

# Zwalczanie cytopenii podczas leczenia przeciwwirusowego zakażenia HCV

## Managing cytopenia associated with anti-HCV therapy

Dorota Koziulewicz, Dorota Dybowska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Summary:** The recommended therapy for chronic hepatitis C is the combination of pegylated interferon alpha and ribavirin. The optimal drug doses have a direct influence on achieving a sustain virologic response (SVR). This therapy is associated with several adverse events, such as hematological side effects. The most frequent adverse effect is anemia, followed neutro- and thrombocytopenia. Using hematological growth factors allows the administration of a full course of the antiviral drugs and thereby achievement of a higher rate of SVR.

**Słowa kluczowe:** neutropenia • trombocytopenia • niedokrwistość • zakażenie HCV • pegylowany interferon • rybawiryna

**Key words:** neutropenia • thrombocytopenia • anemia • HCV infection • pegylated interferon • ribavirin

**Adres do korespondencji:** Dorota Koziulewicz, ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: d.koziulewicz@wsoz.pl

### Wstęp

Aktualnym rekomendowanym leczeniem przewlekłego zapalenia wątroby typu C (pzw C) jest skojarzona terapia interferonem pegylowanym  $\alpha 2a$  lub  $2b$  i rybawiryną. Wyniki randomizowanych badań wskazują, że około 50–60% pacjentów osiąga trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) [1,2]. Ponad 75% leczonych doświadcza co najmniej jednego działania niepożądanego. Najczęściej są to: objawy rzekomogrypowe, zaburzenia neuropsychiatryczne oraz zmiany hematologiczne, takie jak niedokrwistość, neutropenia i/lub małopłytkowość [1,2]. Objawy te skutkują przerwaniem leczenia u 4–19% albo zmniejszeniem dawki interferonu lub rybawiryiny u 19–38% pacjentów. Takie postępowanie prowadzi do znamiennego obniżenia SVR [1]. Szczególne znaczenie dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej ma utrzymanie pełnej dawki leków w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia. Udowodniono bowiem, że przyjęcie mniej niż 60% zalecanej dawki rybawiryiny i interferonu w tym okresie, a w ciągu całej terapii 80% powoduje znaczące obniżenie SVR [3].

### Zaburzenia hematologiczne występujące w przebiegu terapii pzw C

#### Niedokrwistość

Wiele czynników wpływa na obniżenie poziomu hemoglobiny w przebiegu terapii. Udowodniono, że interferon wykazuje

działanie mielosupresyjne poprzez hamowanie erytropoezy w szpiku kostnym [4,5]. Hemoliza wywołana stosowaniem rybawiryiny jest obserwowana u 15% pacjentów [1,2]. Lek ten osiąga ponad 60-krotnie większe stężenie w krwinkach czerwonych niż w surowicy krwi w wyniku nieodwracalnej wewnątrzkomórkowej fosforylacji do trójfosforanu rybawiryiny. Ze względu na konkurencyjne wykorzystanie enzymów fosforylujących przez rybawirynę dochodzi do zmniejszenia poziomu trójfosforanu adenozy (ATP) w komórce. Skutkuje to upośledzeniem mechanizmów antyoksydacyjnych, uszkodzeniem błony komórkowej i przedwczesnym usunięciem erytrocytów przez układ siateczkowo-śródbłonkowy [4]. Czynnikiem ryzyka pojawienia się indukowanej rybawiryną niedokrwistości są wysokie dawki interferonu, liczba płytek krwi poniżej  $110 \times 10^3 / \text{mm}^3$ , obniżony klirens kreatyniny ( $< 2,37 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ), wiek powyżej 50 lat, płeć żeńska, marskość wątroby i zakażenie HIV. Analiza wyników 17 badań klinicznych pokazuje znamienne wzrost ryzyka wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących rybawirynę w dawce powyżej 1 g/dobę [6,7].

