

*Anna Piekarska<sup>1</sup>, Kamila Wójcik<sup>1</sup>, Małgorzata Sidorkiewicz<sup>2</sup>, Zbigniew Deroń<sup>3</sup>,  
Elżbieta Jabłonowska<sup>1</sup>, Anna Skubała<sup>1</sup>*

## OCENA SKUTECZNOŚCI ZASTOSOWANIA WSTĘPNEJ DAWKI RYBAWIRYNY W LECZENIU PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

<sup>1</sup> Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Katedra Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup> Zakład Biochemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>3</sup> Oddział Chorób Wątroby WSSz im. Dr Wł. Biegańskiego w Łodzi

### STRESZCZENIE

**CEL PRACY.** Celem pracy jest ocena skuteczności wstępnej dawki rybawiryny poprzedzającej 48-tygodniowe leczenie pegylovanym interferonem i rybawiryną u chorych wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C (PZW C).

**MATERIAŁ I METODY.** Do badania włączono 103 chorych na PZW C, zakażonych genotypem 1 HCV. Chorzy byli przydzieleni losowo do 2 grup: A- 4 tygodnie RBV poprzedzające 48 tygodniowe leczenie PegIFN +RBV (n=73) lub B- 48 tygodniowe leczenie PegIFN + RBV (n=30).

**WYNIKI.** Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR 24) stwierdzono u 44% chorych z grupy A i u 40% chorych z grupy B ( $p>0,05$ ). Porównanie podgrup chorych wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo wykazało, że u chorych w grupie A częściej stwierdzano SVR 24 (57% vs 47%,  $p>0,05$ ). Podobnie u chorych nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie, SVR 24 częściej uzyskano w grupie A niż B (39% vs 16%), aczkolwiek różnice nie były istotne statystycznie ( $p>0,05$ ).

**WNIOSKI.** Nie stwierdzono potwierdzonej statystycznie przewagi leczenia z wstępną dawką RBV nad terapią standardową PegIFN + RBV, aczkolwiek badana metoda wydaje się warta rozważenia u chorych nieodpowiadających na standardowe leczenie, przy braku dostępności innych opcji leczniczych.

**Słowa kluczowe:** przewlekłe zapalenie wątroby typu C, leczenie, rybawiryna, wstępna dawka

### WSTĘP

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (PZW C) jest jednym z podstawowych problemów hepatologii na świecie, a także w Polsce. Szacunkowo, około 250 mln ludzi na świecie i 700 tysięcy w Polsce cierpi z powodu tego zakażenia (1-2). W ostatnich latach obserwujemy gwałtowny rozwój nowych metod leczenia PZW C. O ile standardowe leczenie pegylovanym interferonem i rybawiryną pozwalało na wyleczenie 45-50% chorych zakażonych genotypem 1 HCV (3,4), o tyle nowe metody leczenia z zastosowaniem leków bezpośrednio działających na wirusa (DAA) umożliwiają osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) nawet u 80% tych chorych (5,6). Niestety pomimo tak spektakularnych efektów nowych metod terapeutycznych cena

tych leków nie pozwala na ich szerokie zastosowanie w wielu krajach, także w Polsce. Tak więc w wielu rejonach świata leczenie zakażeń HCV z zastosowaniem DAA, będzie możliwe tylko z ograniczonych wskazań (reterapia, genotyp TT dla IL-28B), natomiast w większości przypadków w terapii chorych nieleczonych pegylovanym interferonem z rybawiryną będzie nadal standardem leczenia.

Wobec powyższego uzasadnione są ciągłe poszukiwania zwiększenia skuteczności standardowego leczenia, jak choćby poprzez uzupełnianie niedoboru witaminy D3 (7), czy też jednoczesne stosowanie statyn (8). Jedną z metod modyfikacji obecnego standardu leczenia jest wstępne, 4-tygodniowe leczenie rybawiryną, przed rozpoczęciem pełnej terapii pegylovanym interferonem i rybawiryną (9). Zwrócono bowiem

uwagę, że takie postępowanie może zwiększać istotnie odsetek SVR u chorych na PZW C w przebiegu reterapii zakażenia (9,10), a także prawdopodobnie u chorych po przeszczepieniu wątroby (11). Skuteczność takiego postępowania, opisana na małych grupach chorych, przypisywano immunomodulującemu efektowi rybawiryny, która w monoterapii nie wykazuje efektu przeciwwirusowego, jednak w skojarzeniu z pegylovanym interferonem istotnie ten efekt nasila (12,13).

