

Pegylowany interferon alfa-2b w leczeniu pzw C u dzieci

Pegylated interferon alpha-2b in treatment of chronic hepatitis C in children

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. In Poland, children with chronic hepatitis C are treated with non-pegylated interferon and ribavirin. In this article the pros and cons of pegylated interferon treatment in children were present.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu C • dzieci • leczenie • pegylowany interferon alfa-2b

Key words: chronic hepatitis C • children • pegylated interferon alpha-2b • treatment

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

Częstość zakażeń HCV u dzieci waha się od 0,2% do 14,5% i jest zróżnicowana geograficznie. W Polsce szacowana jest na 2–4%, przy czym liczba rejestrowanych nowych przypadków zakażeń HCV u dzieci w ostatnich latach stanowi 10–15% wszystkich rejestrowanych przypadków tej choroby [1,2]. Główną drogą transmisji tych zakażeń są w naszym kraju zakażenia szpitalne. W grupie wiekowej 15–19 lat zwraca się uwagę na możliwość transmisji tego zakażenia przez przyjmowanie środków odurzających drogą dożylną. Wysokie liczby zakażeń rejestrowanych wśród nastolatków stwarzają ryzyko transmisji wertykalnej tego zakażenia, aczkolwiek wydaje się, że obecnie ta droga ma w Polsce niewielkie znaczenie [3].

Do niedawna uważano, że przebieg zakażenia HCV w wieku dziecięcym jest bezobjawowy, aktywność biochemiczna choroby niska a zmiany histopatologiczne w wątrobie mało zaawansowane. Te argumenty wielokrotnie przesądzały o dyskwalifikacji dzieci z leczenia przeciwwirusowego. Znajomość historii naturalnej zakażenia HCV w kontekście jego niekorzystnych następstw klinicznych w postaci marskości wątroby i raka wątrobowo komórkowego przemawia za leczeniem przewlekłych zapaleń wątroby typu C (pzw C) u dzieci, tym bardziej, że terapia w tej grupie wiekowej jest skuteczna i dobrze tolerowana. Wykazano, że skuteczność terapii niepegylowanym interferonem i rybawiryną pzw C u dzieci kształtuje się, a niejednokrotnie przewyższa odsetki uzyskania trwałej odpowiedzi u dorosłych leczonych pegylowanym interferonem i rybawiryną. Biorąc pod uwagę, że zastosowanie pegylowanego interferonu w skojarzeniu z rybawiryną istotnie zwiększyło skuteczność leczenia pzw C u dorosłych, należałoby spodziewać się podobnego zjawiska u dzieci [4].

Potwierdzają to wyniki badań bezpieczeństwa i skuteczności leczenia pzw C u dzieci. Terapia pegylowanym interferonem i rybawiryną dzieci chorych na pzw C, zakażonych genotypem 1,4 HCV, leczonych pierwszorazowo charakteryzowała się skutecznością zbliżoną do uzyskiwanej w leczeniu dorosłych zakażonych genotypem 2,3 HCV. Wyższa skuteczność terapii skojarzonej interferonem i rybawiryną w leczeniu pzw C u dzieci wynika z wczesnej fazy choroby, relatywnie wysokich dawek interferonu i rybawiryny, mniejszej niż u dorosłych liczby chorób współistniejących oraz niedojrzałości układu immunologicznego i tym samym większej jego podatności na immunomodulacyjne działanie leków. Co więcej długofalowe badania własne potwierdzają trwałość odpowiedzi wirusologicznej na leczenie. W 1–11-letniej obserwacji 107 dzieci, które uzyskały SVR, tylko u jednego dziecka po 2 latach od uzyskania SVR wykryto obecność HCV RNA w surowicy krwi [5].

O zasadności leczenia przesądzały także wyniki badań opublikowanych przez Castellino i wsp., w których wykazali oni obecność marskości wątroby u 13,6% spośród 60 dzieci z chorobą nowotworową zakażonych HCV, obserwowanych średnio przez okres 12 lat [6]. W innym badaniu obserwacyjnym 77 dzieci z chorobą nowotworową zakażonych HCV marskość wątroby wykryto u 5% w okresie do 21 lat obserwacji [7]. Leczenie przeciwwirusowe jest u dzieci profilaktyką niekorzystnych następstw klinicznych w postaci marskości wątroby i HCC.

Interferony pegylowane alfa-2a i alfa-2b w połączeniu z rybawiryną stosowano w leczeniu pzw C u dzieci w Polsce w latach



2004–2005. Terapia charakteryzowała się wysoką skutecznością i była dobrze tolerowana. Nie obserwowano innych niż podczas podawania interferonu niepegylowanego działań niepożądanych (AE – adverse events), ich większego nasilenia ani częstszego przerywania terapii wskutek AE. Względy formalne – brak rejestracji pegylowanych interferonów dla populacji poniżej 18. roku życia zadecydowały o wycofaniu tych leków ze stosowania u dzieci. Do dziś w Polsce obowiązuje w tej grupie terapia skojarzona interferonem niepegylowanym i rybawiryną.

