

Liczba chorych przewlekle zakażonych **wirusem C zapalenia wątroby (HCV)** jest bardzo trudna do określenia, ze względu na często bezobjawowy przebieg kliniczny zakażenia. Całkowitą liczbę zakażonych HCV szacuje się w Polsce na około 730 tys., a w świecie na ok. 170 mln osób. Niemniej szacunki te zasadniczo są oparte na oznaczaniu przeciwciał anti-HCV, a nie materiału genetycznego wirusa (HCV RNA). Świeże zakażenie HCV rzadko objawia się ostrym, jawnym klinicznie zapaleniem wątroby. Stosunkowo rzadko też występują postaci pozawątrobowe zakażenia HCV. Niestety, aż u około 70 % zakażonych osób obserwuje się przejście zakażenia w postać przewlekłą. Z tej liczby u około 20-30 % osób, po ok. 30 latach rozwinię się marskość wątroby, ze wszystkimi jej konsekwencjami i/lub pierwotny rak wątroby. U pozostałych 70%

przewlekle zakażonych HCV zakażenie to nigdy nie będzie stanowiło istotnego problemu zdrowotnego, o ile zostanie w ogóle rozpoznane. Niemniej nadal nie poznano wszystkich czynników wpływających na progresję zakażenia HCV (1,2,3).

WSPÓŁCZESNE MOŻLIWOŚCI, ZASADY I OGRANICZENIA DOSTĘPNEJ TERAPII

Leczenie ma charakter kompleksowy i składają się na nie następujące elementy (o różnym stopniu wpływu, w różnych sytuacjach klinicznych zakażenia HCV): ograniczenie aktywności fizycznej/ew.hospitalizacja !?, dieta (lekkostrawna) !?, leczenie wspomagające (tzw.leki hepatoprotekcyjne), leczenie przyczynowe (omówione w niniejszej pracy), leczenie hamujące włóknienie, leczenie antyproliferacyjne, leczenie powi-

kłań (szczególnie marskości wątroby, przeszczepienie wątroby (w przypadkach terminalnych lub w HCC).

Celem podstawowym leczenia jest spowolnienie, zahamowanie lub nawet regresja aktywności zapalno-martwiczej i włóknienia mięszu wątroby, a więc zapobieganie rozwojowi marskości wątroby, względnie raka wątrobowo-komórkowego, ograniczenie szerzenia się zakażeń HCV, zwiększenie i wydłużenie przeżywalności, poprawę jakości życia. Ma to nie tylko istotne znaczenie epidemiologiczno-kliniczne, ale także społeczne i ekonomiczne.

Cele pośrednie terapii przyczynowej, pozwalające na uzyskanie celów głównych to: niezależnie od stosowanego leku, uzyskanie trwałej supresji replikacji HCV do poziomu niezwiązanego z jakkolwiek patologią wątroby (idealnie poniżej dolnego limitu wykrywania metodą PCR) i normalizacja biochemicznych wskaźników zapalenia wątroby. Niemniej przeciwciała anty-HCV utrzymują się zwykle do końca życia pacjentów (1,4).

