

*Dorota Dybowska, Waldemar Halota*

## ZASTOSOWANIE INTERFERONU NATURALNEGO (ALFAFERONE) W PRAKTYCE KLINICZNEJ - DOŚWIADCZENIA WŁASNE

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

*W pracy przedstawiono wyniki badania dotyczącego możliwości zastosowania interferonu naturalnego Alfaferone w leczeniu zapaleń wątroby typu B i/lub C. Wskazano sytuacje kliniczne, w których korzystne jest użycie tego leku. Zwrócono uwagę na dobrą tolerancję terapii.*

*Słowa kluczowe: alfaferon, leczenie, objawy niepożądane*  
*Key words: alfaferone, treatment, adverse events*

### WSTĘP

Obecnie w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B i/lub C dominują interferony rekombinowane klasyczny i pegylowany. Jednak w wybranych stanach klinicznych stosowane są nadal interferony naturalne takie jak interferon leukocytny Alfaferone firmy ALFA WASSERMANN (1). Z badań klinicznych wynika, że lek ten w monoterapii wywiera podobny efekt leczniczy do rekombinowanych preparatów interferonu (2). Wielu badaczy wskazuje także, że objawy niepożądane w przebiegu leczenia alfaferonem są rzadkie i mniej nasilone w porównaniu z innymi preparatami leku (3,4).

W niniejszej pracy chcieliśmy sprawdzić, czy nasze obserwacje potwierdzają wnioski innych badaczy. Celem pracy była ocena skuteczności i objawów niepożądanych terapii alfaferonem zapaleń wątroby etiologii HBV i HCV.

### MATERIAŁ I METODY

Badania objęły 25 pacjentów zakażonych HBV i/lub HCV leczonych alfaferonem w latach 2002-2005 w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK. W grupie tej było 6 kobiet i 8 mężczyzn w wieku od 19 do 68 lat (śr.38 lat) oraz 11 dzieci w wieku od 9 do 17 lat (śr. 12,5 roku).

Alfaferon stosowano w dawce 3 MU 3 razy w tygodniu. Leczenie prowadzono u 2 chorych z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (wzw C) przez 24 tygodnie. U 11

z przewlekłym zapaleniem wątroby (pzw) typu C stosowano terapię skojarzoną z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała. Leczenie to trwało w zależności od efektów terapeutycznych od 12 do 48 tygodni. Pacjentów z pzw typu B leczonych alfaferonem było 10. Dawki użyte w tej grupie chorych wynosiły 6 MU 3x w tygodniu przez 24 tygodnie. Leczeniu interferonem naturalnym 3MU 3 razy w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną poddano również dwóch chorych z koinfekcją HBV i HCV. Leczenie trwało 48 tygodni.

## WYNIKI

O wyborze interferonu naturalnego w 6 przypadkach zdecydowała nieskuteczność wcześniej prowadzonej terapii. Do tej grupy należało 4 pacjentów z pzw C i dwóch z pzw B. Wcześniej stosowano u zakażonych HCV interferon rekombinowany, a u zakażonych HBV również lamiwudynę. W trzech przypadkach w trakcie leczenia zamieniono interferon rekombinowany na alfaferon z powodu złej tolerancji dotychczas stosowanego leku, co ostatecznie pozwoliło na dokończenie terapii. Do tej grupy należał jeden pacjent z pzw C i dwóch zakażonych HBV i HCV. W 16 przypadkach leczenie przyczynowe zastosowano po raz pierwszy.

**Objawy niepożądane.** Alfaferon był dobrze tolerowany. Wśród objawów niepożądanych najczęściej obserwowano objawy grypopodobne (9 chorych) i zaburzenia psychiczne (w 8 przypadkach) pod postacią nadpobudliwości, depresji, agresji i bezsenności. U 4 pacjentów zastosowano leki psychiatryczne, u dwóch zaburzenia te były przyczyną przerwania terapii. Pozostałe objawy uboczne to: ból głowy (3 leczonych), chudnięcie (1), utrata apetytu (1) i osłabienie (1).