Celem prezentowanej pracy jest ocena skuteczności zastosowania wstępnej dawki rybawiryny przed 48-tygodniowym leczeniem pegylovanym interferonem i rybawiryną u chorych nieleczonych wcześniej oraz chorych po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia PZW C.

## MATERIAŁ I METODY

### Charakterystyka objętych badaniem chorych.

Do badania zakwalifikowano 103 chorych, z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, zakażonych genotypem 1, leczonych w naszym ośrodku w latach 2010-2012. U wszystkich chorych potwierdzono przewlekłe zakażenie HCV w okresie skompensowanej choroby wątroby. Do badania byli kwalifikowani zarówno chorzy leczeni po raz pierwszy z powodu PZW C, jak i chorzy, którzy byli doświadczeni wcześniej leczeniem za pomocą pegylowanego interferonu i rybawiryny, jednak leczenie zakończyło się niepowodzeniem. Wśród chorych, którzy byli wcześniej leczeni przeciwwirusowo, wyróżniono 2 grupy chorych: *non-responders* (NR), u których nie stwierdzono spadku HCV-RNA  $> 2 \log_{10}$  w 12 tygodniu poprzedniej terapii oraz grupę *partial-responders* (PRR) i *relapsers* (R), u których stwierdzano spadek HCV RNA  $< 2 \log_{10}$  w 12 tygodniu poprzedniego leczenia, jednak nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR24).

Chorych włączono do badania w oparciu o następujące kryteria: (1) wiek 8-70 lat, (2) genotyp 1 HCV, (3) obecność przeciwciała anty-HCV w wywiadzie i wykrywalny HCV RNA w surowicy 6 miesięcy przed włączeniem do badania, (4) biopsja wątroby potwierdzająca PZW C lub Fibroscan  $< 20$  kPa wykonane w ciągu roku przed rozpoczęciem badania, (5) liczba płytek krwi  $\geq 90\ 000/\text{mm}^3$ , liczba neutrofilów  $\geq 1200/\text{mm}^3$ , stężenie hemoglobiny  $\geq 12.0$  g/dL dla kobiet i  $\geq 13.0$  g/dL dla mężczyzn, klirens kreatyniny  $> 70$  mL/min; (6) u chorych na cukrzycę poziom A1c  $\leq 8.5\%$ , (7) prawidłowy poziom TSH, (8) prawidłowy poziom AFP lub wykluczenie HCC w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem, (9) zachowanie antykoncepcji w wymaganym okresie.

Chorych wyłączono z badania w przypadku obecności anty-HIV, HbsAg, objawów niewydolności wątroby

w chwili kwalifikacji lub w wywiadzie. Kwalifikację wykluczało także: stosowanie innych leków przeciwwirusowych, ciężka choroba psychiczna, choroba niedokrwienna serca niestabilna, poważne choroby metaboliczne, hematologiczne, układu oddechowego, endokrynologiczne, okulistyczne, autoimmunologiczne, przeszczepienie organów lub szpiku kostnego w wywiadzie, przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych ( $> 30$  dni), uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat, karmienie piersią lub ciąża.

Każdy chory podpisał świadomą zgodę przed włączeniem do badania. Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną UM w Łodzi.

**Plan badania.** Chorzy kwalifikowani do badania byli losowo przedzieleni do 2 grup otrzymujących:

(1) rybawirynę- RBV (Roche, Switzerland) 1000-1200 mg na dobę, doustnie przez 4 tygodnie poprzedzające 48-tygodniowe leczenie skojarzone RBV 1000-1200 mg z PIFN alfa-2a (Pegasys, Roche, Switzerland) 180  $\mu\text{g}/$  tydzień podskórnie (grupa A,  $n = 73$ )

lub (2)-48 tygodniowe leczenie skojarzone RBV 1000-1200 mg z PIFN alfa-2a (Pegasys, Roche, Switzerland) 180  $\mu\text{g}/$  tydzień podskórnie (grupa B,  $n = 30$ ). Chorzy z obu grup byli obserwowani przez kolejne 24 tygodnie po zakończeniu leczenia celem oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR 24).

Dane demograficzne i charakterystyka grup badanych zostały przedstawione w tabeli I.