Nadal nie dysponujemy lekami wirusobójczymi dla HCV. Obecnie dostępne są jedynie dwie grupy leków stosowane, poza przypadkami szczególnymi, wyłącznie w terapii skojarzonej: interferon alfa-IFN alfa [(interferony alfa klasyczne: alfa 2a, alfa 2b, interferony alfa pegylowane: 2a-Pegasys(Roche) ,2b-PegIntron(Schering-Plough); interferony: Consensus -będący mieszaniną IFN α , IFN β i IFN γ) i Alfaferon (Alfa-Wasserman) - naturalny IFN α z ludzkich leukocytów] oraz rybawiryna-RBV (różne nazwy firmowe). Istnieją ogólnie akceptowane szczegółowe kryteria kwalifikacyjne (i dyskwalifikujące) do leczenia preparatami IFN alfa z rybawiryną. Ocenia się, że jedynie ok. 20% osób zakażonych HCV spełnia kryteria bezpiecznej i skutecznej terapii kombinacją IFN alfa/RBV, co wiąże się: z licznymi przeciwwskazaniami do stosowania IFN i rybawiryny; niewystarczającą skutecznością (zwłaszcza w zakażeniach najczęściej występującym genotypem 1 i 4); poważnymi działaniami niepożądanymi leków; mniejszym bezpieczeństwem i ograniczoną skutecznością w marskości wątroby; istotnymi problemami z prowadzeniem terapii u osób w immunosupresji i po przeszczepach. Trudnym problemem pozostaje nadal: brak możliwości leczenia pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby oraz słaba odpowiedź na reterapię u „non-responders”. W praktyce klinicznej istnieje szereg dodatkowych istotnych problemów klinicznych np. koinfekcje HIV, HBV lub chorzy dializowani, u których skuteczność terapii jest znacznie niższa, a ryzyko rozwoju ewentualnych powikłań zdecydowanie większe. Nie bez znaczenia jest też wysoki koszt leczenia. Istniejące wyżej wymienione problemy wskazują na konieczność indywidualizowanego w każdej sytuacji podejścia do leczenia, mimo rygorystycznych schematów terapii narzucanych przez standardy NFZ (2,3,4,5).

Ogólnie zaakceptowanym poglądem jest, że leczeniem przyczynowym powinni być objęci chorzy: z ostrym zapaleniem wątroby, przewlekłym zapaleniem wątroby, wyrównaną marskością wątroby, pozawątrobowymi objawami zakażenia HCV i współistniejącym HCC? (choć efektywność leczenia przeciwwirusowego w tych przypadkach, zwykle przy współistniejącej marskości wątroby jest nieoczywista).

W przypadkach ostrych (rzadko rozpoznawanych) terapią z wyboru - wysoce skuteczną (60-90%), jest 6 miesięczne leczenie samym pegylowanym interferonem alfa (niestety procedura nierefundowana przez NFZ).

U pacjentów **zakażonych genotypami 1b,4,5,6 HCV z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (pzw typu C), wyrównaną marskością wątroby i pozawątrobowymi objawami zakażenia HCV w terapii pierwotnej obecnie przyjęto jako standard terapeutyczny podawanie PEG-IFN alfa (Pegasys 180mcg lub PEG Intron A 1,5 mcg/kg cc sc.) z rybawiryną (Copegus, Rebetol > 10,6 mg/kg cc p.o. dz) przez 12 miesięcy 1 raz na tydzień**. U chorych zakażonych genotypem 2 i 3 HCV stosuje się leczenie (ale też stwierdzono różnice w odpowiedzi na leczenie) PEG-IFN alfa (Pegasys 180mcg lub PEG Intron A 1,5 mcg/kg cc s.c.) + rybawiryna (Copegus, Rebetol) > 10,6 mg/kg cc p.o. dz) przez 6 miesięcy 1 raz w tygodniu. **A więc zróżnicowanie dawki interferonu i rybawiryny oraz różny czas leczenia w zależności od genotypu HCV jest formą indywidualizacji terapii, zwiększającą jej efektywność zarówno kliniczną, jak i ekonomiczną, oraz bezpieczeństwo prowadzenia terapii.**

W reterapii stosuje się inny PEG-IFN/RBV lub Alfaferon oczywiście łącznie z rybawiryną (4).

SKUTECZNOŚĆ STANDARDOWEJ TERAPII

Leczenie uważa się za skuteczne, jeśli po 24 tygodniach od jego zakończenia, nie stwierdza się obecności HCV-RNA w surowicy krwi (SVR). Trwałą eliminację HCV uzyskuje się u ok. 72% leczonych, (biorąc pod uwagę wszystkie genotypy łącznie), przy czym w przypadku genotypu 1 skuteczność jest najniższa i nie przekracza 47% (przy HVL-wysokim ładunku wirusa), 65% (przy LVL-niskim ładunku wirusa), a przy zakażeniu genotypem 2 lub 3 – sięga aż 67% (przy HVL) -79% (przy LVL) .

