

# Skuteczność pegylowanych interferonów w leczeniu pzw C

## Efficacy of pegylated interferons in treatment of chronic hepatitis C

Małgorzata Pawłowska

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz, Polska

**Summary:** Combined therapy with pegylated interferon and ribavirin represents the standard of care for the treatment of chronic hepatitis C according to current guidelines. There are two licenced products of pegylated interferon: peginterferon alpha-2a – Pegasys and peginterferon alpha-2b – PegIntron. This article present a review of published of head-to-head randomized and real-life trials to asses the efficacy and safety of the two treatments. The results of recent published studiess suggest that peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alpha-2b.

**Słowa kluczowe:** przewlekłe zapalenie wątroby typu C • pegylowane interferony • skuteczność leczenia

**Key words:** chronic hepatitis C • pegylated interferons • treatment efficacy

**Adres do korespondencji:** Małgorzata Pawłowska, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: kikchzak@cm.umk.pl

Standardem leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu C jest nadal terapia skojarzona pegylowanym interferonem i rybawiryną. Na rynku dostępne są dwa preparaty pegylowanego interferonu alfa: pegylowany interferon alfa-2a (Pegasys) i pegylowany interferon alfa-2b (PegIntron). Różnice w konformacji białka oraz połączeniu z glikolem polietylenowym determinują odmienne cechy farmakokinetyczne wymienionych preparatów. Celem badań farmakokinetyki i farmakodynamiki pegylowanych interferonów podczas leczenia chorych na pzw C była ocena wpływu tych cech na biologiczną aktywność stosowanych preparatów a tym samym skuteczność prowadzonych terapii.

Silva i wsp. przeprowadzili badanie porównujące farmakokinetykę, farmakodynamikę oraz działanie przeciwwirusowe pegylowanego interferonu alfa-2a i alfa-2b podawanego przez 8 tygodni (pierwsze 4 tygodnie w monoterapii, kolejne 4 tygodnie w skojarzeniu z rybawiryną) u 36 chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C (pzw C), zakażonych genotypem 1 HCV. Wykazali oni silniejszą stymulację genów odpowiedzi na interferon u chorych leczonych pegylowanym interferonem alfa-2b w porównaniu z pacjentami otrzymującymi pegylowany interferon alfa-2a. Było to skorelowane z wyższym odsetkiem chorych uzyskujących obniżenie wirēmii HCV o  $>2$  logarytmy w 8-mym tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowych (odpowiednio 72% vs 44% u leczonych PegIFN alfa-2b vs. PegIFN alfa-2a), pomimo 16-krotnie wyższej ekspozycji na interferon w su-

wicy chorych otrzymujących PegIFN alfa-2a [1]. Podobne wyniki potwierdzające wyższą ekspozycję na interferon w surowicy u leczonych PegIFN alfa-2a opisał Di Bisceglie w badaniach przeprowadzonych wśród 380 chorych na pzw C zakażonych genotypem 1 HCV, z wysoką wirēmia wyjściową („trudnych do leczenia”). Nie obserwowali oni jednak różnic w indukcji wczesnej odpowiedzi wirusologicznej w zależności od zastosowanego preparatu interferonu. Obniżenie wirēmii HCV o  $>2$ log w 12-tym tygodniu terapii w stosunku do wartości wyjściowych dotyczyło 66% leczonych PegIFN alfa-2a i 63% leczonych PegIFN alfa-2b. U znacznej części (58–68%) pacjentów otrzymujących PegIFN alfa-2b stężenie interferonu w surowicy było niewykrywalne, u chorych tych również częściej przerywano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych [2].

Bruno i wsp. analizowali farmakodynamikę pegylowanych interferonów w oparciu o oznaczenia aktywności syntetazy 2'5' oligoadenylowej, stężenia neopteryny i beta-2 mikroglobuliny. Na podstawie badań przeprowadzonych u 22 pacjentów nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic pomiędzy aktywnością biologiczną Peg IFN alfa-2a i alfa-2b [3].

W piśmiennictwie istnieje wiele publikacji analizujących skuteczność leczenia pzw C z zastosowaniem zarówno jednego jak i drugiego preparatu pegylowanego interferonu. Zdecydowanie niższa liczba doniesień przedstawia analizę porównawczą obydwu stosowanych interferonów pegylowanych.