U wszystkich chorych przeprowadzono badanie lekarskie złożone z wywiadu oraz badania fizykalnego, a ponadto przeprowadzono dodatkowe badania hematologiczne i biochemiczne według następującego harmonogramu: w grupie A: dzień 1 leczenia RBV, dzień 1 leczenia skojarzonego, a następnie co 4 tygodnie w trakcie całej terapii; w grupie B: dzień 1 leczenia skojarzonego, a następnie co 4 tygodnie w trakcie całej terapii. Ocenę ilościową HCV RNA w surowicy wykonano testem NGI SuperQuant (National Genetics Institute, Los Angeles, CA, USA) z progiem wrażliwości 43 IU/mL i oceniano w dniu 1. leczenia oraz w tygodniu 12,24,48 leczenia i po 24 tygodniach po zakończeniu leczenia. Wszystkie wymienione badania laboratoryjne wykonano w Laboratorium Diagnostycznym WSSz im. Biegańskiego w Łodzi.

**Analiza statystyczna.** Celem porównania zmienionych ciągłych użyto metod statystyki opisowej.

## WYNIKI

Spełniło kryteria włączenia do leczenia 103 chorych, z których, do grupy A, leczonej wstępną dawką

rybawiryny włączono 73 chorych, a do grupy B, leczonej w sposób standardowy- 30 chorych.

Grupa A składała się z 48 (65,7%) mężczyzn i 25 kobiet, w wieku od 18 do 59 lat (średnio 42,6 roku). Do grupy A zakwalifikowano 35 (48%) chorych nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo. Spośród pozostałych 38 chorych w grupie A, uprzednio leczonych, u 18 stwierdzono całkowity brak odpowiedzi na leczenie, a u 20 odpowiedź częściową lub nawrót po zakończeniu leczenia. U 25 (34%) chorych z grupy A, stwierdzono zaawansowane włóknienie lub marskość wątroby. U 69/73 (94%) chorych tej grupy oceniono polimorfizm genu dla IL-28B, uzyskując proporcje CC/CT/TT -15/37/17 (Tab.I).

Grupa B składała się z 18 (60%) mężczyzn i 12 kobiet, w wieku od 19 do 56 lat (średnio 41,5 roku). Do grupy B zakwalifikowano 17 (56%) chorych nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo. Spośród pozostałych 13 chorych w grupie B, uprzednio leczonych, u 6 stwierdzono całkowity brak odpowiedzi na leczenie a u 7 odpowiedź częściową lub nawrót po zakończeniu leczenia. U 10 (33%) chorych z grupy B, stwierdzono zaawansowane włóknienie lub marskość wątroby. U 28/30 (93%) chorych tej grupy oceniono polimorfizm genu dla IL-28B, uzyskując proporcje CC/CT/TT -6/16/8 (tab. I).

**Skuteczność leczenia.** Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR 24) stwierdzano częściej w grupie A (44%) niż w grupie B (40%), jednak różnice nie były istotne statystycznie ( $P > 0,05$ ). Porównując podgrupy chorych wcześniej nieleczonych stwierdzono wyższy odsetek SVR 24 w grupie A niż B (57% vs 47%,  $p > 0,05$ ), jednak różnica nie była istotna statystycznie. Porównując obie podgrupy poddane reterapii nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami A i B (32% vs 30%,  $p > 0,05$ ). W podgrupach poddanych reterapii, stwierdzono większy odsetek odpowiedzi wśród chorych nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie w grupie A niż w grupie B (39% vs. 16%,  $p > 0,05$ ), jednak zarówno w teście chi2 jak i dokładnym teście Fischera nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie. W podgrupach chorych, u których wcześniej obserwowano częściową odpowiedź na leczenie lub nawrót po leczeniu, częstszą odpowiedź na leczenie stwierdzono w grupie B (25% vs. 43%,  $p > 0,05$ ), jednak również różnica nie była statystycznie istotna (Tab. II).

**Bezpieczeństwo leczenia.** Obserwowano podobny odsetek działań niepożądanych w badanych grupach A i B (10,2% vs. 10,5%). Nie stwierdzono ponadto istotnych różnic w spadku poziomu hemoglobiny  $< 10$  mg/d pomiędzy grupami badanymi (5,0% vs. 5,3%). Ponadto nie obserwowano istotnych różnic w częstości innych działań niepożądanych związanych z badanymi lekami. Nie odnotowano także przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w badanych grupach chorych.

