

*Agnieszka Adamek, Jacek Adamek, Jacek Juszczyk, Iwona Bereszyńska**

ODLEGŁE WYNIKI LECZENIA INTERFERONEM ALFA 2B
I RYBAWIRYNĄ CHORYCH Z PRZEWLEKŁYM WIRUSOWYM
ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU C W WARUNKACH LECZENIA
STANDARDOWEGO

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Kliniki: Jacek Juszczyk

* Kierownik Poradni Chorób Wątroby ZOZ Poznań Stare Miasto

Przedstawiono odległe wyniki 48 – tygodniowego leczenia interferonem alfa-2b i rybawiryną 210 chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) stwierdzono u 37%, późną odpowiedź wirusologiczną uzyskano u wszystkich chorych z SVR, którzy zgłosili się do badania.

Słowa kluczowe: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, leczenie interferonem alfa i rybawiryną, trwała odpowiedź wirusologiczna, długotrwała odpowiedź wirusologiczna

Key words: chronic viral hepatitis C, interferon alfa-2b and ribavirin treatment, sustained viral response, long-term viral response

WSTĘP

Celem leczenia przeciwwirusowego jest zahamowanie replikacji wirusa HCV oraz postępu włóknienia w wątrobie. Wyniki tego leczenia wciąż nie są optymalne. Wpływają na to liczne czynniki: wiek chorych, płeć, czas trwania zakażenia, stopień włóknienia w wątrobie, choroby współistniejące (1,2). Uzyskanie odpowiedzi na terapię przeciwwirusową zmniejsza ryzyko postępu choroby oraz rozwoju pierwotnego raka wątroby (HCC) (3,4,5). Istotny wpływ na powyższe ma długotrwała (LTR, *long term response*) odpowiedź wirusologiczna po uzyskaniu SVR (6).

CEL PRACY

Celem pracy była ocena długotrwałej odpowiedzi wirusologicznej (LTR) chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C leczonych interferonem alfa-2b i rybawiryną w warunkach standardowej terapii bez randomizacji.

MATERIAŁ

Leczeniem przeciwwirusowym objęto grupę 210 osób w wieku od 18 do 71 lat (średnia wieku $43 \pm 12,3$ roku), w tym 76 kobiet (36,2%) i 134 mężczyzn (63,8%). U wszystkich osób rozpoznano przewlekłe zapalenie wątroby typu C na podstawie biopsji wątroby, badań biochemicznych, serologicznych i wirusologicznych. W badanej grupie nie było chorych z marskością wątroby. Wykluczono zakażenie wirusami HBV i HIV. Wszyscy chorzy zostali poddani terapii z użyciem interferonu alfa-2b w dawce 3MU 3 razy w tygodniu i rybawiryny w dawce zależnej od masy ciała (1,0 lub 1,2 g/dobę) (REBETRON, *Schering Plough*). Leczenie to prowadzone było w latach 2000 – 2003.

METODY

W całej grupie badanej, zgodnie z obowiązującymi ustaleniami, HCV-RNA metodą jakościową (AMPLICOR HCV MONITOR TEST, VERSION 2.0, ROCHE; próg czułości 50 IU/ml) oznaczano przed, po 24 tygodniach terapii, bezpośrednio po i 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. U osób, które po upływie 24 tygodni nie uzyskały wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (EVR, *early viral response*), wyrażającej się niewykrywalnością HCV-RNA w surowicy, leczenie przeciwwirusowe przerywano. Osoby z nieoznaczalnym HCV-RNA w surowicy po 24 tygodniach terapię kontynuowały do 48 tygodni. Z analizy wykluczono pacjentów, u których po zakończeniu terapii stwierdzono dodatni wynik HCV-RNA (ETR, *end of treatment response*) oraz tych, u których nie stwierdzono trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, *sustained viral response*). U osób, które uzyskały SVR na podjęte leczenie, wykonywano oznaczenia HCV-RNA przy kolejnych wizytach w Poradni Chorób Wątroby celem określenia długotrwałej odpowiedzi wirusologicznej (LTR). Średni czas obserwacji wyniósł 21,9 miesiąca (6 – 63 miesiące). U części chorych oznaczenia te były wielokrotne. W badanej grupie chorych nie oznaczano genotypu HCV.