Wiele czynników wpływa na ostateczną skuteczność terapii u zakażonych HCV(5,6,7,8). Czynniki te możemy podzielić na trzy grupy:

1. zależne od samego wirusa - dzielimy je na wyjściowe: genotyp 1,4 lub 2,3 (te genotypy lepiej odpowiadają na leczenie) ; liczba kopii „viral load” w surowicy krwi (< 2 mln kopii wskazuje

na lepszą szansę odpowiedzi na leczenie) i obserwowane w trakcie leczenia: kinetyka spadku HCV-szybka RVR (szybka odpowiedź wirusowa, czyli ujemny HCV RNA po 4 tygodniach leczenia, pEVR (częściowo wczesna odpowiedź wirusowa na leczenie), cEVR (całkowita wczesna odpowiedź na leczenie, czyli ujemny HCV-RNA w 12 tygodniu terapii), inne: wartości HCV RNA w tydz.2,4,24 leczenia.

2. zależne od gospodarza (czynniki negatywne) - nadużywanie alkoholu w przeszłości lub w trakcie zakażenia, wiek > 40 r. życia w momencie zakażenia, płeć męska, współzakażenie HCV i HBV czy HIV, otyłość, zaburzenia gospodarki tłuszczowej, oporność na insulinę, nasilone włóknienie lub marskość wątroby, immunoniekompetencja, przynależność rasowa: Afro-amerykanie (Azjaci: SVR ↑), dożylne stosowanie środków odurzających;
3. Zależne od sposobu prowadzenia terapii (co omówiono wyżej):
 - monoterapia IFN alfa < terapia kombinowana IFN alfa/RBV < terapia kombinowana PEG IFN alfa/RBV;
 - czas terapii: dla genotypów 1,4,5,6: 3<6<12 mies, może dłużej?; dla genotypów 2,3:3<6 mies;
 - dawka RBV przeliczana na kg wagi ciała;
 - peginterferon alfa-2b (PEG-Intron) vs. peginterferon alfa-2a (PEGASYS).

Oczywiście nie na wszystkie wymienione elementy mamy wpływ. Niemniej uwzględnienie/ eliminacja niektórych z nich (np. redukcja wagi ciała) umożliwia bardziej racjonalne i bardziej efektywne klinicznie podejście do leczenia.

W ostatnio opublikowanych porównawczych badaniach randomizowanych oraz w metaanalizie wykazano, że nieco skuteczniejszy jest pegyłowany interferon alfa 2a w porównaniu z pegyłowanym interferonem alfa 2b, oczywiście oba stosowane w terapii kombinowanej z RBV, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa (9,10,11,12).

Z dotychczasowych badań wynika też, że najistotniejszym statystycznie (w porównaniu ze wszystkimi wymienionymi wyżej, przy tym samym schemacie leczenia) wskaźnikiem osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie **jest uzyskanie RVR** i to niezależnie od typu zastosowanego interferonu (13,14,15).

DALSZE MOŻLIWOŚCI INDYWIDUALIZACJI LECZENIA PEGYLOWANYM INTERFERONEM ALFA / RYBAWIRYNA

Celem poprawy skuteczności nadal próbuje się modyfikować schematy terapii IFN alfa/rybawiryna indywiduallyzując leczenie (14,15,16,17).

U wszystkich chorych z genotypami 1,4,5,6 HCV i niską wyjściową wiremią HCV(LVL) < 600-800 tys. IU/mL (liczba materiału genetycznego wirusa- ładunek wirusa) należy ocenić HCV RNA już po upływie 4 tygodni terapii(RVR),

a. przy ujemnym wyniku HCV RNA leczenie można zakończyć po upływie 24 tygodni.

Skrócona terapia jest równie skuteczna jak terapia 48 tygodniowa, równocześnie jest tańsza i co oczywiste, lepiej tolerowana.;

b. u pozostałych pacjentów (brak RVR, ale ujemny VL HCV po 12 tyg (EVR)) leczenie prowadzi się przez 48 tygodni

c. u pacjentów z brakiem RVR i i brakiem spadku lub spadkiem VL < 2 wartości log po 12 tygodniu leczenia, leczenie należy przerwać.

