

Aktualne standardy leczenia chorób wątroby etiologii HCV

Current standards of treatment of chronic hepatitis C

Waldemar Halota, Małgorzata Pawłowska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz

Summary: Authors present comments for current standards of treatment of acute and chronic hepatitis C on the base of viral kinetics dynamic during therapy and types of treatment response.

They explain terms of rapid and early (complete and partial) viral response, breakthrough, relapses and their role as prognostic factors of treatment efficacy.

Słowa kluczowe: ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C • przewlekłe zapalenie wątroby typu C • leczenie

Key words: acute viral hepatitis C • chronic hepatitis C • treatment

Adres do korespondencji: Waldemar Halota, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Floriana 12, 85-838 Bydgoszcz, Polska, e-mail: kikchzak@cm.umk.pl

Wstęp

Schematy dotyczące leczenia chorób wątroby wywołanych zakażeniami HCV są systematycznie modyfikowane. Ich podstawą jest coraz lepsza znajomość kinetyki wirerii w przebiegu skutecznych terapii, większa wiedza na temat różnicowania tych chorób oraz minimalizowania działań niepożądanych. W centrum zainteresowania badaczy znajduje się też czas terapii niezbędny dla uzyskania optymalnych wyników. Skracany, przyspiesza poprawę jakości życia chorych, wydłużany zwiększa szansę na wyleczenie osób, które negatywizację wirerii HCV uzyskują po 24 tygodniach leczenia [1,2].

Zasady ogólne

Ustalono precyzyjne kryteria różnicowania ostrego i przewlekłego zapalenia wątroby typu C, co pozwala na unikanie błędów w wyborze opcji terapeutycznej. Nie ma wątpliwości, iż liczba ostrego wzv typu C jest wyolbrzymiana, czemu sprzyja brak charakterystycznego obrazu choroby. Jedynym obiektywnym kryterium rozpoznania nowego zakażenia HCV jest pojawienie się HCV RNA w surowicy krwi w okresie 2 do 14 dni po ekspozycji wraz z towarzyszącym wzrostem aktywności ALAT.

Przeciwciała anti-HCV pojawiają się po 20–150 dniach (średnio 60 dni) od ekspozycji. W praktyce rozpoznanie ostrego wzv C stawiane jest trafnie niemal wyłącznie u osób systematycznie monitorowanych; np. po ekspozycji na zakaże-

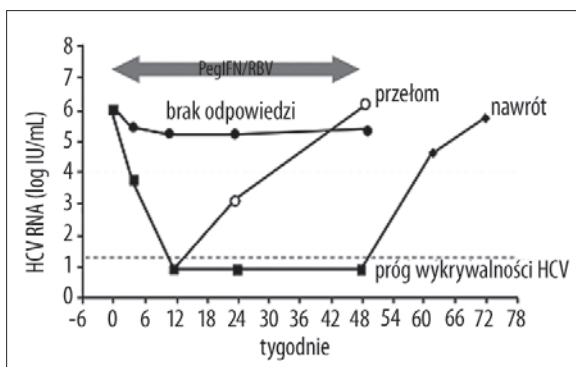
nie HCV lub przy okazji innych chorób, w tym u osób hemodializowanych.

Wykazano, że spontaniczna eliminacja wirerii częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn (odpowiednio 40% i 19%) oraz ekspozycji w wyniku narażeń zawodowych niż potransfuzyjnych, a też objawowych niż pozostałych. Interesujące, że pozostaje to bez związku z genotypem HCV i wiekiem osoby zakażonej. Utrzymywanie się HCV RNA powyżej 6 miesięcy w zasadzie przesądza o przewlekłości zakażenia.

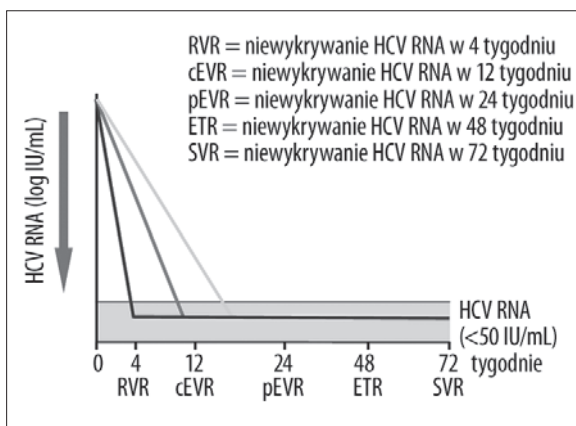
Na Rycinie 1 przedstawiono typy odpowiedzi wirusologicznej na zastosowaną terapię (1). U zakażonych genotypami 1,4,5,6 HCV w przypadku pierwotnej lekooporności, leczenie nie wpływa na poziom wirerii lub ma niewielki wpływ na jej stężenie. Wykładnikiem skutecznego leczenia jest obniżenie się wirerii do poziomów niewykrywalnych czułymi metodami diagnostycznymi. Jeśli w trakcie dalszego leczenia wiremia wzrośnie, mamy do czynienia z przełomem (wyłomem). „Nawrót zakażenia” natomiast występuje, jeśli sytuacja ta ma miejsce po zakończonym, skutecznym leczeniu czyli nie wykrywaniu HCV RNA w momencie zakończenia leczenia (*end of treatment response* – ETR).