## DYSKUSJA

W prezentowanej pracy nie stwierdzono statystycznie istotnie częstszej trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w grupie chorych leczonych z zastosowaniem wstępnej 4-tygodniowej dawki rybawiryny poprzedzającej 48-tygodniowe leczenie pegylovanym interferonem i rybawiryną w stosunku do chorych poddanych standardowemu leczeniu.

Istotnych różnic nie stwierdzono także w podgrupach chorych poddanych leczeniu po raz pierwszy oraz poddanych reterapii. Zwraça jednak uwagę wyższy odsetek chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej w poprzednim leczeniu (*non-responders*) osiągających SVR w grupie poddanej leczeniu z zastosowaniem wstępnej dawki rybawiryny (39% vs 16%). Po zastosowaniu metod statystycznych, różnice nie okazały się istotne, prawdopodobnie z powodu zbyt małej liczby chorych w grupie B.

Uzasadnieniem podjęcia tematu wstępnej dawki rybawiryny, były prace *Ogawy* i wsp. i *Furusyo* i wsp. (14,15). Obie grupy badaczy wykazały bowiem korzystny immunomodulacyjny efekt zastosowania tej metody w leczeniu zakażenia HCV.

*Ogawa* i wsp. opisali w grupie 17 chorych znamienne wzrost proporcji limfocytów Th1/Th2 po zastosowaniu wstępnej dawki rybawiryny u chorych z szybką odpowiedzią wirusologiczną (RVR): przed leczeniem  $13.9 \pm 5.1$ , a po leczeniu  $16.7 \pm 6.2$ ;  $P < 0.05$ ; podobnego efektu nie stwierdzono w grupie chorych nieosiągających RVR (14).

Stężenie takich cytokin jak interleukin-10 i rozpuszczalna cząstka CD30 znamienne spadała po zastosowaniu dawki wstępnej rybawiryny, szczególnie w grupie chorych osiągających RVR. Średni odsetek mutacji w regionie determinującym wrażliwość na interferon (*interferon sensitivity-determining region* -ISDR) wzrastał w grupie osiągającej RVR, natomiast nie uległ zmianie w grupie bez RVR, w której ponadto nie obserwowano trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Autorzy omawianej pracy doszli do wniosku, że zastosowanie rybawiryny może zwiększyć skuteczność terapii interferonem u chorych na PZW C poprzez stymulację odpowiedzi immunologicznej gospodarza oraz promowanie mutacji genowych HCV, wpływających niekorzystnie na proces replikacji.

Najszerszym opublikowanym dotychczas doniesieniem na temat zastosowania wstępnej dawki rybawiryny jest praca *Furusyo* i wsp (15). Autorzy zastosowali opisywaną metodę u 40 chorych zakażonych genotypem 1b HCV i porównali jej skuteczność z grupą 41 chorych leczonych standardowo. Jednocześnie ocenili odpowiedź subpopulacji limfocytów Th1 i Th2 na zastosowanie wstępnej dawki rybawiryny. Autorzy

nie wykazali przewagi SVR w grupie leczonej metodą *priming* w stosunku do leczonej standardowo (22,9% vs. 19,4%), jednak wykazali, że średni stosunek Th1/Th2 znamienne wzrastał od dnia rozpoczęcia leczenia dawką wstępną, czego nie obserwowano w grupie leczonej standardowo. W grupie leczonej dawką wstępną u 13 chorych, u których stwierdzono klirens HCV RNA w 4 tygodniu leczenia, obserwowano znamienne wzrost proporcji Th1/Th2 z 14 do 22,1 w pierwszym dniu leczenia, a następnie spadek z wartości 22,1 do 15,0 w 4 tygodniu leczenia. W grupie chorych nieosiągających wczesnego klirensu HCV RNA, nie obserwowano podobnych zmian relacji Th1/Th2 (15).

Opisane wyniki potwierdzają immunomodulacyjne działanie monoterapii rybawiryną w tej grupie chorych, jednak wydaje się ono zbyt słabe, aby ujawnił się efekt w postaci statystycznie częstszego SVR.