Pierwszym prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem oceniającym skuteczność oraz tolerancję leczenia pzw C pegylovanym interferonem alfa-2b vs. alfa-2a z rybawiryną było badanie IDEAL. Objęło ono 3070 pacjentów ze 118 ośrodków randomizowanych do 3 grup: leczonych PegIFN alfa-2b w dawce standardowej (1,5 mcg/kg/tydzień), PegIFN alfa-2b w dawce 1 mcg/kg/tydzień oraz PegIFN alfa-2a w dawce 180 mcg/tydzień. Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskało 39,8% pacjentów z grupy I, 38% leczonych z grupy II i 40,9% chorych z grupy III. Częstość nawrotów wynosiła odpowiednio 23,5%, 20,0% i 31,5%. Skuteczność leczenia jak też częstość nawrotów nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy poszczególnymi grupami [4]. W wielu komentarzach wskazuje się na pewne ograniczenia tego badania takie jak populacja amerykańska z wysokim odsetkiem pacjentów otyłych, 20% pacjentów rasy czarnej, różnice w dawkowaniu i redukcji dawek rybawiryny w przypadkach działań niepożądanych oraz brak „zasłepienia” rodzaju stosowanego interferonu [5,6]. W odpowiedzi na IDEAL opublikowano kolejne studia porównujące pegylowany interferon alfa-2a i alfa-2b. W większości tych badań zarówno randomizowanych jak i kohortowych zaznacza się przewagę pegylovanego interferonu alfa-2a.

W badaniu opublikowanym przez Ascione i wsp. 320 wcześniej nie leczonych chorych na pzw C randomizowano do grup A i B otrzymujących PegIFN alfa-2a +RBV (grupa A) lub PegIFN alfa-2b+RBV (grupa B) przez 24 do 48 tygodni w zależności od genotypu HCV. Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskało 68,8% leczonych z grupy A oraz 54,4% chorych z grupy B ( $p<0,08$ ). Wyższy odsetek SVR dotyczył zarówno pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV (54,8% vs.39,8% dla grup A i B) jak też zakażonych genotypem 2,3 HCV (odpowiednio 88% vs.74,6%), pacjentów bez marskości wątroby (75,6% vs.55,6%) oraz z wiramią wyjściową  $>500$  IU/mL (69% vs.46,2%). Z wyjątkiem analiz zależności od genotypu HCV, różnice w uzyskaniu SVR pomiędzy grupami A i B były statystycznie znamienne [7].

Kolejnym studium potwierdzającym wyższą skuteczność pegylovanego interferonu alfa-2a jest kohortowe badanie PRACTICE. Obejmuje ono retrospektywną ocenę odpowiedzi na rutynowe leczenie pegylovanym interferonem alfa-2a vs. alfa-2b 3470 chorych na pzw C w latach 2000–2007 w 23 ośrodkach niemieckich. Jak wynika z przeprowadzonej analizy danych wyższą skuteczność leczenia mierzoną uzyskaniem SVR obserwowano u leczonych pegylovanym interferonem alfa-2a i rybawiryną (59,3% vs.53%) ( $p<0,008$ ) [8].

Randomizowanym badaniem oceniającym zarówno skuteczność jak i bezpieczeństwo leczenia chorych na pzw C preparatami pegylovanego interferonu z rybawiryną jest praca pochodząca z ośrodków we Włoszech. Porównano w niej 212 pacjentów leczonych pegylovanym interferonem alfa-2a i 219, u których stosowano pegylowany interferon alfa-2b. Podobnie jak w poprzednio cytowanych badaniach wyższe odsetki SVR uzyskiwali pacjenci leczeni terapią skojarzoną z zastosowaniem pegylovanego interferonu alfa-2a i rybawiryny (66%) w porównaniu do leczonych pegylovanym interferonem alfa-2b i rybawiryną (54%). Istotne statystycznie różnice dotyczyły zarówno całych grup jak też odrębnych analiz dla zakażonych genotypem 1 i 4 (SVR odpowiednio

48% vs.32%,  $p<0,04$ ) oraz genotypem 2 HCV (SVR 96% vs.82%,  $p<0,01$ ) Analiza bezpieczeństwa terapii potwierdziła pogląd, że obydwie preparaty pegylovanego interferonu są bezpieczne i dobrze tolerowane [9].

Wyższe odsetki SVR po zastosowaniu pegylovanego interferonu alfa-2a wykazano także w prospektywnym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym porównującym pegylowany interferon w leczeniu pzw C u 182 zakażonych HIV. Wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR) uzyskało 80% leczonych PegIFN alfa-2a i 70% leczonych PegIFN alfa-2b, trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) odpowiednio 46% i 42%. Była ona wyższa dla PegIFN alfa-2a niezależnie od genotypu zakażającego HCV. U 10% chorych działania niepożądane terapii były powodem wcześniejszego ukończenia leczenia. Działania niepożądane wystąpiły u 13% leczonych PegIFN alfa-2a w porównaniu do 8% u leczonych PegIFN alfa-2b [10].