W grudniu 2008 roku FDA zarejestrowało pegylowany interferon alfa-2b w kombinacji z rybawiryną do leczenia pierwszorazowego dzieci chorych na pzw C. W listopadzie 2009 lek ten zarejestrowano także w Unii Europejskiej. W Polsce znajduje się on w propozycji programów terapeutycznych na bieżący rok, natomiast nadal obowiązującą terapią dla dzieci jest interferon niepegylowany – preparat o niższej skuteczności, wymagający podawania 3 zastrzyków tygodniowo przez okres 1 roku.

Podstawą do rejestracji pegylowanego interferonu alfa-2b do leczenia pzw C u dzieci były wyniki międzynarodowego, wieloośrodkowego, otwartego badania rejestracyjnego fazy IIIB, oznaczonego symbolem PO2538, Głównym celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji leczenia peginterferonem alfa-2b w dawce 60 mcg/m² podawanym raz w tygodniu z rybawiryną w dawce 15 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych u dzieci z pzw C. Celem drugorzędowym była ocena farmakokinetyki i opracowanie modeli farmakokinetycznych po wielokrotnym podaniu pegylowanego interferonu alfa-2b. Do badania farmakokinetyki wybrano 21 pacjentów, u których dodatkowo pobierano krew w pierwszym, czwartym i ósmym tygodniu leczenia. Wśród pozostałych 86 dzieci zabezpieczono próbki krwi do oceny profilu farmakokinetycznego.

Dawka PegIntronu 60 mcg/kg/tydzień zastosowana u dzieci w opisywanym badaniu została ustalona jako równoważna dawce 1,5 mcg/kg/tydzień u dorosłych po ekstrapolacji na modelu matematycznym. Głównym celem badań farmakokinetycznych była ocena ekspozycji na pegylowany interferon w grupie dzieci leczonych dawką 60 mcg/m². Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że ekspozycja na PegIFN była u tych dzieci o 58% większa niż u dorosłych leczonych dawką 1,5 mcg/kg/tydzień.

Do badania zakwalifikowano 107 dzieci w wieku 3–17 lat. W zależności od wieku podzielono je na dwie grupy. 67 dzieci w wieku 3–11 lat utworzyło grupę I, 40 dzieci w wieku 12–17 lat grupę II. Dzieci, których masa ciała była niższa niż 47 kg otrzymywały rybawirynę w zawieszynie. Dotyczyło to 63/67 (94%) dzieci z grupy I. Główną drogą transmisji zakażenia HCV były zakażenia wertykalne, 67% dzieci było zakażonych genotypem 1 HCV, 28% genotypem 2 lub 3 HCV. W zależności od genotypu HCV dzieci leczono 24 lub 48 tygodni, a następnie obserwowano przez 24 tygodnie. Przed leczeniem, w 12, 24, 48 tygodniu leczenia oraz 24 tygodnie po jego zakończeniu oznaczano HCV RNA w surowicy krwi. Dzieci, które uzyskały pełną odpowiedź wirusologiczną – cEVR (complete early viral response – negatywna wirusologia HCV w 12-tym tygodniu leczenia) leczono przez 48 tygodni, a następnie obserwowano przez 24 tygodnie (faza follow-up).

Dzieci, które uzyskały częściową wczesną odpowiedź wirusologiczną – pEVR (obniżone stężenie HCV RNA o > niż 2 log w stosunku do wirerii wyjściowej) oceniano w 24 tygodniu leczenia. W przypadku negatywności wirerii w tygodniu 24-tym, kontynuowano terapię do 48 tygodni i obserwowano przez kolejne 24 tygodnie. Dzieci z wykrywalnym HCV RNA w tygodniu 24-tym leczono do 30-tego tygodnia, a następnie obserwowano przez 24 tygodnie. Dzieci, które nie uzyskały wczesnej odpowiedzi wirusologicznej – EVR leczono przez 18 tygodni, a następnie obserwowano przez kolejne 24 tygodnie.

Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR – sustained viral response) uzyskało 69/107 (64,5%) leczonych dzieci, w tym 61,2% dzieci w wieku 3–11 lat i 72,5% dzieci w wieku 12–17 lat. Wśród zakażonych genotypem 1 HCV lepiej odpowiadały dzieci z niższą wiracją wyjściową. Najwyższą skuteczność leczenia (82,8%) obserwowano u dzieci ze stężeniem HCV RNA przed leczeniem niższym niż 400 000 j.m./mL. Wpływ na skuteczność leczenia miała także postać farmaceutyczna rybawiryny. Wyższą trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskiwały dzieci leczone rybawiryną w kapsułkach w porównaniu z leczonymi zawiesziną (odpowiednio 68,2% vs 46%). Nawrót zakażenia obserwowano u 5 dziewcząt zakażonych genotypem 1 HCV z obecnością włóknienia w obrazie histopatologicznym wątroby.