W praktyce klinicznej nie obowiązuje oznaczanie wirerii HCV u zakażonych genotypami 2 i 3 HCV. W tych przypadkach wysoki stopień wyleczeń zwalnia z obowiązku analizowania wirerii w trakcie terapii i w efekcie wykonywanie wówczas wstępnych ilościowych oznaczeń stężenia HCV jest zbędne [3].



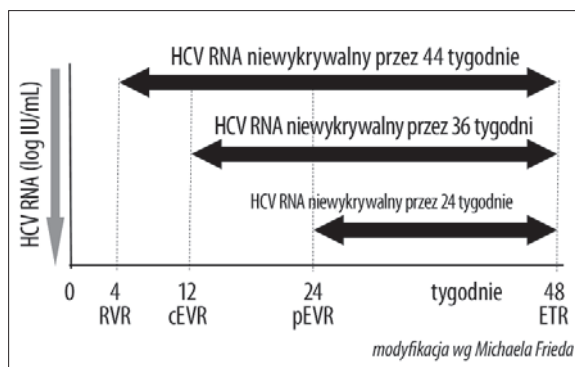


Rycina 1. Leczenie a modele zachowań wiremii HCV.



Rycina 2. Podstawowe definicje (opisy w tekście artykułu).

Na Rycinie 2 przedstawiono bardziej szczegółowo modele odpowiedzi na leczenie. Dopiero ich analiza pozwala na indywidualizację schematów terapeutycznych u zakażonych genotypem 1 HCV. Najbardziej korzystnym prognostykiem skutecznego leczenia jest szybka odpowiedź wirusologiczna (*rapid virological response*, RVR), to jest zanik wiremii w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia. Zjawisko to powiązane jest najczęściej z niskim wyjściowym stężeniem HCV. W tych przypadkach rutynowo skracamy terapię u zakażonych genotypem 1 HCV do 24 tygodni. Dobrze rokują też pacjenci uzyskujący tak zwaną pełną wczesną odpowiedź wirusologiczną (*complete early virological response*, cEVR), kiedy zanik wiremii występuje do 12 tygodnia leczenia. Standard postępowania przewiduje wówczas 48 tygodniową terapię. Wyodrębniono też grupę chorych, którzy w 12 tygodniu leczenia obniżyli wirię o co najmniej dwa logarytmy dziesiętne w stosunku do wartości sprzed leczenia, natomiast próg wykrywalności przekroczyli do 24 tygodnia. Są to chorzy z tzw. częściową wczesną odpowiedzią wirusologiczną (*partial early virological response*, pEVR). Istotę problemu przedstawia Rycina 3 [4,5]. W rutynowym postępowaniu leczy się ich podobnie długo jak poprzednią grupę, aczkolwiek coraz częściej wskazuje się, że powinni być leczeni dłużej, gdyż prawdopodobnie okres negatywizacji wiremii HCV jest u tych chorych za krótki dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained viral response* – SVR). Zdaniem badaczy powinien być on wydłużony o dalsze 24 tygodnie dla zwiększenia całkowitej dawki leków. Nie traci na aktualności pogląd, iż w ścisłym związku ze skutecznością terapii pozostaje tak zwana przystosowalność (adherencja), czyli jak najpełniejsza realizacja przez pacjenta zleconego schematu leczeni-



Rycina 3. Odpowiedź wirusologiczna a niewykrywalna wirię w przebiegu leczenia.

czego. Sprowadza się to zasady 3×80, co oznacza 80% przyjętych obu leków w 80% okresie terapii.

Wykładnikiem skutecznego leczenia jest uzyskanie SVR czyli niewykrywalnej wiremii utrzymującej się przez dalsze 24 tygodnie po jego zakończeniu.

Zasady szczegółowe

Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C

Chorobę leczymy, gdy utrzymują się objawy lub inne wykładniki zakażenia. Stosujemy preparaty interferonu, przy czym interferony naturalne lub rekombinowane podajemy przez pierwsze cztery tygodnie codziennie, a następnie 3 razy w tygodniu przez kolejne 20 tygodni. Interferony pegylowane stosujemy według zaleceń producenta przez 24 tygodnie.

Czas rozpoczęcia terapii zależy od wysokości wiremii w ósmym lub dwunastym tygodniu obserwacji. Gdy przekracza ona 800.000 IU/mL w pierwszym terminie, leczenie rozpoczynamy w 9. tygodniu, gdy jest niższa i nadal wykrywalna w 12. rozpoczynamy je w 13. tygodniu obserwacji.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C

Podstawowym standardem terapeutycznym jest leczenie skojarzone interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną. W uzasadnionych przypadkach, np. przy przeciwwskazaniach możliwe jest stosowanie innych interferonów w monoterapii lub w połączeniu z rybawiryną.