WYNIKI

Ze względu na brak wczesnej odpowiedzi wirusologicznej 92 (92/210, 43,8%) pacjentów przerwało terapię zgodnie z obowiązującymi wówczas ustaleniami. Wyniki uzyskanej odpowiedzi wirusologicznej w poszczególnych terminach badania zamieszczono w tabeli 1. Zanik HCV-RNA po 24 tygodniach terapii (EVR) stwierdzono u 118 badanych (56,2%), w tym u 71 mężczyzn (71/134, 53%) i 47 kobiet (47/76, 62%). Osoby te kontynuowały leczenie do 48 tygodni. U żadnej z nich leczenia nie przerywano ze względu na objawy uboczne lub z innych powodów. Po zakończeniu leczenia ujemny wynik HCV-RNA (ETR) uzyskano u 85 osób (85/210, 40,5%), w tym 49 mężczyzn (49/134, 37%) oraz u 36 kobiet (36/76, 47%). SVR uzyskało 78 osób (78/210, 37%), z czego 45 mężczyzn (45/134, 34%) i 33 kobiety (33/76, 43%); 9 pacjentów nie zgłosiło się do dalszych, odległych badań. Z grupy, która uzyskała SVR, do kolejnych oznaczeń HCV-RNA w surowicy (LTR) zgłosiło się 69 osób, w tym 31 kobiet (31/76, 40,8%) i 38 mężczyzn (38/134 28,4%). We wszystkich wykonanych oznaczeniach HCV-RNA (od 1 do 7-mio krotnie) nie stwierdzono jego obecności. We wszystkich etapach badania stwierdzano stałą, korzystniejszą odpowiedź

Tabela I. Odpowiedź wirusologiczna po 24 (EVR), 48 (EVR) tygodniach terapii, po 24 tygodniach od jej zakończenia (SVR) oraz długotrwała odpowiedź wirusologiczna (LTR) po latach od zakończenia leczenia

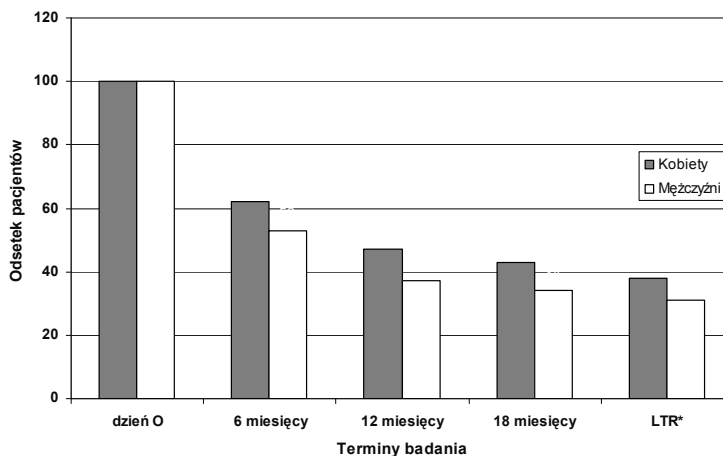
Table I. The viral response after 24 (EVR), 48 (ETR) weeks of therapy, 24 weeks after the end of therapy (SVR) and long-term response (LTR) after years from the end treatment

Termin badania HCV-RNA	Liczba osób (%)	Mężczyźni (%)	Kobiety (%)
Przed leczeniem	210 (100%)	134 (100%)	76 (100%)
EVR (<i>early viral response</i> , wczesna odpowiedź wirusologiczna)	118 (56%)	71 (53%)	47 (62%)
ETR (<i>end of treatment response</i> , odpowiedź na zakończenie leczenia)	85 (40,5%)	49 (37%)	36 (47%)
SVR (<i>sustained viral response</i> , trwała odpowiedź wirusologiczna)	78 (37%)	45 (34%)	33 (43%)
LTR [□] (<i>long-term response</i> , długotrwała odpowiedź wirusologiczna)	69 (33%)	38 (28%)	31 (41%)

*Do badania zgłosiło się 69 osób, spośród 78, które uzyskały SVR.

w grupie badanych kobiet. Różnica pomiędzy grupami wynosiła około 10% na korzyść kobiet. Powyższe obserwacje zilustrowano ryciną 1. U wszystkich osób z uzyskaną SVR i LTR obserwowano trwałą odpowiedź biochemiczną wyrażającą się utrzymaniem się aktywności aminotransferaz (ALT, AST) w granicach normy.