Analizowano również skuteczność obydwu interferonów w reterapii pzw C u 143 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pierwszorazowe leczenie interferonem niepegylovanym i rybawiryną. W reterapii otrzymali oni pegylowany interferon alfa-2a (grupa A,  $n=71$ ) lub alfa-2b (grupa B,  $n=72$ ) z rybawiryną w dawce 15 mg/kg/dobę. Z powodu działań niepożądanych leczenia nie ukończyło 10 pacjentów z grupy A oraz 8 z grupy B. W momencie ukończenia leczenia nie wykrywano wirerii HCV u 23,9% chorych z grupy A oraz 26,4% chorych z grupy B, 6 miesięcy po jego ukończeniu odpowiednio u 19,7% i 18%. Skuteczność PegIFN alfa 2a i PegIFN alfa-2b była porównywalna [11].

Craxi i wsp. oceniając retrospektywnie czynniki predykcyjne uzyskania SVR u 7445 leczonych pierwszorazowo chorych na pzw C zakażonych genotypem 1 HCV podkreśla, że wpływ na uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej ma obok wysokości wyjściowej wirerii HCV, cech marskości wątroby i chorób współistniejących także typ zastosowanego interferonu. W przeprowadzonych przez niego badaniach SVR uzyskało 36% chorych leczonych PegIFN alfa-2a w porównaniu do 29% otrzymujących PegIFN alfa-2b [12]. Bacus i wsp. na podstawie retrospektywnej oceny leczenia 5944 chorych na pzw C leczonych pegylovanym interferonem i rybawiryną wskazują, że czynnikami sprzyjającymi uzyskaniu SVR u zakażonych genotypem 1 HCV były: niskie stężenie wirerii HCV i podwyższona aktywność AlAT przed leczeniem oraz otrzymywanie pegylovanego interferonu alfa-2a. Wśród zakażonych genotypem 3 HCV otrzymywanie pegylovanego interferonu alfa-2a było jedynym czynnikiem wpływającym pozytywnie na skuteczność leczenia [13]. Metaanaliza 8 randomizowanych badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność obydwu pegylovanych interferonów wskazała, że wyższy odsetek SVR uzyskali pacjenci leczeni pegylovanym interferonem alfa-2a [14].

Reasumując, ostatnio publikowane wyniki randomizowanych i kohortowych badań porównujących bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność pegylovanego interferonu alfa-2a i alfa-2b w terapii skojarzonej z rybawiryną przewlekłych zapaleń wątroby typu C wskazują na wyższą skuteczność pegylovanego interferonu alfa-2a oraz zbliżony profil bezpieczeństwa obu analizowanych preparatów.



1. Silva M, Poo J, Wagner F i wsp.: A randomized trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alpha-2b and peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). *J Hepatol*, 2006; 45: 204-13
2. Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM i wsp.: Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2007; 14: 721-29
3. Bruno R, Sacchi P Scagnolari C i wsp.: Pharmacodynamics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007; 26: 369-76
4. McHutchinson JG, Lawitz EJ, Shiffmann ML i wsp.: Peginterferon alpha-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *N Engl J Med*, 2009; 361: 580-93
5. Craxi A: PEG IFN alfa-2a vs. alfa-2b: And the winner is? *J Hepatol*, 2010; 52: 133-35
6. Rumi MG: Pegylated interferon alfa2b versus pegylated interferon alfa2a for chronic hepatitis C: The unreached goal of superiority. *J Hepatol*, 2009; 51: 1097-99
7. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT i wsp.: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 2010; 138: 116-22
8. Witthoef T, Hueppe D, John C et al: Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a or -2b plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Germany: The PRACTICE Study. *J Hepatol*, 2008; 48(Suppl.2): S315
9. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM i wsp.: Randomized study of peginterferon-alpha-2° plus ribavirin vs. peginterferon-alpha-2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2010; 138: 108-15
10. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J i wsp.: Randomized trial Comparing Pegylated Interferon alfa-2b versus Pegylated Interferon alfa-2a, both plus Ribavirin, to treat Chronic hepatitis C in human Immunodeficiency Virus Patients. *Hepatology*, 2009; 49: 22-31
11. Scotto G, Fazio V, Fomabaio C i wsp.: Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interferon Cytokin Res*, 2008; 28(10): 623-29
12. Craxi A, Piccino F, Alberti A i wsp.: Predictors of SVR in naïve HCV G1 patients in real life practice: the PROBE. *J Hepatol*, 2008; 48(Suppl.2): S291
13. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR i wsp.: Predictors of response of U.S. Veterans to Treatment for the Hepatitis C Virus. *Hepatology*, 2007; 46: 37-47
14. Awad T, Thorlund K, Hauser G i wsp.: Peginterferon Ralpha-2a May achieve higher sustained virological response than peginterferon Ralpha-2b in chronic hepatitis C. A Cochrane systematic review of randomized trials. *Hepatology*, 2009; 50(4)(Suppl.A): 858