Tabela I. Zaburzenia hematologiczne u pacjentów z małopłytkowością i leukopenią przed terapią Alfaferonem.

Table I. Hematological disorders in patients with leukopenia and thrombocytopenia at the beginning of the Alfaferone therapy.

<b>Leukocyty</b>		<b>Płytki krwi</b>	
<b>przed leczeniem</b>	<b>koniec leczenia</b>	<b>przed leczeniem</b>	<b>koniec leczenia</b>
3.8	2.3	125	112
3.6	3.9	132	120
2.2	3.2	44	46
3.5	3.4	117	158
3.4	2.4	55	58
3.3	1.7	48	48
3.1	2.0	102	91
3.8	2.4		
3.1	2.9		
1.9	3.0		

\* zamiana interferonu rekombinowanego na Alfaferone

Istniejąca przed leczeniem leukopenia, ani trombocytopenia nie uległy w trakcie stosowania alfaferonu istotnemu nasileniu i nie stanowiły wskazania do przerwania terapii. Liczba płytek poniżej 50 tysięcy w mililitrze (ml) nie stanowiła przeciwwskazania do zastosowania interferonu naturalnego.

Tylko u czterech na 15 osób, u których przed leczeniem nie stwierdzano leukopenii, liczba białych ciałek krwi obniżyła się do wartości 3,6 tysięcy w mililitrze. W przypadku trombocytów w grupie 18 chorych bez wstępnej małopłytkowości pojawiła się ona tylko w jednym przypadku i wynosiła 123 tysiące w ml.

**Skuteczność.** Wśród pacjentów z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby typu C u jednego doszło do wyeliminowania HCV, drugi pacjent z powodu objawów ubocznych nie ukończył leczenia. W grupie pacjentów z pzw C 5 z 11 osiągnęło SVR, w tym dwóch, którzy poprzednio bez powodzenia byli leczeni interferonem rekombinowanym oraz pacjent, u którego z powodu działań niepożądanych zdecydowano się na zmianę interferonu w trakcie leczenia.

Nie tak dobre efekty osiągnięto u chorych leczonych z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu B jak i pzw B i C. U jednego pacjenta z pzw B uzyskano serokonwersję HBeAg/antyHBe oraz niewykrywalność HBV DNA w surowicy krwi, u dwóch kolejnych z niewykrywalnym antygenem HBe trwałą odpowiedź wirusologiczną. W grupie pozostałych chorych stosowano, również bez powodzenia inny rodzaj leczenia (interferon rekombinowany i lamiwudynę). Niestety u żadnego z dwóch chorych zakażonych HBV i HCV nie udało się uzyskać efektu terapeutycznego.

## DYSKUSJA

Alfaferon otrzymywany jest klasyczną metodą Cantella, z ludzkich leukocytów. Składa się z co najmniej 15 naturalnych białek. Całkowicie naturalny charakter leku nie powoduje produkcji przeciwciał przeciw interferonowi, które często są indukowane przez inne preparaty tej cytokiny (5,6,7) Wpływa to na uzyskiwanie korzystnych efektów terapeutycznych u pacjentów nieodpowiadających na terapię interferonem rekombinowanym (skuteczność waha się w granicach 15-30%) oraz chorych z nawrotem replikacji HCV (30-70%) (2,8,9,10). U pacjentów do tej pory nieleczonych SVR osiągnięto w badaniach *Barbaro* i wsp. do 42%, a w grupie leczonej przez *Chemello* w 42% (11,12). Wśród pacjentów z pzw C poddanych terapii skojarzonej alfaferonem i rybawiryną w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Bydgoszczy 2 z 6 dotychczas nieleczonych osiągnęło przetrwałą odpowiedź wirusologiczną, a wśród chorych wcześniej nieskutecznie leczonych interferonem klasycznym 2 z 4. U jednego pacjenta, u którego w czasie terapii z powodu działań niepożądanych zamieniono interferon rekombinowany na leukocytarny, również osiągnięto zamierzony efekt leczniczy.