Zanik HCV RNA w poszczególnych terminach badania



* - LTR- do badania zgłosiło się 69 osób z uzyskaną SVR

Rycina 1. Zanik HCV-RNA w poszczególnych terminach badania w grupach mężczyzn i kobiet
Figure. 1. Disappearance of HCV-RNA in each term in groups of women and men

DYSKUSJA

Celem leczenia przeciwwirusowego jest eradykacja HCV, zahamowanie postępu włóknienia oraz zapobieganie rozwojowi pierwotnego raka wątrobowo-komórkowego. Aktualnym standardem leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu C jest pegylowany interferon z rybawiryną. W pracy przedstawiono odległe wyniki leczenia interferonem alfa-2b i rybawiryną przeprowadzonego w latach 2000–2003 u chorych bez marskości wątroby. Leczenie przeprowadzono w warunkach zwykłego postępowania terapeutycznego. Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) uzyskano u 37% leczonych. Wyniki takiego samego leczenia prezentowane przez innych autorów mieszczą się w przedziale od 24,7% do 43% (5,7,8,9). Wyższy odsetek odpowiedzi obserwowano w grupie kobiet, co potwierdzają nasze poprzednie doniesienia (1,2). Uzyskanie SVR jest czynnikiem prognostycznym dla osiągnięcia długoterminowej negatywizacji HCV-RNA.

Odległe obserwacje trwałości uzyskanej odpowiedzi wirusologicznej są bardzo rzadkie w porównaniu ze znaczną liczbą prac o wynikach krótkoterminowych. *Formann* i wsp. wykazali, iż u żadnej z osób, które uzyskały SVR, w średnim czasie 29 miesięcy nie doszło do reaktywacji zakażenia (10). Również dłuższe obserwacje, 5–9 letnie, wykazały utrzymywanie się odpowiedzi wirusologicznej u osób, które uzyskały SVR (4). W okresie przeprowadzonej obserwacji u żadnej z badanych przez nas osób z SVR nie doszło do reaktywacji zakażenia. Podobne obserwacje dotyczą terapii peginterferonem i rybawiryną (4), której skuteczność jest jednak wyższa, także według danych krajowych (1,2). Jednakże część autorów podaje, iż dochodzi do późnego, ponownego, niekiedy przejściowego, ujawnienia się HCV-RNA w surowicy u od 2,2% (12 miesięcy po zakończeniu leczenia) (3) do 11,3% osób w okresie 7-letniej obserwacji (11). Uzyskanie LTR wpływa na poprawę histopatologiczną (3,4,6). Celem obecnej pracy nie była ocena zmian w biopunktatach wątroby w trakcie prowadzonej obserwacji. Będzie to tematem innego doniesienia. Zgodnie z ówczesnie obowiązującymi zasadami, do leczenia klasyfikowano chorych z włóknieniem, co najmniej S2 w systemie pięciopunktowym (S0 – S4). Dane z piśmiennictwa wskazują, iż u osób odpowiadających długotrwałe na leczenie znacząco obniża się ryzyko rozwoju pierwotnego raka wątrobowo-komórkowego (HCC) (5). W badanej grupie u żadnej z osób dotychczas nie wykryto HCC.