Leczenie prowadzimy przez 24 tygodnie u zakażonych genotypem 2 lub 3 oraz u zakażonych genotypem 1 HCV z niskim wyjściowym stężeniem HCV (poniżej 600.000 IU/mL) uzyskujących szybką odpowiedź wirusologiczną. Chorych z cEVR leczymy przez 48 tygodni. W przypadku polskich standardów, chorych z pEVR powinno się leczyć przez 72 tygodnie, aczkolwiek jest to wskazanie ekspertów, którego jak dotychczas nie uwzględniono w programach terapeutycznych NFZ [6].

Marskość wątroby etiologii HCV

Zaleca się kwalifikowanie do terapii wyłącznie chorych w okresie wyrównania czynności wątroby. W tych przypadkach najczęściej prowadzenie leczenia skojarzonego jest utrudnione, stąd dominuje monoterapia jednym z interferonów. Czas leczenia nie został określony, może sięgać do kilku lat.

Prognozowanie skutków terapii, przerwanie leczenia

W praktyce klinicznej szczególnie trudną decyzją jest przerwanie leczenia u chorych nie rokujących uzyskania trwałej odpowiadzi wirusologicznej na leczenie. Dotyczy to pacjentów, u których nie uzyskujemy oczekiwanego wpływu leków na kinetykę wirerii, analizowaną w 12 i 24 tygodniu obserwacji. Są to chorzy, u których w 12 tygodniu nie obserwuje się obniżenia wirerii o dwa logarytmy lub ci, którzy odpowiedzieli częściowo (pEVR) ale nie wyeliminowali wirusa z surowicy krwi w 24 tygodniu leczenia. W tych przypadkach kontynuowanie terapii pozbawione jest szansy terapeutycznej. Każdy chory powinien być dokładnie informowany przed rozpoczęciem leczenia o takim ryzyku. Do tej grupy należą również pacjenci, u których terapia nie wywołuje żadnego wpływu na zachowanie wirerii. Problem w tym, że nie sposób ich wyselekcjonować wcześniej niż po 4 tygodniach leczenia; a praktycznie udaje się ich wykluczyć dopiero po następnym ośmiu.

Od opisanych zasad dopuszcza się wyjątki, do których należą na przykład osoby z zaburzeniami odporności lub z zaawansowanym procesem chorobowym, w których omówione zasady nie obowiązują.

Dylematy związane z zagwarantowaniem pierwszeństwa w dostępie do leczenia

Nie ma wątpliwości, że wśród chorych oczekujących na leczenie znajdują się osoby które powinny być do niego kwalifikowane w pierwszej kolejności.

W świetle omawianego konsensu opracowanego w połowie ubiegłym roku są to pacjenci z zaawansowanym procesem chorobowym, zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby lub z reaktywacją choroby po tym zabiegu, hemodializowani, zwłaszcza oczekujący na przeszczepienie nerki oraz współzakażeni HBV lub HIV. Szczególną grupą w tym przypadku są chorzy leczeni wcześniej nieskutecznie [7]. W rzeczywistości brakuje dla nich innych opcji terapeutycznych niż wcześniej opisane. Jeśli wymagają oni ponownej terapii, staramy się zmienić preparat interferonu upatrując w tym szansy chorego. Wykazano, że przypadki reterapii częściej kończą się sukcesem u chorych z nawrotem niż u pozostałych.

Uwagi końcowe

W obowiązujących zaleceniach odstępiono od rygorystycznego wymogu kwalifikacji do leczenia wyłącznie chorych z zaawansowaną patologią wątroby. Wynika to z licznych prac wskazujących, iż skuteczność leczenia jest tym lepsza im szybciej chorzy są do niego kwalifikowani. Odrębnym problemem są objawy niepożądane, które nierzadko uniemożliwiają realizację założonego schematu terapeutycznego. Dotyczy to zwłaszcza zaburzeń psychicznych, jak i cytopenii, które mają szczególnie niekorzystne znaczenie w tym względzie. Wymagają one aktywnego równoległego leczenia w niezbędnych przypadkach. Należy się spodziewać, iż do rutynowej praktyki medycznej wejdzie niebawem monitorowanie stężenia rybawiryny.

Piśmiennictwo:

1. Marcelin P, Heathcote EJ, Craxi A: Which patients with genotype 1 chronic hepatitis C can benefit from prolonged treatment with the 'accordion' regimen? *J Hepatol*, 2007; 47(4): 580–87
2. Berg T, von Wagner M, Nasser S et al: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*, 2006; 130(4): 1086–97
3. Marcelin P, Jansen DM, Hadziyannis S et al: Differentiation of early virologic response (EVR) into RVR, complete EVR (cEVR) and partial EVR (pEVR) allows for a more precise prediction of SVR in HCV genotype 1 patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin (COPEGUS). 58th Annual Meeting of the AASLD, Boston, 2007
4. Pawłowska M, Halota W: Wysokość wyjściowej wirerii HCV a efektywność terapii. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2007; 7: 29–31
5. Yu JW, Wang GQ, Sun LJ et al: Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007; 22: 832–36
6. Polska Grupa Ekspertów HCV: Konsensus leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C. Zakopane, 2007
7. Sherman M, Yoshida EM, Desheenes M et al: Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. *Gut*, 2006; 55(11): 1631–38