Podobnie zbieżne z danymi z literatury są nasze wnioski dotyczące działań niepożądanych. W wielośrodkowym badaniu prowadzonym we Włoszech, w którym porównywano m.in. profil bezpieczeństwa różnych rodzajów interferonów stwierdzono, że liczba powikłań terapii skojarzonej z rybawiryną była zdecydowanie mniejsza w grupie leczonej interferonem naturalnym niż klasycznym (259 vs 441 pacjentów) oraz zdecydowanie rzadziej dochodziło wśród tych pacjentów do przerwania terapii z powodu objawów ubocznych (4% vs 11%) (11).

Najczęściej pojawiającym się zespołem symptomów, podobnie jak u bydgoskich chorych, były objawy grypopodobne. Zaburzenia psychiczne obserwowano z różną częstością od 4% do 26% (11,12,13,14). *Malaguarnera* i wsp. w swoim badaniu, w którym porównują różne rodzaje interferonów, wskazują na statystycznie istotnie niższy wpływ leukocyтарnego interferonu alfa na pojawienie się depresji (15). W naszym badaniu zaburzenia psychiczne wystąpiły u 8 z 25 osób leczonych, przy czym tylko w dwóch przypadkach zaistniała konieczność przerwania terapii. Wielu autorów podkreśla znikomy wpływ alfaferonu na poziom leukocytów i płytek krwi (14,16,17,18) i zaleca ten rodzaj interferonu do leczenia pacjentów zakażonych HCV z zaburzeniami hematologicznymi. Wyniki naszego badania są również pod tym względem zbieżne.

### WNIOSKI

Ze względu na małą grupę leczonych pacjentów trudno jest wyciągać jednoznaczne wnioski, jednak wydaje się, że alfaferon można stosować w zapaleniach wątroby etiologii HBV i/lub HCV u chorych z małopłytkowością i leukopenią, jako reterapię oraz jako kontynuację leczenia interferonem rekombinowanym w przypadku wystąpienia powikłań hematologicznych.

To stwierdzenie oznacza „przypuszczalnie”, że terapia ta była skuteczna głównie w przebiegu ostrego i przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

*D Dybowska, W Halota*

### TREATMENT WITH NATURAL INTERFERON (ALFAFERONE) IN CLINICAL PRACTICE – OUR EXPERIENCE

#### SUMMARY

The aim of the study was to estimate effectiveness and adverse events of alfaferone therapy in hepatitis B and/or C.

Materials and methods: 25 patients treated with alfaferone in Department of Infectious Diseases and Hepatology in Bydgoszcz were included into the study. That group contained 6 women, 8 men (age 19-68) and 11 children age 9-17. The natural interferon was applied to 2 patients with acute hepatitis C, to 11 patients with chronic hepatitis C combined with ribavirin, to 10 with chronic hepatitis B and to 2 patients coinfecting with HBV and HCV with ribavirin.

Results: In 6 cases alfaferone was given as retherapy, to following 3 patients because of bad toleration of recombinant interferon  $\alpha$  (INF $\alpha$ ) the drug was switched to natural interferon. 16 patients were naive. Main adverse events were: flu like syndrome (9), psychiatric disorders (8), which in 2 cases were the cause of discontinuing therapy. Leucopenia (6) and thrombocytopenia (5) observed before treatment didn't get worse. Thrombocytopenia below of 50 000/ml wasn't contraindication for use of alfaferone. HCV viremia was undetected in one case with acute hepatitis C. SVR was reached in 5 patients with chronic hepatitis C. Two of these 5 patients had been unsuccessfully treated with INF $\alpha$  before. Seroconversion HBeAg/anti-HBe was observed in 1 patient and undetectable HBV in 3 cases. The therapeutic effect wasn't achieved in 2 patients coinfecting with HBV and HCV.