U chorych zakażonych genotypami 1,4,5,6 z wiremią HCV > 600-800 tys. IU/mL decyzje co do dalszego leczenia należy podejmować w zależności od wyniku badania wiremii po 4., 12. i ewentualnie 24. tygodniu leczenia:

a. przy ujemnym RVR i EVR, u pacjentów z wysokim wyjściowym ładunkiem wirusa (VL) zakażonych genotypem 1,4,5,6. leczenie prowadzi się do 48 tygodni

b. u pacjentów z brakiem RVR i spadkiem VL > 2 wartości log po 12 tygodniu leczenia (ale dalej obecną wiremią), ładunek wirusa należy ponownie ocenić po 24 tygodniu (pEVR). Przy ujemnym VL po 24 tygodniach (wolno odpowiadający na leczenie) terapię można kontynuować, choć należy ją wydłużyć do 72 tygodnia. Przy dalej dodatnim ładunku wirusa w 24 tygodniu, leczenie należy przerwać (w uzasadnionych przypadkach, np. chorzy w immunosupresji - można je kontynuować) (16,18,19).

Wiele danych przemawia również za tym, że można modyfikować leczenie pacjentów zakażonych genotypem 2 i 3. Stwierdzenie negatywizacji wiremii w 4 tygodniu terapii (RVR), szczególnie u pacjentów w niską wyjściową wiremią, bez zaawansowanego włóknienia, poniżej 50 roku życia, bez zespołu metabolicznego i BMI < 30 umożliwia bezpieczne jej skrócenie do 12-16 tygodni, bez negatywnego wpływu na SVR Niemniej w niektórych pracach wykazano większy odsetek nawrotów replikacji HCV w porównaniu z grupą leczoną standardowo przez 24 tygodnie (14,20,21).

W przypadku konieczności prowadzenia reterapii i to niezależnie od genotypu i wyjściowego ładunku wirusa, wykazano, że brak EVR w 12 tygodniu jednoznacznie wskazuje na nikłą szansę uzyskania SVR i takie leczenie należy przerwać.

Wszystkie modyfikacje i pewna indywidualizacja dotychczasowej terapii IFNalfa/RBV w sposób istotny wpłynęły na zwiększenie jej efektywności klinicznej, zmniejszenie ryzyka rozwoju objawów niepożądanych (głównie wskutek skrócenia okresu leczenia), zmuszających do przerywania terapii, przy możliwości uzyskania wysokiego odsetka trwałej odpowiedzi na leczenie, oczywiście w określonych grupach pacjentów. Taka indywidualizacja terapii poprawiła też efektywność ekonomiczną leczenia.

Jeszcze niedawno odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie wynosił ponad 20%, terapię przerywano z powodu powikłań też w ok. 20%, nawrót zakażenia obserwowano w ok. 20-30%, przy czym trwałą odpowiedź na leczenie uzyskiwano średnio u ok. 40% zakwalifikowanej do leczenia populacji pacjentów. Obecnie odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie wynosi do 70%, przy zmniejszeniu liczby osób z brakiem odpowiedzi na leczenie, czy tych, u których zaistniała konieczność przerywania leczenia

Niezależnie od koniecznej indywidualizacji aktualnie dostępnej standardowej terapii HCV opartej na stosowaniu preparatów interferonu alfa z rybawiryną pojawiły się już w praktyce klinicznej lub są w trakcie zaawansowanych badań klinicznych nowe leki i nowe metody leczenia bardziej bezpieczne, warunkujące lepszą skuteczność terapii HCV (22). Zaliczyć do nich należy nowe preparaty interferonu, nowe postacie lub pochodne rybawiryny, metody zmniejszające pulę krążącego HCV, leki działające na interakcje gospodarz-wirus, szczepionki terapeutyczne i tzw. małe cząsteczki, będące preparatami blokującymi aktywność enzymów zawartych w cząsteczce HCV.