Normalizacja aktywności biochemicznej choroby wystąpiła u 34/44 dzieci z podwyższoną aktywnością tego enzymu przed leczeniem i była ściśle związana z uzyskaniem SVR.

Jako czynniki korzystnej prognozy uzyskania SVR określono: genotyp HCV, wielkość wyjściowej wirerii HCV, postać farmaceutyczną rybawiryny, oraz negatywność wirerii HCV w 4-tym, a następnie w 12-tym tygodniu leczenia.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania leku był porównywalny do opisanego u dorosłych oraz do uzyskanego w badaniu rejestracyjnym dla interferonu niepegylowanego. Nie obserwowano nowych, innych niż wcześniej opisane działań niepożądanych. Do przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych doszło u jednego pacjenta z powodu trombocytopenii (liczba płytek krwi = $45 \times 10^9/L$), która wystąpiła w 42 tygodniu terapii. Pacjent ten pomimo wcześniejszego zakończenia leczenia uzyskał SVR.

Działania niepożądane występowały częściej w porównaniu z dorosłymi, były to: odczyn w miejscu podania, gorączka, brak łaknienia, bóle brzucha, wymioty, uczucie podenerwowania. Obserwowane objawy psychiatryczne były rzadsze, żaden z nich nie spełniał kryteriów poważnego działania niepożądanego. U 27 dzieci, częściej z grupy 12–17-latków, działania niepożądane były przyczyną modyfikacji leczenia. Najczęściej do modyfikacji terapii prowadziła niedokrwistość, neutropenia oraz obniżenie masy ciała.

U każdego dziecka przed leczeniem, w momencie ukończenia leczenia oraz 6 miesięcy po jego ukończeniu oceniano masę i wysokość ciała. Wyniki nanoszono na wzorcowe siatki centylowe i zmiany określano w percentylach. Średni spadek masy ciała podczas leczenia wynosił około 17 percentyli w grupie 3–11-latków i około 13 w grupie 12–17-latków. W okresie follow-up obserwowano kompensacyjny wzrost masy ciała odpowiednio o około 13 i 12 percentyli.

Zahamowanie wzrostu podczas leczenia szacowano na około 11 percentyli w grupie dzieci młodszych i 2,5 percentyla w grupie dzieci starszych. Wzrost 70% pacjentów podczas leczenia mieścił się poniżej trzeciego percentyla. W okresie follow-up u 34% dzieci z tej grupy obserwowano wzrost szybszy niż przeciętny (>97 percentyla), u 36% przyspieszenie wzrostu (pomiędzy 3–97 percentylem) a u 20% wzrost <3. percentyla. Średnie tempo wzrostu podczas leczenia wynosiło 2,47 cm/rok, natomiast podczas fazy follow-up

5,73 cm/rok. Podobnie jak w odniesieniu do masy ciała obserwowano kompensacyjne przyspieszenie wzrostu.

Wyniki tego rejestracyjnego badania potwierdziły wysoką skuteczność pegylowanego interferonu alfa-2b w leczeniu pzw C u dzieci, wyższą niż u dorosłych, niezależnie od genotypu HCV. Terapia pegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną była u dzieci bezpieczna i dobrze tolerowana.

Piśmiennictwo:

1. Pawłowska M, Halota W: Charakterystyka zakażeń HBV i HCV wśród dzieci. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2006; 6: 17–20
2. Laskus I, Rosińska M: Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2007 roku. *Przeł Epidemiol*, 2009; 63: 251–54
3. Pawłowska M, Halota W: Zakażenia wertykalne HBV i HCV. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2009; 9: 54–56
4. Pawłowska M: Kontrowersje wokół leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu B i C u dzieci. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2007; 7: 68–70
5. Sobolewska-Pilarczyk M: Ocena skuteczności leczenia pzw C u dzieci. Rozprawa doktorska. UMK, Bydgoszcz 2010
6. Castellino S, Lensing S, Riely C i wsp.: The epidemiology of hepatitis C infection survivors of childhood cancer. An update of the St Jude Children's Research Hospital hepatitis C seropositive cohort. *Blood*, 2004; 103: 2460–66
7. Cesaro S, Bortolotti F, Petris MG i wsp.: An Updated Follow-Up of Chronic Hepatitis C After Three Decades of Observation in Pediatric Patients Cured of Malignancy. *Pediatr Blood Cancer*, DOI 10.1002/pbc.22438