Standardowe postępowanie w przypadku anemii w przebiegu skojarzonej terapii polega na redukcji dawki rybawiryiny przy poziomie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, a u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, przy obniżeniu o co najmniej 2 g/dl w trakcie kolejnych 4 tygodni leczenia. U wszystkich pacjentów zaleca się odstawienie rybawiry-

ryny, gdy poziom hemoglobiny obniży się poniżej 8,5 g/dl [8]. Redukcja dawki rybawiryny ma ujemny wpływ na osiągnięcie SVR, stąd należy dążyć do utrzymania jej wyjściowej wartości. Możliwość tą daje stosowanie erytropoetyny (EPO). Używanie jej jest niezależnym czynnikiem uzyskania SVR [9]. Wydaje się konieczne ustalenie rekomendacji do podawania tego leku. Prawdopodobnie będą one zależne bardziej od wskazań klinicznych (zmęczenie, ból w klatce piersiowej) i kinetyki spadku poziomu hemoglobiny, niż od jej wartości bezwzględnej. Stosując erytropoetynę dążymy do utrzymania poziomu hemoglobiny >11,5 g/dl co gwarantuje akceptowaną przez pacjenta jakość życia [10]. Dawka zależy od rodzaju używanej EPO: 10 000-30 000 jednostek na tydzień dla epoetyny beta (Neo-Recormon), 40 000 jednostek na tydzień dla epoetyny alfa (Eprex) lub 150–300 µg na tydzień dla darbepoetyny (Aranesp). Pacjenci z wyżej wymienionymi czynnikami ryzyka rozwoju niedokrwistości wydają się być kandydatami do tej terapii szczególnie wówczas, gdy poziom hemoglobiny ulega obniżeniu o więcej niż 0,4 g/dl na tydzień [10]. Takie postępowanie pozwala na utrzymanie efektywnej dawki rybawiryny i uniknięcie działań niepożądanych. Gdy poziom hemoglobiny osiągnie 12 g/dl u kobiet i 13 g/dl u mężczyzn wówczas leczenie erytropoetyną należy zakończyć. Przed zastosowaniem EPO powinny być wykluczone inne przyczyny niedokrwistości.

Stosowanie erytropoetyny nie jest pozbawione działań ubocznych. Odnotowano przypadki nadciśnienia tętniczego, bólów głowy, miejscowych reakcji, objawów rzekomogrypowych, zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej. Podawanie epoetyny alfa wiąże się z możliwością rozwoju izolowanej aplazji linii erytropoetycznej (pure red cell aplasia), którą obserwowano zarówno u pacjentów dializowanych, jak i leczonych z powodu pzw C [11,12]. Opisano przypadek pacjenta poddanego po raz trzeci leczeniu antywirusowemu, a po raz drugi epoetyną alfa, u którego doszło do rozwoju wyżej wymienionego powikłania hematologicznego. U chorego tego stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko erytropoetynie [13].

## Neutropenia

W badaniach rejestracyjnych pegylowanego interferonu alfa 2b w dawce 1,5 µg/kg/tydzień i rybawiryny konieczność redukcji dawki z powodu neutropenii wynosiła 18%. Jednocześnie mniej niż 1% pacjentów miał przerwany terapię z tego powodu [1]. W analogicznym badaniu z użyciem pegylowanego interferonu alfa2a w dawce 180 µg/tydzień i rybawiryny konieczność modyfikacji dawki z powodu neutropenii wynosiła 17%, a tylko 4 pacjentów (<0,5%) przedwcześnie zakończyło terapię [2]. Aktualne standardy postępowania nakazują redukcję dawek pegylowanych interferonów jeżeli liczba granulocytów obojętnochłonnych ulegnie obniżeniu poniżej 750/mm<sup>3</sup>. Redukcja dawki interferonu jest jedynym zatwierdzonym sposobem postępowania

w przypadku neutropenii chociaż istnieją pojedyncze doniesienia o zastosowaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytarnych (G-CSF). Jednym z powodów podawania G-CSF mogłoby być zapobieganie występowaniu ciężkich zakażeń bakteryjnych związanych z wyindukowaną przez interferon neutropenią. Najnowsze badania wskazują jednak na niskie ryzyko ich rozwoju (obserwowano u 0,7% pacjentów) [14]. Dotychczas nie ustalono optymalnej dawki ani okresu stosowania G-CSF. W doniesieniach pojawia się propozycja podawania tego czynnika wzrostu gdy liczba neutrofilów wynosi poniżej 500 lub 750/mm<sup>3</sup>, a dawka uzależniona jest od preparatu i tak dla filgrastimu (Neupogen) wynosi 300 lub 480 µg/tydzień, lenograstimu (Granocyte 34) 30 lub 48 MU/tydzień [15,16]. Zalecane jest podawanie G-CSF w odstępie dwóch dni od iniekcji interferonu. Zmniejsza to ryzyko występowania działań ubocznych G-CSF (objawy rzekomogrypowe, bóle kostne) [17]. Nie ma doniesień na temat zastosowania pegfilgrastimu (Neulasta) w tej grupie chorych.