PIŚMIENNICTWO

1. Marcelin P. Hepatitis B and hepatitis C. *Liv. Intl* 2009;29(s1):1-8.
2. Simon K. Późne następstwa wirusowego zapalenia wątroby typu B i typu C –współczesne możliwości ich terapii. *Zakażenia* 2009;9(1):54-62.
3. McGovern B. Hepatitis C in the HIV-infected patients. *J AIDS* 2007;45,supl.2,S47-S56.
4. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV - maj 2010. Polska Grupa Ekspertów HCV (Halota W., Boron-Kaczmarek A., Cianciara J., Flisiak R., Juszczyk J., Madaliński K., Małkowski P., Pawłowska M., Simon K., Woynarowski M.), *Hepatology* 2010, *Medical Science Review* 2010;10: 65-67
5. Scotto G., Fazio V., Fomabaio C, i in. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study, *J Interferon Cytokin Res* 2008;28 (10):623-9.
6. Backus L.I., Boothroyd D B, Phillips B R, i in. Predictors of response of U.S. Veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology* 2007; 46:37-47.
7. Craxi A, Piccino F, Alberti A, i in. Predictors of SVR in naïve HCV G1 patients in real life practice: the PROBE, 43-EASL,23-27 Milan, Italy, *J. Hepatol* 2008;48, Suppl. 2, 291.
8. Sulkowski M., Lawitz M L, Shiffman M L, i in. Final results of the IDEAL (Individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase IIIB study. 43-EASL,23-27 Milan, Italy *J Hepatol* 2008;48,Suppl.2, 370.
9. Awad T, Thorlund K, Hauser G, i in. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: Systematic review of randomized trials. *Hepatology* 2010; 51: 1176-84.
10. Craxi A. PEG IFN alfa-2a vs. alfa-2b: And the winner is...? *J Hepatol* 2010; 52:133-5.
11. Ascione A, De Luca M, Tartaglione M T, i in. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138:116-22.
12. Rumi M G, Aghemo A, Prati G M, i in. Randomized study of peginterferon-alpha-2° plus ribavirin vs. peginterferon-alpha-2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138:108-15.
13. Di Bisceglie A M, Ghalib R H, Hamzeh F M, i in. Early virologic response after peginterferon alpha -2a plus ribavirin or peginterferon alpha 2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2007;14:721-729.
14. Fried M W, Hadziyannis S J, Shiffman M, i in. Rapid virological response is a more important predictor of sustained virological response (SVR) than genotype in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2008; 48,suppl.2,S5
15. Ferenci P, Laferl H, Scherzer T M, i in. Peginterferon alfa-2a and ribavirine for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008;135:451-458.
16. Farnik H, Mihm U, Zeuzem S. Optimal treatment in genotype 1 patients. *Liv Intl* 2009; 29(s1):23-30.
17. Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky J M, i in. Shortened treatment duration in treatment-naïve genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:25-31.
18. Pearlman B L., Ehleben C, Seife S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007;46:1688-94.
19. Mangia A, Minerva N, Bacca D, i in. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype patients: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2008 ;47:43-50.

20. Tarantino G, Craxi A. Optimizing the treatment of chronic hepatitis due to hepatitis C virus genotypes 2 and 3: a review. *Liv.Intl* 2009; 29(s1):31-38.
21. Manns M, Zeuzem S, Sood A, i in. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2B +weight –based ribavirin in European and Asian genotype 2 and 3 chronic hepatitis C patients(REDD 2/3 trial). *J Hepatol* 2009;50,suppl.1,S59.
22. Flisiak R, Parfieniuk A. Investigational drugs for hepatitis C Expert Opin. *Investig. Drugs* 2010; 19(1):63-75.

Otrzymano: 20.10.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 15.11.2010 r.

Adres do korespondencji:

Prof.zw.dr hab.med.Krzysztof Simon

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby

i Nabytych Niedoborów Odporności

Akademii Medycznej we Wrocławiu

Ul.Koszarowa 5, 51-149 Wrocław

telefon: 0048 71 3261325

fax:0048 71 3255242

email:krzysimon@gmail.com