Conclusion: Alfaferone can be used in hepatitis B and/or C treatment in cases with leuco- and thrombocytopenia, as retherapy and as continuation of treatment with INF $\alpha$  when hematological complication appears. Therapeutic effectiveness was observed in hepatitis C.

## PIŚMIENNICTWO

1. Halota W, Pawłowska M, Andrejczyn M. Interferony alfa w leczeniu przewlekłych zakażeń HCV. *Przeegl Epidemiol* 2004;58:405-411.
2. Cagnoni C, Pancotti D, Carrara G, i in. Management of patients with HCV infection poorly tolerant to recombinant interferon alpha. *Hepatogastroenterology* 2000;47:199-203.
3. Dughera L, Battaglia E, Serra AM, i in. Human leukocyte interferon- $\alpha$  treatment for chronic HCV-related hepatitis in hemofilic patients previously intolerant to other interferons- $\alpha$ . *Dig Dis Sci* 2002;47(2):427-431.
4. Malaguarnera M, Laurino A, Di Fazio I, i in. Neopsychiatric effects and type of INF-alpha in chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 2001;21:273-278.
5. Osterborg A. Patients treated with natural (leukocyte-derived) interferon(INF)-alpha do not develop IFN antibodies (letter). *Eur J Haematol* 1991;47:234.
6. Liao MJ. Absence of neutralizing antibodies to Interferon in condyloma acuminata and cancer patients treated with natural human leukocyte Interferon. *J Infect Dis* 1992;165:757.
7. Von Wussow P. Leukocyte-derived interferon-alpha in patients with antibodies to recombinant INF- $\alpha$ 2b. *Lancet* 1988;1:882.
8. Smoliński P, Serafińska S, Gładysz A. Efektywność leczenia skojarzonego interferonem z rybawiryną chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Zakażenia* 2004;3:54-60.
9. Alberti A. Therapy of hepatitis C: re-treatment with alpha interferon *Hepatology* 1997;26 (suppl 1):1375-1425.
10. Brillanti S, Miglioli M, Barbara L. Combination antiviral therapy with ribavirin and interferon alfa in interferon alfa relapsers and non-responders: Italian experience *J of Hepatology* 1995;23 (Suppl 2):13-16.
11. Barbaro G. Good safety profile and efficacy of leukocyte interferon-alpha in combination with oral ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C: multicentre, randomized, controlled study. *BioDrugs* 2003;17:433-439.
12. Chemello L. Comparison of thrice weekly vs daily regimen of human leukocyte alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepatol* 1999;6:321-327.
13. Tripi S, Soresi M, Di Gaetano G, i in. Leucocyte interferon-alpha for patients with chronic hepatitis C intolerant to other alpha interferons. *Bio Drugs* 2003;17(3):201-205.
14. Cacopardo B, Benanti F, Brancati, i in. Leucocyte interferon-alpha retreatment for chronic hepatitis C patients previously intolerant to other interferons. *J Viral Hepatitis* 1998;5:333-339.
15. Malaguarnera M, Di Fazio I, Restuccia S, i in. Interferon alpha-induced depression in chronic hepatitis C patients: comparison between different types of interferon alpha *Neuropsychobiology* 1998;37:93-97.
16. Colombutto P, Oliveri F, Leandro G, i in. 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.
17. Toccaceli F, Rosati S, Scuderi M, i in. Leukocyte and platelet lowering by some Interferon types during viral hepatitis treatment *Hepatogastroenterology* 1998;45:1748-1752.
18. Juszczak J. Alternatywa leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby C: naturalny interferon alfa. *Zakażenia* 2004;5:74-78.

Otrzymano: 13.11.2006 r.

**Adres autorów:**

Dr med. Dorota Dybowska  
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK  
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz  
tel/fax 0-52 325-56-05  
e-mail: d.dybowska@wsoz.pl