## Małopłytkowość

Zarówno neutropenia jak i trombocytopenia jest związana z mielosupresyjnym działaniem interferonu. Inną przyczyną może być względny niedobór trombopoetyny. Często dochodzi do obniżenia poziomu płytek o 10 do 50% w stosunku do wartości wyjściowych. Zazwyczaj nie ma to jednak znaczenia klinicznego [14]. Fried i wsp. donoszą, że około 4–6% pacjentów otrzymujących pegylowany interferon alfa2a i rybawirynę wymagało redukcji dawek z powodu trombocytopenii. W grupie chorych leczonych pegylowanym interferonem alfa2b i rybawiryną lub rekombinowanym interferonem i rybawiryną odsetek ten wynosił odpowiednio 3 i 1% [14]. Gdy liczba płytek krwi wynosi poniżej 50000/µl rekomendowana jest redukcja dawki interferonu, a przerwanie leczenia w przypadku obniżenia jej poniżej 25000/µl [14].

Interleukina-11 (Oprelvekin) jest dopuszczona do stosowania w trombocytopeniach w przebiegu chemioterapii [18]. Istnieje pojedyncze doniesienie o jej skuteczności u pacjenta z pzw C [19]. Działania uboczne tego leku (retencja płynów i związana z nią niedokrwistość, obrzęki, przedśionkowe zaburzenia rytmu) wymagają ostrożnego kwalifikowania do jego zastosowania tym bardziej, że przypadki ciężkiej małopłytkowości nie są częste i zazwyczaj nie ma potrzeby jej farmakologicznej korekcji.

## Podsumowanie

Mimo braku jednoznacznych wskazań do stosowania czynników wzrostu należy ich użycie rozważać indywidualnie. Badania sugerują bowiem, że utrzymanie optymalnych dawek rybawiryny i interferonu dzięki ich podawaniu powoduje uzyskania SVR w podobnym odsetku jak u pacjentów dobrze tolerujących leczenie i nie wymagających jego modyfikacji.

## Piśmiennictwo:

1. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC i wsp: Peginterferon alfa 2b plus ribavirin compared with interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet*, 2001; 358: 958–65
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR i wsp: Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2002; 347: 975–82
3. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR i wsp: Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patient completing peginterferon alfa 2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007; 5: 124–29
4. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F i wsp: Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology*, 2000; 31(4): 997–1004



5. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homonik-Kraml M i wsp: Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha. *Gastroenterology*, 2002; 123: 141–51
6. Chang Ch, Chen KY, Lai MY, Chan KA: Meta-analysis: ribavirin-induced hemolytic anaemia in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002; 16(9): 1623–32
7. Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L i wsp: Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*, 2004; 11(3): 243–50
8. Charakterystyka produktu leczniczego Pegasys, 2007
9. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA: Predictors of response of US veterans to the treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology*, 2007; 46: 37–47
10. Lebray P, Nalpas B, Vallet-Pichard H i wsp: The impact of haematopoietic growth factors on management and efficacy of antiviral treatment in patient with hepatitis C virus. *Antiviral Ther*, 2005; 10: 769–76
11. Locatelli F, Del Vecchio L: Pure red cell aplasia secondary to treatment with erythropoietin. *Artif Organs*, 2003; 27(9): 775–58
12. Casadevall N, Nataf J, Viron B i wsp: Pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*, 2002; 346(7): 469–75
13. Stravitz RT, Chung H, Sterling RK i wsp: Antibody-mediated pure red cell aplasia due to epoetin alfa during antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100: 1415–19
14. Aspinall RJ, Pockros PJ: The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004; 20(9): 917–29
15. Collantes RS, Younossi ZM: The use of growth factors to manage the hematologic side effects of PEG-interferon alfa and ribavirin. *J Clin Gastroenterol*, 2005; 39: 9–13
16. Dar Santos AE, Partovi N, Ford JA, Yoshido EM: Use of hematopoietic growth factors as adjuvant therapy for anemia and neutropenia in treatment of hepatitis C. *Ann Pharmacother*, 2007; 41: 268–75
17. Koirala J, Gandotra S, Rao S i wsp: Granulocyte colony-stimulating factor dosing in pegylated interferon alpha-induced neutropenia and its impact on outcome of anti-HCV therapy. *J Viral Hepat*, 2007; 14(11): 782–87
18. Isaacs C, Robert NJ, Bailey FA i wsp: Randomized placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensive cyclophosphamide and doxorubicin. *J Clin Oncol*, 1997; 15: 3368–77
19. Artz AS, Ershler WB, Rustgi V: Interleukin-11 for thrombocytopenia associated with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*, 2001; 33: 425–26