PODSUMOWANIE

1. Po 24 tygodniach terapii zanik HCV-RNA w surowicy dotyczył ponad połowy osób poddanych leczeniu.
2. Trwałą odpowiedź wirusologiczną (brak HCV-RNA po 24 tygodniach od zakończenia terapii) stwierdzono u 37% leczonych.
3. Na wszystkich etapach badanej odpowiedzi wirusologicznej (po 12, 48 i 72 tygodniach) stwierdzono korzystniejszy efekt terapeutyczny w grupie leczonych kobiet niż mężczyzn.
4. Trwałą późną odpowiedź wirusologiczną stwierdzono u wszystkich chorych z ujemnym wynikiem na obecność HCV-RNA w 72 tygodniu po zakończeniu leczenia.

A Adamek, J Adamek, J Juszczyk, I Bereszyńska

LONG-TERM VIRAL RESPONSE TO INTERFERON ALPHA 2B PLUS RIBAVIRIN IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS DURING STANDARD THERAPY

SUMMARY

The aim of study was to evaluate the long-term effect of combination treatment with interferon alpha 2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C during standard therapy.

Material: 210 chronic HCV infected patients (M 134, F 76, mean age $43 \pm 12,3$) were treated with interferon alpha 2b TIW and ribavirin (1,0 – 1,2g/d) for 48 weeks. None of the patients was infected with HBV or HIV.

Methods: HCV infection was confirmed with presence of HCV-RNA in blood serum. HCV-RNA was evaluated before, after 24 and 48 weeks of therapy. SVR was checked 24 weeks after discontinuation of therapy. LTR durability of HCV-RNA negativity was observed with a follow-up > 12 months after cessation of treatment

Results: EVR, ETR and SVR were observed respectively in 56,2%, 40,5% and 37% of patients. Median follow-up was 21,9 months (range 6 – 63 months after SVR). Recurrence of HCV infection was not observed in any case of SVR patients, who completed follow-up.

Conclusions: EVR and SVR was observed in 56,2% and 37%. EVR, ETR and SVR were higher in treated woman than in men. LTR was achieved in all patients with SVR who were checked in prolonged time.

PIŚMIENNICTWO

1. Juszczyk J, Baka-Ćwierz B, Beniowski M, i in. Pegyłowany interferon α -2a z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Raport końcowy z badań. Przegl Epidemiol 2005; 59: 651-60.
2. Juszczyk J, Białkowska J, Bolewska B, i in. Pegyłowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Pol Merk Lek 2004; 16: 353-7.
3. Fontaine H, Chaix M, Lagneau J, i in. Recovery from chronic hepatitis C in long-term responders to ribavirin plus interferon. Lancet 2000; 356: 41.
4. Torres-Ibarra R, Cano-Dominquez C. Sustained virological response after more than three years of the end of treatment with conventional alpha-2b or pegylated alpha-2a interferon. J Hepatol 2007; 46 (suppl.1): S247.
5. Yu M, Lin S, Chuang W, i in. A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide multicentre study in Taiwan. Antivir Ther 2006; 11:985-94.
6. Boucher E, Jacquelinet S, Canva V, i in. High rate of long-term virological response after a 1-year course of interferon +/- ribavirin in chronic hepatitis C relapsers. Results of a 191 patients randomized trial. Liver Int 2003; 23:255-61.
7. Diago M, Lujan M, Valeros D, i in. Long-term response to interferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C refractory to interferon. Rev Esp Enferm Dig 2001; 93: 353-63.
8. Kim J, Han K, Lee K, i in. Efficacy and long-term follow up of combination therapy with interferon alpha and ribavirin for chronic hepatitis C in Korea. Yonsei Med J 2006; 47: 793-8.
9. Poynard T, Marcellin P, Lee S, i in. Randomized trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998; 352: 1426-32.

10. Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, i in. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 507-11.
11. Ciancio A, Smedile A, Giordanino C, i in. Long-term follow-up of previous hepatitis C virus positive nonresponders to interferon monotherapy successfully retreated with combination therapy: are they really cured? *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1811-6.

Otrzymano: 16.07.2007 r.

Adres do korespondencji:

Dr Agnieszka Adamek

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych

Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Ul. Św. Wincentego 2, 61-003 Poznań

Tel. 061 8790256

e-mail:ab.adamek@wp.pl