*Brillanti* i wsp. (Hepatology 2009, supl) opisali zwiększenie skuteczności leczenia z zastosowaniem dawki wstępnej (*priming*) u chorych nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie standardowe pegylovanym interferonem i rybawiryną (16). W grupie 10 chorych *non-responders*, leczonych metodą *priming*, SVR 24 uzyskano u 5 osób (50%), co wydaje się znaczną poprawą skuteczności w porównaniu z oczekiwaną skutecznością reterapii standardowej (od 5% do 17%) (16).

*Tox* i wsp. uzyskali SVR u 100% chorych leczonych omawianą metodą, jednak należy zauważyć, że byli to chorzy z genotypem 2/3 i było ich tylko trzech. Być może zastosowanie *primingu* w grupie chorych z genotypem 2 i 3 przyniosłoby istotną poprawę SVR (9). Natomiast u 17 chorych zakażonych genotypem 1 HCV, uzyskano 41% SVR, co jest odsetkiem typowym dla leczenia standardowego (9).

*Merli* i wsp. opisali grupę 13 chorych, u których przeszczepiono wątrobę z powodu marskości wątroby typu C i zostali poddani leczeniu metodą *priming* z 8 tygodniowym wstępnym leczeniem rybawiryną. SVR uzyskano u 6 z 13 chorych (46%), z czego czterech było zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV (11). Uzyskane wyniki były prawdopodobnie nieco lepsze niż u chorych po przeszczepieniu wątroby, poddanych terapii standardowej. Jednak ze względu na małą grupę badaną autorzy nie dokonali żadnych porównań statystycznych.

Nieco innym opracowaniem dotyczącym leczenia metodą *priming*, jakie się dotychczas ukazało, jest badanie *Palmera* i wsp. opisujące zastosowanie dawki wstępnej taribawiryny (proleku rybawiryny) w leczeniu 23 chorych zakażonych HCV w porównaniu z grupą 18 chorych leczonych standardowo (17). W opisanym

badaniu autorzy stwierdzili nieco częstszą (32% vs. 22%) redukcję wirerii HCV w 24 tygodniu leczenia (nie opisano wyników SVR), jednak uzyskane wartości nie osiągnęły różnicy istotnej statystycznie (17).

## PODSUMOWANIE

W przedstawionej pracy poddano leczeniu stosunkowo dużą grupę chorych – 103 pacjentów z PZW C, w tym 73 poddanych leczeniu z wstępną dawką rybawiryny. W publikowanych dotychczas pracach nie było tak znacznej grupy chorych poddanych takiemu leczeniu: *Furusyo* i wsp. – 40, *Palmer* i wsp. – 23 chorych w grupie *priming*, *Merli* i wsp. – 13, *Tox* i wsp. – 20. Autorzy powyższych prac obserwowali poprawę częstości SVR u chorych z zastosowaniem wstępnych dawek rybawiryny, jednak ze względu na małe grupy chorych nie dokonywano porównań statystycznych lub wypadały one nieistotnie. Autorzy sugerowali zatem rozszerzenie grup badanych. Prezentowana praca nie tylko obejmuje największą badaną grupę chorych leczonych metodą *priming*, ale także porównuje leczenie z dawką wstępną rybawiryny z leczeniem standardowym, a ponadto także porównuje efekty obu metod leczenia w grupach chorych leczonych po raz pierwszy oraz tych, u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem. Pomimo większego odsetka chorych osiągających SVR, u których zastosowano *priming*, zarówno w całej grupie A vs. B (44% vs. 40%), jak i w grupie wcześniej nieleczonych (57% vs. 47%), a także nieodpowiadających na poprzednie leczenie (39% vs 16%), nie wykazano istotnej statystycznie przewagi metody *priming* nad postępowaniem standardowym. Dlatego rekomendowanie tej metody leczenia wydaje się wątpliwe, choć przy braku innych opcji terapeutycznych (*direct antiviral agent*- DAA) można ją zastosować u chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie pegylovanym interferonem i rybawiryną.

Otrzymano: 25.04.2014 r.

Zaakceptowano do publikacji: 9.07.2014 r.

### Adres do korespondencji:

Anna Piekarska M.D., Ph.D.  
Department of Infectious Diseases and Hepatology,  
Medical University of Lodz  
Ul. Kniaziewiczza 1/5  
91-347 Lodz, Poland  
Tel: 48 602 358 512  
Fax: 48 42 652 81 00  
e-mail: [annapiekar@op.pl](mailto:annapiekar@op.pl)